

Neues zu Terbutalin

Zu Terbutalin-haltigen Arzneimitteln wurde 2022 ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren (nach Art. 107e der Richtlinie 2001/83/EG) durchgeführt (1). Basierend auf der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wurde beschlossen, dass die Produktinformation Terbutalin-haltiger Arzneimittel mit den Darreichungsformen Pulver zur Inhalation und Lösung für einen Vernebler dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen sind.

Angesichts der verfügbaren Daten, die in der wissenschaftlichen Literatur aus klinischen Studien und großen bevölkerungsbezogenen Beobachtungsstudien veröffentlicht wurden, und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus war der PRAC der Ansicht, dass eine übermäßige Anwendung von Terbutalin-haltigen Arzneimitteln zur Bedarfstherapie mit einer Verschlechterung des Asthmas und dem Risiko lebensbedrohlicher Asthma-Exazerbationen einhergeht. Darüber hinaus wurde berücksichtigt, dass die alleinige Versorgung von Asthmapatienten mit Terbutalin die zugrunde liegende entzündliche Erkrankung unbehandelt lässt und die Patienten einem Terbutalin-Übergebrauch mit seinen ungünstigen Folgen aussetzt.

Daher wurde empfohlen, in der Produktinformation auf die Risiken einer übermäßigen Anwendung von Terbutalin für Patienten und medizinisches Fachpersonal hinzuweisen und von einer Terbutalin-Monotherapie bei intermittierendem/leichtem Asthma abzuraten (Kasten 1).

Kasten 1: Änderung der Fachinformation Terbutalin-haltiger Arzneimittel (Pulver zur Inhalation und Lösung für einen Vernebler) am Beispiel von Aerodur Turbohaler®, Stand: Februar 2023

Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Änderungen fett gekennzeichnet)

Patienten, denen eine regelmäßige entzündungshemmende Therapie verschrieben wird, sollten darauf hingewiesen werden, ihre entzündungshemmenden Arzneimittel auch dann weiter einzunehmen, wenn die Symptome nachlassen und sie Aerodur Turbohaler® nicht benötigen.

Wenn ein zuvor wirksames Dosierungsschema nicht mehr die gleiche Linderung der Symptome bewirkt, sollte der Patient so schnell wie möglich ärztlichen Rat einholen, da dies ein Zeichen für eine Verschlechterung des Asthmas sein könnte und eine Neubewertung der Asthmatherapie **erfordert***.

Die übermäßige Anwendung von kurz wirksamen Beta-Agonisten kann das Fortschreiten der Grunderkrankung verschleiern und zu einer Verschlechterung der Asthmakontrolle beitragen, was zu einem erhöhten Risiko schwerer Asthma-Exazerbationen und Mortalität führt.

Patienten, die mehr als zweimal pro Woche zusätzliches Terbutalin „nach Bedarf“ einnehmen, sollten hinsichtlich einer angemessenen Behandlungsanpassung erneut untersucht werden, da bei diesen Patienten das Risiko einer Überdosierung von Terbutalin besteht.

*zuvor: wiederholte Inhalationen von Beta-2-Agonisten dann die eine Neubewertung der Asthmatherapie nicht verzögern dürfen

Dalhoff, K.

Literatur

1 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Umsetzung des einstimmigen Beschlusses der Koordinierungsgruppe EMA/CMDh/716098/2022 vom 15.09.2022 betreffend die Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff Terbutalin. Bonn; 21.02.2023. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Periodic-Safety-Update-Reports_PSURs/PSUR-Single-Assessment/Anlagen/s-z/Terbutalin-CMDh-Beschluss.html.

Die Gebrauchsinformation wurde entsprechend aktualisiert und ergänzt.

Andere SABA

Auch wenn die Änderung nur Terbutalin-haltige Arzneimittel betrifft, gelten die aufgelisteten Risiken auch für die restlichen kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Short-acting beta2-agonists, SABA) Fenoterol und Salbutamol.

Fazit für die Praxis

Die Risiken der Monotherapie des Asthmas mit kurzwirksamen Beta-Agonisten (SABA) beim Asthma sind seit den 1980er Jahren hinreichend bekannt (2). Damals wurde eine Assoziation der Verordnung von Fenoterol mit einer erhöhten Anzahl von Todesfällen bei schwerem Asthma beobachtet. Es handelt sich um einen Klasseneffekt, der sich vor allem bei zu häufiger Anwendung in Monotherapie zeigt. Die Patienten fühlen sich nach der Inhalation symptomatisch besser, da sie den schnellen Effekt des Inhalierens sofort bemerken, während die inhalativen Kortikosteroide (ICS), die im Gegensatz zu den Beta-Agonisten auf die zugrundeliegende Asthma-Entzündung wirken, keinen Soforteffekt aufweisen. Dies kann dazu führen, dass Patienten alle 1–2 Stunden mit SABA inhalieren, aber das einzig kausal wirksame ICS vergessen. Auch Ängste vor der topischen Kortisonanwendung spielen eine Rolle. Daraus resultieren dann Verschleierungseffekte mit unter Umständen deletären Folgen wie Asthma-Exazerbationen und proarrhythmische Nebenwirkungen, die insbesondere bei kardiovaskulärer Komorbidität und Hypokaliämien zu beachten sind. Die nachteiligen Effekte eines Übergebrauchs von SABA auch bei mildem Asthma wurde kürzlich in einer großen schwedischen Kohortenstudie bestätigt (3).

In Deutschland ist nur noch ein einziges Terbutalin-haltiges Arzneimittel verfügbar. In der aktuellen Auflage der NVL Asthma (4) ist die Monotherapie mit SABA nur noch als Option auf Stufe 1 (reine Bedarfstherapie) bei maximal zweimal wöchentlicher Anwendung gelistet; ansonsten wird auf dieser Stufe die Fixkombination aus Formoterol/ICS empfohlen, die eine ausreichende Versorgung mit der antientzündlichen Komponente gewährleistet. Deren Überlegenheit in der Bedarfstherapie hinsichtlich der Vermeidung von Asthma-Exazerbationen zeigte sich auch in einer aktuellen Cochrane-Metaanalyse (5). In der internationalen Asthma-Leitlinie GINA wird von einer Monotherapie mit SABA generell zugunsten der Fixkombination abgeraten (6). Hierdurch können die Risiken einer Monotherapie mit Beta-Agonisten beim Asthma am sichersten vermieden werden.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

- 2 Pearce N, Grainger J, Atkinson M, Crane J, Burgess C, Culling C et al. Case-control study of prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1977-81. *Thorax* 1990; 45(3):170-5. doi: 10.1136/thx.45.3.170.
- 3 Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* 2020; 55(4). doi: 10.1183/13993003.01872-2019.
- 4 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung. 4. Auflage; Version 1; 2020. doi: 10.6101/AZQ/000469. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/asthma>.
- 5 Crossingham I, Turner S, Ramakrishnan S, Fries A, Gowell M, Yasmin F 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(5): CD013518. doi: 10.1002/14651858.CD013518.pub2.
- 6 Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2023 update). Juli 2023. Verfügbar unter: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf.

Prof. Dr. med. Klaus Dalhoff, Lübeck
k.dalhoff@gmx.de