

# Gemeinsame Arbeitsgruppe Arzneimittelvereinbarung

Kassenärztliche Vereinigung  
Westfalen-Lippe

Verbände der Krankenkassen  
in Westfalen-Lippe

---

KVWL, 44127 Dortmund

Ansprechpartner:

Verbände der Krankenkassen  
Herr Dr. Pirasteh, Tel. 0231 4193-843  
E-Mail: Gholamreza.Dr.Pirasteh@wl.aok.de

KVWL Verordnungsmanagement  
Tel.: 0231 9432-3941  
E-Mail: Verordnungsmanagement@kvwl.de

Datum: Juni 2009

## **Asthmatherapie: Risiken langwirksamer Beta-Mimetika**

Sehr geehrte Frau Kollegin,  
sehr geehrter Herr Kollege,

eine neue Nutzen-Risiko-Analyse der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) aus Dezember 2008 kommt auf Basis einer Metaanalyse von 110 Studien mit ca. 61.000 Patienten<sup>1</sup> zu dem Schluss, dass die Anwendung von langwirksamen Beta-Mimetika (LABA)<sup>2</sup> bei Asthma-Patienten mit einem signifikant erhöhten Risiko für schwerwiegende Ereignisse mit asthmabedingten Krankenhausaufnahmen, Intubationen und Todesfällen einhergeht<sup>3</sup>. Ein besonders erhöhtes Risiko haben Kinder (4 - 11 Jahre) und Afroamerikaner. Bei Anwendung von LABA mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS), die nur bei 55% - 65% der Studienteilnehmer erfolgte, wurde ein geringes, nicht signifikant erhöhtes Risiko gefunden (1).

## **FDA: Neue Bewertung der LABA-Monotherapie**

Trotz methodischer Einschränkungen der Aussagekraft der Metaanalyse kam ein Expertengremium der FDA zu der Schlussfolgerung, dass bei den Monopräparaten die Nutzen-Schadens-Bilanz negativ zu beurteilen sei, während der kombinierte Einsatz von LABA und ICS für Erwachsene und einschränkend Kinder weiterhin empfohlen werden könne. Eine Entscheidung der FDA zu eventuellen Zulassungsänderungen steht aus (2, 3). In einem aktuellen Editorial zu dieser Metaanalyse und zwei weiteren Metaanalysen, die für die kombinierte Anwendung von LABA/ICS gegenüber der alleinigen von ICS einen geringen, nicht signifikanten Anstieg der Gesamttodesrate fanden, ohne dass ein kausaler Zusammenhang mit LABA sicher nachgewiesen oder ausgeschlossen werden kann, wird nochmals auf die dringliche Notwendigkeit aussagekräftiger, vergleichender Sicherheitsstudien hingewiesen. Empfohlen wird, die Anwendung von LABA auf Patienten mit unter ICS nicht adäquat kontrolliertem Asthma zu begrenzen (4).

1. Die Mehrzahl erhielt Salmeterol ohne Fluticason (43824 Patienten) und mit Fluticason (13212), nur ca. 5000 Patienten Formoterol ohne (3765) und mit Budenosid (1270)
2. LABA: Long Acting Beta Agonist
3. Kombiniertes Klinischer Endpunkt der Metaanalyse; das Ergebnis wurde vor allem durch die asthmabezogenen Krankenhausbehandlungen bestimmt.

## In Deutschland LABA im Regelfall nicht ohne ICS

Nach einer Mitteilung des BfArM sind in der EU derzeit keine Maßnahmen vorgesehen. Die Situation in Deutschland und anderen europäischen Ländern sei nicht mit der in den USA vergleichbar, da entsprechend nationaler und internationaler Therapierichtlinien die Patienten hier im Regelfall ICS als Basistherapie erhielten. LABA würden nur zusätzlich eingesetzt, wenn die ICS-Therapie nicht ausreichend wirksam sei (2). Die Notwendigkeit einer Kombination mit einer entzündungshemmenden Kortisonbehandlung bei Asthmapatienten ist Bestandteil der in Deutschland hierzu zugelassenen Arzneimittel mit den Wirkstoffen Salmeterol oder Formoterol gemäß Fachinformationen.<sup>4</sup>

## DMP-Asthma: In Westfalen-Lippe LABA-Monotherapie nicht selten verordnet

Eine Analyse der Patienten, die in Westfalen-Lippe in das DMP-Asthma eingeschrieben sind, zeigt für das erste Halbjahr 2008, dass im Durchschnitt aller Altersgruppen etwa 11% der unter dieser Diagnose behandelten Patienten ausschließlich LABA verordnet wurden. Bei den über Fünfzigjährigen betraf dies etwa jeden fünften Patienten, bei Kindern/Jugendlichen und jungen Erwachsenen<sup>5</sup> deutlich weniger. Eine alleinige ICS-Behandlung als Stufe 2 der Asthmatherapie erhielten durchschnittlich etwa ein Drittel aller Patienten. Mit einem hohen Anteil bei Kindern/Jugendlichen<sup>6</sup> und kontinuierlich bis auf ca. 20% bei älteren Patienten fallend zeigt sich eine deutliche Altersabhängigkeit.

Die übrigen Patienten erhielten eine Kombination aus einem LABA und ICS, überwiegend als fixe Kombination. Bei fixen Kombinationen ist die Flexibilität einer individuellen, wirkstoffbezogenen Dosisanpassung eingeschränkt, die Anwendung zur Verbesserung der Therapieadhärenz kann im Einzelfall von Vorteil sein. Nach einer aktuellen systematischen Wirksamkeitsanalyse des IQWiG ist ein Zusatznutzen für die dort untersuchten Fixkombinationen gemessen an patientenrelevanten Endpunkten bei Erwachsenen nicht belegt (7, 5).

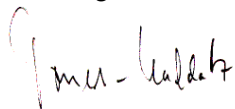
## Zusammenfassung

Trotz einer nur orientierend möglichen Schätzung – nur ein Teil der Asthmapatienten wird innerhalb des DMP Asthma behandelt – könnten diese Daten abweichend von den o. g. Aussagen darauf hinweisen, dass unter Umständen eine nicht unerhebliche Zahl von Asthmapatienten in Westfalen-Lippe in einer Monotherapie mit LABA behandelt wird.

Diese ist nach den bislang vorliegenden Analysen mit zwar seltenen, aber potenziell schwerwiegenden Risiken behaftet.

Eine Monotherapie ohne ICS steht weder mit nationalen und internationalen Leitlinienempfehlungen zur Asthmatherapie (4, 5, 6) noch den Anwendungsvorgaben der maßgeblichen Fachinformationen in Einklang. Die gemeinsame Arbeitsgruppe möchte Sie daher bitten, Notwendigkeit und sichere Anwendung bei der Verordnung von LABA bei Asthmapatienten in jedem Einzelfall i. S. einer qualitätsgesicherten, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Verordnungsweise zu prüfen.

Mit freundlichen Grüßen  
für die gemeinsame Arbeitsgruppe



Dr. med. Ursula Pruss-Kaddatz



Dr. med. Lilli Grell

Anlage

4. „Anwendungsgebiete“ in den Fachinformationen von z. B. Serevent<sup>®</sup>, Aeromax<sup>®</sup>, Oxis<sup>®</sup>, Foradil<sup>®</sup>

5. Unter 20 Jahre bis 1,4%, unter 50 Jahre bis ca. 7%

6. Kinder/Jugendliche etwa 70%/50%, 20-50 Jahre etwa 25%, > 50 Jahre etwa 20%

**Literatur:**

1. FDA: Long-Acting Beta-Agonists and Adverse Asthma Events Meta-Analysis  
Statistical Briefing Package for Joint Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and Pediatric Advisory Committee on December 10-11, 2008; <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1-01-FDA.pdf>
2. BfArM: Langwirksame Beta-Mimetika (Formoterol, Salmeterol) zur Asthmatherapie:  
Erneute Nutzen-Risiko-Bewertung; Risikoinformation, Stand 29.01.2009  
([http://www.bfarm.de/cln\\_012/nn\\_424312/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/laba.html\\_\\_nn=true](http://www.bfarm.de/cln_012/nn_424312/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/laba.html__nn=true))
3. J.M. Kramer: Balancing the Benefits and Risks of Inhaled LABAs - The Influence of Values; Perspective, NEJM 360 (2009), S. 1592 – 1595
4. J.M. Drazen, P.M. O'Byrne: Risks of Long-Acting Beta-Agonists in Achieving Asthma Control; Editorial, NEJM 360 (2009), S. 1671 – 1672
5. ÄZQ: Nationale Versorgungsleitlinie Asthma (Hrsg. BÄK, AWMF, KBV); Version 1.1, 2005  
ÄZQ: Nationale Versorgungsleitlinie Asthma (Hrsg. BÄK, AWMF, KBV); 2. Auflage, Konsultationsfassung 09.02.2009
6. R. Buhl, D. Berdel et al.: Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma (Hrsg. Deutsche Atemwegsliga und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin; Pneumologie 60 (2006), S. 139 - 183
7. IQWiG: Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale – Ergänzungsauftrag; Version 1.0, 05.09.2008