Aus dem Zentrum für Innere Medizin und Neurologie,
Medizinische Klinik und Poliklinik der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Klinik für Stoffwechselkrankheiten und Ernährung
(Direktor Prof. Dr.med. Drs.h.c.mult. M.Berger†)

Analyse des Transfers wissenschaftlicher Erkenntnisse auf Leitlinien - eine klinisch-epidemiologische Untersuchung am Beispiel der inhalativen β_2-agonistischen Therapie des Asthma bronchiale

Habilitationsschrift

der Hohen Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
zur Erlangung der Venia legendi
im Fach Klinische Epidemiologie

vorgelegt von

Bernd Richter

2003

Gewidmet Prof. Dr.med. Drs.hc.mult. Michael Berger, meinem väterlichen Freund und Wegbegleiter, dessen vorzeitiger Tod eine schmerzliche Wunde in mir hinterlassen hat.

1. Einleitung und Zielsetzung 1

2. Methodik 7

3. Erläuterungen der im Kontext verwandten Begriffe und Konzepte 10

3.1 Was ist Klinische Epidemiologie? 10
3.2 Was ist evidence-based medicine? 15
3.3 Was sind Leitlinien? 23
3.4 Bedeutung und Problematik der chronischen Atemwegserkrankung Asthma bronchiale 30
3.5 Die inhalative β-sympathomimetische Therapie des Asthma bronchiale 34

4. Hintergrundsinformationen zum besseren Verständnis der Arbeit 36

4.1 Ätiopathogenese und Pathophysiologie des Asthma bronchiale 36
4.2 Überblick der Arzneibehandlung des Asthma bronchiale 40
4.3 Pharmakologie und Effekte der $\beta_{(2)}$-Agonisten 43
4.4 Therapievariationen beim Asthma bronchiale 55
4.5 Arbeitsmethodik und Analyseverfahren 59
4.6 Klinisch-epidemiologische Darstellung wichtiger Studienarten 66

5. Klinisch-epidemiologische Evaluation verschiedener Zeitepochen β-sympathomimetischer Behandlung 87

5.1 Erkenntnislage bis 1948 87
5.1.1 Leitlinien-Empfehlungen 87
5.1.2 Studien*evidence* 87
5.1.3 Zusammenfassende kritische Wertung 92
Fazit 93
5.2 Erkenntnislage 1949 bis 1980 94
5.2.1 Leitlinien-Empfehlungen 94
5.2.2 Studien*evidence* 96
5.2.3 Detaillierte Evaluation wichtiger Studien 100
5.2.4 Zusammenfassende kritische Wertung 103
Fazit 105
5.3 Erkenntnislage 1981 bis 1992 106
5.3.1 Leitlinien-Empfehlungen 106
5.3.2 Studien*evidence* 116
5.3.3 Detaillierte Evaluation wichtiger Studien 139
5.3.4 Zusammenfassende kritische Wertung 145
Fazit 149
5.4 Erkenntnislage 1993 bis 2003 150
5.4.1 Leitlinien-Empfehlungen 150
5.4.2 Studien*evidence* 168
5.4.3 Zusammenfassende kritische Wertung 192
Fazit 196

6. Zusammenfassende Diskussion und Ausblick 197

7. Literaturverzeichnis 211

8. Anhang: Danksagung 246

VERZEICHNIS DER VERWANDTEN ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE

ABUS	= Asthma-Behandlungs- und Schulungsprogramm
AGREE	= Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation
AWMF	= Arbeitsgemeinschaft d. Wissenschaftl. Medizin. Fachgesellschaften
$\beta_{(1/2)}$	= beta(sympath[ik]omimetisch/agonistisch)$_{\text{Typ 1-/Typ 2-[Rezeptor]}}$
cAMP	= cyclo-Adenosin-Monophosphat
CDC	= Centres for Disease Control
CI	= confidence interval
COPD	= chronic obstructive pulmonary disease
DDD	= defined daily doses
EbM	= evidence-based medicine
FDA	= Food and Drug Administration
FEV_1	= forced expiratory volume in one second
FVC	= forced vital capacity
GINA	= Global Initiative for Asthma
HMO	= Health-Maintenance Organization
HTA	= Health Technology Assessment
ICSI	= Institute for Clinical Systems Improvement
NAEPP	= National Asthma Education and Prevention Program
NHLBI	= National Heart, Lung and Blood Institute
NIH	= National Institutes of Health
NNH	= number needed to harm
NNT	= number needed to treat
PC_{20}	= provocation concentration to cause a 20% fall in FEV_1
PD_{20}	= provocation dose to cause a 20% fall in FEV_1
PEF	= peak expiratory flow
OR	= odds ratio
RR	= relatives Risiko (relative risk, risk ratio)
SIGN	= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

KURZREFERAT

Aufgrund des exponentiell anwachsenden Wissens in der Humanmedizin etwa der letzten 50 Jahre wurden Strategien notwendig, die akkumulierende Datenbasis prioritär für die große Bevölkerungsanteile betreffenden chronischen Erkrankungen zu sichten und einer kritischen Analyse zu unterziehen. Ein wesentliches, international akzeptiertes Verfahren in diesem Zusammenhang stellen *evidence-based* Leitlinien dar, die als systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Leistungserbringer und Patienten über valide und angemessene Vorgehensweisen bei speziellen Gesundheitsproblem verstanden werden.

Am Beispiel der inhalativen β_2-agonistischen, bronchodilatatorischen Therapie des Asthma bronchiale wurde versucht, den Transfer der wissenschaftlichen Primär*evidence* in die Handlungsempfehlungen von Leitlinien zu analysieren. Derzeit existieren weder standardisierte Verfahren, wie Studieninformationen ermittelt, beurteilt und gewichtet werden, noch Transparenz über den Filterprozeß des Dateneingangs in die verschiedenen Handlungsoptionen. Da Asthma bronchiale eine Public Health relevante Erkrankung darstellt und die β-adrenerge Therapie mit zu den am längsten verwandten Pharmakotherapien in der modernen Medizin gehört, konnten hier exemplarisch die Veränderungen bei der Leitlinien-Erstellung und deren Inhalte sowie der Einfluß methodologischer Weiterentwicklungen im Zeitverlauf untersucht werden.

Bei der Erstellung des hierfür notwendigen wissenschaftlichen Fundaments war die Klinische Epidemiologie unverzichtbar, die die methodologische Basis für immer komplexere Studiendesigns und deren biomathematische Planung sowie Interpretation lieferte und sich damit als eine Grundlagenwissenschaft der Klinischen Medizin etablierte. Die *evidence-based medicine* als praktisch orientiertes Instrumentarium der Klinischen Epidemiologie vermittelte *critical appraisal* Prozeduren für wissenschaftliche Publikationen und führte erstmals Informationstechnologien im Hinblick auf die zeitkritische Bewältigung der immer unübersichtlicher gestalteten Erkenntnislandschaft ein.

Der Übergangsprozeß der wissenschaftlichen Primär*evidence* in die Leitlinien des Untersuchungszeitraums bis 2003 zeigte zwar tendenziell - insbesondere in der letzten Dekade - eine Verbesserung im wissenschaftlichen Ansatz, muß aber dennoch weiterhin als defizitär bezeichnet werden: Der Erkenntnisprozeß verlief im wesentlichen unvollständig, intransparent und vermittelte dem Benutzer keine Abwägungsmöglichkeiten der Größe und Variabilität der verschiedenen Ergebnisparameter. Die Auswahl und Darstellung der Studiensubstanz im Rahmen der Leitlinien-Entwicklung muß als weitgehend subjektiv bezeichnet werden. Eine wirklich inhaltliche Auseinandersetzung mit der Wissensbasis sowie der Art der Studiendurchführung und deren Qualität war in weiten Teilen nicht zu beobachten.

Sollen Leitlinien Akzeptanz und Eingang in die klinische Praxis finden, so muß sich der Anwender auf die Validität der ihm angebotenen Handlungskorridore verlassen können. Dazu bedarf es erheblicher Verbesserungen in der inhaltlichen Ausgestaltung und Struktur der Leitlinien-Erstellung und -Präsentation. Die Inkorporation von Patienten-Präferenzen in allen Phasen dieses Prozesses, ein elementarer Bestandteil der *evidence-based medicine*, kann helfen, Implementationsschwierigkeiten bei Anbietern und Anwendern von Leitlinien zu überwinden.

1. Einleitung und Zielsetzung

Die Notwendigkeit wissenschaftlicher Herangehensweisen insbesondere bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen in der Medizin setzte sich historisch gesehen nur langsam durch. Da Humanmedizin nicht auf die reine Anwendung naturwissenschaftlicher Methoden reduzierbar ist, sondern unter anderem auch einen gewichtigen Anteil an Erfahrungswissenschaft enthält, ziehen sich die Auseinandersetzungen zwischen naturwissenschaftlich-theoretischen und erfahrungsorientierten Vertretern wie ein roter Faden durch die neuere Geschichte der Medizin.

Die spätestens seit Mitte des vergangenen Jahrhunderts nicht mehr zu negierende Erfordernis einer wissenschaftlichen Grundlage des ärztlichen Handelns führte zur Etablierung verschiedener Arten wissenschaftlicher Untersuchungen. Daraus resultierten immer mehr Studien, deren Ergebnisse jedoch häufig nicht kongruent waren oder sich sogar direkt widersprachen. Es wurde daran schnell die Notwendigkeit eines Zugangs zur Studienbeurteilung deutlich, die möglichst objektiv und transparent die Qualität der jeweiligen Erkenntnis einschätzen sollte. Diese Methodik wurde in erster Linie durch die in den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts etablierte Klinische Epidemiologie erarbeitet, die zudem über die primäre Populationsfokussierung der klassischen Epidemiologie hinaus einen direkten Bezug zur alltäglichen medizinischen Praxis herstellte.

Eines der Hauptziele der in den 70er Jahren entwickelten Klinischen Epidemiologie ist es, Methoden der klinischen Studienbeobachtung zu entwickeln und anzuwenden, die durch Vermeidung bzw. Minimierung systematischer Fehler, verschiedenartigster Einflußgrößen und zufälliger Effekte valide Schlußfolgerungen erlauben und damit Ursache-Wirkungs-Beziehungen zuverlässiger analysieren helfen.

Das „Wie“ klinische Beobachtungen gewonnen oder in Studien systematisiert werden, ist zentraler Inhalt der Klinischen Epidemiologie. Die Klinische Epidemiologie bedient sich dabei biomathematischer sowie epidemiologischer Methoden und untersucht insbesondere das Nutzen-Risiko-Verhältnis medizinischer Interventionen, diagnostischer Maßnahmen sowie die Solidität prognostischer Abschätzungen und diverser Risikoprofil-Modelle. Das Design, die Methodik der Planung, Durchführung und Auswertung heutiger Klinischer Studien rekurriert nahezu vollständig auf die Klinische Epidemiologie, die als Wissenschaftsdisziplin ihr eigenes Instrumentarium im Verlaufe der letzten 50 Jahre kontinuierlich verfeinerte.

Die zunehmende, häufig unüberwindliche Anzahl wissenschaftlicher Veröffentlichungen führte selbst in Teilgebieten der Medizin zu Problemen der Informationsverarbeitung und einer daraus resultierenden, oftmals willkürlichen Anwendung diverser Handlungsempfehlungen, deren Basis eher auf zufälligen Begegnungen mit Meinungsbildnern denn auf systematischer Analyse der tatsächlichen Datenlage beruhte. Dies manifestierte sich unter anderem in einer ausgeprägten Variabilität diagnostischer und therapeutischer Vorgehensweisen bei (nahezu) identischen Krankheitsbildern, die nicht mehr durch die Notwendigkeit der steten Individualisierung jeder therapeutischen Begegnung erklärt werden kann.

Weiterhin wurde zunehmend deutlich, dass in Studien sowohl häufig Ergebnisparameter fraglicher klinischer Relevanz (Surrogatparameter) untersucht, als auch unter großem

Aufwand und mit hohen Teilnehmerzahlen in den betreffenden Untersuchungen nur minimale Effekte nachgewiesen werden, die eine neue Betrachtung des Verhältnisses von Nutzen und Aufwand erforderlich machten. Schließlich wurde aufgrund der teilweise nur noch sehr kleinen Nutzen-Größen medizinischer Interventionen insbesondere im präventiven Bereich immer offensichtlicher, dass der Patient in die Entscheidung für oder gegen eine Therapie einzubeziehen ist.

Die *evidence-based medicine* (EbM), die sich ab Anfang der 90er Jahre als breite praktische Anwendung und Weiterentwicklung aus der Klinischen Epidemiologie entwickelte, trug all diesen Prozessen Rechnung: Die Praxis der *evidence-based medicine* beinhaltet die Integration der individuellen klinischen Expertise mit der bestverfügbaren externen Forschungs*evidence* im Sinne einer rationalen Entscheidungsfindung, die zudem verlangt, die Präferenzen und Wertvorstellungen des Patienten in diesen Entscheidungsprozess zu integrieren. Sie versucht darüber hinaus, die medizinische Informationstechnologie in den ärztlichen Routinebetrieb zu verankern, indem systematische Verfahren zur Informationssuche (*retrieval*), Evaluation (*critical appraisal*) sowie anschließender Adaptation an die einzigartigen Umstände (*circumstances*) der Patientenbetreuung erarbeitet werden.

In der letzten Dekade erfolgte ein geradezu exponentieller Anstieg medizinischer Publikationen mit zunehmender Validität des angewandten Studiendesigns, z.B. in Form der randomisierten kontrollierten klinischen Studie. Ein einfaches Kontrastieren der kritisch evaluierten Ergebnisse einzelner Studien wurde aufgrund des Informationsvolumens immer schwieriger und führte zu der Notwendigkeit systematischer Aggregationen des Wissensstandes mit Hilfe systematischer Reviews und Meta-Analysen. Die populationsbezogenen wichtigsten Krankheitsbilder versuchte man durch umfassende Darstellung des gesamten Krankheitsmanagements in Leitlinien strukturiert abzubilden.

Leitlinien können Einfluß nehmen auf Wissen, Einstellung und Verhalten von Ärzten, von Mitgliedern der Fachberufe im Gesundheitswesen und von medizinischen Laien. Leitlinien sollen Versorgungsergebnisse verbessern, Risiken minimieren und die Wirtschaftlichkeit erhöhen. Der wichtigste mögliche Nachteil jeder Leitlinie ist der, dass die darin enthaltenen Empfehlungen schlichtweg falsch oder zumindest in der Anwendung auf den individuellen Patienten inkorrekt sein können. Die wissenschaftliche *evidence* der Empfehlungen ist eventuell nicht vorhanden, wird fehlinterpretiert oder führt in die Irre, und selbst bei validen Informationen wird ein Abwägen zwischen Nutzen und Risiko aufgrund subjektiver Wertzuweisungen erfolgen.

Da bei zunehmender Verdichtung des medizinischen Erkenntnisstandes immer mehr Ärzte Leitlinien-Empfehlungen in ihre tägliche Praxis integrieren müssen, ist die Validität der jeweiligen Leitlinie von immenser gesundheitspolitischer Bedeutung. Frühere Leitlinien-Erstellungen erfolgten häufig in Form ausschließlich nominaler Konsensprozesse, die die wissenschaftliche Basis ihrer Empfehlungen nicht transparent darlegten. Die Antwort darauf ist in den so genannten „evidenz-basierten“ Leitlinien zu sehen, die eine eindeutige Verknüpfung zwischen Empfehlung und Datengrundlage nachweisen bzw. bei fehlender Informationsbasis eindeutig auf die konsensuale Basis der entsprechenden Aussagen verweisen.

Unabdingbar für diesen Prozeß erscheint ein valider und transparenter Transfer der wissenschaftlichen Primärerkenntnisse von der einzelnen Studienevaluation in die eigentliche Handlungsempfehlung einer Leitlinie. Diesem kritischen Transfer-Moment wurde bis dato nicht annähernd ausreichende Aufmerksamkeit gewidmet, sondern es erfolgt eine mehr oder minder mechanisch anmutende Zuweisung inhaltlich nicht detailliert analysierter Gütekriterien (z.B. „randomisierte Studie“) in der hierarchischen *Evidence*-Graduierung einer Empfehlung, deren Gehalt jedoch aufgrund eventueller anderer Studienmängel potenziell die jeweilige Empfehlung contrapunktiert.
In dem Leitlinien-Clearingverfahren der Ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung werden für eine bestimmte Fragestellung alle relevanten Leitlinien eines bestimmten Untersuchungszeitraums meist jüngeren Datums miteinander verglichen. Die diesen Leitlinien zugrunde liegenden Studien werden aber nicht gesichtet und eingeschätzt. Eine interdisziplinär zusammengesetzte Expertengruppe erstellt anschließend anhand richtungsweisender Beispiele einzelner Leitlinien ein Management-Gesamtpaket an Problemen und Vorschlägen, nach denen sich konsekutiv zu erstellende Nationale Leitlinien richten sollten. Zudem können die Experten eigene inhaltliche und methodische Vorschläge in den Leitlinien-Report integrieren.
Das bedeutete andererseits, dass selbst ein methodisch so ausgereiftes und transparentes Instrument wie das deutsche Leitlinien-Clearingverfahren, das weltweit nur wenige Entsprechungen hat, sich mit der inhaltlichen Konsistenz des Informationstransfers zwischen Primär*evidence* und Leitlinienempfehlungen nicht oder nur punktuell auseinandersetzt. Dies ist derzeit auch gar nicht möglich, da eine entsprechende Evaluation praktisch dem minutiösen Erstellen einer Leitlinie entspricht. Zwar könnte ein detaillierter Vergleich der inhaltlichen Qualität der Leitlinien-Empfehlungen weiterhelfen (in semi-strukturierter Weise erfolgt dies durch die integrierte Expertengruppe, die die ihrer Meinung nach validesten Beispiele zitiert), die eigentliche kritische Analyse der vorhandenen und übersehenen Studienbasis erfolgt damit aber nicht.
Dies impliziert, dass sich von wissenschaftlicher Seite eigentlich niemand detailliert mit dem Transfer und der Beurteilung von Studien*evidence* auf Leitlinien-Empfehlungen systematisch auseinandersetzt und damit tendenziell das *Evidence*-Niveau sowie des häufig darauf beruhenden Empfehlungsgrades bestenfalls auf einer mechanischen Zuweisung aufgrund des Studiensdesigns der verwandten Studien beruht.
An dieser Stelle muß nochmals betont werden, dass eine eventuell inadäquate Richtungsvorgabe einer Leitlinie immense Folgen für die Betroffenen und die Sozietät haben kann und nach Publikation bzw. Dissemination nur schwer zu korrigieren ist.

Der Nachweis der Notwendigkeit eines systematischen *critical appraisal* des Perzeptionsgrades wissenschaftlicher Erkenntnisse auf Seiten der Leitlinien-Ersteller ist ein wesentlicher Aspekt der vorliegenden Arbeit. Gewählt wurde als Beispiel die medikamentöse Therapie der relevanten Erkrankung Asthma bronchiale.
Asthma bronchiale ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen des Kinder- und Erwachsenenalter, die weltweit mehr als 100 Millionen Menschen betrifft.[1] Die validesten Daten bezüglich der Asthma-Morbidität und –Mortalität stammen aus den USA: Die jährlich

entstehenden Kosten aufgrund dieser chronischen Atemwegserkrankung werden dort auf 5,5 Milliarden US$ geschätzt. Asthma bewirkt mehr als 100 Millionen Tage eingeschränkter Aktivitäten sowie 470.000 Hospitalisierungen und etwa 5.000 Todesfälle jährlich. Diese Zahlen blieben stabil oder erfuhren sogar eine Steigerung im Verlaufe der letzten Dekade.
Die steigende Prävalenz des Asthma und die Erkenntnis der Folgen und Belastungen für die Patienten und Gesundheits-Versorgungssysteme führte zu einer intensiven Forschung nach den Ursachen, der Pathophysiologie und dem Management der Erkrankung. Einer der Hauptpfeiler der Therapie seit Mitte des vergangenen Jahrhunderts ist die Inhalation β-sympathomimetischer bzw. β-agonistischer Substanzen. Diese Art der bronchospasmolytischen Behandlung erschien aufgrund pathophysiologischer Überlegungen als unmittelbar evident, da so die bestehende Bronchialobstruktion mit konsekutiver Atemnot schnellstmöglich bekämpft werden konnte. Erste Vorbehalte dieser Therapie gegenüber machten sich an zu hoher Dosierung und deren eventuellen Nebenwirkungen sowie an beobachteten Toleranzphänomen gegenüber den Wirkungen der β-Sympathomimetika fest.

Warnhinweise bezüglich einer ansteigenden Asthma-Mortalität kamen aus England und Wales Mitte der 60er Jahre. Die diskutierte Ursache dieser „Epidemie“, die relativ kurzzeitig verlief und auch in Australien sowie Neuseeland beobachtet werden konnte, wurde in der Einführung eines hochdosierten β-Sympathomimetikums (Isoproterenol) gesehen. In den folgenden Jahrzehnten dehnte sich diese Diskussion auf potenziell schädigende Effekte zunächst spezieller β_2-Agonisten (Fenoterol) und dann auf die gesamte Substanzgruppe aus.
Damit wurde das grundlegendste Prinzip der bisherigen Asthma-Therapie, die regelmäßige Inhalation β-sympathomimetischer Medikamente, in Frage gestellt und eine rein bedarfsorientierte Anwendung empfohlen. Eine solche Richtungsänderung in der Therapie einer der häufigsten chronischen Erkrankungen mußte zwangsläufig zu großen Verunsicherungen bei Patient und Arzt sowie ausgeprägten Auseinandersetzungen in der medizinischen Profession führen.

Die vorliegende Arbeit untersucht diesen Prozeß über den gesamten Verlauf der wissenschaftlichen Diskussion und geht der Frage nach, ob sich im Zeitverlauf Entwicklungen beobachten lassen, die zu einer Verbesserung der Asthma-Leitlinien führten. Das Beispiel der Betasympathomimetika wurde gewählt, da es nur wenige Substanzklassen gibt, deren Bedeutung für ein bestimmtes Krankheitsbild sowohl in Leitlinien kontinuierlich auftauchte als auch mögliche Einflüsse der Klinischen Epidemiologie und *evidence-based medicine* über ein halbes Jahrhundert erkennen läßt.

In einem im November 1986 erschienenen Supplementband der Zeitschrift *Chest* erklärte der später wohlbekannte englische Pneumologe Dr. Clark zum Asthma-Management: "To some extent, you have to be guided by what the patients believe, but obviously our role is to try to persuade them to do it the way we think is best. The problem is that sometimes we may not be right." Dieser Standpunkt verweist einerseits auf das Problem großer Unsicherheiten bei Arzt und Patient bezüglich der kritisch hinterfragten, jeweils aktuellsten Informationslage zu dieser chronischen Erkrankung. Andererseits wird eine neue Perspektive

der Wahrnehmung von Patientenvorstellungen und dem Abgleich mit der eigenen klinischen Erfahrung eröffnet.
Die EbM hat genau diesen Aspekt in jüngster Zeit in ihr Grundkonzept verankert, indem sie sich selbst als Integration der besten Forschungs*evidence* mit der klinischen Expertise und den Patientenpräferenzen und –Werten definiert. Dies stellt eine Erweiterung der klassischen Klinischen Epidemiologie im Sinne einer Integration patientenorientierter Wertvorstellungen dar und macht deutlich, dass zu einer adäquaten *Evidence*-Beurteilung die Kenntnis der einzigartigen Präferenzen, Sorgen und Erwartungen des Patienten gehört, um eine Optimierung der medizinischen Betreuung zu bewirken.

Zielsetzung

Patienten hoffen, dass ihre Ärzte Gesundheitsprobleme korrekt diagnostizieren, sensibel die Möglichkeiten der Problembewältigung klar artikulieren, die vorhandene beste *evidence* über die mit den jeweiligen Optionen verbundenen wahrscheinlichen Ergebnisse weise interpretieren, feinfühlig die Patienten-Präferenzen für jedes *outcome* erkunden und damit Praktiken implementieren, die vermutlich die von den Patienten gewollten Ergebnisse erzielen.
Gruppen von Individuen hoffen, dass Ärzte versuchen, Gesundheitsprobleme in einer Art und Weise vorzubeugen, zu entdecken und zu behandeln, die es gestattet, die erzielte Gesundheitsfürsorge im Rahmen der beschränkten verfügbaren Ressourcen zu maximieren. Zur Befriedigung beider Erwartungen sind Ärzte mit der formidablen Aufgabe der klinischen Entscheidungsfindung konfrontiert. Selbst hervorragend erstellte systematische Reviews und Meta-Analysen reichen oft nicht aus, um die Informationen über Vorteile, Risiken und Kosten medizinischer Praxis so darzustellen, dass diese die klinische Entscheidungsfindung wesentlich erleichtert. Leitlinien sind als „systematisch entwickelte Empfehlungen zur Unterstützung von Entscheidungsprozessen bei Ärzten und Patienten über angemessene Gesundheitsversorgung in spezifischen klinischen Umständen“ definiert worden.[2] Leitlinien, die auf solider wissenschaftlicher *evidence* basieren, könnten Ärzten und Betroffenen helfen, sich in der Informationsflut zurechtzufinden. Dabei muß der Transfer der ursprünglichen publizierten Information auf die entsprechenden Leitlinien-Empfehlungen einer kritischen Analyse unterzogen werden.
Diese Evaluation erfolgt unter Bezugnahme auf etablierte Methoden der Klinischen Epidemiologie und *evidence-based medicine*. Am paradigmatischen Beispiel einer der am längsten etablierten Standardtherapien in der Medizin, der inhalativen β-Sympathomimetika-Behandlung des Asthma bronchiale, soll untersucht werden, wie medizinische Primärdaten sich in Leitlinien widerspiegeln, welche Validität diese aufweisen und wie sich die Methodik der Klinischen Epidemiologie und *evidence-based medicine* auf die entsprechenden Empfehlungen im Zeitverlauf auswirkt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es damit, durch eine detaillierte Analyse des Verknüpfungs- und Transferprozesses zwischen der ursprünglichen Information in einer wissenschaftlichen

Publikation und der konsekutiven Leitlinien-Empfehlung im komplexen Betreuungskonzept einer chronischen Erkrankung[3] die Notwendigkeit einer Integration der klinisch-epidemiologischen Methodik für die medizinische Praxis zu verdeutlichen. Die Ergebnisse sollen zukünftigen Leitlinien-Produzenten hinsichtlich eines Optimierungsprozesses ihrer Anstrengungen helfen.

2. Methodik

In Anlehnung an das Vorgehen der *evidence-based medicine*, das die Schritte Konkretisierung einer spezifischen Fragestellung, *Evidence*-Suche und kritische Evaluation der aufgefundenen Information sowie schließlich Anwendung auf den konkreten Problemfall umfaßt, sollen im folgenden vor allem am Beispiel der kurzwirksamen inhalativen β_2-agonistischen Therapie des Asthma bronchiale die Auswirkungen der Klinischen Epidemiologie und *evidence-based medicine* auf den Transfer wissenschaftlicher Primärerkenntnisse auf Leitlinien-Empfehlungen untersucht werden.
Das Beispiel der β-sympathomimetischen inhalativen Therapie des Asthma bronchiale wurde ausgewählt, da es nur wenige andere pharmakotherapeutische Interventionen mit spezifischen Substanzklassen (wie z.B. β-Blocker, Diuretika, Sulfonylharnstoffe) bei chronischen Erkrankungen gibt, die eine Analyse des Einflusses neuer Erkenntnisse sowie methodologischer Fortschritte, aber auch diskursiver Vorstellungen bezüglich eines adäquaten Krankheits-Managements über Jahrzehnte der Anwendung ermöglichen.

In einem ersten Schritt wurde zur Abklärung der Datenlage mittels einer sensitiven, d.h. auf maximalen Informationsgewinn abzielenden, Suchstrategie mit den Freitextbegriffen [*asthma$ and beta$* [(1)]] in den OVID®-Datenbanken Medline® und der Cochrane Library® (hier optimales Auffinden kontrollierter klinischer Studien) recherchiert. Es wurde auf eine weitere Einengung z.B. nach Studientypen verzichtet, da im historischen Kontext der β-sympathomimetischen Therapie die unterschiedlichsten Untersuchungen erfolgten – von der Einzelfallbeobachtung bis zur Meta-Analyse randomisierter kontrollierter Studien.
Die aufgrund dieser breit angelegten Suche ermittelten *titles* und/oder *abstracts* der jeweiligen Publikation wurden danach in ein Datenbanksystem überführt (Reference Manager® 9.5 – ISI Research Soft) und einzeln daraufhin überprüft, ob es sich um eine (klinische) Studie, eine Übersichtsarbeit, einen *Letter to the Editor* oder eine andere relevante Veröffentlichung handelte, die sich mit der topischen β-agonistischen Erhaltungstherapie beim Asthma bronchiale beschäftigte. Im Zweifelsfall wurde die Originalpublikation zur Abklärung dieser Frage herangezogen.

In einem zweiten Schritt erfolgte eine analoge, erneut sensitive Recherche nach den kombinierten Schlüsselwörtern [*asthma$ adj (guideline$ or consensus)* [(1)]]. Da einige Leitlinien ausschließlich im Internet abrufbar sind, wurden zudem die über den Leitlinien-Informationsdienst des Ärztlichen Zentrums für Qualität (*www.leitlinien.de*) zugänglichen Datenbanken durchsucht. Die aufgefundenen Leitlinien wurden zunächst auf Relevanz gemäß der Fragestellung kontrolliert und anschließend eine Untergruppe vorwiegend englisch- und deutschsprachiger Herkunft weiter evaluiert. Dieses Vorgehen erschien als legitim, da die wichtigsten Leitlinien für Asthma bronchiale im Verlaufe der letzten rund 40

[(1)] Das Symbol „$“ in dieser Datenbanksuche wird als *truncation symbol* bezeichnet und steht für eine beliebige Kombination alphanumerischer Zeichen. Dies verhindert eine zu starke Eingrenzung auf bestimmte Termini. „Adj“ bedeutet *adjacent*, d.h. die entsprechenden Begriffe müssen sich in räumlicher Nähe (z.B. innerhalb eines Satzes oder Abschnittes) zueinander auffinden lassen.

Jahre in englischer Sprache sowie in allgemein zugänglichen *peer review journals* publiziert und in anderssprachige Leitlinien meist vollständig oder nur geringfügig verändert übernommen wurden. Eine weitere Fokussierung erfolgte auf deutschsprachige Leitlinien, einmal wegen den in diesem Lande bestehenden Bemühungen einer Clearingstelle zur Etablierung von *evidence-based* nationalen Leitlinien sowie andererseits als beispielhafte Analyse der Art und Notwendigkeit der Adaptation internationaler Leitlinien an lokale Gegebenheiten. Da im Zeitraum etwa bis 1980 nur wenige Veröffentlichungen mit dem Begriff „Leitlinie" publiziert wurden, erfolgte des weiteren eine Evaluation der zu den jeweiligen Zeiten wichtigen konsensualen Empfehlungen von Meinungsbildnern oder Expertengruppen.

Alle relevanten Referenzen der Originalveröffentlichungen wurden sorgfältig zwecks weiterer Identifikation zusätzlicher Informationen durchgearbeitet und die Zitierung von Schüsselpublikationen mittels der S*cience Citation*® Datenbank weiter verfolgt, um zusätzliche Publikationen aufzuspüren.

Die grundsätzliche Analysestruktur der vorliegenden Arbeit orientiert sich an dem Vorgehen der *evidence-based medicine*, das einer Integration von bestverfügbarer, externer Forschungs*evidence* mit der klinischen Expertise und den Patienten-Präferenzen entspricht:
Die klinische Expertise, die nicht unbedingt mit klinischer Erfahrung gleichzusetzen ist, beruht auf der Fähigkeit, die klinischen Fertigkeiten und über die Zeit akkumulierte Erfahrung für den ärztlichen Entscheidungsprozeß zu nutzen. Dies bedeutet insbesondere eine schnelle Diagnose sowie Identifikation der speziellen Gesundheitsprobleme des Patienten und das Erkennen des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses der angebotenen Intervention sowie der persönlichen Werte und Erwartungen des Betroffenen. Die klinische Expertise wird in der vorliegenden Arbeit nicht näher evaluiert, weil einerseits hinsichtlich dieses erweiterten Begriffes nur wenige Publikationen verfügbar sind und andererseits im Sinne eines *best case scenario* davon ausgegangen wird, dass zumindest approximativ die meisten Ärzte sich bemühen, ihre klinische Expertise kontinuierlich zu optimieren.

Nach einleitender Darlegung der pathophysiologischen und pharmakologischen Grundlagen sowie der Therapievariationen beim Asthma bronchiale als Indikator der Notwendigkeit rationaler Behandlungsansätze, erfolgt eine klinisch-epidemiologische Untersuchung der verschiedenen Zeitepochen β-sympathomimetischer Behandlung:

In einem ersten Schritt wird die *best research evidence* Komponente der Zeitepoche analysiert. Mit der Bezeichnung *best research evidence* ist klinisch relevante Forschung gemeint, die häufig aus patienten-zentrierten Studien aber auch aus andern Designs wie Fallserien oder Fall-Kontrollstudien besteht. Hierbei werden explizit nicht primär die Vor- und Nachteile insbesondere randomisierter kontrollierter Studien, Observationsstudien und qualitativer Untersuchungen miteinander kontrastiert.[4] In der vorliegenden Arbeit ist es vielmehr von entscheidender Bedeutung, welche Art von spezifischer Fragestellung die jeweils valideste und nützlichste Antwort liefern kann. Dies bedarf einer Darstellung der

jeweiligen methodologischen Problemareale der unterschiedlichen Untersuchungsansätze, damit insbesondere die kritische Interpretation der Ergebnisse im Sinne einer Fehlerreduktion erfolgen kann.
Dazu erfolgt in der untersuchten Zeitepoche eine Darstellung der wichtigsten Leitlinien-Empfehlungen sowie etwaiger Differenzen zwischen den Leitlinien vergleichbarer Zeitintervalle. Die einzelnen analysierten Epochen beinhalten dabei unterschiedliche Zeiträume, die sich einerseits inhaltlich an die verschiedenen Diskussionsphasen um die β_2-agonistische Therapie von den ersten wissenschaftlichen Erkenntnissen bis zur andauernden Phase der Notwendigkeit systematischer Datenaggregationen aufgrund der Informationsfülle anlehnen. Andererseits erfolgt eine Orientierung nach dem Erscheinen der ersten relevanten Leitlinien, die in der Dekade etwa ab 1993 einen qualitativen Sprung erkennen ließen.
Anschließend wird die den Leitlinien-Empfehlungen zugrunde liegende Studien*evidence* der Epoche dargestellt und näher analysiert. Wichtige, das therapeutische Verhalten beeinflussende Publikationen werden detailliert evaluiert. Jeder Abschnitt endet mit einer zusammenfassenden kritischen Wertung des jeweiligen Zeitraums.
Insgesamt werden vier Zeitepochen der β-sympathomimetischen Therapie beim Asthma bronchiale überprüft:

- Die Zeit der ersten wissenschaftlichen Untersuchungen und Beobachtungen bis 1948.
- Der Zeitraum von 1949 bis 1980, in dem die ersten Asthma'epidemien' auftraten.
- Der Zeitraum von 1981 bis 1992, der Zeit des methodologischen Diskurses vor allem um Fall-Kontrollstudien.
- Der Zeitraum von 1993 bis 2003, der Zeit der Informationsexplosion, systematischen Reviews und Meta-Analysen.

In der Etablierung einer adäquaten Behandlung einer chronischen Erkrankung wie Asthma bronchiale reicht die einfache Aggregation der vorhandenen wissenschaftlichen *evidence* nicht aus. Diese muß in einem ersten Schritt einer kritischen Analyse zugeführt werden. Der Informationstransfer in Leitlinien-Empfehlungen wird anschließend hinsichtlich der Qualität eingehend inhaltlich analysiert, da im späteren Verlauf sich die Anwender häufig auf die Validität einer Leitlinie verlassen (müssen) und praktisch keine Möglichkeit besitzen, den sensiblen Bereich des Informationseinganges und –ausschlusses in Leitlinien selbst zu überprüfen.
Zur Erfüllung eines der vielleicht wichtigsten Aspekte der *evidence-based medicine*, der Integration von Patientenpräferenzen, muß die – soweit vorhanden – valide und relevante *evidence* an die individuellen Bedürfnissen des Patienten angepaßt werden und kann so zu einer patienteninformierten Entscheidung führen. Dieser Modulationsschritt der therapeutischen Gemeinschaft zwischen Patient und Arzt, der als entscheidender Schritt jeglicher therapeutischen Intervention angesehen werden muß, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit, wird jedoch angesichts dessen Wichtigkeit explizit hervorgehoben.

3. Erläuterungen der im Kontext verwandten Begriffe und Konzepte

Zum besseren Verständnis der in der vorliegenden Arbeit benutzten Termini werden die Begrifflichkeiten „Klinische Epidemiologie“, „*evidence-based medicine*“ und „Leitlinien“ auf den folgenden Seiten näher erläutert sowie wesentliche Hintergründe der chronischen Atemwegserkrankung Asthma bronchiale und deren β-sympathomimetische Therapie dargestellt.

3.1 Was ist Klinische Epidemiologie?

Der Spannungsbogen zwischen den beiden Säulen der Theorie und der Empirie der medizinischen Praxis war schon den griechischen und römischen Philosophen bekannt, die Medizin als eine „stochastische Kunst“ bezeichneten.[5] Dies bedeutet, dass - im Gegensatz zu anderen Disziplinen wie z.B. der Mathematik – in der Medizin nicht exakt vom Handeln des Arztes auf die Ergebnisse seiner Betreuung (eines individuellen Patienten) geschlossen werden kann; es verbleibt immer ein Maß an Unvorhersehbarkeit. Die antiken griechischen Philosophen forderten demzufolge, dass das eigentliche Primat in der Medizin nicht das Ziel der erwünschten Heilung sei, sondern alles in der eigenen Macht stehende zu unternehmen, um dieses Ziel zu erreichen.
Die Reflektionen über die stochastische Natur der Medizin führten später zu den beiden Sichtweisen, dass Medizin nicht auf theoretischen Überlegungen beruhen könne und damit vollständig empirisch sei sowie der entgegengesetzten Position, dass die medizinische Praxis einer theoretischen wissenschaftlichen Basis bedürfe. Hunderte Jahre später reifte die Erkenntnis, dass beide Ansichten für sich genommen imperfekt sowie insuffizient seien und einer Vereinigung bedürften.[6]
Ein neuartiges Momentum in der Medizin, die „Médecine d’Observation“, wurde durch Pierre Charles Alexander Louis im Paris der 30er Jahre des 19. Jahrhunderts geschaffen. Die wesentliche Botschaft war die Aufforderung, dass Ärzte ihre Tätigkeiten nicht auf Spekulationen und Theorien über Erkrankungen sowie Einzelerfahrungen gründen sollten, sondern großangelegte Untersuchungen vornehmen müßten, um zu numerischen summatorischen Ergebnissen dieser Beobachtungen zu gelangen, die die Wahrheit über die eigentliche Behandlung der Patienten widerspiegeln. Die Methodik der Bewertung wissenschaftlicher Studien wurde schließlich etwa 100 Jahre später durch die Klinische Epidemiologie geschaffen. Ein wichtiger Mitgestalter dieser Bewegung war Paul Martini, der die Limitierungen der Beurteilungen aufgrund lediglich persönlicher Erfahrungen kritisch diskutierte.[7]

Der Begriff „Klinische Epidemiologie“ tauchte in der medizinischen Literatur vermutlich zum ersten Mal bei John Paul (1893-1971) auf, der auf infektiöse Erkrankungen spezialisiert war und als Internist der Sektion Präventive Medizin der medizinischen Klinik in Yale, USA vorstand. In einer einführenden Rede beim Kongreß der amerikanischen Gesellschaft für Klinische Untersuchungen 1938 gebrauchte Paul den Terminus Klinische Epidemiologie im

Sinne einer „neuen Grundlagenwissenschaft für die präventive Medizin“.[8] Weiterhin benutzte John Paul den Begriff Klinische Epidemiologie erstmals als Titel eines Buches[9] sowie bei Seminaren für Medizinstudenten, wobei seine Schwerpunkte eher auf Populationsinterventions-, denn auf individueller Patientenebene lagen. Diese Herangehensweise stand im Gegensatz zu Pionieren wie Thomas Chalmers, der sich zwar nicht als Klinischer Epidemiologe bezeichnete, deren Anwendung jedoch in patientennaher Weise propagierte.[10]

Der Übergang des Fokus der Klinischen Epidemiologie von einem primären populationsbezogenen Interesse auf das Individuum und Gruppen von Patienten fand in den 60er Jahren statt und ist mit den Namen Alvan Feinstein, David Sackett und anderen sowie der McMaster Universität in Kanada verbunden.
Durch Feinsteins Bemühungen wurde die erste klinisch-epidemiologische Forschungseinheit 1966 in der Universität von New York (Buffalo, USA) etabliert, gefolgt von der 1967 geschaffenen Abteilung für Klinische Epidemiologie und Biostatistik in der McMaster Universität.[11] In dem Studienführer beider Universitäten definierte David Sackett die Klinische Epidemiologie als “*the application, by a physician who provides direct patient care, of epidemiology and biostatistical methods to the study of diagnostic and therapeutic processes in order to effect an improvement in health*”.[12] Es erfolgte demnach zu dieser Zeit eine Umorientierung von primär Public Health Aspekten auf Betrachtungen individueller Patienten in einer klinischen Umgebung.
Alvan Feinstein publizierte 1968 seine „Meilenstein-Artikel“ über die Klinische Epidemiologie in den *Annals of Internal Medicine*[13-15] und definierte dort das „Territorium“ der Klinischen Epidemiologie als „*Die klinisch-statistische Untersuchung erkrankter Populationen. Die intellektuellen Aktivitäten dieses Territoriums beinhalten die folgenden Betrachtungsweisen: Die Auftrittsraten und geographischen Verteilungen von Erkrankungen; die Muster natürlicher und post-therapeutischer Ereignisse, welche variable klinische Verläufe im breiten Spektrum von Erkrankungen hervorrufen. Die Betrachtung und Untersuchung dieser und assoziierter Thematiken konstituieren eine medizinische Domäne, die Klinische Epidemiologie genannt werden kann*“.[15]
Fast 20 Jahre später konkretisierte Feinstein diese Definition wie folgt: „*Klinische Epidemiologie erweitert die klassische Epidemiologie, welche sich traditionell auf allgemeine Strategien des öffentlichen Gesundheitswesens bezieht, dergestalt, dass klinische Entscheidungsprozesse persönlicher Begegnungen in der Betreuung individueller Patienten miteingeschlossen werden*“.[13]

Die Arbeitsgruppe um Feinstein in Yale, USA beschäftigte sich eingehend mit der sorgfältigen Beobachtung und Messung klinischer Phänomene, insbesondere in der Beschreibung und Prädiktion prognostischer aber auch diagnostischer Fragestellungen.[16] Die von dieser Gruppe erarbeiteten Begriffe *clinimetrics* und *co-morbidity* sollten später Eingang in den allgemeinen medizinischen Sprachgebrauch finden.[17,18]
In England und Kanada wurde vor allem die Methodik der Therapieevaluation vorangetrieben. Dabei stand die Verbesserung der Validität und Glaubwürdigkeit randomisierter

klinischer Studien im Vordergrund, die auf individueller und Gruppen- sowie Populationsebene untersucht wurden.[19-21]

Die akademische Verankerung des Faches erfolgte zuerst in Yale sowie McMaster und bewirkte eine allmähliche Verbreiterung von Weiterbildungsmöglichkeiten in Klinischer Epidemiologie vor allem in Nordamerika und Europa. Die Klinische Epidemiologie erfuhr durch die Neugründung des *International Clinical Epidemiology Network* 1980 einen weiteren internationalen Ausbau. Dieses Programm vermittelt jungen Klinikern aus Entwicklungsländern Trainingsmöglichkeiten in Klinischer Epidemiologie in Zentren wie McMaster in Kanada, Newcastle in Australien und der Universität von Pennsylvania, USA. Diese Organisation umfaßt derzeit 64 medizinische Institutionen aus 26 Ländern und verbreiterte das Unterrichtspotential auf regionale Zentren in Afrika, China, Indien, Lateinamerika und Südost-Asien.
Die Klinische Epidemiologie wurde in Ländern wie den Niederlanden, Italien und Australien rasch aufgegriffen, während z.B. in Spanien und Deutschland erst mit der Einführung der *evidence-based medicine* (vgl. weiter unten) klinisch-epidemiologische Prinzipien breitere Anwendung erfuhren.
Die schärfsten Kritiker dieser neuen Disziplin entstammten traditionellen, rein epidemiologisch orientierten Abteilungen und forderten 1983 sogar die Abschaffung des Terminus Klinische Epidemiologie.[22] Die Kritik fokussierte in erster Linie darauf, dass gemäß den Proponenten der Klinischen Epidemiologie nur Epidemiologen, die auch klinisch praktisch tätig werden, eine entsprechende Kompetenz besitzen und die Überlegenheit der Lehrmethode des Gebrauches epidemiologischer Methoden zur Lösung klinischer Probleme im Gegensatz zu der reinen Beherrschung klassisch epidemiologischer Methoden anwenden. Die Verteidiger führten an, dass die Unterscheidung klinischer und nicht-klinischer Epidemiologen eine eher nominelle sei und verwiesen auf die tatsächliche didaktische Überlegenheit der Klinischen Epidemiologie:[23] Diese Disziplin veränderte nicht nur die Perzeption der Medizinstudenten, die diese zunehmend als eine relevante Grundlagenwissenschaft ansahen, sondern verbesserte die klinisch-praktischen Forschungsaktivitäten ganzer Fakultäten, was durch die klassische Epidemiologie zuvor nicht erreicht werden konnte.[11]
Mit zunehmender Etablierung der Klinischen Epidemiologie wurden eher die Ähnlichkeiten denn die Dissonanzen zwischen dieser und der klassischen, Public Health orientierten Epidemiologie sowie derer verwandten Disziplinen wie Ökonomie, Politologie, Soziologie und Psychologie deutlich. Alle diese Disziplinen können zur Analyse diagnostischer und therapeutischer Prozesse im Hinblick einer Verbesserung der Gesundheitsversorgung beitragen.[24]

Die Klinische Epidemiologie entwickelte sich nicht in einem Vakuum, sondern verdankt zumindest partiell ihr Wachstum und ihre Bedeutung der parallel stattgefundenen Evolution der *Evidence*-Generierung, -Evaluation, -Ermittlung, -Anwendung und –Synthese.
Das *Journal of Clinical Epidemiology* wurde zur natürlichen Heimat der neuen Disziplin, aber auch allgemeinere Zeitschriften wie das *Journal of Clinical Pharmacology and*

Therapeutics gaben Raum für „Meilenstein-Beiträge“ wie Alvan Feinsteins Serie *Clinical Biostatistics*. Die ersten Beiträge zur kritischen Analyse von Primärpublikationen wurden in der Serie *How to Read Clinical Journals* und *How to Interpret Diagnostic Data* von Brian Haynes und anderen der McMaster Universität bereits in den 80er Jahren im *Canadian Medical Association Journal* veröffentlicht. In den 90er Jahren wurde im *Journal of the American Medical Association (JAMA)* die bis heute fortgeführte Reihe *The Rational Clinical Examination* über die Präzision der körperlichen Untersuchung und Anamnese etabliert sowie die mittlerweile als Buch erschiene Serie *Users' Guides to the Medical Literature* initiiert. Das *British Medical Journal* und die *Annals of Internal Medicine* publizierten zahlreiche klinisch-epidemiologische Arbeiten (angefangen mit Feinsteins Publikationen am Ende der 60er Jahre), was in der Schaffung zweier neuer Sekundärpublikations-Journale *ACP Journal Club* und *Evidence-Based Medicine* durch Brian Haynes und andere mündete. Diese Zeitschriften evaluieren nach vorher definierten methodologischen und klinischen Relevanzkriterien die wichtigsten medizinischen Zeitschriften und vermitteln die Ergebnisse in kurzer, strukturierter sowie mit einem Expertenkommentar versehen Form.

Die Entwicklung der *Evidence*-Generierung insbesondere in Gestalt der nahezu exponentiell anwachsenden Veröffentlichungen randomisierter kontrollierter Studien wurde begleitet durch eine ebenfalls stetig steigende Anzahl immer besserer Publikationen über diagnostisch-prognostische Prozesse sowie die Qualität der klinischen Betreuung. Die Klinische Epidemiologie trägt hier sowohl zur *Evidence*-Schaffung als auch zur kontinuierlichen methodologischen Entwicklung in der Bewältigung zunehmender Informationsmengen bei. Diese Masse relevanter *evidence* zu finden, zu bearbeiten und kontinuierlich zu aktualisieren, avancierte zur Kehrseite der explosiven Informationsvermehrung. So wurde geschätzt, dass alleine in der Inneren Medizin täglich 33 methodologisch und klinisch relevante Artikel gelesen werden müßten.[25] Der dramatische Abfall des allgemeinen medizinischen Wissens nach Abschluß der Ausbildung wurde durch eine Gruppe Klinischer Epidemiologen an der Universität von Washington dargestellt und machte auf dieses nicht mehr zu ignorierende Problem aufmerksam.[26]

Das zweite Problem, die mangelnde Qualität vieler einer kritischen Analyse unterzogenen publizierten Studien wurde gleichzeitig evident. Die Kombination beider Schwierigkeiten führte in praxi dazu, dass Ärzte zunehmend der Gefahr des „Ertrinkens in zweifelhaften Studien mit zweifelhaften Daten“ ausgesetzt wurden. Erste Lösungsansätze hierzu wurden durch die Entwicklungen zeitnaher *Evidence*-Evaluationen (Zeitschriften *Evidence-Based Medicine* und *ACP Journal-Club*) hinsichtlich der Validität und potenziellen klinischen Nützlichkeit der jeweiligen Untersuchung erarbeitet. Weiterhin sollen effiziente Speicherungs- und Ermittlungssysteme in Datenbank- und anderer Form Klinikern bei der Ermittlung der besten *evidence* in der Patientenbetreuung helfen.

Die Notwendigkeit einer adäquaten *Evidence*-Synthese zahlreicher Veröffentlichungen bezüglich ein- und derselben klinischen Fragestellung wurde spätestens seit Mulrows Kritik an dem häufig unsystematisch erstellten sowie subjektiv gefärbten klassischen Übersichtsartikel deutlich.[27] Dies war ein Baustein in der Etablierung der weltweit agierenden *Cochrane Collaboration*, einem Zusammenschluß von Ärzten, Patienten, anderen

Gesundheitsberufen und Methodikern, die nach hohen methodologischen Standards systematische Reviews und Meta-Analysen bezüglich praktisch aller relevanter, primär therapeutischer Interventionen erstellt und kontinuierlich aktualisiert.

Demzufolge erstellte die Klinische Epidemiologie im Laufe der Jahre immer bessere methodologische Verfahren zur Generierung, Bewertung und Verwaltung von *evidence*. Weiterhin wurden Grundlagen zur Anwendung wissenschaftlicher Erkenntnisse und Zusammenfassungen der *Evidence*-Lage geschaffen.
Diese hochwertigen Informationen alleine übten allerdings keinen wesentlichen Einfluß auf die Praxis aus. Die Enttäuschung wegen der mangelnden Umsetzung des vorhandenen Wissens aus epidemiologischen und klinischen Studien in die ärztliche Praxis sollte zur Etablierung der *evidence-based medicine* führen. Dazu bedurfte es des entscheidenden Schrittes der Wiederannäherung an die klinische Praxis, indem die wissenschaftliche Enklaven verlassen und sich den Problemen der Alltagsmedizin gewidmet wurde.

3.2 Was ist evidence-based medicine?

Im Deutschen wird Evidenz primär als Augenscheinlichkeit, Offenkundlichkeit interpretiert und damit als Empfang einer fordernden Nötigung durch die mit Autorität ausgestaltete Wirklichkeit empfunden, die Sachverhalte als Tatsachen oder (eindeutige) Beweise auszeichnet. Demgegenüber werden im englischen Sinne unter *evidence* Falisifikations-modelle zur Verbesserung nie mit der Wahrheit kongruenter Hypothesen z.B. hinsichtlich der Zweckmäßigkeit medizinischer Interventionen verstanden.
Die Relativität des Evidenzbegriffes wurde von dem Philosophen Hermann Schmitz vorzüglich umrissen:[28]
„Freilich ist die in der Evidenz hervortretende Autorität der Wirklichkeit nur eine Ausstrahlung der primitiven Gegenwart und daher nicht so untrüglich, dass eine Verwechslung mit bloß scheinbarer Evidenz prinzipiell ausgeschlossen werden könnte."

Um Unschärfen zu vermeiden, werden in der vorliegenden Arbeit ausschließlich die Begriffe *evidence* sowie *evidence-based medicine* (EbM) und nicht Evidenz oder evidenz-basierte Medizin benutzt. Zu beachten ist, dass keine automatische Methode zur Feststellung von *evidence* existiert und *evidence* von Natur aus probalistischer Natur ist, d.h. zu einem großen Teil auf Statistik beruht. Insgesamt ist die *evidence* ein heikles Subjekt, dessen Überprüfung die Beherrschung komplizierter epidemiologischer und statistischer Techniken bedarf sowie der Fähigkeit, systematische Fehler zu erkennen und zu korrigieren. Weiterhin wird eine Übereinstimmung bezüglich der Bewertung (*judgement*) der *evidence* benötigt, die dennoch häufig auf einer limitierten Datenbasis beruht. Damit wird *evidence* eher zum Ziel, denn zu einem zu verarbeitendem Faktum.

Die am häufigsten zitierte Definition des Terminus *evidence-based medicine* ist die von David Sackett, einem der Inauguratoren dieses innovativen Ansatzes, in einem 1996 erstellten Editorial des British Medical Journal:
"Evidence-based medicine is the conscientious and judicious use of current best evidence from clinical care research in the management of individual patients. The practice of evidence-based medicine means integrating individual clinical expertise with the best available external evidence from systematic research".[29]

„Evidence-based medicine ist der gewissenhafte und besonnene Gebrauch der gegenwärtig besten Evidenz aus der klinischen Forschung medizinischer Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der *evidence-based medicine* bedeutet die Integration der individuellen klinischen Expertise mit der bestverfügbaren externen *evidence* aus systematischer Forschung*"*

Die heute selbstverständlich erscheinende Frage im Titel von William Silvermanns Buch „*Where's the Evidence?"* verdeutlicht einen grundsätzlichen Diskurs in der Medizin, nämlich den über den Beleg von Nutzen und Schaden einer Intervention:[30]

Die Frage nach der *evidence* wird unterschiedlich beantwortet werden, wobei als *Evidence*-Referenzgrößen häufig Textbücher, Experten, Intuition und Ergebnisse rigoros durchgeführter Forschungen angegeben werden. Schon seit Francis Bacon sind mindestens zwei unterschiedliche Arten von Erfahrung bekannt, die Bacon in „auf zufällige Beobachtungen beruhende und damit subjektive normale Erfahrungen“ und „aufgrund methodologischer Untersuchungen (häufig objektiv genannte) geordnete Erfahrungen“ unterteilte. Ob als subjektiv oder objektiv bezeichnet – alle Erfahrung bedeutet empirisch gewonnene Erkenntnis, die zu einer Akkumulation des verfügbaren und für andere nachvollziehbaren Wissens führt. Demgegenüber mutet ein Wissensbegriff, welcher lediglich auf Autorität, Tradition oder pathophysiologischer Theorie beruht, als Dogma an, das sich einer Überprüfung entzieht. Die Einführung empirischer Herangehensweisen in der Medizin hatte viele historische Barrieren zu überwinden, die darauf zurückzuführen sind, dass seit der Antike das Erkennungszeichen eines gelehrten Menschen die Sicherheit seines Wissens war. Ein Arzt *wußte* und mußte sein Wissen nicht empirisch überprüfen, was einer Anerkennung von Unsicherheit gleichgekommen wäre. Es sollte deshalb in der Medizin bis etwa zum 18. Jahrhundert dauern, bis dann die Herausforderung der Empirie das zuvor unveränderte therapeutische Dogma zu verändern begann.

Die stärkere Akzentuierung der *evidence* in der Humanmedizin der letzten Jahrzehnte erfolgte aufgrund mehrerer Faktoren:
Der frühere *Evidence*-Standard der Betonung von Fallberichten und –Serien richtete sich zunehmend auf epidemiologische Größen aus. Zwar beginnt vermutlich jede Wissenschaft mit der Beobachtung, diese generiert jedoch in erster Linie Annahmen, anstatt sie zu überprüfen. Demgegenüber ermöglichte die meist quantitative systematische Informationserhebung bei Patientengruppen oder –populationen die Falsifikation oder Verifikation von Hypothesen.
Frühere Werkzeuge der Sammlung und Analyse von *evidence* beruhten meist auf basalen deskriptiven Interpretationen, wohingegen neuere anspruchsvolle Techniken experimenteller Untersuchungen auf die Erhebung quantitativen Datenmaterials fokussierten. Studiendesigns wie z.B. Fall-Kontrollstudien, Kohortenstudien und der randomisierte kontrollierte Versuch als Goldstandard der *Efficacy*-Ermittlung (= Effektivität unter Idealbedingungen) einer Intervention wurden etabliert. Die vermutlich erste randomisierte kontrollierte Studie der *efficacy* von Streptomycin in der Tuberkulosebehandlung wurde 1948 veröffentlicht,[31] in den darauffolgenden 50 Jahren wurden mehr als 280.000 kontrollierte klinische Studien publiziert. Zahlreiche biostatistische Konzepte und Methoden konnten erstmals auf den Arbeitstischen klinischer Forscher aufgrund immer besserer Software und Mikrocomputer benutzt werden, wobei lediglich ein Bruchteil deren Leistungsfähigkeit 20 Jahre zuvor nur einer kleinen Elite auf Zimmer füllenden Großrechnern zur Verfügung stand.
Gleichzeitig wurde damit der frühere soziale Kontext des Gebrauches von *evidence* als Expertenmeinung sinnentleert. Der Rückgriff auf Autoritäten reduzierte sich im Laufe der Zeit dergestalt, dass immer mehr Ärzte für sich in Anspruch nahmen, die sie interessierende *evidence* eigenständig zu gebrauchen. Dieser Prozeß ist als Demokratisierung des medizinischen Entscheidungsprozesses bezeichnet worden.[32]

Bei zunehmender Komplexität der theoretischen Basis der heutigen Medizin kann die *evidence-based medicine* als eine Art Gegengewicht gegen die Dominanz des theoretischen Gebäudes der medizinischen Basiswissenschaften dargestellt werden. Dabei wird durch die EbM eine rigorose Überprüfung molekularbiologischer, pathophysiologischer und anderer grundlegender *Modelle* durch experimentelle Untersuchungen am Menschen gefordert, da reine Extrapolationen der Erkenntnisse der Basiswissenschaften auf die klinische Anwendung regelmäßig an der Komplexität und hohen Variabilität individueller Krankheitsausprägungen scheitern. Gerade beim Asthma bronchiale haben die ohne Zweifel wertvollen Erkenntnisse der Immunologie, z.B. in Form der neueren antientzündlichen Leukotrieninhibitoren, in der realen klinischen Praxis und deren Studienerforschung enttäuscht.
Ein vergleichbares Spannungsfeld zwischen Theorie und Praxis konnte in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts mit dem Aufkommen der Bakteriologie beobachtet werden. Die damaligen Kliniker hatten das Gefühl, dass plötzlich die Diagnostik, Prognose und spätere Therapie – basierend auf Antibiogrammen - von der Laborseite diktiert wurden und verstanden dies als Invasion ihrer ureigensten Domäne.[33] Die Diagnose, Prognosestellung und Behandlung waren Fertigkeiten, die auf der klinischen Untersuchung, logischem Denken und der Erfahrung beruhten und drohten von Menschen übernommen zu werden, die noch nicht einmal den Patienten zu Gesicht bekamen. Diese Spannung zwischen der grundlagenwissenschaftlichen und der Erfahrungsseite der Medizin konnte später durch Zusammenarbeit der Disziplinen zumindest in diesem Areal aufgehoben werden, da dann auch rasch klar wurde, dass eine Behandlung infektiöser Krankheiten mehr bedeutete als einen Blick auf die Bakterienkultur zu werfen.
Damit erscheint *evidence-based medicine* als späte, scheinbar paradoxe Reaktion gerade auf den Siegeszug der theoretischen und technisch orientierten Medizin der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts. Diese Epoche führte zu zwar immer detaillierteren Erkenntnissen unzähliger biologischer Einzelaspekte (allerdings häufig begleitet durch mehr Fragen als Antworten im Gefolge neuerer Forschungsergebnisse), andererseits konnte die Detailfülle immer weniger in ein einheitliches Betreuungskonzept Erkrankter integriert werden.
Ein zweiter wichtiger Grund für die Entwicklung von EbM lag in der Erkenntnis, dass die Applikation neuerer Techniken in der Medizin hohe Folgekosten verursachte. Von Entscheidungsträgerseite her wurde viel Hoffnung in die empirische Verifikation der Anwendung kostenintensiver medizinischer Technologie gesteckt. Es ist darum vermutlich keine zufällige Koinzidenz, dass das Aufkommen früher, methodologisch validerer Studien mit der Installation des für die medizinische Behandlung zahlenden *National Health Service* in Großbritannien zusammenfiel.

Als mehr und mehr Kliniker die Strategien und Methoden der Klinischen Epidemiologie in ihrer alltäglichen Praxis auf eine zunehmende Anzahl von Patienten anwandten, wurde schließlich die bedeutsame Verknüpfung zwischen der *evidence* und der direkten Patientenbetreuung hergestellt. Nach Schaffung neuer klinisch wichtiger Maßeinheiten wie der *NNT* [34] (*number needed to treat* - Anzahl der Patienten, die ein Arzt behandeln muß, um ein zusätzlich unerwünschtes Ereignis zu verhindern), wurde der eigentliche Begriff der

evidence-based medicine einer größeren Öffentlichkeit 1992 in einem Beitrag der Zeitschrift *JAMA* durch die Arbeitsgruppe um Gordon Guyatt der McMaster Universität, Kanada vorgestellt und als neues Paradigma bezeichnet.[35]

Evidence-based medicine erschien damit als eine Bewegung, die sich aus der Notwendigkeit ableitete, Entscheidungsprozesse im medizinischen Alltag systematisch zu erstellen. Der oben erwähnte Paradigmenwechsel bezog sich insbesondere auf die Grundlagen des auf pathophysiologischen und individuellen klinischen Erfahrungen beruhenden Konzepts des traditionellen medizinischen Paradigmas. Das neuere EbM-Paradigma erachtete demgegenüber die Pathophysiologie als eine notwendige aber nicht hinreichende Bedingung, um Medizin zu praktizieren. Wenn immer möglich, sollten Ärzte Informationen aus systematischen, reproduzierbaren Studien mit minimiertem Bias benutzen, um ihr Vertrauen insbesondere in eine bestimmte Prognose, Effektivität einer Therapie und Nützlichkeit eines diagnostischen Testes zu steigern. Dazu war allerdings ein Verständnis elementarer *Evidence*-Regeln erforderlich, um die medizinische Literatur zu verstehen und adäquat anzuwenden.

Evidence-based medicine ist nicht auf randomisierte kontrollierte Studien und systematische Reviews oder Meta-Analysen begrenzt. Um eine bestimmte klinische Fragestellung zu beantworten, bedient sich die EbM jeglicher Erkenntnis, also z.B. bei diagnostischen Problemen der Querschnittsuntersuchung und bei prognostischen Fragestellungen klassischerweise prospektiver Kohortenstudien. Weiterhin gibt es auch Situationen, in denen keine randomisierten, kontrollierten Studien durchführbar oder sinnvoll sind, wie etwa bei eindeutig erfolgreichen Interventionen bei ansonsten fatalen Konditionen (z.B. Appendektomie des perforierten Appendix), gefährlichen, aber seltenen Ereignissen (z.B. seltene, aber schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen) oder bestimmten Sachverhalten wie der Notwendigkeit einer aktiven bewegungsreichen Lebensführung.

Dieses EbM-Verständnis als Paradigmenwechsel blieb natürlich nicht unwidersprochen, vermutlich vor allem aufgrund spontaner Reaktionen auf den Terminus EbM, die mutmaßten, dass vor der EbM-Ära medizinische Entscheidungen ohne *evidence* getroffen worden wären. Ein in der Zeitschrift *The Lancet* veröffentlichter Leserbrief beklagte gar, dass offensichtlich vor dem neuen Paradigma „ ... die Praxis der Medizin auf einer direkten Kommunikation mit Gott oder einem Münzwurf“ beruhte.[36]

Ein alternativer und vielleicht besserer Weg EbM zu charakterisieren, verläuft nicht über den polarisierenden Begriff des Paradigmenwechsels, sondern versteht EbM als Handwerkszeug, um wissenschaftliche Medizin zu praktizieren bzw. den Transfer wissenschaftlicher Erkenntnisse in den Alltag der medizinischen Praxis zu gewährleisten.

Diese Praxis der EbM als eine konkrete Disziplin, die sowohl gelehrt und gelernt als auch in der täglichen Arbeit angewandt werden kann, basiert auf fünf Schritten. Die im folgenden dargestellten Konzepte muten auf den ersten Blick einfach an, reflektieren aber in

Wirklichkeit ein tiefes Verständnis der Natur des klinischen Lernens. Der eigentliche Beginn des Prozesses wird klassischerweise durch ein Problem in der Betreuung eines Patienten initiiert:

1. **Beantwortbare klinische Fragestellung**: Zuerst muß eine eindeutige klinische Fragestellung aufgrund eines Patientenproblems oder des eigenen Informationsbedürfnisses formuliert werden. Dieser Aspekt ist ungleich komplexer als er zunächst anmutet, da häufig aus einer Vielzahl nicht-differenzierter Problemareale eine prioritäre Aufgabe ermittelt werden muß.[37] Kritiker der EbM deuteten an, dass die Disziplin vor allem dann nützlich in der Lösung von Problemen sei, nachdem diese gut formuliert seien. Dies ist jedoch nicht unbedingt negativ zu sehen, da die Extraktion relevanter Informationen mit einem, nicht selten eine verwirrende Fülle klinischer Daten präsentierenden Patienten beginnt und die konsekutive Erarbeitung des tatsächlichen Patientenproblems immer noch einen unterentwickelten Aspekt klinischer Problemlösungsstrategien darstellt.[38] An dieser Stelle sei angemerkt, dass das so genannte Patientenproblem von zwei Seiten betrachtet werden kann: Einmal wird aus medizinischer Sicht die „Problematik" der sich in Symptomen und Zeichen äußernden Erkrankung meist in diagnostische und therapeutische Handlungsweisen übersetzt. Der Betroffene jedoch hat eventuell ganz andere Vorstellungen von seinem „Problem", die mitunter divergent zu medizinischen Auffassungen verlaufen.

   Darüber hinaus wurden innerhalb der EbM strukturierte Herangehensweisen zum Formulieren beantwortbarer klinischer Fragestellungen etabliert, z.B. über das Konzept der vier Komponenten (Patient, Intervention, Vergleich, *outcome*) einer wohlformulierten Problemstellung.[39] Dennoch muß auf die prinzipielle Gefahr hingewiesen werden, dass jede Selektion von Forschungsergebnissen hinsichtlich ihrer „Wichtigkeit" die theoretische und prinzipielle Gefahr einer gewissen Dogmatisierung und Irreführung aufgrund selektiver Wahrnehmung bedeutet.[40] Zuletzt darf die Möglichkeit der korrekten Interpretation einer überraschenden Beobachtung, im Englischen als *serendipity* bezeichnet, nicht außer Acht gelassen werden. Fortschritte in der Wissenschaft wurden häufig durch die Kunst des Entdeckens nicht erwarteter und präformierter Sachverhalte erzielt und weniger durch von vornherein hochspezifische Fragestellungen.[41]
2. ***Evidence*-Suche**: Die für die entsprechende Fragestellung relevante, jeweils beste *evidence* wird gesucht und identifiziert. Hierfür müssen alle Möglichkeiten medizinischer Informationstechnologie genutzt werden, um mit möglichst minimalem Zeitaufwand ein Maximum spezifischer Information für die jeweilige Fragestellung zu ermitteln.
3. ***Critical Appraisal***: Die ermittelten Daten werden einer kritischen Evaluation unterzogen. Diese so genannte *critical appraisal* überprüft die *evidence* auf ihre Validität (d.h. approximativen Nähe zur „Wahrheit"), Wichtigkeit (d.h. Größe des Effekts im Sinne einer klinischen Relevanz versus lediglich statistischen

Signifikanz) und Anwendbarkeit (d.h. Nützlichkeit in der eigenen praktischen Arbeitsumgebung).

4. **Klinische Expertise**: Die ermittelten Ergebnisse werden mit der eigenen klinischen Expertise und den speziellen biologischen Besonderheiten sowie Umständen und Wünschen des Patienten integriert und damit auf den individuellen Fall abgeglichen.
5. Eine **kontinuierliche Überprüfung der eigenen Effektivität und Effizienz** im Ausführen der obigen Punkte sucht Wege, um dieses strukturierte Vorgehen permanent zu optimieren.

Je nach Klarifikationsbedarf (z.B. Diagnose, Prognose, Therapie, Kosten-Nutzen-Analyse, systematischer Review, Leitlinie) wurden Instrumentarien geschaffen, die sich mit der spezifischen Problematik bestimmter Fragestellungen auseinandersetzen.[42] Die dabei gewonnenen Erkenntnisse werden aber nicht im Sinne der Automatik einer „Kochbuchmedizin“ angewandt. Eine Modifikation durch Patienten-Präferenzen und die klinische Expertise ist unter anderem deshalb notwendig, da Forschungsbefunde meist zentrumsorientiert und auf eng umschriebene Patientenkollektive ausgerichtet sind und die in der Primärmedizin häufig betreuten multimorbiden, älteren Patienten aus Homogenitätsgründen ausschließen.
Andererseits muß darauf hingewiesen werden, dass eine Fülle von Informationen nicht automatisch in gesichertes Wissen überführt wird und eine Masse an Wissen nicht unbedingt einem weisen Gebrauch desselben entspricht. Erfahrung – als Produkt aus akkumuliertem Wissen plus Jahre angewandter Praxis plus Alter – muß nicht unbedingt in Weisheit münden.

Die EbM versucht, der Datenentropie durch Integration der medizinischen Informationstechnologie in den klinischen Routinebetrieb zu begegnen. Dies bedarf der souveränen Benutzung diverser Datenbanksysteme, der Möglichkeiten des Internets und von Systemen zur Entscheidungshilfe bei diagnostisch/therapeutischen Problemfällen (*decision support systems*). In der medizinischen Praxis ergeben sich täglich Notwendigkeiten, valide Informationen über die Diagnose, Prognose, Prävention und Therapie zu erhalten – z.B. zwei dringend zu klärende Fragen pro drei ambulant betreute Patienten.[43] Traditionelle Informationsquellen sind entweder häufig veraltet (Textbücher), stark meinungsabhängig (Experten[44]), ineffektiv (herkömmliche medizinische Weiterbildung[45]) oder aufgrund ihrer Fülle und variablen Validität für den praktischen Gebrauch kaum zu bewältigen (klassische biomedizinische Journale). Die zunehmende Arbeitsverdichtung und Zeitnot führen dazu, dass immer weniger Zeit pro Patient aufgewandt wird, um *evidence* aufzufinden und kritisch zu evaluieren – so wird beispielsweise weniger als eine halbe Stunde pro Woche für das Studium von Primärliteratur und Lesen verwandt.[46]
Bis vor kurzem war es nahezu unmöglich, den Diskurs zwischen der Notwendigkeit der permanenten Aktualisierung des eigenen Wissensstandes und den Anforderungen der ärztlichen Praxis zu überwinden. Einige neuere Entwicklungen halfen jedoch dabei, die Kluft zwischen theoretisch-ethischer Anforderung und der realen Praxis zu überwinden:

- Es wurden Strategien entwickelt, wie *evidence* effektiv ermittelt und kritisch auf Validität und Relevanz überprüft werden kann.
- Die zunehmende Fülle selbst hochwertiger Information über Gesundheitsinterventionen kann zunehmend in Form hochqualitativer systematischer Reviews und Meta-Analysen strukturiert und überschaubar gestaltet werden.
- Eine wachsende Anzahl von Zeitschriften wie *ACP Journal Club*, *Evidence-Based Medicine* und *Evidence-Based Nursing* erleichtern durch knappe und strukturierte Wiedergabe der Primärpublikationen das Verständnis der vielleicht zwei Prozent der publizierten klinischen Artikel, die sowohl valide als auch unmittelbar wichtig für den ärztlichen Gebrauch sind.[47]
- Moderne Informationstechnologien ermöglichen in immer stärkerem Ausmaß das schnelle Auffinden der gesuchten Information zur unmittelbaren Adaptation an die Patientenbetreuung (*Clinical Evidence*, *Evidence-based Guideline per mobile telephone*).[48]

Weiterhin benutzt die EbM einfach zu erfassende Darstellungen von Studienergebnissen für eine transparentere Kommunikation innerhalb der Profession und mit den Betroffenen, wie z.B. die *number needed to treat* (NNT [34]) bzw. die *number needed to harm* (NNH): Die NNT verdeutlicht die Anzahl an Patienten, die über einen bestimmten Zeitraum behandelt werden müssen, um ein zusätzliches schädliches Ereignis zu vermeiden. Analog dazu gibt die NNH die Anzahl der zu behandelnden Patienten an, um nach einer bestimmten Intervention eine zusätzliche unerwünschte Wirkung zu induzieren, womit sich das Ausmaß möglicher Nebenwirkungen oder Begleiterscheinungen einer Therapie quantifizieren läßt. Ein Direktvergleich von NNT und NNH hilft, das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Intervention näher zu bestimmen und dieses insbesondere für den Patienten transparent zu gestalten.

Viele Entscheidungen in der Gesundheitsversorgung sind kompliziert. Die Gründe für diese Komplexität reichen über die Ungewißheit wissenschaftlicher *evidence*, die Unterschiedlichkeit von Erkrankungen und variablen Wertungen verschiedener Gesundheitszustände durch die Patienten hinaus. Entscheidungen über Behandlungen hängen von den Haltungen der Betroffenen gegenüber dem Risikobegriff ab.[49] Ein Risiko beinhaltet die Elemente Wahrscheinlichkeit, den Schweregrad einer Erkrankung bzw. der Folgen einer Intervention und das zeitliche Auftreten eventueller unerwünschter Ereignisse. Manche Menschen ziehen einem sehr schlechten *outcome* in ferner Zukunft eine mittelschweres Ereignis in näherer Zukunft vor. Dies ist einer der Gründe, warum Patienten-Entscheidungen und deren Verhalten manchmal im Widerspruch zu ärztlichen Empfehlungen stehen.[50] Über die Schwierigkeiten der *Evidence*-Identifikation und dem Verstehen von Patienten-Präferenzen hinaus, spielen in dem Kommunikationsprozeß zwischen Patient und Arzt familiäre und kulturelle Aspekte eine große Rolle. Diese Komplexitäten helfen zu verstehen, warum es in der Praxis so schwierig ist, zu vollständig informierten gemeinsamen Entscheidungsprozessen zu gelangen.[51]
Es ist ein großes Verdienst der *evidence-based medicine* und vielleicht ihr weitreichendster Aspekt, in ihrer neuesten Definition der Integration von externer *evidence* und klinischer

Expertise auf den unverzichtbaren dritten Bestandteil der Patienten-Präferenzen aufmerksam gemacht zu haben.[52] Patienten möchten in Entscheidungen über ihren Gesundheitszustand involviert oder zumindest darüber informiert werden. Die Aktivitäten, die von diesem Teilbereich der EbM ausgehen, werden in Zukunft unter spezieller Berücksichtigung der Realitäten der ärztlichen Praxis dazu beitragen, Patientenwerte und –Erwartungen sowie deren Krankheitskonzepte in klinische Entscheidungsprozesse zu inkorporieren und wirkliche gemeinsame Entscheidungsprozesse zu initiieren.

Die Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen der Klinischen Epidemiologie und der *evidence-based medicine* lassen sich vor allem durch die folgenden Merkmale umreißen:

- Beide bedienen sich biomathematischer und epidemiologischer Verfahren in der Ausgestaltung ihrer Empfehlungen.
- Die Klinische Epidemiologie untersucht unter Zuhilfenahme der Statistik den Nutzen von Interventionen, die Bedeutung von Prognosefaktoren sowie Symptomen und legt so Gruppenanalysen in methodisch zuverlässiger Form vor.
- Die *evidence-based medicine* berücksichtigt durch noch stärkere Fokussierung auf individualtherapeutische Ansätze als die Klinische Epidemiologie die klinische Expertise und insbesondere die Patienten-Präferenzen in der Integration mit der bestverfügbaren Forschungs*evidence*.
- Die *evidence-based medicine* hat praktische Möglichkeiten der Informationstechnologie zur Aufbearbeitung immer gewaltiger werdender Datenmengen bereitgestellt.
- Die *evidence-based medicine* führt durch klare und einfache Konzepte zu einer erhöhten Motivation bei Ärzten, sich mit der ungewohnten Materie der kritischen *Evidence*-Evaluation auseinanderzusetzen und erscheint damit als publikumswirksame Aufbereitung zentraler Elemente der Klinischen Epidemiologie.

3.3 Was sind Leitlinien?

Medizinische Leitlinien sind systematisch entwickelte Aussagen, die dem Arzt und Patienten bei Entscheidungen über eine angemessene Gesundheitsversorgung in spezifischen klinischen Umständen helfen sollen.[2] Die Grundlage für die Leitlinien-Entwicklung war die Erkenntnis, dass zumindest ein Teil der Variation in der Betreuung an identischen Krankheitsbildern leidender Patienten aus einer nicht-adäquaten Versorgung (Über- oder Unterversorgung) resultiert.
Medizinische Leitlinien sind Instrumente, mit deren Hilfe man Entscheidungen in der medizinischen Versorgung auf eine rationalere Basis stellen kann und sollen darüber hinaus die Versorgungsqualität verbessern sowie die Stellung des Patienten stärken.
Bei zunehmender Komplexität der Medizin sind Leitlinien Hilfen für ärztliche Entscheidungsprozesse im Rahmen einer leistungsfähigen Versorgung der Patienten sowie wesentliche Bestandteile von Qualitätssicherungsprogrammen. Leitlinien sollen damit über eine Effizienzsteigerung Versorgungsergebnisse verbessern, Risiken minimieren und die Wirtschaftlichkeit erhöhen.

Die nachfolgenden Empfehlungen beschreiben Definitionen, Ziele und international akzeptierte Qualitätskriterien für Leitlinien:[53]

- *Leitlinien* sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen.
- Leitlinien stellen den nach einem definierten, transparent gemachten Vorgehen erzielten Konsens mehrerer Experten aus unterschiedlichen Fachbereichen und Arbeitsgruppen (gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Patienten) zu bestimmten ärztlichen Vorgehensweisen dar.
- Leitlinien sind wissenschaftlich begründete und praxisorientierte Handlungsempfehlungen.
- Methodische Instrumente zur Erstellung von Leitlinien sind unter anderem Consensus-Konferenzen, Delphi-Analysen,[54] Therapiestudien und Meta-Analysen.
- Leitlinien sind Orientierungshilfen im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungskorridoren“, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muß.
- Leitlinien werden regelmäßig auf ihre Aktualität hin überprüft und gegebenenfalls fortgeschrieben.

Richtlinien sind dagegen Regelungen des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurden. Sie sind für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich und deren Nichtbeachtung zieht definierte Sanktionen nach sich. Beispiele für Richtlinien sind die „Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Bundesärztekammer, 1992) oder die „Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen des Ständigen Arbeitskreises ‚Biomedizinische Ethik und Technologiefolgenabschätzung beim Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer‘ (1995).“

Leitlinien sind weder einfache Handlungsanleitungen, noch stellen sie die Meinungen einzelner Fachexperten dar. Vielmehr handelt es sich bei Leitlinien um den nach einem definierten, transparent gemachten Vorgehen erzielten Konsens multidisziplinärer Expertengruppen zu bestimmten Vorgehensweisen in der Medizin. Grundlage dieses Konsenses ist die systematische Recherche und Analyse der Literatur. Leitlinien unterscheiden sich damit von systematischen Übersichtsarbeiten und *Health Technology Assessment*(HTA)-Berichten durch ihre primäre Zielsetzung, klinisch-praktisch tätigen Ärzten explizit ausformulierte und konkrete Entscheidungshilfen bereitzustellen[55] und verschiedene Ergebnisparameter zu gewichten.[56]

Nach der eingangs genannten Definition sind Leitlinien systematisch entwickelte Feststellungen, um die Entscheidungen von Klinikern und Patienten über eine angemessene Gesundheitsversorgung für spezifische klinische Umstände zu unterstützen. Anders ausgedrückt werden dabei Informationen zusammengestellt, die für das diagnostisch-therapeutische Management eines klinischen Problems relevant sind und in essenziellen Anteilen durch eine logische Herangehensweise gekennzeichnet sind.
Der Begriff „systematisch“ beinhaltet die folgenden Kernaspekte:

- Ein klinischer/praktischer Algorithmus steht im Zentrum des Leitlinien-Gebrauchs. Dabei können Leitlinien niemals den gesamten Entscheidungsraum der jeweiligen Problemstellung umfassen. Ein klinischer Algorithmus ist nicht identisch mit einem mathematischen Algorithmus, wobei ersterer zwar auch schrittweise, bedingte logische Vorgehensweisen im Sinne von „wenn … dann“ beschreibt, aber nur durch zusätzliche menschliche Problemanalyse zu einer Problemlösung beitragen kann. Eine klinische Leitlinie sollte aufgrund der inhärenten Krankheitsvariabilität und der Verschiedenartigkeit von Patienten nicht im Sinne eines Rezeptbuches verwandt werden. An jedem Entscheidungspunkt eines Algorithmus muß über die Anwendbarkeit der Leitlinie, über eventuelle Abweichungen davon aufgrund von Patientencharakteristika oder spezifischer Umgebungsvariablen sowie über vorhandene Alternativen reflektiert werden.[57]
- Leitlinien müssen vor allem im Hinblick auf ihre spätere Implementierung im Konsens entwickelt werden.
- Leitlinien müssen *evidence*-basiert sein.
- Ein entscheidungsanalytisches Vorgehen erfordert die Integration von Kosten-Nutzen-Analysen.
- Die Berücksichtigung verschiedner Ergebnisparameter im Sinne einer *Outcome*-Analyse aus Sicht des Patienten und Arztes ist unabdingbar.

Leitlinien, die auf der Grundlage unsystematischer Literaturrecherchen erstellt oder ausschließlich als Resultat eines Expertenkonsens zustande gekommen sind, werden international als unzureichend bewertet. Ihre besondere Schwäche liegt häufig in der mangelnden Berücksichtigung und unausgewogenen Würdigung des aktuellen Stands der medizinischen Wissenschaft.[58]

Eine *evidence-based* Strategie der Leitlinien-Entwicklung ist gekennzeichnet durch:

- Eine systematische Aufarbeitung und Zusammenstellung der besten verfügbaren wissenschaftlichen *evidence* mittels systematischer Reviews und – falls möglich – Meta-Analysen.
- Die Herleitung des in der Leitlinie empfohlenen Vorgehens aus der wissenschaftlichen *evidence* sowie deren transparente Verknüpfung mit der jeweiligen *Evidence*-Stufe und –Quelle.
- Eine Auswahl von *evidence-based* Schlüsselempfehlungen, die mit Hilfe formalisierter Konsentierungsverfahren erfolgte.

Die jeweils beste, verfügbare *evidence* kann abhängig von der klinischen Fragestellung aus den Ergebnissen randomisierter Studien, systematischer Reviews, Beobachtungs- und qualitativer Studien oder aus anderen Informationen bestehen. Bei widersprüchlicher oder mangelnder *evidence* können Feststellungen zur erforderlichen Versorgung durch Expertenkonsens formuliert werden, der mit Hilfe eines formalisierten Konsensverfahrens – wie etwa der Delphi-Technik[54] – zustande gekommen ist.
In jedem Fall muß bei einer nach EbM-Kriterien erstellten Leitlinie für jede relevante Empfehlung dokumentiert sein, in welchem Umfang sie sich auf die Ergebnisse klinischer Studien oder Expertenmeinungen stützt. Sobald eine Publikation als mögliche *Evidence*-Quelle ausgewählt wurde, muß ihre Qualität bewertet werden. Das Resultat dieser *Evidence*-Bewertung (inkl. Vergabe einer *Evidence*-Stufe für die Studie) kann direkten Einfluß auf die sogenannte Empfehlungsklasse einer Leitlinien-Empfehlung nehmen. Die Klassifikation einzelner Erkenntnis- und Informationsquellen erfolgt häufig in Form einer Hierarchie unterschiedlicher *Evidence*-Stufen.[59] Die Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen (*grades of recommendations*) in Empfehlungsklassen berücksichtigt darüber hinaus neben der methodischen Studienqualität auch die Konsistenz der Ergebnisse, die Größe und Präzision der Effektschätzung, deren klinische Relevanz und das Verhältnis erwünschter zu unerwünschter *outcomes* sowie individuelle Präferenzen.[60]

Dieses Vorgehen darf allerdings nicht einer mechanistischen Zuweisung einer speziellen *Evidence*-Kategorie nur aufgrund eines bestimmten Studiendesigns entsprechen. Dies würde bedeuten, dass z.B. eine mangelhaft durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie automatisch eine der höchsten *Evidence*-Stufen erhielte, wohingegen eine ausgezeichnete Fall-Kontrollstudie eher niedrig eingestuft würde. Darüber hinaus muß beachtet werden, dass je nach klinischer Fragestellung ein spezielles experimentelles Vorgehen oft nicht möglich ist (z.B. eine randomisierte kontrollierte Untersuchung seltener unerwünschter Arzneimittel-Effekte) und auf zwar prinzipiell methodologisch angreifbarere, aber in der Realität oft einzig durchführbare Studiendesigns ausgewichen werden muß.
In einer neueren Version der Einteilung der Stärke der *evidence* in *Evidence*-Klassen und der Einstufung von Empfehlungen in Empfehlungsklassen des *Scottish Intercollegiate Guideline Network* (SIGN) wird einer weitergehenden qualitativen Analyse der Primärpublikationen in einem ersten Schritt Rechnung getragen.[61] Die höchste *Evidence*-Stufe (1^{++}) erhalten hier *hochwertige* Meta-Analysen/systematische Reviews zu randomisierten kontrollierten Studien

oder Untersuchungen dieses Designs *mit einem sehr geringen Biasrisiko*. Der Empfehlungsklasse „A“ müssen Daten der *Evidence*-Stufe 1^{++} vorliegen, *die direkt auf die Zielpopulation anwendbar sind* oder Studien der *Evidence*-Stufe 1^{+}, die direkt auf die Zielpopulation anwendbar und deren Ergebnisse konsistent sind.

Da keine *Evidence*-Bewertung vollends objektiv sein kann, sollte jede Publikation von mindestens zwei unabhängigen Bewertern analysiert werden. Eine weitere Möglichkeit zur Minimierung des subjektiven Bias ist die zusätzliche Bewertung durch Experten, die nicht in der Leitlinien-Gruppe mitarbeiten – im Sinne eines Reviewverfahrens der *Evidence*-Bewertung.

Sowohl die Generierung, Interpretation und Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse als auch die Entwicklung von Leitlinien sind nicht interessenfrei.[62] Die Entwicklung und Anwendung von Leitlinien berührt eine Reihe von Fragen, die nicht ausschließlich durch den Rückgriff auf die wissenschaftliche *evidence*, sondern auch konsensual gelöst werden müssen. Der Qualität der Konsensbildung wird von manchen Autoren eine ebenso wichtige Stellung beigemessen wie der Qualität der wissenschaftlichen Fundierung.[63,64] Andererseits kann nur eine allgemein anerkannte Informationsgrundlage dafür sorgen, dass medizinische Fakten leichter von Fragen des Wertes und der Ressourcen unterschieden werden können.

Die Qualität einer Leitlinie hängt weiterhin maßgeblich davon ab, ob die Empfehlungen in regelmäßigen Abständen aktualisiert werden. Im Leitlinien-Dokument sollte ein konkretes Datum und eine klare Aussage über die weitere periodische Aktualisierung vermerkt sein.
Medizinische Leitlinien müssen vor ihrer Implementierung kritisch evaluiert werden, da die zur Leitlinien-Erstellung eingesetzte Methodik eventuell nicht robust genug, von zweifelhaftem Ursprung oder fragwürdiger Qualität ist.

Die theoretischen Vor- und Nachteile von Leitlinien können sich beim Patienten, Arzt oder dem Gesundheitssystem als solchem manifestieren:

Potenzieller Nutzen für Patienten:

- Die Behandlung durch verschiedene Ärzte könnte standardisierter erfolgen. Weltweite Untersuchungen haben nachgewiesen, dass die Häufigkeit bestimmter Prozeduren in der Medizin zwischen verschiedenen Ärzten und Orten schwankt. So wurden Patienten mit „identischen“ Gesundheitsproblemen an verschiedenen Orten sowie zu verschiedenen Zeiten höchst unterschiedlich behandelt. Daraus ist zu schlußfolgern: Entweder es erfolgt an mancher Stelle eine Über- bzw. Unterversorgung odes es erscheint gleichgültig, auf welche Weise versorgt wird. Da letzteres nicht sehr wahrscheinlich ist, helfen Leitlinien gleich gute Versorgungen zu ermöglichen.
- Gute Leitlinien beinhalten auch Informationen für die betroffenen Menschen bzw. die Öffentlichkeit, so dass eine Transparenz bezüglich erwünschter medizinischer Verfahren für jedermann gegeben ist. Derartig informierte Patienten können

erheblich besser über ihre persönlichen Bedürfnisse und Präferenzen bei Wahl der besten Option reflektieren.
- Der Öffentlichkeit zugängliche Leitlinien können medizinisch unterversorgten „Randgruppen“ der Gesellschaft zur besseren Ausformulierung ihrer Rechte und damit zu einer gerechteren Gesundheitsversorgung führen.

Potenzieller Nutzen für Ärzte:
- Leitlinien können die Qualität der ärztlichen Entscheidung verbessern. Ärzten, die unsicher bezüglich einer Entscheidung sind oder überholten Verfahren anhängen, werden explizite und praktische Empfehlungen gegeben.
- Leitlinien können Mediziner gegenüber in ihrer Wirksamkeit nicht nachgewiesenen Verfahren aufmerksam machen sowie indirekt die Wichtigkeit und Methodik des *critical appraisal* vermitteln und obsolete bzw. gefährliche Praktiken beim Namen nennen.
- Die Verdeutlichung von Ab- und Anwesenheit valider *evidence* leitet Untersucher und Sponsoren auf weitere zu klärende Investigationsareale.
- Ärzte können sich bezüglich juristischer Protektion oder in Auseinandersetzungen mit administrativen Zwangsmechanismen auf (valide) Leitlinien berufen.

Potenzieller Nutzen für das Gesundheitssystem:
- Die Kosten-Nutzen-Relation bei der Allokation limitierter Ressourcen kann durch die Anwendung von Leitlinien verbessert werden.

Der wichtigste theoretische Nachteil jeder Leitlinie ist der, dass die darin enthaltenen Empfehlungen schlichtweg falsch oder zumindest für den betroffenen individuellen Patienten inkorrekt sein können. Die wissenschaftliche *evidence* der Empfehlungen ist oft nicht vorhanden, fehlinterpretiert oder in die Irre führend. Falls Studienergebnisse vorliegen, können deren Ergebnisse durch Designfehler systematisch verzerrt werden (Bias), so dass eventuell eine Verallgemeinerung der Erkenntnisse verunmöglicht wird. Diejenigen Gruppen, die Leitlinien entwickeln, sind oft in Zeitnot und verfügen nicht über die notwendigen finanziellen und methodischen Ressourcen, um detailliert gewaltige Informationsberge zu verarbeiten. Selbst bei validen Informationen wird ein Abwägen zwischen Nutzen und Risiko aufgrund subjektiver Wertzuweisung erfolgen. Weiterhin müssen Patienten-Präferenzen nicht unbedingt die einzige Priorität von Leitlinien-Empfehlungen ausmachen, da diese immer auch mit den Bedürfnissen der Mitmenschen und insbesondere anderer, eventuell ebenfalls benachteiligter Gruppen zu kontrastieren sind.
Leitlinien-Empfehlungen beziehen sich eher auf den durchschnittlichen Patienten als auf ein spezielles Individuum und können demzufolge nicht das fundierte klinische Urteil ersetzen. Eine Leitlinie muß in dem Sinne flexibel sein, dass Ausnahmen benannt und Hinweise gegeben werden, wie die Patienten-Präferenzen berücksichtigt werden können und so zu einer informierten Entscheidungsfindung beitragen. Weiterhin dürfen Leitlinien die Patienten nicht ihres Rechtes auf Information über vernünftige und realistische medizinische Alternativen inklusive der Option der Nichtbehandlung berauben.

Leitlinien können mit Hilfe unterschiedlichster Methoden erstellt werden. Das herkömmliche Vorgehen bei der Formulierung medizinischer Empfehlungen war unsystematisch und daher auch anfällig für systematische Fehler.[65] Bei diesen konventionell erstellten, Übersichtsarbeiten wurde normalerweise von einer Expertengruppe nach dem Konsensprinzip zunächst über die Empfehlungen entschieden und erst nach dieser Entscheidung die unterstützende *evidence* gesucht. Nahezu jede Empfehlung läßt sich aber durch entsprechend gesuchte und gefundene Studien stützen.

Ein wachsendes Interesse gegenüber medizinischen Leitlinien beruht unter anderem auf Sorgen, dass ausgeprägte Variationen in der ärztlichen Praxis, die ein Zeichen für eine breite Fehl-, Über- oder Unterversorgung sind, ansteigende Kosten im Gesundheitswesen produzieren. In dieser Herausforderung gegenüber vor allem der medizinischen Profession können Leitlinien als Lösungsinstrument dienen. Dazu bedarf es jedoch eines hohen Standards der Leitlinien selbst.
Eine kürzlich publizierte Studie untersuchte 279 Leitlinien, die zwischen 1985 und 1997 veröffentlicht wurden, auf Einhaltung eines validierten Qualitätsstandards.[66] Das Einhalten methodologischer Standards der Leitlinien-Entwicklung und des –formats war mit 51% der untersuchten Leitlinien gering. Standards insbesondere zur Identifizierung und Summierung der *evidence* wurden nur in 34% der Fälle erfüllt; 17% der Leitlinien spezifizierten ihre Methode zur *Evidence*-Identifikation, 15% graduierten oder klassifizierten die wissenschaftliche *evidence* und lediglich 8% gaben formale Methoden der Kombination von *evidence* und Expertenmeinung an. Eine Diskussion der Werturteile der Leitlinien-Entwickler erfolgte bei 6% der untersuchten Leitlinien, 13% gaben eine *Evidence*-Graduierung ihrer Empfehlungen an und 22% diskutierten die Rolle der Patienten-Präferenzen. Der mittlere Compliance-Grad gegenüber den Standards der *Evidence*-Evaluation veränderte sich nur geringfügig im Zeitverlauf (von 35% vor 1990 auf 36% nach 1995).
Eine weitere Übersicht, die fast 200 Autoren von 44 klinischen Leitlinien umfaßte, machte auf ein weiteres Problem aufmerksam:[67] Siebenundachtzig Prozent der befragten Autoren gaben finanzielle Verbindungen mit einer oder mehreren pharmazeutischen Firmen an. Lediglich eine der 44 evaluierten Leitlinien offenbarte einen möglichen Interessenskonflikt. Dieses Faktum ist insbesondere für den Empfehlungsteil der Leitlinien problematisch, da dieser aufgrund seines prinzipiell subjektiven Charakters stark biasgefährdet ist. Die Autoren untersuchten im Zeitraum 1990 bis 1999 publizierte Leitlinien des Managements von 10 häufigen Erkrankungen, darunter Asthma bronchiale. Von den befragten Asthma-Leitlinienerstellern gaben 67% eine Verbindung zu pharmazeutischen Herstellern an, der Mittelwert pro Autor lag bei 8,5 Firmen.
Die Autoren wiesen in ihrer Schlußfolgerung auf die Notwendigkeit einer adäquaten Offenlegung potenzieller finanzieller und anderer Konflikte von Leitlinien-Erstellern hin und forderten die Initiierung eines formalen Prozesses zur Diskussion dieser Konflikte vor der eigentlichen Leitlinien-Entwicklung.

Die SIGN-Betreiber identifizierten einige Kernprobleme in der *Evidence*-Verarbeitung bei der Erstellung medizinischer Leitlinien und nahmen eine Adaptation der von zahlreichen

Gruppen benutzten Graduierungskriterien für Leitlinien-Empfehlungen der 1989 in den USA gegründeten *Agency for Health Care Policy and Research* (jetzt *Agency for Healthcare Research and Quality*) vor:[59]
Das System war im Hinblick auf Fragestellungen der *effectiveness* (= Effektivität unter Alltagsbedingungen) geschaffen worden, wobei randomisierte kontrollierte Studien das robusteste Design mit dem geringsten Biasrisiko darstellen. In manchen Arealen medizinischer Praxis sind randomisierte Studien aber nicht praktikabel oder ethisch nicht vertretbar, und für viele Fragestellungen bedarf es demzufolge anderer Arten des Studiendesigns zur Ermittlung der bestverfügbaren *evidence*. Leitlinien-Entwickler müssen weiterhin sowohl die methodologische Qualität der individuellen Studien berücksichtigen als auch die Gesamtheit der ermittelten *evidence*. Zudem muß die Totalität der *Evidence*-Basis einer ausgewogenen Beurteilung unterzogen und ihre Anwendbarkeit auf die Zielpopulation überprüft werden. Die Implikationen des Graduierungssystems gehören beachtet, d.h. der Grad einer Empfehlung sollte nicht zur Wichtigkeit der Empfehlung selbst, sondern zur Stärke der unterstützenden *evidence* in Bezug gesetzt werden. Da aufgrund subjektiver Beurteilungen das Biasrisiko wächst, müssen entsprechende Bewertungen durch eine multidisziplinär zusammengesetzte Gruppe erfolgen, und die Verbindung zwischen der zugrunde liegenden *evidence* und der Empfehlung muß explizit dargestellt sowie Interpretationen der *evidence* nachvollziehbar erläutert werden.

Die vorliegende Arbeit versucht daher, alle diese Aspekte in der Analyse des Wissenstransfers von der Primärpublikation in konsensuale oder Leitlinien-Prozesse zu berücksichtigen und darüber hinaus eine detaillierte, kritische Evaluation der Primär*evidence* vorzunehmen.

3.4 Bedeutung und Problematik der chronischen Atemwegserkrankung Asthma bronchiale

Asthma ist eine häufige Erkrankung, mit in der Kindheit variierenden Prävalenzraten von 5-20%.[68] Verschiedene Studien in unterschiedlichen Ländern und mit variablen diagnostischen Kriterien haben berichtet, dass 2-10% der Erwachsenen an einem Asthma bronchiale leiden.[69,70] Trotz seiner hohen Prävalenz ist die Mortalität des Asthma bronchiale vergleichsweise gering. In den meisten Ländern liegt die Mortalitätsrate - abhängig vom Erfassungszeitraum - über alle Altersbereiche zwischen 1,5 und 5,0 pro Jahr und 100.000 Einwohnern.[71]
Während die Mortalität der meisten chronischen Erkrankungen sich unter anderem als ein Ergebnis besserer Behandlungsstrategien verringert hat, stiegen die Mortalitätsraten an Asthma bronchiale in vielen Ländern bzw. zeigten nur einen geringen oder keinen Rückgang. In manchen Ländern und speziellen Altersgruppen kam es temporär sogar zu substanziellen Erhöhungen der Letalitätszahlen.

Asthma hat keine Standarddefinition. Frühe Versuche, Asthma unter dem Aspekt der Atemwegsobstruktion und deren Reversibilität sowie der bronchialen Hyperreagibilität zu subsummieren, ließen die Erkrankungsmechanismen unberücksichtigt. Die momentan allgemein akzeptierte Arbeitsdefinition des 1997 erstellten Expertengremium-Berichts des *Nationalen Asthma Edukations- und Präventionsprogrammes (NAEPP)* wurde auch in der derzeit aktuellsten Version der Praxisleitlinie nicht geändert:[72]
„Asthma ist eine chronische entzündliche Erkrankung der Atemwege, bei der eine Vielzahl von Zellen und zellulären Elementen insbesondere Mastzellen, Eosinophile, T-Lymphozyten, Makrophagen, Neutrophile und epitheliale Zellen eine Rolle spielen. Bei disponierten Individuen verursacht diese Entzündung wiederkehrende Episoden von Pfeifen und Engegefühl in der Brust, Kurzatmigkeit und Husten, besonders nachts oder früh morgens. Diese Episoden sind gewöhnlich mit einer ausgeprägten aber variablen Atemwegsobstruktion verbunden, die häufig spontan oder unter Therapie reversibel ist. Außerdem ist die Entzündung mit einer gesteigerten Reaktivität der Atemwege auf eine Vielzahl von Stimuli assoziiert."

Es existieren andererseits bis heute keine validierten, quantitativen Kriterien für die oben erwähnten Charakteristika, um eine standardisierte Diagnose des Asthma für klinische, epidemiologische oder genetische Zwecke zu erstellen. Trotz fehlender standardisierter Definition wird die klinische Diagnose eines Asthmas bei (jungen) Erwachsenen und in einer Bevölkerung mit entwickelten Gesundheitssystemen im Altersbereich zwischen 20-44 Jahren bei 5%[73] liegen sowie bei Kindern mehr als 10% betragen.[74] Die Prävalenzraten sind in den ökonomisch entwickelten Ländern mit einem gemäßigten Klima am höchsten[73,74] sowie niedriger in ländlichen und ökonomisch sich entwickelnden Gebieten. Die Prävalenz steigt mit wachsendem Wohlstand.[75,76] Die erhöhte Asthma-Prävalenz im Zeitverlauf in der ökonomisch entwickelten Welt scheint Teil einer steigenden Prävalenz an allergischer Sensibilisierung und allergischen Krankheiten zu sein. Obwohl diese Befunde auf einen klaren Zusammenhang mit Umweltfaktoren als Ursache von Asthma und Allergien

hinweisen, deuten Familienstudien auf eine starke, genetisch determinierte Risiko-Komponente bei der Entwicklung eines Asthma bronchiale hin. Die steigende Prävalenz des Asthma und die Erkenntnis der Folgen und Belastungen für die Patienten und Gesundheits-Versorgungssysteme führte zu einer intensiven Forschung nach den Ursachen, der Pathophysiologie und dem Management der Erkrankung.

Asthma wird klinisch diagnostiziert auf der Basis der Symptome der Atemlosigkeit, des Keuchens und Hustens sowie durch den objektiven Nachweis der Atemwegsobstruktion. Ein allergisches Asthma bronchiale kann sich zu jeder Zeit manifestieren, am häufigsten wird es jedoch in der Kindheit beobachtet.[77] Ein in der Kindheit aufgetretenes Asthma zeigt häufig Remissionen während der Adolszenz, kann aber im Erwachsenenalter erneut auftreten.[78] Erstmalige Präsentationen bei Erwachsenen neigen zur Persistenz und sind mit einem beschleunigten Abbau der Lungenfunktion verbunden.[79]
Die Diagnose Asthma bronchiale ist normalerweise eindeutig und basiert auf einer charakteristischen Anamnese sowie der Variabilität der Lungenfunktion. Verzögerungen in der Diagnostik sind jedoch nicht selten, vor allem wenn das einzig vorherrschende Symptom Husten ist. Bei Kleinkindern braucht es manchmal längere Zeit, um zu ermitteln, ob es sich um ein persistierendes Asthma oder eine mit Giemen einhergehende Bronchitis handelt.[80] Bei älteren Patienten bereitet die Differentialdiagnose schweres chronisches Asthma bronchiale versus chronisch obstruktive Pulmonalerkrankung mitunter Probleme und beide Erkrankungen können bei Personen mit Nikotinkosum konfluieren. Weitere Erkrankungen wie Hyperventilationen, chronische Obstruktionen der oberen Atemwege und Stimmband-Dysfunktionen können ebenfalls zu Fehldiagnosen führen.

Eine Objektivierung der Asthma-Diagnose beruht auf dem Nachweis einer variablen Lungenfunktion im Zeitverlauf oder auf einer Verbesserung der pulmonalen Leistung nach einem Bronchodilatator, Prednison oder einem hochdosierten, inhalativen Corticoid. Diese Variabilität kann entweder spirometrisch oder durch regelmäßige, häusliche *Peakflow*-Messungen nachgewiesen werden, wobei letzterer ein zuverlässigerer Index des Asthma-Schweregrades ist. Die Möglichkeit der Selbstkontrolle der momentanen Bronchial-obstruktion ist durch eine Vielzahl transportabler, einfacher Meßgeräte gegeben, die den maximalen Atemfluß bzw. die maximale Atemstromstärke (*Peakflow*) als Maß der Lumeneinengung der Atemwege in L/sec oder L/min wiedergeben.
Der maximale Atemfluß ist die höchste Geschwindigkeit, mit der Luft durch die Atemwege aufgrund einer forcierten Exspiration bewegt werden kann. Hohe Werte bei korrektem Meßvorgang deuten auf nicht oder nur gering verengte Atemwege. Der *Peakflow* korreliert gut mit der Einsekunden-Kapazität FEV_1 (*forced expiratory volume in one second*). Ein *Peakflow*-Monitoring kann kurzfristig, langfristig oder im Exazerbationsfall erfolgen. Der beste Referenzwert ist der so genannte persönliche Bestwert des Patienten, der unter optimierten Bedingungen, d.h. z.B. in allergen- und infektionsfreier Zeit sowie bei (falls notwendig) gleichzeitig optimierter Therapie erhoben wird. Die momentane Literaturlage läßt keine eindeutige Beantwortung der Frage zu, ob es besser ist, schriftliche Asthma-Therapiepläne auf der Grundlage von *Peakflow*-Messungen oder symptomorientiert zu

erstellen. Die spezifischen Präferenzen und Umstände des Patienten müssen in das Procedere unbedingt inkorporiert werden, z.B. bei unmerklichen Adaptationen an schleichende Verschlechterungen der Atemsituation oder der Unfähigkeit, Zeichen und Symptome eines sich verschlimmernden Asthmas zu erkennen. Dieses Perzeptionsdefizit läßt sich vermutlich nur mit Hilfe kontinuierlicher *Peakflow*-Kontrollen minimieren, etwa durch eine regelmäßige Messung morgens nach dem Aufstehen als Parameter der kritischen Nachtphase.

Der Nachweis einer Bronchokonstriktion nach stärkerer körperlicher Belastung kann bei jungen Menschen nützlich sein. Bei älteren Menschen wird ein Anstieg der Eosinophilen im Blut eventuell auf ein Asthma hindeuten. Andere Merkmale, die mit dem Asthma assoziiert sind, wie die nicht-spezifische bronchiale Hyperreagibilität auf Irritanzien wie Methacholin, sind für Studien wichtig, aber nicht spezifisch genug für einen nützlichen diagnostischen Test unter Alltagsbedingungen.

Akute Exazerbationen des Asthma bedürfen einer schnellen Diagnose und prompten Behandlung. Patienten mit einem erhöhten Risiko, an Asthma zu sterben, bedürfen dabei einer spezifischen Betreuung. Die folgenden anamnestischen Konstellationen bedeuten für Asthma-Patienten ein erhöhtes Risiko:

- Akute, lebensbedrohliche Atemnotsattacken in der Anamnese, z.B. in Form vorheriger Intensivstations-Aufenthalte, Intubationen oder Herzkreislauf-Stillstand.
- Häufige Krankenhausaufenthalte oder Behandlungen auf einer Notaufnahmestation.
- Exzessiver β_2-Agonistenverbrauch in Form von Verneblereinheiten oder Dosieraerosolen.
- Nicht-Einnehmen inhalativer Corticoide trotz bestehender Symptomatik.
- Große *Peakflow*-Fluktuationen.
- Psychosoziale Probleme.

Der Schweregrad beim akuten Asthma wird immer noch unterschätzt und führt dann eventuell zu fatalen Verläufen, was durch vorherige objektive Messungen der Bronchialobstruktion mittels sequentieller *Peakflow*-Messungen minimiert werden könnte. Ein Patient zeigt ein schlecht kontrolliertes Asthma häufig aufgrund eines schlechten Managements der Erkrankung, einer schweren Verlaufsform oder beidem. Die allgemeinen Ziele des Asthma-Managements sind demzufolge nach internationaler Übereinkunft:

- Erreichen eines möglichst normalen Lebensstils inklusive normaler körperlicher Belastungsfähigkeit sowie größtmöglicher Lebensqualität.
- (Nahezu) normale Lungenfunktion.
- Vermeidung von Atemnotsepisoden, insbesondere nächtlichen Aufwachens aufgrund von Asthma.
- Vermeidung akuter Exazerbationen.
- Minimierung unerwünschter Arzneimitteleffekte.

Eine schlechte Compliance, insbesondere bzgl. der inhalativen Corticoide, trägt zu einer schlechten Asthma-Kontrolle bei, und es bedarf nachhaltiger Anstrengungen, damit die

Betroffenen die Notwendigkeit einer kontinuierlichen prophylaktischen Behandlung verstehen. Ein bestimmtes Patientenklientel bedarf einer speziellen Betreuung, wie etwa Adoleszenten, arme und sozial benachteiligte Menschen und Personen mit psychosozialen Problemen.[81] Verschiedene Entwicklungen haben in den vergangenen Jahrzehnten zu einer Verbesserung des Asthma-Managements beigetragen, darunter (*evidence-based*) Leitlinien, der über strukturierte Therapieprogramme bzw. „Schulungen" vermittelte Einsatz von *Peakflow*-Messgeräten und die Erkenntnis, dass die Patienten in die eigenen Behandlung involviert werden müssen, d.h. die Tatsache, dass strukturierte Edukation der Betroffenen integraler Bestandteil eines gesamttherapeutischen Konzeptes ist.

3.5 Die inhalative β-sympathomimetische Therapie des Asthma bronchiale

(β-)Sympath[ik]omimetische oder (β-)adrenerge Substanzen nehmen eine zentrale Rolle in der Behandlung des Asthma bronchiale ein. Sie werden sowohl durch den Rezeptor, den sie aktivieren, klassifiziert als auch durch ihren Wirkbeginn und –dauer, was für die Asthma-Behandlung von spezieller Wichtigkeit ist.

β-Adrenergika gelten seit langer Zeit als tragende Stütze in der Akut- und Langzeitbehandlung des Asthma bronchiale. Sympathomimetika waren offenbar schon 3000 Jahre v. Chr. bekannt. In China wurde aus der Pflanze Ma Huang das Alkaloid Ephedrin (*Ephedra vulgaris/equisetna*) extrahiert und zur Behandlung des Asthmas und anderer Erkrankungen der Atemwege eingesetzt.[82] Adrenalin wurde zur Bronchodilatation seit Beginn des 20. Jahrhunderts verwendet, vermutlich da ehemals beim Asthma bronchiale der pathogene Mechanismus in der Vasodilatation gesehen wurde und die pharmakologischen Aktivitäten adrenaler Extrakte im Sinne einer Vasokonstriktion gut untersucht waren. Die antiasthmatischen Effekte der Präparation Ephedrin-Merck wurden vor allem durch deutsche, aber auch kanadische Forscher hervorgehoben.[83-85]
In den 40er Jahren wurde mit dem Isoproterenol (Isoprenalin) ein Adrenalinanalog entwickelt und Ahlquist wies nach, dass Adrenalin und Isoprenalin unterschiedliche Wirkungen an der glatten Muskulatur aufwiesen: Adrenalin war potenter als Isoprenalin in Muskulatur, die mit Kontraktion reagierte - das Gegenteil wurde bei Muskulatur beobachtet, die mit Relaxation antwortete.[86] Konsekutiv entstand das Konzept, dass Körpergewebe verschiedene Arten von Adrenozeptoren enthalten, und dass bestimmte Medikamente als *Agonisten* unterschiedliche Rezeptoren beeinflussen - initial wurden α- und β-Rezeptoren beschrieben. Da Adrenalin sowohl die α- als auch die β-Rezeptoren stimuliert, wird es zwar unverändert als Mittel der Wahl zur Therapie des anaphylaktischen Schocks verwandt, seine Bedeutung beim Asthma bronchiale hat es jedoch mittlerweile verloren. Isoproterenol stimulierte hingegen lediglich die β-Rezeptoren.

Da die Selektivität therapeutisch eingesetzter Substanzen für unterschiedliche Rezeptoren divergente Sicherheitsprofile aufwies, ergab sich die eindeutige Notwendigkeit, stärker selektiv wirkende Medikamente für die Langzeitbehandlung des Asthma zu entwickeln.
Mitte der 60er Jahre gelang schwedischen und englischen Forschern die Synthese von Terbutalin und Salbutamol als Vertretern der Gruppe sympathomimetischer β-Rezeptor-agonisten, die sich durch geringere Wirkungen am Herzen im Vergleich zur glatten Muskulatur wie z.B. tracheobronchialen Präparaten auszeichneten. Ende der 60er Jahre gelang die Unterteilung in β_1- und β_2-Rezeptoren,[87] was zum nunmehr seit über 30 Jahren konsequenten Einsatz der β_2-Sympathomimetika weltweit führte. β_1-Rezeptoren finden sich vor allem im Herzen und der glatten Intestinalmuskulatur, β_2-Rezeptoren sind vornehmlich in der glatten Bronchial-, Gefäß- und Uterusmuskulatur lokalisiert.

Das in vielen Ländern rasch eingeführte β_2-selektive Salbutamol wies eine hohe therapeutische Effektivität und gute Toleranz bei den Betroffenen auf und bewirkte binnen

Minuten nach der Inhalation für bis zu sechs Stunden eine Verbesserung der Lungenfunktion. Obgleich Salbutamol ursprünglich für die symptomatische Asthma-Behandlung konzipiert war, etablierte sich rasch die routinemäßige Verwendung. Der regelmäßige Gebrauch zur Erzielung einer maximalen Atemwegsdilatation erschien logisch, insbesondere im Rahmen der gering ausgeprägten unerwünschten Wirkungen. Dies führte zur Entwicklung weiterer kurzwirkender β_2-Agonisten wie z.B. Terbutalin und Fenoterol und der weitverbreiteten Akzeptanz dieser Therapieform in den 70er Jahren.

Die β-sympathomimetischen Substanzen Formoterol und Salmeterol, beide via Inhalation applizierbar, wurden Mitte der 80er Jahre entdeckt und wiesen eine erhebliche längere Wirkdauer beim Asthma bronchiale als beispielsweise Salbutamol und Terbutalin auf. Zwar zeigen Terbutalin/Salbutamol eine erwünscht hohe β_2-Rezeptorselektivität, ihre Wirkdauer beträgt jedoch nur etwa 4-6 Stunden, was vor allem bei gewünschter Kupierung nächtlicher Bronchialobstruktionen problematisch erscheint. Demgegenüber wirken Formoterol/Salmeterol 12 Stunden und länger, wobei gerade diese lange Wirkdauer eine Debatte über das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines kontinuierlichen und hohen topischen β_2-Agonistentonus in den Atemwegen anregte. Zwar war vielen Untersuchungen über die Effekte der kurz- und langwirkenden β_2-Agonisten keine Verschlechterung, sondern sogar eine Verbesserung hinsichtlich der Lungenfunktion zu entnehmen; dennoch bestanden Sorgen hinsichtlich einer Maskierung der Symptome einer verstärkten Atemwegsentzündung, der verzögerten Wahrnehmung einer Verschlechterung des Asthma bronchiale und der Toleranzentwicklung gegenüber den bronchoprotektiven Auswirkungen auf nicht-spezifische sowie Allergenreize und ausgeprägte körperliche Anstrengungen (*exercise induced asthma*).

Seit Einführung des β-sympathomimetischen Therapieprinzips beim Asthma bronchiale gab es Diskussionen über deren adäquate Anwendung, insbesondere in Bezug auf die Höhe der zu applizierenden Dosis sowie der Frage, ob diese Pharmakotherapie regelmäßig oder bei Bedarf zu verwenden sei. Verschiedene Anstiege der Asthma-Mortalität im Verlauf der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurden mit dem Gebrauch entweder spezieller β-Sympathomimetika wie Fenoterol oder mit der gesamten Klasse der β_2-Agonisten in Zusammenhang gebracht. Viele Faktoren wurden als potenziell kausal für die erhöhten Mortalitätsraten angesehen, darunter die verzögerte und unzureichende Diagnose des Asthma bronchiale, eine Unterschätzung des Schweregrades sowie unzureichende Therapie insbesondere hinsichtlich einer zu geringen Corticosteroid- und zu hohen β_2-Agonisten-Einnahme. Die Auseinandersetzungen um die optimale bronchienerweiternde Therapie des Asthma führten weltweit zu einer Verunsicherung der Betroffenen und ihrer behandelnden Ärzte.
Eine Reihe unterschiedlicher Untersuchungen mit variablem Studiendesign versuchte diese Fragen zu klären und spiegelte sich partiell in den Leitlinien-Empfehlungen und Consensuspapieren der entsprechenden Zeitabschnitte wider. Bis heute gibt es einen wissenschaftlichen Diskurs über die Interpretation der Daten, die Implikationen für die klinische Praxis und das weitere Procedere.

4. Hintergrundsinformationen zum besseren Verständnis der Arbeit

Die folgenden sechs Kapitel sollen zu einem besseren Verständnis der Grundlagen der medikamentösen Therapie des Asthma beitragen. Ein Verständnis der inflammatorischen Veränderungen in den Atemwegen ist essenziell auch in der Auseinandersetzung um die optimale Behandlungsstrategie, den zu untersuchenden *outcomes* sowie dem Zusammenspiel zwischen bronchodilatatorischen und antientzündlichen Interventionen.

4.1 Ätiopathogenese und Pathophysiologie des Asthma bronchiale

Genom-Screeningverfahren zeigen an, dass die Disposition für Asthma durch viele Gene mit jeweils mäßigen Effekten bestimmt wird.[88] Bisher sind diverse Genkandidaten (z.B. auf den Chromosomen 5, 6, 11, 12, 14, 16, und 20) identifiziert worden, die jedoch eher die Krankheitsinduzierung denn die Krankheitsschwere oder –progression anzeigen. Eine wichtige Aufgabe für die Zukunft wird sein herauszufinden, wie Gene, die Individuen für ein Asthma prädisponieren, mit Umweltfaktoren interagieren und so die Erkrankung ausbrechen lassen. Eine Gentherapie ist ein vermutlich wenig sinnvoller Ansatz für Individuen, die mit einfachen und sicheren Medikamenten ihre Symptome kontrollieren können. Ein solcher Therapieansatz könnte andererseits für Individuen mit schweren Verlaufsformen bedeutsam sein. Genetische Informationen könnten auch Therapiereaktionen vorhersagen, da eine Reihe von Ansatzpunkten pharmakologischer Interventionen substanzielle genetische Variabilität aufweist.[89]

Umweltbedingungen scheinen mit dem Asthma bronchiale und speziell Allergien vor allem bei einem „wohlhabenden Lebensstil“ im Zusammenhang zu stehen, wobei eindeutige Zuordnungen bisher nicht gelungen sind. Die Exposition gegenüber Hausstaubmilben durch das Leben in warmen und isolierten Häusern sowie das Schlafen auf weichen Kissen und Matratzen ist mit schwerer Asthma-Symptomatik bei sensibilisierten Individuen assoziiert worden.[90] Diese Assoziation besteht allerdings nicht für den allgemeinen Anstieg der Sensibilisierungs-Prävalenz gegenüber Allergenen und erklärt auch nicht, warum in weniger wohlhabenden Bevölkerungen die Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilben zwar häufig ist, aber nur geringe Relationen zum Asthma-Risiko aufweist. Allergien treten auch seltener bei Kindern auf, die auf Bauernhöfen aufwachsen oder frühen Kontakt mit Tieren haben.[91]
Bisher konnte durch Interventionsstudien kein Nachweis eines kausalen Zusammenhangs zwischen spezifischen Nahrungsbestandteilen oder der Ernährung generell und einem erhöhten Asthma-Risiko erbracht werden. Adipositas ist ein unabhängiger und reversibler Risikofaktor für Asthma bzw. asthmatische Symptome, bei Frauen stärker als bei Männern ausgeprägt, der auf Allergien allerdings keinen Einfluß hat.[92]

Die Luftverschmutzung spielt eine komplizierte Rolle beim Asthma. Asthma-Symptome können durch Exposition insbesondere gegenüber Schwebeteilchen, Schwefeldioxid, Ozon und Stickoxide verstärkt werden, die Reduktion dieser Belastungen in vielen Ländern mit steigender Asthma-Prävalenz führte allerdings nicht zu einer Senkung der entsprechenden

Raten.[93] Demgegenüber existieren Daten, dass Luftverschmutzungsteilchen gegenüber allergischen Erkrankungen schützen und gleichzeitig bei sensibilisierten Individuen zu Exazerbationen führen. So sind z.B. allergische Sensibilisierungen bei Erwachsenen seltener, deren Eltern rauchten,[94] und sie sind auch bei Rauchern insgesamt weniger anzutreffen.[95] Natürlich bedeutet die Exposition gegenüber all diesen Faktoren sowie flüchtigen organischen Stoffen - inklusive Formaldehyd, Schimmelpilzen und anderen biologischen oder synthetischen Stoffen - aufgrund deren Toxizität potenziell negative Gesundheitsauswirkungen nicht nur bei sensibilisierten Personen.

Asthma kann weiterhin durch Expositionen im beruflichen Umfeld (z.B. Bäckerasthma, Isocyanat-Exposition in der chemischen und Antibiotika in der pharmazeutischen Industrie, Holzstaub) auftreten und bewirkt einen kleinen, aber wichtigen Anteil der Asthma-Inzidenz Erwachsener.

Die weiter oben angeführte allgemein akzeptierte derzeitige Asthma-Definition unterstreicht die Wichtigkeit entzündlicher Vorgänge in den Atemwegen für die Pathogenese, Pathophysiologie und die Behandlung des Asthma bronchiale. In den letzten Jahren sind Beobachtungen mitgeteilt worden, dass einerseits die Reversibilität der asthmatischen Atemwegsobstruktion bei manchen Patienten inkomplett ist und andererseits bei Individuen mit chronischer Bronchitis ein gewisser Grad der Reversibilität der Atemwegseinengung besteht.[96]
In jüngerer Zeit wurde versucht, die Atemwegs-Entzündung in Phasen zu kategorisieren, die vertiefte Einblicke in das Weiterschreiten und die Behandlung der Erkrankung gestatten. Akute Symptome des Asthma resultieren normalerweise aufgrund eines Bronchospasmus und benötigen eine bronchodilatatorische Therapie. Akute und chronische Entzündungen können nicht nur Auswirkungen auf den Atemwegsdurchmesser und damit den Atemfluß aufweisen sondern auch auf die zugrunde liegende bronchiale Hyperreagibilität, die sich wiederum in einem Hang zur Bronchokonstriktion manifestiert.[97]
Eine Behandlung mit antiinflammatorischen Substanzen kann manche dieser Prozesse zum Stillstand bringen oder sogar revidieren. Eine erfolgreiche Therapie benötigt jedoch nicht selten Wochen, und der Effekt ist dennoch eventuell nicht vollständig. Zudem weisen manche Individuen eine persistierende Atemwegseinschränkung auf, die auf keine der bis dato zur Verfügung stehenden Therapieansätze reagiert.[98] Demzufolge wurde das Konzept des Asthma bronchiale als bronchospastischer Zustand mit begleitender Atemwegsentzündung auf Umbauvorgänge in den Atemwegen bei manchen Betroffenen ausgeweitet.[99] Die Vorstellung eines Kontinuums dieser Prozesse, die zu mäßiggradigem und schwer persistierendem Asthma führen können, erscheint wichtig für das fundamentale Verständnis der Ätiopathogenese und Pathophysiologie dieser Erkrankung.

Inflammatorische Veränderungen in den Atemwegen werden bei Patienten mit leichten, mäßiggradigen und schweren Verlaufsformen gefunden.[100] Infiltrationen der Atemwege durch Entzündungszellen wie aktivierte Lymphozyten und Eosinophile, Entblößung des Epitheliums, Kollagendeposition im subbasalen Membranareal und Mastzelldegranulation

werden häufig, aber nicht immer bei leichtem bis mäßiggradigem Asthma beobachtet. Bei fatalen Verläufen und schwerem persistierendem Asthma sind andere Phänomene zu beobachten, wie Verschluß des Bronchiallumens durch Schleim, Hyperplasie und Hypertrophie der Bronchialmuskulatur sowie Becherzellenhyperplasie.[101-103]

Antikörper gegen Immunglobulin E (IgE) weisen eine Beziehung zur Schwere des Asthma sowie zur frühen Reaktionsphase auf Allergenexposition auf.[104,105] Die Fähigkeit, IgE-Antikörper auf Umweltallergene zu produzieren (d.h. die Atopie) ist ein wesentlicher Risikofaktor in der Asthma-Pathogenese.[106,107] Das synthetisierte IgE bindet an Mastzellen und Basophile via Hochaffinitäts-IgE-Rezeptoren, und diese Brücke signalisiert den Zellen präformierte und neu generierte Entzündungsmediatoren - unter anderem Histamin und Leukotriene - freizusetzen, welche rasch die glatte Atemwegsmuskulatur kontrahieren. Außerdem kann die Mastzelle eine Vielzahl an Cytokinen produzieren, darunter Interleukin 1-5 sowie GMCSF (Granulocyten-Makrophagen kolonien-stimulierender Faktor), Interferon γ und Tumor-Nekrosefaktor α.[104,108,109] Die Generierung dieser proinflammatorischen Proteine läßt vermuten, dass die Mastzellen sowohl an der akuten als auch an der chronischen Entzündung beteiligt sind.[110,111]

Die eosinophile Infiltration der Atemwege ist ein konstanter Bestandteil der akuten Entzündung und wird auch in der Bronchialschleimhaut vieler Patienten mit chronisch persistierendem Asthma gefunden.[112,113] Die Proteingranula reifer Eosinophiler sind Quellen inflammatorischer Mediatoren, inklusive dem *major basic* Protein, dass das Atemwegsepithelium verletzen und die bronchiale Reaktivität steigern kann.[112] Weiterhin setzten Eosinophile verschiedene Leukotriene wie z.B. C_4 frei, das den glatten Atemwegsmuskel kontrahiert.[114] Die Produktion der Eosinophilen und deren Freisetzung aus dem Knochenmark wird durch Interleukin 5 gesteuert. Daraufhin erfolgt eine Wanderung dieser und zusätzlicher, jüngst entdeckter Zellen wie der Familie der Chemokine und des Makrophagen-Entzündungsproteins-1α in die Atemwege.[114,115]
Obgleich die Eosinophilen als Kennzeichen der Asthma-Pathophysiologie verstanden werden und durch eine antiinflammatorische Therapie beeinflußt werden können, wird ihre exakte Rolle derzeit noch erforscht.

In jüngster Zeit wurde die Rolle der Lymphozyten für den Krankheitsverlauf beim Asthma verstärkt untersucht. Eine der intensiv beforschten Hypothesen beruht auf einer Imbalance zwischen den T-Helferzellen Th1 und Th2, die eventuell sogar die Entwicklung eines Asthma bronchiale vorhersagen kann.[116] Demzufolge spiegelt die Atemwegsentzündung beim Asthma den Verlust einer normalen Balance zwischen zwei opponierenden Populationen der Th-Lymphozyten, den Th1- und Th2-Zellen wider. Th1-Zellen produzieren Interleukin 2 und Interferon γ, die für den zellulären Abwehrmechanismus auf Infektionen von entscheidender Bedeutung sind. Demgegenüber produzieren die Th2-Zellen eine Familien an Cytokinen (Interleukin 4-6, 9 und 13), die allergische Entzündungen mediieren. Th2-Zellen sind weiterhin potente Stimulatoren der IgE-Synthese aus den B-Lymphozyten.[117,118]

Die gegenwärtig favorisierte, aber nicht unumstrittene „Hygienehypothese“ des Asthma bronchiale verdeutlicht, wie eine Imbalance zwischen Th1- und Th2-Zellen die dramatischen Anstiege der Asthma-Prävalenz in den westlichen Ländern erklären kann.[119,120] Die Hypothese basiert auf der Annahme, dass das Immunsystem Neugeborener stärker in Richtung Th2-Cytokininproduktion neigt. Nach der Geburt stimulieren Umweltfaktoren wie Infektionen die Th1-Zellen-Antwort und führen das Th1/Th2-Verhältnis in eine ausgewogene Balance. Es gibt Hinweise auf eine reduzierte Asthma-Inzidenz, die mit dem Auftreten bestimmter Infektionen (Tuberkulose, Masern, Hepatitis A), Kontakten mit anderen Kindern (z.B. frühe Aufnahme in Kinderkrippen) und einem geringerem Antibiotikagebrauch assoziiert ist.[91,93,121-130] Die Abwesenheit dieser Situationen resultiert vermutlich in einer Persistenz der Th2-Cytokinexprimierung und damit Allergiedisposition.
Unter diesen Bedingungen wird die genetische Disposition des Kindes mit einer Cytokin-Imbalance in Richtung Th2-Zellen die Voraussetzungen für die Produktion von IgE-Antikörpern auf Schlüsselallergene der Umwelt schaffen - wie etwa Hausstaubmilbe, Küchenschaben, Schimmelpilze und möglicherweise Katzen. Eine konsekutive Gen-Umwelt-Interaktion, in der ein empfindlicher Wirt gegenüber Umweltfaktoren exponiert ist, die zu einer IgE-Produktion führen können, wird eine Sensibilisierung bewirken. Warum die Atemwege bestimmter Personen gegenüber diesen allergischen Ereignissen empfindlich sind, ist nach wie vor ungeklärt.

Die Forschungen bezüglich der Regulierung und Aktivierung des inflammatorischen Asthma-Profils durch Cytokine und Chemokine führte zu zahlreichen neuen Erkenntnissen des Musters diverser Atemwegs-Alterationen und läßt innovative therapeutische Prinzipien erwarten.
Obgleich eine Modifikation von Merkmalen der allergischen Entzündung durch Ausschalten von Genen in der Expression selektierter Cytokine bei Tieren möglich ist, konnten ähnliche Effekte beim menschlichen Asthma nicht beobachtet werden. Diese Befunde unterstreichen die Bedeutung multipler Faktoren in der Regulierung entzündlicher Vorgänge beim Asthma sowie die Redundanz dieser Prozesse. Offensichtlich bestehen diverse Asthma-Phänotypen mit eventuell höchst unterschiedlich ausgeprägten, spezifischen Entzündungsmustern.

Zusammenfassend unterstreicht die gegenwärtige Datenlage die Wichtigkeit von Immunfaktoren in der Entwicklung des Asthma bronchiale und den daraus resultierenden Entzündungsprozessen. Ein tieferer Einblick in die Mechanismen dieser Prozesse wird für die zukünftige Therapie relevant sein. In der Zwischenzeit konzentriert sich die Asthma-Therapie weiterhin auf die Kontrolle der zugrunde liegenden Atemwegsentzündung.

4.2 Überblick der Arzneibehandlung des Asthma bronchiale

Zum besseren Überblick des relevanten pharmakotherapeutischen Armamentariums beim Asthma erfolgt eine kurze Übersicht der hierbei verwandten Wirksubstanzen. Eine differenzierte Beurteilung und Darstellung der betasympathomimetischen Stoffe wird im nächsten Kapitel (4.3 *Pharmakologie und Effekte der $\beta_{(2)}$-Agonisten*) erstellt.

Antiasthmatische Medikamente sollten in erster Linie in inhalativer Form gegeben werden, da auf diese Weise die entsprechenden Effekte mit einer kleineren Dosis und geringeren systemischen Wirkungen und Nebenwirkungen zu erreichen sind. Im Verlaufe der letzten beiden Jahrzehnte sind zahlreiche Versuche der Entwicklung neuer pharmakologischer Substanzen für das Asthma unternommen worden, aber lediglich die Leukotrien-Modifizierer haben eine gewisse Praxisrelevanz erreicht.
Die meisten Asthma-Leitlinien empfehlen ein abgestuftes, schrittweises therapeutisches Vorgehen, das von einer lediglich bedarfsweise eingesetzten inhalativen β_2-Agonistentherapie beim leichten, intermittierenden Asthma bis zu kontinuierlich applizierten oralen Corticosteroiden beim schweren persistierenden Asthma reicht.

Inhalative Corticosteroide
Die inhalativen Corticosteroide sind zur Basistherapie des Asthma bronchiale avanciert. Sie sind besonders effektiv bei Patienten mit leichten bis mäßiggradigen Asthmaformen, verbessern die Lungenfunktion und reduzieren die Symptomatik sowie die Exazerbationsrate. Je nach Leitlinie wird der Einsatz der inhalativen Corticosteroide ab einer gewissen Menge inhalativer β_2-Agonisten empfohlen, z.B. bei Patienten, die häufiger als einmal pro Tag einen Hub eines β-Sympathomimetikums benötigen.
Die Effektivität der inhalativen Corticosteroide steigt nicht einfach linear mit einer Vergrößerung der Dosis an, sondern es wird zu einer Wirksteigerung häufig die Kombination mit langwirkenden β_2-Agonisten empfohlen.[131,132] Die klinische Relevanz unerwünschter Corticosteroid-Effekte wird unterschiedlich beurteilt, nimmt aber sicherlich mit höheren Applikationsmengen zu.
Inhalative Corticosteroide können auch bei schweren Asthma-Formen den Bedarf an oralen Corticosteroiden reduzieren. Die meisten Patienten können ihre Symptome jedoch mit niedrigen inhalativen Corticosteroid-Dosen kontrollieren und erzielen damit eine gute Nutzen-Risiko-Relation.

β_2-Agonisten
Die kurzwirkenden β_2-Agonisten, wie Salbutamol, sind ausgesprochen effektiv in der Behandlung des belastungsinduzierten Asthma bronchiale und zur Bekämpfung akuter Atemnotsepisoden. Die Frage einer kontinuierlichen im Vergleich zu einer bedarfsweise eingesetzten Therapieform wird kontrovers beurteilt. Inzwischen gehen jedoch praktisch alle Empfehlungen von einer intermittierenden Therapie aus. Ein exzessiver β_2-Agonistenverbrauch gilt als Warnzeichen einer drohenden Verschlechterung und bedarf einer alsbaldigen Überprüfung der Gesamttherapie und Compliance.

Demgegenüber gibt es eine beträchtliche Studienanzahl, die eine Verbesserung der Asthma-Kontrolle und eine Reduktion akuter Exazerbationen nach regelmäßiger Einnahme der langwirkenden β_2-Agonisten Salmeterol und Formoterol nachwiesen. Die meisten kontemporären Leitlinien empfehlen die Einnahme der langwirkenden β_2-Agonisten zu einem früheren Zeitpunkt im Asthma-Management (z.B. wenn die Patienten trotz inhalativer Corticoidgaben normaler Dosierung symptomatisch bleiben). Für beide β_2-Agonisten existieren fixe Kombinationen mit inhalativen Corticosteroiden.

Theophyllin, Ipatroprium, Cromone (Cromoglykat und Nedocromil)

Theophyllin ist eine beim Asthma wirksame bronchodilatatorische Substanz und besitzt antiinflammatorische Eigenschaften.[133] Es zeigt gegenüber langwirkenden β_2-Agonisten jedoch eine geringere Effektivität und weist eine schmale therapeutische Breite auf, d.h. der Abstand zwischen pharmakotherapeutischer und toxischer Wirkung ist gering. Eine Applikation erfolgt praktisch nur noch in Retardform und häufig als Einmaldosierung zur Nacht. Es wurden zwar selektivere Phosphordiesterase-Inhibitoren entwickelt, jedoch ließen sich keine überzeugenden klinischen Vorteile gegenüber dem Theophyllin erkennen.[134]

Ipatropium und Oxitropium sind ebenfalls effektive Bronchodilatatoren, die bei Patienten mit einem stabilen Asthma unter einer β_2-Agonistentherapie jedoch kaum eine zusätzliche Verbesserung bewirken. Diese Substanzen werden bei manchen älteren Patienten verordnet, die die gelegentlichen unerwünschten Effekte der β_2-Agonisten schlecht vertragen sowie bei Personen mit Mischformen von Asthma bronchiale und chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen.

Die primär antiallergisch wirkenden Substanzen Cromoglykat und Nedocromil sind in ihrer Bedeutung gegenüber niedrig dosierten Corticosteroid-Inhalationen zurückgetreten und finden am ehesten noch bei Kleinkindern Anwendung. Cromoglykat ist auch beim belastungs-induzierten Asthma wirksam.

Orale Corticosteroide und steroidsparende Substanzen

Der Anteil der Patienten, die kontinuierlich orale Corticosteroide einnehmen müssen, ist zwar gering – in England etwa ein Prozent –, aber ein viel größerer Anteil der Betroffenen muß orale Steroide im Sinne einer „Cortisonkur“ zur Bekämpfung einer akuten Exazerbation einsetzen.[135] Orale Corticosteroide besitzen ein großes unerwünschtes Wirkspektrum mit erheblichem Morbiditätspotential bei langfristigem Gebrauch. Jeder Patient mit einer Corticosteroid-Langzeittherapie sollte in regelmäßigen Abständen hinsichtlich der Notwendigkeit der oralen Einnahme und eventueller Möglichkeiten der Reduktion überprüft werden.

Einige immunsupprimierende Substanzen wie Methotrexat, Ciclosporin und Gold können den oralen Steroidbedarf im Mittel um 5-7,5mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag senken, besitzen jedoch selbst ein starkes Nebenwirkungspotential, so dass ihr (kontinuierlicher) Einsatz ausgesprochen individuell hinsichtlich einer Nutzen-Risiko-Bilanz abgewogen werden muß.[136]

Leukotrien-Modifizierer

Leukotrien-modifizierende Substanzen umfassen derzeit die Lipoxygenase-Inhibitoren Zileuton sowie die Leukotrien-Antagonisten Montelukast und Zafirlukast. Diese Medikamente können in oraler Form eingenommen werden und ermöglichen bei entsprechenden Individuen die gleichzeitige Therapie der allergischen Rhinitis und des Asthma bronchiale. Beide Therapieprinzipien sind bei leichtem bis mäßiggradigem Asthma wirksam.[137] Ob diese Medikamente einen zusätzlichen Nutzen gegenüber einer inhalativen Corticosteroidtherapie bringen, erscheint fraglich. Theoretisch könnten Leukotrien-Antagonisten beim aspirin-induzierten Asthma eine Rolle spielen, was bisher aber nicht definitiv nachgewiesen werden konnte.[138]

Neuere Medikamente

Die Hypothese, dass die antiinflammatorischen Effekte der Corticosteroide auf eine gensupprimierende (Transrepression) und die unerwünschten Effekte auf eine gen-aktivierende (Transaktivierung) Wirkung zurückzuführen sind,[139] führte zur Entwicklung so genannter dissoziierter Steroide mit ausschließlich gensupprimierenden Eigenschaften. Allerdings führten diese dissoziierten Steroide im Tierversuch zu unerwünschten Knochen-effekten, was auf eine Verbindung von Nebenwirkung und Transrepression schließen ließ.[140]
Die Rolle des Glucocorticoid-Rezeptorpolymorphismus bei unterschiedlicher klinischer Wirksamkeit der Corticosteroide wird derzeit genauso intensiv erforscht wie die mögliche Potenz der langwirkenden β_2-Agonisten, die antiinflammatorischen Wirkungen der Corticosteroide zu verstärken.[141,142]

Ein verbessertes Verständnis der Rolle der verschiedenen Cytokine und Chemokine beim Asthma sowie der Imbalance zwischen den Th1- und Th2-Zellen (vgl. weiter oben) eröffnet theoretisch ein großes Spektrum therapeutischer Optionen:[143-145]
Aufgrund der Wichtigkeit des IgE in der Pathogenese allergischer Erkrankungen und Entzündungen, wurde die Entwicklung humaner monoklonaler Antikörper als eine neue Therapieart getestet.[146] Untersuchungen der anti-IgE monoklonalen Antikörper-Therapie (z.B. Omalizumab) unterstützen die Wichtigkeit der IgE-vermittelten Antwort beim Asthma und deuten darauf hin, dass IgE-regulierte Prozesse vermutlich Vorgänge umfassen, die die Inflammation auf einem anderen Weg beeinflussen als über mastzell-abhängige Reaktionen.[147,148]
Monoklonale Antikörper gegen Interleukin 5 führten zu einer Reduktion zirkulierender Konzentrationen an Eosinophilen und deren Präsenz im Sputum. Von der klinischen Effektivität her traten allerdings keine relevanten Veränderungen auf inhalierte Allergene ein.[149]
Darüber hinaus wurde ein löslicher Interleukin 4-Rezeptor für inhalative Zwecke entwickelt.[150] Dieses Molekül fungiert als Lockvogel, bindet an das proinflammatorisch wirkende Interleukin 4 und funktioniert damit als Antagonist. Die derzeit vorliegenden Studienergebnisse führten jedoch zu widersprüchlichen Ergebnissen.

Insgesamt befinden sich die Untersuchungen mit humanen monoklonalen Antikörpern gegen IgE, CD4-Zellen und Interleukin 4/5 momentan in der frühen bis klinischen Phase. Die Notwendigkeit der regelmäßigen Injektion der monoklonalen Antikörper wird aber voraussichtlich deren Anwendungsbereich auf schwere Asthma-Formen beschränken.

Die Vollendung des Humanen Genomprojektes wird vermutlich ebenfalls zu zahlreichen Forschungsaktivitäten beim Asthma Anlaß geben. Gegenwärtig zielen alle Medikamente zur Bekämpfung menschlicher Krankheiten auf die Produkte von rund 500 Genen, wobei im Humanen Genomprojekt etwa 32.000 Gene beschrieben wurden. Die große Herausforderung der Zukunft wird sein, mit der Riesenfülle bioinformatischer Daten in der Genforschung sinnvoll umzugehen.

4.3 Pharmakologie und Effekte der $\beta_{(2)}$-Agonisten

Alle wichtigen sympathomimetischen Bronchodilatatoren sind entweder Catecholamine oder verwandte Produkte. Die synthetischen Analoga unterscheiden sich zwar in der chemischen Struktur, der Absorption und dem Metabolismus, aber die fundamentale Wirkung ist identisch. Demzufolge bedarf es zum besseren Verständnis der Pharmakologie der $\beta_{(2)}$-Agonisten einer Erläuterung des Metabolismus und der Wirkung der natürlich vorkommenden Catecholamine Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin. Im Vordergrund der neuen Medikamente standen die Verhinderung der normalerweise rasch eintretenden Metabolisierung der natürlichen Catecholamine und die Schaffung einer spezifischen Wirkung an den unterschiedlichen adrenergen Rezeptortypen.

Catecholamin-Synthese, -Aufnahme und –Metabolismus

Die Aminosäure L-Tyrosin wird in den Nervenfasern und in der Nebennierenmarkzelle enzymatisch über L-Dopa zu Dopamin umgewandelt. Dopamin wird bereits in die Speichervesikel aufgenommen. In den dopaminergen Neuronen des extrapyramidalen Systems (Substanti nigra) stellt Dopamin die Überträgersubstanz dar. In den sympathischen Nervenenden und im Nebennierenmark wird in den Vesikeln durch die dort vorhandene β-Hydroxylase eine Hydroxygruppe in die Seitenkette eingeführt und es entsteht Noradrenalin. Noradrenalin wird im Nebennierenmark durch die N-Methyltransferase zu Adrenalin abgebaut.

Die (Wieder)Aufnahme in die sympathischen Speichervesikel ist der Hauptmechanismus, um den Neurotransmitter Noradrenalin aus der synaptischen Spalte zu entfernen, nachdem er aus dem postganglionären adrenergen Neuron freigesetzt wurde. Diese schnelle erste Phase terminiert den Effekt der sympathischen Stimulation. Der Prozeß ist relativ spezifisch für Noradrenalin; Dopamin und Adrenalin können zwar in gewissem Ausmaß ebenfalls gespeichert werden, die anderen sympathomimetischen Catecholamine wie Isoproterenol werden aber nicht aufgenommen. Kleine Veränderungen wie Substitution einer Methyl- durch eine Isopropylgruppe am Amin reichen aus, um den Aufnahmeprozeß zu verhindern.

Eine zweite Aufnahmephase erfolgt in nicht-neuronalen Zellen, ist unspezifisch und bedeutet den ersten Schritt in der Metabolisierung aller Catecholamine.

Abbau durch die Monoamino-Oxidase (*MAO*)
Nach der Aufnahme in die Zelle, können die Catecholamine durch Desaminierung und Oxidation des α-Kohlenstoffs im Nervengewebe – speziell im Gehirn – metabolisiert werden. Die Degradierung durch die *MAO* ist der Hauptmechanismus im Catecholamin-Metabolismus. Die *MAO* ist jedoch nicht nur im Nervengewebe sondern in fast allen Geweben, wie z.B. den Mitochondrien der Leber anzutreffen. Metanephrin und Normetanephrin sind ebenfalls Substrate der *MAO*, so dass die Mehrheit der endogenen Catecholamine am Ende in oxidierter Form im Urin erscheint. Die *MAO* ist nicht für die Catecholamine spezifisch, sondern metabolisiert auch andere Amine, einschließlich anderer sympathomimetischer Amine.

Abbau durch die Catecholamin-O-Methytransferase (*COMT*)
Zirkulierende Catecholamine werden rasch durch das cytoplasmatische Enzym *COMT* inaktiviert. Dieser Metabolismus ist vor allem in der Leber und Niere zu beobachten, tritt allerdings in zahlreichen anderen Körpergeweben ebenfalls auf. Hier erfolgt ein Transfer der Methylgruppe von dem 5-Adenyl-Methionin in die 3-Hydroxy-Position. Die konjugierten Substanzen Normetanephrin und Metanephrin besitzen keine adrenerge Agonistenaktivität mehr. Diese werden entweder im Urin ausgeschieden oder weiter durch *MAO* metabolisiert, und es entstehen Aldehyde. Die *COMT* metabolisiert weiterhin die Produkte der *MAO*, so dass unabhängig davon, welches Enzym als erstes aktiviert wird, als ultimatives Produkt beider Enzyme die 3-Methoxy,4-Hydroxy-Mandelsäure erscheint.

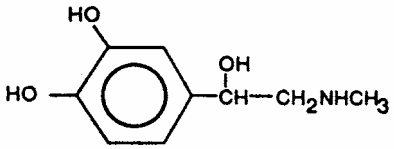
Hepatische Konjugation mit Sulfat oder Glucoronid
Nach oraler Verabreichung werden die Catecholamine durch Konjugation mit Sulfat oder Glucoronid an der 4-Hydroxy-Position primär in der Leber inaktiviert. Dieser Prozeß ist derart effektiv, dass oral eingenommene Catecholamine praktisch keine systemischen Wirkungen zeigen.

Renale Exkretion
Kleine Mengen freier Catecholamine werden wie die verschiedenen Catecholamin-Metaboliten im Urin ausgeschieden. Demzufolge sind Assays, die die Catecholamine, Metanephrine und die 3-Methoxy,4-Hydroxy-Mandelsäure im Urin erfassen, nützlich für die Diagnose des Phäochromozytoms und anderer Zustände exzessiver Catecholamin-Produktion. Die eigentliche Wirkung der Catecholamine wird aber entweder durch neuronale Aufnahme (Noradrenalin) oder durch die Aktivität der *COMT* (zirkulierende Catecholamine) beendet.

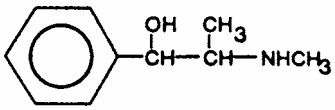
Strukturelle Basis der adrenergen Bronchodilatator-Aktivität
Unter Sympathomimetika versteht man Substanzen, die die Wirkungen von Noradrenalin oder Adrenalin mehr oder minder imitieren. Die β-Rezeptoren stimulierenden Sympath(ik)o-mimetika werden auch kurz β-(Sympath[ik]o)Mimetika, β-adrenerge Agonisten oder β-Agonisten bzw. β-Adrenergika genannt.

Durch Abwandlung des Isoprenalin-Moleküls (vgl. weiter unten) ist es gelungen, Substanzen zu finden, deren β_2-stimulierende Eigenschaften relativ zur β_1-Wirkung verstärkt werden konnten.
Alle sympathomimetischen Agonisten besitzen ein Phenylethylamin-Grundgerüst (zusammengesetzt aus einem Benzolring und Ethylamin), das eine – ausgestattet mit den verschiedensten Substituenten – jeweils unterschiedliche Selektivität für verschiedene Typen adrenerger Rezeptoren ergibt (*Abbildung 1*).

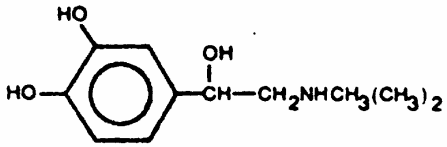
Abbildung 1. Molekulare Grundgerüste kurzwirkender und langwirkender β-Agonisten



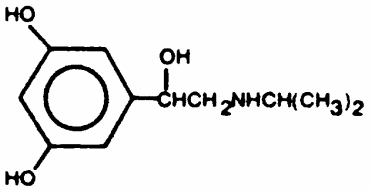
Adrenalin



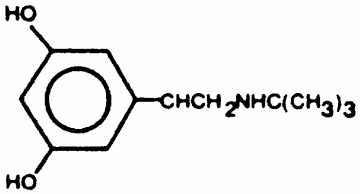
Ephedrin



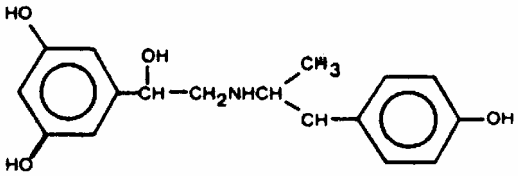
Isoproterenol



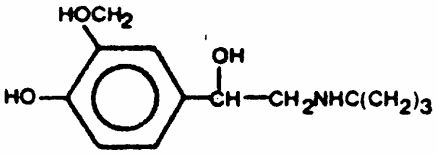
Metaproterenol



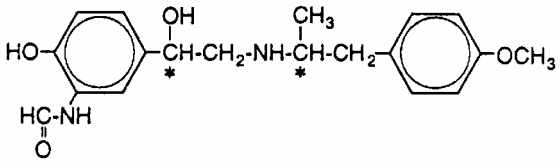
Terbutalin



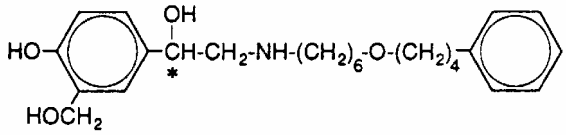
Fenoterol



Salbutamol



Formoterol



Salmeterol

Eine Hydroxylgruppe an der β-Position des Phenylethylamin-Gerüstes sowie eine Hydroxylgruppe an oder nahe der 3er- bzw. 4er-Position des Benzolringes sind nötig, um eine β-adrenerge Aktivität zu erzielen.
In dem Ausmaße, in dem die Aminsubstituent-Gruppe vom Wasserstoff zu Methyl und Isopropyl vergrößert wird, erlangt die Substanz stärkere β- und schwächere α-Aktivität. Wenn die Größe des *N*-Substituenten weiter in Richtung eines tertiären Butyls steigt, wird die Substanz stärker β_2- als β_1-selektiv.
Eine Substitution der Äthylgruppe am α-Kohlenstoffatom verstärkt ebenfalls die β_2-Selektivität.

Adrenalin (im Englischen häufig als *epinephrine* bezeichnet)
Adrenalin ist sowohl in Aerosol als auch in parenteraler Form ein potenter Bronchodilatator. Wie alle Catecholamine besitzt es lediglich eine kurze Wirkung und ist in der oralen Form nicht wirksam. Adrenalin weist keine adrenerge Selektivität auf, was im Falle der Anaphylaxiebehandlung von Vorteil ist, bei der ein α-vasokonstriktorischer Effekt erwünscht ist.

Die gleichzeitige Stimulation von β_1- und α-Rezeptoren führt andererseits häufig zu unerwünschten Wirkungen wie Angst, Unruhe, Hypertonie, Palpitationen oder Rhythmusstörungen. Die α-adrenerge vasokonstriktorische Komponente minimiert weiterhin die systemische Absorption nach Aerosol-Einnahme. Dies kann bei der Behandlung des Belastungsasthmas von Hochleistungssportlern eine Rolle spielen, da hier gelegentlich die körperliche Belastungsfähigkeit durch die Muskeleffekte der inhalativen β-Agonisten herabgesetzt werden kann. Die subkutane/intravenöse Adrenalin-Injektion spielt immer noch in der Behandlung akuter, schwerster Asthma-Anfälle eine Rolle.[151]

Ephedrin

Seit seiner Einführung um 1920 spielte Ephedrin lange Zeit eine wichtige Rolle als Bronchodilatator.[152] Sein größter Vorteil lag in der Möglichkeit der oralen Applikation. Da Ephedrin keine Hydroxylgruppen am Benzolring besitzt, kann es von der *COMT* nicht methyliert oder mit Sulphat oder Glucuronid konjugiert werden. Es besitzt jedoch zwei gravierende Nachteile: Erstens beruht seine Aktivität auf der Freisetzung endogener Catecholamine und besitzt damit keine Rezeptorselektivität. Zweitens penetriert es aufgrund seiner fehlenden hydrophilen Hydroxygruppen am Benzolring schnell die Blut-Hirn-Schranke und induziert konsekutiv zentralnervöse, den Amphetaminen ähnliche Effekte. Schlaflosigkeit ist ein häufiger Nebeneffekt, ein gewisses Mißbrauchspotential besteht und psychotische Reaktionen sind zwar seltene, aber schwere toxische Effekte.[153-155] Die Substanz findet sich heute vor allem in Mischpräparaten mit verschiedenen Indikationen wie Broncholytika, Antitussiva, Grippemittel und Venentherapeutika.

Isoprenalin, Isoproterenol

Diese Substanz ist ein potenterer β-Agonist als Adrenalin und weist praktisch keine Effekte am α-Rezeptor auf. Isoproterenol unterscheidet sich von Adrenalin durch eine Isopropylgruppe am terminalen Stickstoffatom, was die α-adrenerge Aktivität eliminiert. Isoprenalin kann als Aerosol oder parenteral, nicht jedoch oral appliziert werden. Seine Hauptnachteile bestehen in der kurzen Wirkdauer und in der mangelnden β-Rezeptor-Selektivität. Die wesentlichen toxischen Wirkungen sind Tachykardie und andere kardiale Effekte.[156]

Orciprenalin, Metaproterenol

Der Transfer der Hydroxylgruppe von Position vier auf fünf des Benzolringes des Isoproterenols bewirkt eine starke Reduktion der Potenz, aber gleichzeitig einige vorteilhafte Effekte: Diese Substanz stellt kein Substrat mehr für die *COMT* dar. Demzufolge ist Metaproterenol oral aktiv und besitzt nach inhalativer Einnahme eine längere Wirkdauer als Isoproterenol.

Terbutalin

Die Substitution des *N*-Isopropyls des Metaproterenols durch das *N*-tertiäre Butyl verstärkt die Wirkspezifität am glatten im Verhältnis zum Herzmuskel und damit eine insgesamt verbesserte β_2-Rezeptorselektivität als Isoproterenol.

Fenoterol
Die Substitution durch eine noch größere Gruppe am Amin erzielt ein Produkt, dass orale Aktivität, erneute Wirkverlängerung und stärkere β_2-Rezeptorselektivität bedeutet.

Salbutamol (im Amerikanischen *Albuterol***)**
Durch Substitution der 3-Hydroxyl-Gruppe wird eine neue Substanzreihe produziert, die nicht durch *COMT* metabolisiert oder einfach konjugiert werden kann und somit eine orale Effektivität und Wirkdauer über Stunden aufweist. Die *N*-tertiäre Butylgruppe des Salbutamols verleiht ihm eine hohe β_2-Rezeptorspezifität.

Formoterol
Die Gruppe der kurzwirksamen β_2-Agonisten ist im Prinzip hydrophil. Sie besitzen eine direkte Interaktion mit und schnelle Dissoziation von dem β-Rezeptor.
Der langwirksame β_2-Agonist Formoterol ist ein mäßig lipophiles Molekül, dass etwa 300mal lipophiler ist als Salbutamol. Es scheint in Depotform in die Zellmembran zu gelangen, von wo es dann mit den Rezeptoren interagiert. Seine Wirkdauer ist ausgeprägt konzentrations- und dosisabhängig,[157] der Wirkeintritt ist den kurzwirksamen β_2-Agonisten vergleichbar schnell.[158]

Salmeterol
Dieser ebenfalls langwirkende β_2-Agonist ist ungefähr 10.000mal lipophiler als Salbutamol. Es gelangt in die Zellmembran und erreicht den Rezeptor via Translokation durch die Membran selbst.[159] Sein bronchospasmolytischer Wirkeintritt ist langsamer als der der kurzwirkenden β-Sympathomimetika und des Formoterols.[158]

Effekte der β-adrenergen Agonisten
Die hauptsächlichen Wirkungen und unerwünschten Effekte der β-sympathomimetischen Agonisten entstammen ihren eigentlichen direkten adrenergen Effekten (*Tabelle 1)*:

Tabelle 1. Auswahl α- und β-rezeptorvermittelter Wirkungen in verschiedenen Geweben

Gewebe	Reaktion am α-Rezeptor	Reaktion am β-Rezeptor
Metabolismus diverser Drüsengewebe	Natrium- und Wasser-Retention	Chlorid- und Protein-Sekretion
	Kalium-Efflux	Kalium-Influx
		Glykogenolyse
	Verstärkte Glukagonfreisetzung	Gluconeogenese, Hypokaliämie
	Herabgesetzte Insulinfreisetzung	Verstärkte Insulinfreisetzung
	Verstärkte Freisetzung von Wachstumshormon	Verstärkte Lipolyse
Herz	Schwach inotrop	Inotrop, chronotrop
Glatter Muskel	Vasokonstriktion	Vasodilatation
	Bronchokonstriktion	Bronchodilatation
	Konstriktion des Blasensphinkters	Relaxation des Blasendetrusors
	Gastrointestinale Hemmung	Gastrointestinale Hemmung
Skelettmuskel		Verstärkte neuromuskuläre Transmission
		Gesteigerte Kontraktilität und Kraft
		Tremor
Blut	Eosinophilie	Eosinopenie
	Plättchenaggregation	Lymphopenie
		Verstärkte Freisetzung von Faktor VIII
		Herabgesetzte Fibrinogenproduktion
Granulocyten		Granulocytose
Lymphozyten		Herabgesetzte Lymphokinin-Produktion
Mastzellen	Verstärkte Mediatorfreisetzung	Herabgesetzte Mediatorfreisetzung

Die Toxizität wie Effektivität adrenerger β-Agonisten zeigt eine Dosis-Wirkungskurve. In den meisten Fällen sistieren unerwünschte Effekte bei Absetzen der jeweiligen Medikation.
Eine Aktivierung der β-Rezeptoren resultiert in einer Stimulation des Enzyms Adenylat-Cyclase. Dies steigert die Produktion des cyclo-Adenosin-Monophosphat (cAMP), die eine Relaxation durch Stimulation der Proteinkinase A und die Bindung von Calciumionen an die Zellmembran sowie eine erniedrigte cytoplasmatische Calciumkonzentration bewirkt. In der Behandlung des Asthma bronchiale ist primär die β-rezeptorvermittelte Relaxation des glatten Atemwegsmuskels nützlich.
Die Verabreichung von β-Agonisten resultiert in einer Abnahme β-adrenerger Rezeptoren, die an der Zellmembran zur Bindung von β-adrenergen Liganden zur Verfügung stehen. Diese *downregulation* [160] unklarer klinischer Relevanz kann durch Glucocorticoide rasch aufgehoben werden, wobei dieser Schritt keine Proteinsynthese erfordert. Glucocorticoide können darüber hinaus eine gesteigerte Synthese β-adrenerger Rezeptoren bewirken.

β-Rezeptoren werden in praktisch allen Körperzellen mit Ausnahme der roten Blutkörperchen vorgefunden. Die Verabreichung β-agonistischer Medikamente kann demzufolge

theoretisch im ganzen Körper Auswirkungen haben, die wesentlichen Effekte werden im folgenden dargestellt:

β_2-Rezeptor-Signalwege

Der klassische Signalweg beim β_2-Rezeptor beinhaltet die durch einen Agonisten wie Salbutamol hervorgerufene Bindung des Rezeptors an ein Bindungsprotein, die Aktivierung der Adenylcyclase und die Produktion cAMP für alle späteren Reaktionen in der Zelle, wie z.B. die glatte Muskelrelaxation. Neuere Befunde deuten darauf hin, dass dieser Signalweg durch eine Interaktion mit multiplen Proteinen reguliert wird, wie der Superfamilie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren.[161] Diese Interaktionen spielen unter anderem bei der Desensibilisierung des β_2-Rezeptors eine Rolle.

Die Erkenntnisse der Signalverarbeitung an diesem Rezeptor haben sich grundlegend von einem einfachen Schalter im Sinne eines „Schloß-und-Schlüssel" Mechanismus zu einem oszillierenden Zustand zwischen aktiver und inaktiver Form geändert. Dieses Äquilibrium kann dann durch Einfluß von Liganden wie inhalative β_2-Agonisten verändert werden.

Effekte an den Atemwegs-Epithelzellen

Die β_2-Agonisten zeigen verschiedene Effekte an den Epithelzellen der Atemwege: Sie steigern cAMP vermittelt die Schlagfrequenz der Zilien und bewirken eine (klinisch vermutlich irrelevante) Stimulation der bronchialen Schleimsekretion. Weiterhin wird der Ionentransport durch die Epithelzellen beeinflußt, wie z.B. der Wassereinstrom zur Hydratation des Bronchialsekrets. Die epitheliale Zellmigration kann beschleunigt werden, was zu verbesserten Reparaturvorgängen an Epithelverletzungen führt, die sich auch bei durch Infektionen hervorgerufenen Schäden beobachten lassen.[162]

Insbesondere die kurzwirksamen β_2-Agonisten bewirken eine Beschleunigung der mukoziliären Clearance. Dies ist ein wichtiger Abwehrmechanismus, um die Lunge von Bakterien und anderem Fremdmaterial zu säubern: Ein Netzwerk aus Atemwegs-Schleimzellen, die eine aus einer Sol- und Gelphase bestehende Flüssigkeits-Schutzschicht produzieren, und ein Zilienapparat fördern koordiniert den Schleim aboral aus der Lunge. Zur Beschleunigung der mukoziliären Clearance werden allerdings höhere Dosen an β-Sympathomimetika benötigt, als die normalen bronchodilatatorisch verwandten. Über chronische Effekte nach langfristiger Gabe β-adrenerger Substanzen und den Einfluß langwirksamer β_2-Agonisten ist derzeit nur wenig bekannt.

Immunmodulatorische Effekte

Asthma ist vor allem durch eine reversible Atemwegsobstruktion, eine bronchiale Hyperreagibilität und Atemwegsentzündungen gekennzeichnet. Die bekannten Konzepte der inflammatorischen Veränderungen umfassen Einwanderungen von Leukozyten, Entzündungsmediatoren, Cytokine und Chemokine. Der für den bronchomotorischen Tonus verantwortliche glatte Atemwegsmuskel wurde bisher als Zielorgan betrachtet, das auf inflammatorische Mediatoren und neurohumorale Kontrollmechanismen reagiert. Neuere Daten deuten jedoch darauf hin, dass der glatte Atemwegsmuskel aktiv Cytokine, Chemokine und Adhäsionsmoleküle sezerniert, die bei der Modulation der Entzündungsvorgänge in

der Submukosa wichtig sind.[163] Zudem scheinen β_2-Agonisten manche, aber nicht alle inflammatorischen Reaktionen zu unterdrücken. Diese Daten beruhen derzeit noch auf *in vitro* Studien, könnten aber den Ansatz für neue pharmakologische Wirkprinzipien eröffnen.
Eine im Zeitverlauf entstehende verminderte Empfindlichkeit auf β_2-Agonisten ist ein Charakteristikum des Asthma bronchiale. Eine Erklärung dafür ist, dass Cytokine, die in den asthmatischen Atemwegen freigesetzt werden, direkte Effekte auf die glatten Muskelzellen ausüben, die die Relaxationsfähigkeit dieser Zellen nach β-Sympathomimetika herabsetzen. Ein verbessertes Verständnis der Effekte dieser Entzündungszellen könnte zu Verbesserungen der bronchodilatatorischen Effekte der β_2-Agonisten auch nach langfristiger Einnahme führen.
β_2-adrenerge Rezeptoren sind auf inflammatorischen Zelloberflächen von Mastzellen, Monocyten, Eosinophilen, T-Lymphocyten und Neutrophilen vorhanden, die in der Pathophysiologie des Asthma bronchiale eine Rolle spielen. Kurz- und langwirkende β_2-Agonisten inhibieren Zellaktivierungen, inflammatorische Mediatorfreisetzungen und Überlebensmechanismen von Entzündungszellen. Besonders ausgeprägte *in vivo* Effekte ließen sich nach Gabe klinischer Dosen von Salmeterol und Formoterol erkennen. Die „entzündungshemmende“ Wirkung dieser langwirksamen β_2-Agonisten wird in der Gegenwart von Corticosteroiden additiv oder synergistisch verstärkt.[164]

Effekte auf die bronchiale Hyperreagibilität
Bei der Evaluation klinischer Konsequenzen einer β_2-agonistischen Therapie ist es wichtig, an die Möglichkeit einer reduzierten Asthma-Kontrolle und verstärkten bronchialen Reagibilität nach regelmäßiger und langfristiger Einnahme zu denken. Multiple Mechanismen können die klinischen Reaktionen auf β_2-Agonisten modulieren:[165] Genetische Variationen, die Rezeptorfunktion und Signalübertragung am Rezeptor, die koexistierende bronchiale Inflammation, pharmakologische Besonderheiten wie Potenz und Wirkdauer der β_2-Sympathomimetika sowie Interaktionen mit anderen Medikamenten können die Reaktion auf eine bronchodilatatorische Behandlung beeinträchtigen. In einigen Studien wurde eine Reduktion – aber kein kompletter Verlust – der bronchoprotektiven Effekte nach Behandlung mit kurzfristigen β_2-Agonisten beobachtet. Dieser Rückgang variiert je nachdem ob unspezifische (Histamin, Methacholin, Adenosin-Monophosphat), indirekte (Belastungsinduktion) oder immunologische (Allergene) Provokationen verwandt werden, aber der Schutz gegenüber den klinisch relevanten indirekten Stimuli, wie starker körperlicher Belastung, scheint am ehesten abzunehmen. Eine Tachyphylaxie gegenüber den bronchodilatatorischen Effekten der langwirkenden β_2-Agonisten ist eher gering.
Homozygote Individuen für Arginin am Locus 16 des β_2-adrenergen Rezeptor-Gens zeigen einen Rückgang der pulmonalen Funktion während eines kontinuierlichen β_2-Agonisten-Gebrauches und unterliegen einem größeren Risiko einer Asthma-Exazerbationen als Individuen mit anderen Genotypen.[166]
Die wichtigen Fragen künftiger Untersuchungen müssen sein, ob die geringen Unterschiede in der Tachyphylaxie und der Bronchoprotektion klinisch relevanten Effekten entsprechen und ob diese Phänomene durch pharmakogenetische Interaktionen verursacht werden.

Metabolische Effekte

Spezifische β_2-adrenerge Effekte an den pankreatischen β-Zellen bewirken eine verstärkte Insulinsekretion - zusätzlich zu anderen Mechanismen wie erhöhter Glukagon-Freisetzung und hepatischen Effekten, die insgesamt ein gesteigertes Glukose-Angebot und eine herabgesetzte Insulinempfindlichkeit induzieren. Lange Diabetesdauer und eventuell eine langjährige intensivierte Insulintherapie können speziell bei Typ 1 Diabetikern zu einer erhöhten Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse führen. Wiederholte hypoglykämische Episoden führen häufig zu einem Nichtwahrnehmen dieser hypoglykämischen Ereignisse. Letzteres ist mit einer reduzierten β-agonistischen Sensitivität assoziiert.[167] Eine gewissenhafte Vermeidung von Hypoglykämien über Wochen bis Monate kann jedoch die β-agonistische Sensitivität wiederherstellen und zu einem erneuten Wahrnehmen hypoglykämischer Warnzeichen führen.[168]

β-Agonisten führen weiterhin zu einer erhöhten Thermogenese und Lipolyse, was zu einem erhöhten Energieverbrauch und Abbau der Fettspeicher führt. Während β_1- und β_2-Rezeptoren viele dieser Aktionen mediieren, ist es wahrscheinlich, dass β_3-Rezeptoren an der Adipozytenmembran eine wichtige Rolle spielen. Spezifische β_3-Adreno-Rezeptoren wurden mit der Adipositas und dem so genannten metabolischen Syndrom assoziiert.[169]

Unerwünschte Effekte

β_2-adrenerge Substanzen weisen aufgrund ihrer Adrenalinähnlichkeit zum einen pharmakologisch vorhersehbare Wirkungen auf, zum anderen wurden Auswirkungen wie verstärkte bronchiale Reagibilität und eventuell vermehrte Inflammation beobachtet, die sich nicht aufgrund des Wirkmechanismus vorhersagen ließen:

Pharmakologisch vorhersehbare Effekte der β_2-Agonisten

Die pharmakologisch vorhersehbaren Effekte der langwirksamen β_2-Agonisten verlaufen ähnlich wie bei den kurzwirksamen, sind in ihren Auswirkungen aber weniger substanziell.

Eine leichte, anfängliche Tachykardie wird nahezu regelhaft beobachtet. Partiell konnten diese Reaktionen auf kardiovaskuläre Reflexe zurückgeführt werden. Eine durch β_2-Effekte an der Gefäßmuskulatur ausgelöste Vasodilatation führt zu Reflexen des sympathischen Nervensystems mit einer Freisetzung unter anderem von Noradrenalin und konsekutiver Steigerung der Herzfrequenz und kardialen Auswurfleistung. Zudem sind β_2-Rezeptoren zu etwa 14% im linken Ventrikel und 25% im rechten Vorhof zu finden.[170] Beides zusammen führt zu inotropen und chronotropen Effekten der β_2-Sympathomimetika.

Die Steigerung der Herzfrequenz ist dosisabhängig und verläuft für Fenoterol stärker ausgeprägt als nach Salbutamol- oder Terbutalin-Einnahme.

Normalerweise tritt gegenüber den kardial stimulierenden Effekten eine Gewöhnung ein, die bei einigen wenigen Patienten und bei nur gelegentlicher Einnahme persistieren kann.

Störungen des Herzrhythmus wurden häufiger nach Fenoterol- im Vergleich zu einer Salbutamol-Inhalation beobachtet.[171] Einige wenige Fallberichte über relevante Arrhythmien deuteten an, dass bestimmte Individuen eine diesbezüglich erniedrigte Schwelle für ventrikuläre Arrhythmien besitzen.[172]

Aufgrund von Tierstudien wurden kardial unerwünschte Effekte von Treibmitteln der β_2-agonistischen Dosieraerosole berichtet, jedoch bei Menschen äußerst selten beobachtet. Manche Betroffene erfahren aufgrund der Zusätze in den Dosierareosolen eine paradoxe Bronchokonstriktion und profitieren eventuell von treibmittelfreien β_2-Agonisten.[173]
Die Stimulation der β_2-Rezeptoren der Skelettmuskulatur führt zu einer verbesserten neuromuskulären Transmission und verursachte muskulären Tremor. Dieser wird eher durch eine orale als eine inhalative Einnahme von β_2-Agonisten induziert. Nach kontinuierlicher Applikation scheint sich der Skelettmuskel-Effekt stärker als die bronchodilatatorische Komponente abzuschwächen.
Zahlreiche Studien wiesen eine Reduktion des Serumkaliums nach inhalativen oder intravenös verabreichten β_2-Agonisten nach. Diese Verminderung wird durch einen intrazellulären Einstrom des Kaliums und nicht durch einen echten Verlust hervorgerufen. Ein reduziertes Serumkalium kann durch Einnahme von Corticosteroiden und Diuretika noch weiter vermindert[174] und die kardialen Implikationen einer Hypokaliämie durch hypoxische Zustände aggraviert werden. Demzufolge existiert in Zuständen lebensbedrohlicher Asthma-Attacken ein erhöhtes Risiko für kardiale Arrhythmien, das mit einer Hypokaliämie in Gegenwart von Corticosteroiden und einer Hypoxie verbunden wird.

Pharmakologisch nicht vorhersehbare Effekte der β_2-Agonisten
Der häufige Gebrauch von Fenoterol, Salbutamol oder Terbutalin führt zu einer gering erhöhten bronchialen Überempfindlichkeit. Die Reagibilität gegenüber unspezifischen Bronchokonstriktoren wie Histamin oder Methacholin wird im Sinne einer 0,5 bis 1,0fachen Verdoppelung der verdünnten Provokationsdosis (Bronchokonstriktion bei größeren Verdünnungen bedeutet stärke bronchiale Empfindlichkeit) nach regelmäßiger β_2-Agonisten-Einnahme erhöht. Andererseits ist dies von zweifelhafter klinischer Relevanz, da ein solcher Verdünnungsschritt meist innerhalb des Variationskoeffizienten der eigentlichen Messung liegt.
Die gesteigerte bronchiale Reagibilität nach einer regelmäßigen Behandlung mit Terbutalin im Vergleich zu topischen Corticosteroiden bei Kindern wurde bereits 1985 von Kraan et al beobachtet[175] und von mehreren Untersuchern bestätigt. Von klinischer Relevanz sind insbesondere erhöhte Reagibilitäten aufgrund einer allergischen oder körperlichen Belastung. Bereits eine einwöchige Salbutamol-Einnahme (200µg, 4xtäglich) führte zu einer gesteigerten asthmatischen Reaktion nach körperlicher Belastung.[176] Gleichzeitig wurden verminderte bronchodilatatorische Effekte in der post-provokativen Phase beobachtet, was geringere Wirkungen der β_2-Agonisten im Notfall und nach regelmäßiger Einnahme bedeuten könnte.
Eine regelmäßige Einnahme kurzwirkender β_2-Agonisten kann zu verstärkten Früh- und Spätreaktionen mit erhöhter Mediatoren-Freisetzung nach allergischer Belastung führen,[177] was andeutet, dass β_2-Agonisten die allergische Inflammation in den Atemwegen erhöhen können.
Der Einfluß der (R)- und (S)-Isomere der racemischen β_2-Agonisten-Gemische auf die Überempfindlichkeit der Atemwege ist derzeit noch nicht definitiv geklärt. Die Verabreichung

des (R)-Isomers führt eventuell zu einer besseren klinischen Effektivität bei gleichzeitig geringeren Nebenwirkungen.[178]

Weder Salmeterol noch Formoterol scheinen die bronchiale Hyperreagibilität nach spezifischer oder unspezifischer Provokation zu steigern. Bei Kindern und Adoleszenten jedoch wurde nach einer Salmeterol-(Mono)Therapie eine Verschlechterung der Lungenfunktion und eine erhöhte Atemwegsempfindlichkeit festgestellt.[179-181] Weiterhin wurden Toleranzentwicklungen umstrittener klinischer Relevanz gegenüber den bronchoprotektiven Effekten von Formoterol und Salmeterol nachgewiesen.[182,183]

4.4 Therapievariationen beim Asthma bronchiale

Ein wichtiger Aspekt der *evidence-based medicine* ist der Versuch, durch Anwendung der je nach Fragestellung bestverfügbaren *evidence* zu einer optimierten Behandlungsstrategie beizutragen und damit starke Variationen im Betreuungskonzept analoger Krankheitsidentitäten zu reduzieren. In der Betrachtung diagnostischer und therapeutischer Herangehensweisen unterschiedlicher Ärzte bei mehr oder minder identischen Krankheitsbildern sind immer wieder ausgeprägte Unterschiede beobachtet worden, die sich nicht ausreichend durch die stets notwendige Individualisierung der entsprechenden Interventionen erklären ließen.

Die Erkenntnis, dass Bronchialasthma eine häufige Erkrankung mit stark variablen klinischen Ausprägungen ist, die häufig entweder nicht diagnostiziert oder hinsichtlich ihres Schweregrades sowohl durch Ärzte als auch Patienten inklusive ihrer Familien unterschätzt wurde,[184,185] führte 1984 zu einem europaweiten *audit* der Asthma-Therapie. Schon frühzeitig war deutlich geworden, dass nur bei wenigen anderen chronischen Erkrankungen so ausgeprägte divergente Auffassungen bezüglich der akuten und kontinuierlichen Behandlungsansätze bestanden.[186] Zum selben Zeitpunkt erfolgte eine Evaluation der Behandlungsstrategien beim Asthma in verschiedenen Ländern des amerikanischen Kontinents und in Japan, die im folgenden kurz wiedergegeben werden:

Eine 1983 durchgeführte Pilotuntersuchung bei 68 Pneumologen aus sieben europäischen Ländern hatte eindeutige Hinweise auf ausgeprägte Variabilitäten vor allem bezüglich der Priorisierung und Dosierung der antiasthmatischen Therapie nachgewiesen.[187]
Ein ausführlicher Fragebogen in verschiedenen Sprachversionen, der Items zur Diagnose und Behandlungsstrategien beim Asthma beinhaltete, wurde 1984 an über 3000 zufällig ausgewählte Pneumologen, Pädiater und Allgemeinmediziner aus 16 Ländern verschickt. Bezüglich der inhalativen β_2-Agonistentherapie bei Erwachsenen und Kindern zeigten sich auffällige Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern (*Tabelle 2*):

Tabelle 2. Kontinuierliche β_2-Agonistentherapie als Erstmedikament bei erwachsenen Asthmatikern (Angaben in Prozent der befragten Therapeuten)

	Inhalative β_2-Agonisten	**Normaldosierung (mehr als fünf Inhalationen pro die)**	**Maximaldosierung (mehr als zehn Inhalationen pro die)**
Belgien	33	-	-
England	74	96	100
Finnland	93	93	93
Frankreich	29	35	31
Griechenland	-	43	46
Holland	19	-	-
Irland	-	92	93
Italien	-	52	50
Norwegen	74	-	-
Portugal	14	31	16
Schweden	94	94	94
USA	51	48	42

Neben deutlichen Differenzen bezüglich der Art und Dosis einer sympathomimetischen Behandlung wurden orale Theophyllinpräparate gegenüber inhalativen β_2-Agonisten vor allem in Frankreich und Portugal bevorzugt, wohingegen in Skandinavien und England generell inhalative Sympathomimetika präferiert wurden.

Auch bei anderen Behandlungsstrategien ergaben sich deutliche Länderunterschiede: Englische Ärzte benutzten insbesondere inhalative β_2-Agonisten sowie Corticosteroide und schätzten die Wirkungen oraler Theophyllinpräparate und der Hyposensibilisierung als gering ein. Ähnliche Verhaltensweisen wurden in Skandinavien verzeichnet, hier wurde insbesondere das antiallergisch wirkende Cromoglykat selten verwendet. In Frankreich, Belgien und den Niederlanden war das einzig klare Muster ein geringer Gebrauch inhalativer β_2-Agonisten. Deutschland, Österreich und die Schweiz benutzten häufig orale Theophyllinpräparate und Hyposensibilisierungsverfahren; letztere wurden vor allem im südlichen Europa (Ausnahme Griechenland) angewandt, wo wiederum inhalative Medikamente selten verordnet wurden. Als mögliche Ursachen für die angeführten ausgeprägten Differenzen wurden diskutiert:

- Ungleiche Ärztestichprobe sowie unterschiedliche Beantwortungsquoten: Dies war vermutlich nicht relevant, da die Verteilung der Stichprobe in den Ländern in etwa gleich war.
- Unterschiedliche Ausprägungsgrade des Asthma bronchiale: Unterschiede hier und z.B. bezüglich der allergischen Belastung waren nicht auszuschließen. Andererseits wurden stark divergente Asthma-Schweregrade innerhalb Europas als eher unwahrscheinlich eingeschätzt.

- Unterschiede bezüglich der Definition und Diagnose des Asthma bronchiale: Dies war vermutlich ein nicht zu unterschätzender Faktor, konnte aber sicherlich nicht in Gänze die gravierenden Behandlungsunterschiede erklären.
- Differenzen in der Medikamentenverfügbarkeit: Nationale Pharmakopoen und Zulassungspolitiken unterschieden sich sicherlich untereinander, die Divergenzen in Relation zu den inhalativen β_2-Agonisten waren jedoch für das Ergebnis vermutlich nicht determinierend.
- Verschiedenartiger Einfluß der Klinischen Pharmakologie: Der große Einfluß der Klinischen Pharmakologie in den englischen und skandinavischen Ländern sowie der traditionell rational ausgerichtete Pharmakotherapieansatz in Großbritannien hatten vermutlich einen großen Einfluß auf das Ergebnis dieser Untersuchung.
- Sprachproblematiken: Der Hinweis, dass mit die größten Unterschiede zwischen England und Frankreich beobachtet wurden, deutet darauf hin, dass ein unterschiedlicher Zugang zu Primärpublikationen unter anderem aufgrund sprachlicher Probleme bestand. Portugiesische und auch tunesische Ärzte, die sich eher an der französischen Medizin orientierten, wiesen ähnliche Verhaltensweisen wie ihre Kollegen in Frankreich auf. Eine vergleichbare traditionelle Nationalorientierung war in Belgien zu verzeichnen, wo sich die jeweiligen holländischen und französischen Ärzte in ihren therapeutischen Verhaltensweisen analog der Tradition des sprachlichen Mutterlandes verhielten.

In den USA wurde daraufhin ein Jahr später der identische Erhebungsbogen bei fast 1000 Pneumologen, Pädiatern, Allgemeinärzten, Internisten und Allergologen eingesetzt.[188] Medikament der Wahl bei der Erhaltungstherapie war hier das orale Theophyllin und damit eine Substanz, die stärkere systemische Effekte im Vergleich zu inhalativen Applikationen aufweist. Die meisten Ärzte empfahlen 5-10 Hübe β_2-Agonisten pro Tag als Normaldosis bei Erwachsenen und 0-5 Hübe bei Kindern - eine höhere Dosis als die europäischen Kollegen. Allgemeinärzte und Pädiater verordneten weniger inhalative Corticoide als die anderen Spezialisten, alle Fachgruppen setzten Cromoglykat vor Corticoiden ein. Hyposensibilisierungen wurden in erster Linie von den Allergologen angewandt, Pulmonologen und Internisten gebrauchten diese Intervention äußerst selten.

Ein weiterer Vergleich zwischen verschiedenen Ländern konnte durch eine Analyse der Verkaufszahlen antiasthmatischer Medikamente erstellt werden (*Tabelle 3*):

Tabelle 3. Verkauf antiasthmatischer Medikamente (Angaben in Prozent des Gesamtverkaufes, 1984[189])

	Australien	**England**	**Frankreich**	**Japan**	**USA**	***Global***
β_2-Agonisten	51	41	20	33	29	38
Theophylline	20	16	38	7	56	33
Inhalative Steroide	15	17	4	2	6	8
Antiallergika	12	19	23	44	-	-
Andere	2	7	15	14	-	-

Die starken Disparitäten in den Verkaufszahlen antiasthmatischer Medikamente zwischen den verschiedenen Ländern deuteten ähnlich wie die Evaluation der Behandlungsstrategien eine große internationale Variabilität in der Therapie des Asthma bronchiale an.

Die β-sympathomimetische Therapie aus kanadischer Sicht wurde als ausgesprochen sinnvoll bei der Therapie akuter Exazerbationen, in der Prävention des durch körperliche Anstrengungen induzierten Belastungsasthmas als auch bei der Erhaltungstherapie des chronischen Asthma bronchiale angesehen.[190] Die empfohlene Dosierung lag bei 3-4 Hüben pro Tag.

Zahlreiche β_2-Agonisten waren zu diesem Zeitpunkt in Japan gebräuchlich, wobei die orale Einnahme die der inhalativen bei weitem übertraf.[191] Neuere Entwicklungen in Japan wiesen auf einen prophylaktischen Einsatz der inhalativen β_2-Agonisten auch im beschwerdefreien Intervall hin. Steroidinhalationen waren insbesondere bei den Allgemeinärzten Japans nicht beliebt.

Die lateinamerikanische Perspektive betonte die Wichtigkeit der regelmäßigen *Peakflow*-Messung als Parameter des bronchialen Verengungsgrades sowie eine Tagebuchführung über Häufigkeit und Schwere asthmatischer Episoden.[192] Der therapeutische Ansatz beim chronischen Asthma erschien polypragmatisch: Als Basisbehandlung erfolgte eine viermal tägliche Einnahme von zwei Hüben eines β-sympathomimetischen Aerosols zusammen mit einem retardierten Theophyllin-Präparat, eventuell gefolgt von einer viermal täglichen Corticoidinhalation. β_2-Agonisten wurden als indirekt prophylaktische Medikamente erachtet, deren kontinuierliche Einnahme im Sinne einer Verringerung der bronchialen Hyperreagibilität auch beim leichten und mäßiggradig ausgeprägten Asthma bronchiale empfohlen wurde.

Der erste internationale *audit* der Asthma-Therapie zeigte damit wichtige Differenzen zwischen den verschiedenen Ländern, insbesondere bezüglich der Wahl der antiasthmatischen Medikation, der Dosierung und der Applikationsart. Diese Unterschiede konnten nicht auf einzelne Ursachen zurückgeführt werden und müssen als ein Hinweis auf einen suboptimalen Transfer des dem therapeutischen Verhalten zugrunde liegenden Wissenstandes in die ärztliche Praxis interpretiert werden.

4.5 Arbeitsmethodik und Analyseverfahren

Für ein besseres Verständnis der Arbeitsmethodik und der dabei verwandten Analyseverfahren werden im folgenden die Suchstrategien zur Ermittlung der Studien*evidence* und deren weitere Verarbeitung sowie Methoden zur Evaluation der publizierten Leitlinien näher erläutert.

In einem ersten Schritt zur Abklärung der Datenlage erfolgte in den Datenbanken Medline® und Cochrane Library® eine sensitive Suche mit den Freitextbegriffen:

asthma$ and beta$

Das Zeichen „*$*“ steht hier für eine beliebige Folge alphanumerischer Zeichen und erweitert die Suchmöglichkeiten, z.B. würde bei Verwendung von *asthma$* nach *asthma*, *asthmatic* usw. gesucht. Die logische „*and*“ Verknüpfung bedeutet, dass beide der verketteten Begriffe zutreffen müssen. Damit wird erreicht, dass gemäß der Thematik eine sinnvolle Kombination der Begriffe „Asthma“ und der verschiedenen Begrifflichkeiten von β_2-Agonisten wie z.B. Betasympathomimetika, Beta-Agonisten etc. möglich wird. Die alleinige Suche nach „a*sthma$*“ würde bis 2003 zu 75.225 Ergebnissen und nach „*beta$*“ zu 474.496 Treffern führen.

Die Anwendung dieser Suchstrategie erbrachte in der Medline®-Version des OVID-Distributors insgesamt 6.951 Treffer ohne jegliche weitere Spezifikation nach z.B. einem bestimmten Studiendesign; dabei wurden die Jahre 1902-2002 erfaßt.
In der Cochrane Library® der Version 2/2003 führte diese Suche zu 2.244 Treffern, die sich wie folgt in die verschiedenen Datenbanken der Cochrane Library® aufteilten:

- *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, die Datenbank aller Cochrane Reviews und Protokolle: 156 Treffer.
- *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, eine Datenbank verschiedener Übersichtsarbeiten, die noch nicht in Cochrane Reviews überführt werden konnten: 20 Treffer.
- *The Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL)*, die beste derzeit verfügbare Datenbank randomisierter und kontrollierter klinischer Studien: 2.027 Treffer.
- *The Cochrane Methodology Register*, eine methodologische Datenbank: Drei Treffer.
- Cochrane Gruppen, die diesen Begriff in ihren Gruppenaktivitäten benennen: Sechs Treffer.
- *Health Technology Assessment Database*, eine Datenbank über Analysen gesundheitstechnologischer Interventionen: Sieben Treffer.
- *NHS Economic Evaluation Database*, eine Datenbank über ökonomische Studien des *National Health Service* in England: 25 Treffer.

Die aufgrund dieser breit angelegten Suche ermittelten *titles* und/oder *abstracts* der jeweiligen Publikation wurden anschließend in ein gemeinsames Literaturverwaltungssystem überführt (Reference Manager® 9.5), Duplikate eliminiert und jede einzelne Referenz daraufhin überprüft, ob es sich um eine (klinische) Studie, eine Übersichtsarbeit, einen *Letter to the Editor* oder eine andere relevante Veröffentlichung handelte, die sich mit der topischen β-agonistischen Erhaltungstherapie beim Asthma bronchiale beschäftigte. Im Zweifelsfall wurde die Originalpublikation zur Abklärung der Verwendbarkeit für die Fragestellung herangezogen.

In einem zweiten Schritt erfolgte eine erneut sensitive Recherche nach den kombinierten Schlüsselwörtern:

asthma$ adj (guideline$ or consensus)

Der Operator „*adj*" ermöglicht zwei oder mehrere Begriffe aufzufinden, die (meist im *abstract* einer Referenz) in einem räumlich engen Zusammenhang miteinander stehen müssen, z.B. innerhalb eines Abschnittes. Hierdurch wird eine übersensitive Suche vermieden, die ansonsten z.B. die beiden Begriffe „*asthma*" und „*guideline*" irgendwo in einer Referenzenangabe auffinden würde, ohne dass diese einen inneren Zusammenhang aufweisen müßten. Die logische „*or*" Verknüpfung bedeutet ein sogenanntes inklusives „oder", d.h. beide bzw. auch nur einer der verketteten Begriffe müssen zutreffen.

Diese Suchstrategie führte in der Medline®-Version des OVID-Distributors zu 336 Treffern (Jahre 1902-2002) und ergab in der Cochrane Library® 192 Referenzen. Diese Ergebnisse wurden ebenfalls in eine spezielle Datenbank überführt, auf Duplikate geprüft und jede einzelne Referenz auf Brauchbarkeit analysiert.
Da einige Leitlinien ausschließlich im Internet abrufbar sind, wurden zudem die über den Leitlinien-Informationsdienst des Ärztlichen Zentrums für Qualität (*www.leitlinien.de*) zugänglichen Datenbanken durchsucht und zusätzlich mit dem Ergebnis des Asthma-Leitlinien-Clearingprozesses der ÄZQ verglichen. Der Leitlinien-Bericht „Asthma bronchiale" hatte insgesamt 16 Leitlinien der Jahre 1990-2000 begutachtet, wobei dort einige Leitlinien bezüglich spezieller Fragestellungen wie der Behandlung des akuten Asthma-Anfalls im Krankenhaus eingeschlossen wurden, die in der vorliegenden Arbeit aufgrund der Fokussierung auf die langfristige Erhaltungstherapie beim Asthma bronchiale nicht berücksichtigt wurden.
Die aufgefundenen Leitlinien wurden zunächst auf Relevanz gemäß der Fragestellung kontrolliert und anschließend eine Untergruppe vorwiegend englisch- und deutschsprachiger Herkunft weiter evaluiert. Asthma-Leitlinien, die eine lokale Version einer überregionalen Leitlinie wie z.B. des Consensus-Berichtes des *National Heart, Lung and Blood Institute*[233] darstellten, wurden – mit wenigen Ausnahmen aufgrund soziokultureller Besonderheiten wie z.B. den südafrikanischen Leitlinien - nicht in die Endauswertung einbezogen.

Alle relevanten Referenzen der eingeschlossenen Originalveröffentlichungen wurden zwecks weiterer Identifikation zusätzlicher Informationen insbesondere im Literaturverzeichnis-Teil

durchgearbeitet sowie die Zitierung von Schüsselpublikationen mittels der *Science Citation*® Datenbank weiter verfolgt, um bis dahin nicht entdeckte Publikationen aufzuspüren.
Bis zum 1.Mai 2003 wurde in allen erwähnten Datenbanken nach den neuesten relevanten Publikationen gesucht (inklusive der Vorabinformationen von Premedline®, des Teiles von Medline®, der wichtige Angaben wie Titel einer Publikation vor der endgültigen Erfassung durch die *National Library of Medicine* veröffentlicht). Hierbei konnten 81 zusätzliche relevante Referenzen und 14 potenzielle Asthma-Leitlinien-Publikationen ermittelt werden.

Nach Kontrolle aller weiter oben beschriebenen Treffer in den verschiedenen Datenbanken wurden 39 Leitlinien (27 davon wurden in die vorliegende Arbeit integriert) und insgesamt 1.063 Originalpublikationen in Gänze zur eventuellen weiteren Verwendung für die Fragestellung des Stellenwertes der inhalativen β_2-Agonisten-Therapie beim Asthma bronchiale durchgearbeitet.
Anschließend wurde primär der methodologisch für die Fragestellung relevante Anteil wie z.B. diverse Mortalitäts-Untersuchungen, Fall-Kontrollstudien, randomisierte kontrollierte Studien und Meta-Analysen in der vorliegenden Arbeit diskutiert und mit den Aussagen der Leitlinien des Untersuchungszeitraums abgeglichen.

Die inhaltliche Leitlinien-Analyse orientierte sich mit etwas unterschiedlicher Akzentuierung an den beiden großen Untersuchungsperioden 1981-1992 und 1993-2003; davor wurden keine relevanten Asthma-Leitlinien aufgefunden. Da mit dem Erscheinen des *evidence-based medicine* Momentums ab 1992 neue Anforderungen unter anderem auch an die Methodik der Leitlinien-Erstellung gestellt wurden, erfolgte bei den ab 1993 erschienenen Leitlinien eine rigorosere Überprüfung der Qualität.

Die Leitlinien der Publikationsjahre 1981-1992 wurden bezüglich der inhalativen β_2-Agonisten-Therapie primär auf folgende Parameter untersucht:

- **Waren die Kernaussagen betreff der topischen β-Sympathomimetika-Therapie mit Literaturreferenzen verknüpft (ja/nein)?**
  Als Kernaussage fungierte hier insbesondere die Stellungnahme zu der Frage, ob inhalative kurzwirkende β-Agonisten bedarfsweise oder kontinuierlich einzunehmen sind. Diese Aussage mußte für ein „ja“ direkt mit einer Literaturreferenz verbunden sein.
  Fanden sich an anderer Stelle adäquate Verknüpfungen zu Kernaussagen, erfolgte in der entsprechenden Tabelle ein Vermerk.
- **Wurde der bedarfsweise Einsatz kurzwirksamer inhalativer β_2-Agonisten empfohlen (ja/nein)?**
  Für ein „ja“ war eine explizite Empfehlung eines bedarfsweisen Einsatzes notwendig.
- **Erfolgte im Falle der Empfehlung einer regelmäßigen Therapie mit kurzwirksamen inhalativen β_2-Agonisten eine Dosisangabe von den pro Tag einzunehmenden Hüben (Zahlenangabe)?**

Falls eine regelmäßige Therapie angeraten wurde, sollte diese mit einer Dosisangabe der pro Tag einzunehmenden Hübe verbunden sein. Die Leitlinien wurden nach den entsprechenden Angaben durchsucht.

- **Gab es eine Maximaldosis pro Tag oder im Falle akuter Atemnot einzunehmender β_2-Agonisten (Zahlenangabe)?**
  Fall sich keine diesbezügliche Aussage in der Leitlinie fand, erfolgte eine Markierung mit „-".
- **Erfolgten Warnhinweise bezüglich eines vermehrten Verbrauchs an β_2-Agonisten als Indikator eines sich verschlechternden Asthma bronchiale (ja/nein)?**
  Die Leitlinien wurden auf Hinweise einer Assoziation einer gesteigerten Konsumption inhalativer β_2-Agonisten mit einer sich verschlechternden Kontrolle des Asthma untersucht. Im Falle der eindeutigen Bennennung wurde ein „ja" vergeben.
- **Wurde eine Stellungnahme bezüglich des Therapie mit langwirkenden inhalativen β_2-Agonisten abgegeben (ja/nein)?**
  Für eine „ja"-Markierung mußte in der Leitlinie die Therapie mit den langwirksamen inhalativen β_2-Agonisten benannt und eine diesbezügliche therapeutische Empfehlung abgegeben werden.
- **Erfolgten Hinweise auf eine medikamentöse Stufentherapie des Asthma bronchiale im Sinne einer sich an der Asthma-Kontrolle orientierenden Erstmedikation und einer weiteren, abgestuften anti-asthmatischen Pharmakotherapie (ja/nein)?**
  Mit „ja" wurden diejenigen Leitlinien gekennzeichnet, die eine eindeutige medikamentöse Stufentherapie in Form einer Grafik oder entsprechender Textpassagen vorgaben.
- **Wurde Forschungsbedarf bezüglich der Therapieart mit kurzwirkenden inhalativen β_2-Agonisten deklariert (ja/nein)?**
  Ein „ja" erfolgte für den Fall, dass in der Leitlinie die optimale Therapieart mit kurzwirkenden inhalativen β-Sympathomimetika problematisiert und ein diesbezüglicher Forschungsbedarf erklärt wurde.

Die methodologisch rigoroser überprüften Leitlinien der Publikationsjahre 1993-2003 wurden bezüglich der inhalativen β_2-Agonisten-Therapie primär auf folgende Parameter untersucht:

- **Erfolgte eine adäquate Beschreibung des Prozesses der Leitlinien-Erstellung (ja/nein)?**
  Zum Erzielen eines „ja" mußten in der untersuchten Leitlinie die Punkte Benennung der für die Leitlinien-Entwicklung verantwortlichen Institution, detaillierte Angaben über alle Formen der Unterstützung durch Dritte, eindeutige Definition der Ziele der Leitlinie sowie Benennung der an der Entstehung der Leitlinie Beteiligten hinsichtlich ihrer Funktion und Art der Beteiligung alle erfüllt bzw. eventuell einfach durch Studium notierter Zusatzdokumente zu beschaffen sein (Adaptation der Qualitätskriterien des Leitlinie-Manuals von AWMF und ÄZQ[366]).

- **Wurden Datenbank-Suchstrategien zur Ermittlung der *evidence* angegeben (ja/nein)?**
  Für eine „ja"-Markierung war es notwendig, dass eine eindeutige Suchstrategie mit Angabe der verwandten Schlüsselbegriffe und der benutzten Datenbanken benannt wurde.
- **Erfolgte eine Nennung von Qualitätskriterien für die *Evidence*-Bewertung der Therapie mit inhalativen β_2-Agonisten (ja/nein)?**
  Ein „ja" erhielt eine Leitlinie, wenn sich darin Angaben zur Qualitätsbewertung der aufgefunden Studien fanden, meist in Form der internen Validität (das Ausmaß, mit dem die Ergebnisse einer Studie für die Stichprobe von Patienten, die untersucht wurde, korrekt sind), gelegentlich auch als externe Validitätsangaben (das Ausmaß der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse auf die Routineversorgung).
- **Anzahl der Referenzen bezüglich kurzwirkender β_2-Agonisten (Zahlenangabe).**
  Hierbei wurde die Anzahl der Literaturverweise im pharmakotherapeutischen Teil der Leitlinie bezüglich der topischen β-Sympathomimetika-Therapie ermittelt und jeweils überprüft, um welche spezifischen Publikationen es sich handelte.
- **Waren die Kernaussagen betreff der inhalativen, kurzwirkenden β_2-Agonisten mit Literaturreferenzen verknüpft (ja/nein)?**
  Als Kernaussage fungierte hier insbesondere die Stellungnahme zu der Frage, ob inhalative kurzwirkende β-Agonisten bedarfsweise oder kontinuierlich einzunehmen sind. Diese Aussage mußte für ein „ja" direkt mit einer Literaturreferenz verbunden sein.
  Fanden sich an anderer Stelle adäquate Verknüpfungen zu den Kernaussagen, erfolgte in der entsprechenden Tabelle ein Vermerk.
- **Wurden Kernaussagen bezüglich der inhalativen Therapie mit β_2-Agonisten mit der Angabe von *Evidence*-Niveaus verknüpft (ja/-)?**
  Ein „ja" erhielten Leitlinien, die ihre Empfehlungen für eine bestimmte Therapie mit inhalativen β_2-Agonisten mit der Angabe der Bewertung der *Evidence*-Stärke verbanden (z.B. in Form eines Symbols wie I^+, welches auf hochqualitative Studien wie adäquat durchgeführte Meta-Analysen verwies). Ein „-" erhielten Leitlinien, die die Methodik der Assoziation einer Aussage mit dem *Evidence*-Niveau der zugrunde liegenden Information nicht anwandten.
- **Wurden Kernaussagen bezüglich der inhalativen Therapie mit β_2-Agonisten mit der Angabe von Empfehlungsgraden verknüpft (ja/-)?**
  Die Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsklassen (z.B. A-D oder „*good*", „*fair*", „*insufficient*") geht über die Klassifikation nach rein methodischen *Evidence*-Stufen aufgrund des Studiendesigns hinaus. Sie berücksichtigt neben der methodischen Qualität der untersuchten Studien auch die Konsistenz der Ergebnisse (Reproduzierbarkeit, Homogenität), die Präzision der Effektschätzung (Konfidenzintervall um die Punktschätzer), die Größe des Effekts, dessen klinische Relevanz (Bedeutung des Gesundheitsproblems, das Verhältnis erwünschter zu unerwünschter *outcomes*) sowie individuelle Patienten-Präferenzen.

Leitlinien, die eine Assoziation von Kernaussagen in Bezug auf inhalative β-Sympathomimetika mit Empfehlungsgraden beinhalteten, wurden mit „ja“ gekennzeichnet. Leitlinien, die dieses Procedere nicht verwandten, erhielten ein „-“.

- **Anzahl der Patienten, auf der die empfohlene Therapieart basiert (Zahlenangabe).**
  Hier wurde die Anzahl der in eine bestimmte Therapiemodalität (bedarfsweise oder regelmäßige Therapie mit kurzwirksamen inhalativen β_2-Agonisten) randomisierten Patienten aufgrund der in der Referenzen-Verknüpfung angegebenen Primärstudien ermittelt.
- **Wurde der bedarfsweise Einsatz kurzwirksamer inhalativer β_2-Agonisten empfohlen (ja/-)?**
  Falls sich der Leitlinie eine diesbezügliche Aussage nicht entnehmen ließ, erfolgte eine Markierung mit „-“.
- **Gab es eine Maximaldosis pro Tag oder im Falle akuter Atemnot einzunehmender β_2-Agonisten (Zahlenangabe)?**
  Fand sich keine derartige Aussage in der Leitlinie, erfolgte eine Markierung mit „-“.
- **Erfolgten Warnhinweise bezüglich eines vermehrten Verbrauchs an β_2-Agonisten als Risikomarker eines sich verschlechternden Asthma bronchiale (ja/nein)?**
  Die Leitlinien wurden auf Hinweise einer Assoziation einer gesteigerten Konsumption inhalativer β_2-Agonisten mit einer sich verschlechternden Kontrolle des Asthma untersucht. Im Falle der eindeutigen Bennennung wurde ein „ja“ vergeben.
- **Wurde eine Stellungnahme bezüglich des Therapie mit langwirkenden, inhalativen β_2-Agonisten abgegeben (ja/nein)?**
  Für eine „ja“-Markierung mußte in der Leitlinie die Therapie mit den langwirksamen inhalativen β_2-Agonisten benannt und eine diesbezügliche therapeutische Empfehlung abgegeben werden.
- **Erfolgten Hinweise auf eine medikamentöse Stufentherapie des Asthma bronchiale im Sinne einer sich an der Asthma-Kontrolle orientierenden Erstmedikation und einer weiteren, abgestuften anti-asthmatischen Pharmakotherapie (ja/nein)?**
  Mit „ja“ wurden diejenigen Leitlinien gekennzeichnet, die eine eindeutige medikamentöse Stufentherapie in Form einer Grafik oder entsprechender Textpassagen vorgaben.
- **Wurde Forschungsbedarf bezüglich der Therapieart mit kurzwirkenden, inhalativen β_2-Agonisten deklariert (ja/nein)?**
  Ein „ja“ erfolgte für den Fall, dass in der Leitlinie die optimale Therapieart mit kurzwirkenden inhalativen β-Sympathomimetika problematisiert und ein diesbezüglicher Forschungsbedarf erklärt wurde.

Die auf diese Weise evaluierten Leitlinien wurden anschließend inhaltlich mit dem aufgrund der Literaturrecherche zur Verfügung stehenden Informationskörper verglichen und überprüft, welche relevanten Publikationen keinen Eingang in die Leitlinien-Erstellung fanden bzw. ob der Transfer der Ergebnisse einer Primärpublikation auf adäquate Weise in die Leitlinien-Empfehlung stattfand.

4.6 Klinisch-epidemiologische Darstellung wichtiger Studienarten

Zum besseren Verständnis der im vorliegenden Text maßgeblich verwandten Begriffe und häufig genannten Studienarten erfolgt in diesem Kapitel eine klinisch-epidemiologische Darstellung der wichtigsten Vor- und Nachteile diverser Studiendesigns sowie von Faktoren, die die Qualität einer wissenschaftlichen Untersuchung beeinflussen bzw. die Interpretation der Ergebnisse erschweren können. Leser, die sich mit diesen Begrifflichkeiten gut auskennen, können dieses Kapitel überspringen und direkt auf Kapitel 5 (*Klinisch-epidemiologische Evaluation verschiedener Zeitepochen β-sympathomimetischer Behandlung*) übergehen.

Dabei ist wichtig zu erinnern, dass die jeweilige Studienart eng mit der klinischen Fragestellung nach z.B. Prävalenz, Inzidenz, Ursache, Prognose oder einem Interventionseffekt zusammenhängt:

- Die Prävalenz (*prevalence*) beschreibt den Anteil Erkrankter an der Gesamtzahl einer definierten Population zu einem bestimmten Zeitpunkt und wird häufig mittels Querschnittsuntersuchungen (*cross sectional study*) erfaßt.
- Die Inzidenz (*incidence*) beschreibt die in einem bestimmten Zeitraum neu aufgetretene Anzahl an Krankheitsfällen in einer definierten Population und wird meist in Form von Kohortenstudien (*cohort studies*) untersucht.
- Hinsichtlich der Aussagekraft bzgl. von Ursache-Wirkungsbeziehungen sind in Reihenfolge absteigender methodischer Zuverlässigkeit experimentelle (kontrollierte klinische Studien) und nicht-experimentelle Untersuchungen, wie die Kohorten- (*cohort study*), Fall-Kontroll- (*case-control study*) und Querschnittsstudie (*cross sectional study*) miteinander zu kontrastieren.
- Fragen der Prognose werden in der Regel mittels langfristiger Kohortenstudien abgeklärt.
- Eine Untersuchung von Interventionseffekten erfolgt am besten mittels kontrollierter Studien (*controlled trials*), falls möglich durch randomisierte kontrollierte Studien (*randomised controlled trial – RCT*) oder durch einfache, nicht-randomisierte kontrollierte klinische Studien (*controlled clinical trial – CCT*).

Die alleinige korrekte Wahl eines bestimmten Studiendesigns reicht jedoch für eine adäquate Aussage nicht aus. Vielmehr ist die Genauigkeit und Korrektheit der eigentlichen Studiendurchführung ein Kennzeichen guter Forschung und umfaßt mindestens die folgenden Punkte:

- Das Ziel der Studie wird klar und eindeutig definiert.
- Die untersuchte Stichprobe spiegelt die Population, aus der sie gewonnen wurde, möglichst genau wider und benennt die Quelle der Stichprobe. Weiterhin wird die Methode zur Stichprobenerhebung beschrieben und die entsprechende Stichprobengröße gerechtfertigt.
- Ein- und Ausschlußkriterien der Studie werden klar benannt und gerechtfertigt.
- Die Anzahl der Patienten, die nicht nachuntersucht wurden (*drop-outs, losses to follow-up, withdrawals*), werden mitsamt Gründen angeführt, visuell möglichst in

Form von Flussdiagrammen dargestellt und in der Auswertung berücksichtigt (*intention-to-treat* versus *per-protocol* Analyse).

- Die Kontrollgruppe sollte eindeutig und leicht identifizierbar sein sowie deren Stichprobenquelle (im Idealfall identisch mit der Interventionsgruppe) angegeben werden. Zur Minimierung von Bias und Confounding (siehe weiter unten) erfolgt eine Zuteilung mittels Randomisierung oder *matching* in die Kontrollgruppe.
- Die zwecks Ergebnisparameter-Evaluation benutzten Meßinstrumente werden auch von anderen Untersuchern als valide eingeschätzt, und die Ergebnisse sind reproduzierbar.
- Die Untersucher, Behandelten und Auswerter sind – falls möglich – der ihnen gegenüber verdeckt erfolgten Randomisierungzuteilung verblindet.
- Im Sinne einer Qualitätskontrolle erfolgt ein striktes Befolgen der Studienmethodologie.
- Parameter der Compliance werden erhoben, d.h. die Anzahl der Patienten, die sich studienadäquat verhielten und ggf. diese bis zum Ende durchführten, wird ermittelt.
- Die Anzahl der Studienabbrecher, Todesfälle und Patienten mit schweren Nebenwirkungen bzw. Komplikationen wird angeführt.
- Das Ausmaß fehlender Daten wird mitsamt Gründen exakt beschrieben.
- Zusätzliche Behandlungen und Interventionen, die nur bei einem bestimmten Anteil der Untersuchten erfolgten, werden erläutert und quantifiziert.
- Der Einfluß anderer Variablen und Störgrößen auf die Ergebnisse wird untersucht (vor allem Confounder, Effektmodifizierer – siehe unten).
- Es erfolgt eine angemessene Anwendung korrekter statistischer Verfahren.
- Die Schlußfolgerungen der Autoren können nach Anwendung einer angemessenen Methodologie logisch aus den Ergebnissen nachvollzogen werden, d.h. die Studie muß tatsächlich das nachgewiesen haben, was in den Hauptaussagen angegeben ist.

Die interne Validität beruht damit in erster Linie auf der Integrität des Studiendesigns (*efficacy)*. Die externe Validität bezieht sich auf die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse (*effectiveness*) auf andere Populationen. Damit wird die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf die Patienten in der Routineversorgung beschrieben, d.h. auf Patienten, die nicht an der Studie teilgenommen haben (es sei denn, die entsprechende Untersuchung hat im Rahmen der Primärversorgung stattgefunden).

Kohortenstudien, Querschnittsuntersuchungen und Fall-Kontrollstudien werden häufig Observationsstudien (*observational studies*) genannt, da der Untersucher primär beobachtet und keine Intervention durchführt, d.h. sind als nicht-experimentell zu beschreiben.

Kohortenstudien (*cohort studies*)

Kohortenstudien untersuchen die Inzidenz und den natürlichen Verlauf einer Erkrankung sowie Expositionen, Risikofaktoren und deren Ausprägung auf später eventuell auftretende

Krankheitszustände. Die Studien können prospektiven oder retrospektiven Charakters sein und eine oder mehrere Kohorten also Untersuchungsgruppen vergleichen.

Prospektive Kohortenstudien

Eine Gruppe an Individuen (die „Kohorte“) wird ausgewählt, die den interessierenden Ergebnisparameter nicht aufweisen (z.B. intensivpflichtiges Asthma bronchiale). Die Untersucher messen anschließend eine Anzahl an Variablen, die mit der Entwicklung des Ergebnisses eventuell in Beziehung stehen. Über eine gewisse Zeitperiode werden die Individuen der Stichprobe beobachtet, um zu ermitteln, ob sie ein bestimmtes *outcome* entwickeln (hier intensivpflichtiges Asthma bronchiale). In einfachen Kohortenstudien werden dann diejenigen Menschen, die das *outcome* nicht aufweisen, als interne Kontrollen benutzt.

Im Falle von zwei Kohorten erfolgt eine Exposition oder Behandlung z.B. mit β_2-Agonisten in einer Gruppe, wohingegen die andere Gruppe als nicht-exponiert bzw. unbehandelt und damit als externe Kontrolle fungiert.

Retrospektive Kohortenstudien

Diese Untersuchungen benutzen Daten z.B. aus Krankenakten oder gespeichertem biologischem Material wie Serumproben, die bereits für andere Zwecke erhoben wurden. Die Methodik verläuft analog dem prospektiven Design, aber die Studie wird *post hoc* durchgeführt. Die Kohorte wird retrospektiv „nachverfolgt“. Die eigentliche Studienperiode kann sich über viele Jahre erstrecken, aber die Zeit, um die Studie durchzuführen, dauert nur so lange, wie die Daten zusammengetragen und analysiert werden müssen.

Vor- und Nachteile von Kohortenstudien

Gelegentlich führt an Kohortenstudien kein Weg vorbei, da eine randomisierte kontrollierte Studie z.B. ethisch nicht durchführbar ist. Beispielsweise wäre es nicht statthaft, Menschen vorsätzlich gegenüber Zigarettenrauch oder Asbest zu exponieren. Demzufolge beruht das Studium von Risikofaktoren häufig auf Kohortenuntersuchungen

Da Kohortenstudien potenzielle Ursachen vor dem Auftreten eines *outcomes* messen, ist dieses Studiendesign prinzipiell in der Lage nachzuweisen, dass eine bestimmte „Ursache“ einem Ereignis vorangeht.

Weiterhin kann eine einzelne Studie multiple Ergebnisparameter überprüfen. Beispielsweise können Kohortenstudien von Rauchern simultan pneumologische, cardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Todesfälle ermitteln. Damit unterscheidet sich dieses Design vor allem von Fall-Kontrollstudien, die nur einen Ergebnisparameter untersuchen (wodurch die Fälle definiert werden – vgl. weiter unten).

Kohortenstudien gestatten die Kalkulation des Effektes jeder Expositionsvariablen auf die Wahrscheinlichkeit des untersuchten *outcomes* und damit des relativen Risiko (*relativ risk, risk ratio*). Bei seltenen Ereignissen ist das prospektive Kohortendesign jedoch insuffizient, da die Effizienz der Untersuchung direkt mit der Häufigkeit des Auftretens der Untersuchungsvariablen korreliert.

Ein weiteres Problem jeder Kohortenstudie ist der Verlust mancher Individuen in der (Nach)Untersuchungs-Phase, da dadurch das interessierende *outcome* verändert wird. Eine Analyse der Inzidenz, also der Fälle pro Zeitperiode, wird durch Verlust einiger weniger Fälle gravierend den Zähler beeinflussen und damit die ermittelte Inzidenz. Je seltener das untersuchte Ereignis auftritt, umso ernsthafter fällt dieser Effekt ins Gewicht.
Retrospektive Kohortenstudien sind preisgünstig durchzuführen, da die Daten bereits erhoben wurden. Zudem wird Bias, also ein systematischer Fehler reduziert, da das interessierende Studienergebnis nicht den ursprünglichen Grund für die Untersuchung darstellte. Weil jedoch der Zweck der Studie ein anderer war, ist es unwahrscheinlich, dass für die neue Fragestellung alle interessierenden Informationen tatsächlich systematisch ermittelt wurden.
Retrospektive Kohorten haben zudem den Nachteil, dass Menschen mit dem interessierenden *outcome* eher gewisse vorangegangene Ereignisse erinnern bzw. zum Untersuchungszeitpunkt vermutete Risikofaktoren überbetonen oder minimieren (*recall bias*).
Bei zwei Kohorten unterliegt eine Gruppe einer bestimmten Exposition und die andere nicht. Der Hauptnachteil hier, aber auch bei Kohortenstudien generell, ist die Unmöglichkeit, alle anderen zwischen den Gruppen eventuell unterschiedlichen Faktoren zu kontrollieren. Diese Faktoren werden auch als Confounder bezeichnet:

Ein **Confounder** ist unabhängig sowohl mit der zu untersuchenden Expositionsvariablen als auch mit dem *outcome* assoziiert. So ist z.B. das Lungenkarzinom (*outcome*) weniger häufig bei Menschen mit Asthma bronchiale (Variable) zu beobachten, wobei es unwahrscheinlich ist, dass Asthma eine Protektion gegenüber dem Lungenkarzinom verleiht. Viel wahrscheinlicher ist, dass die Inzidenz an Lungenkarzinom bei Asthmatikern deswegen so gering ist, da Menschen mit Asthma seltener Nikotin konsumieren (Confounder). Häufige allgemeine Confounder sind z.B. Alter, Geschlecht oder Nikotinkonsum.
Der einzige Weg, den Einfluß möglicher Confounder weitgehend zu minimieren, ist die randomisierte kontrollierte Studie. Da in diesem Design – ausreichende Anzahl an Studienteilnehmern vorausgesetzt – jede Exposition der Zufallsverteilung unterliegt, ist die Wahrscheinlichkeit groß (aber nicht garantiert), dass bekannte und unbekannte Confounder sich in beiden Untersuchungsgruppen in etwa gleich verteilen. Weiterhin kann *confounding* durch Anwendung bestimmter statistischer Verfahren (Stratifizierung, multivariate Analysen) bei der Studienanalyse minimiert werden.

Interaktion (*interaction*) oder **Effektmodifikation** (*effect modification*) bedeutet, dass der Effekt eines Risikofaktors über die Größe eines dritten Faktors variiert. Beispielsweise wird bei einem Patienten mit α1-Antitrypsin-Mangel (Proteinasen-Inhibitormangel), der gleichzeitig raucht, eventuell eine Verstärkung der frühzeitigen Lungenemphysem-Bildung eintreten. Der α1-Antitrypsin-Mangel ist hier der Risikofaktor, das Auftreten des Lungenemphysems der Endpunkt und Rauchen ist der Effektmodifikator. Der Effekt eines Risikofaktors (Schwere und Zeitpunkt des Lungenemphysems) variiert über die Größe eines zusätzlichen Faktors (je mehr der Betroffene Nikotin konsumiert, desto schwerer/früher tritt

das Lungenemphysem auf). Interaktion ist kein Störfaktor, sondern ein echter Effekt, der, wenn er nachgewiesen werden kann, auch präsentiert und diskutiert werden muß.

Zuletzt treten bei Kohortenstudien auch Biasprobleme wie z.B. in der Selektion der Teilnehmer und Verluste bei der Nachuntersuchung auf (Nachuntersuchungen gestalten sich bei Individuen einfacher, die gegenüber einem Untersuchungsagens exponiert waren). **Bias** ist prinzipiell bei jeder Forschung zu beobachten und stellt die Tendenz der Studienergebnisse dar, systematisch von den „wahren" Ergebnissen abzuweichen. Bias führt entweder zu einer Über- oder Unterschätzung der wahren Wirkung einer Maßnahme oder Exposition. Die Ursachen dafür liegen vor allem im Design und der Durchführung der Studie und führen zu systematischen Verzerrungen zwischen den Vergleichsgruppen, z.B. bei selektiver also nicht zufälliger Auswahl der Studienstichprobe aus der Gesamtpopulation (Selektionsbias), der nicht-verblindeten Erhebung von Endpunkten (*measurement bias*) oder dem (vor allem in Bezug auf die Untersuchungsgruppen unterschiedlichen) Verlust von Teilnehmern in der Studie (*attrition bias*).

Querschnittsuntersuchungen (*cross sectional studies*)
Die Struktur einer Querschnittsuntersuchung ist der einer Kohortenstudie ähnlich, allerdings erfolgen alle Messungen zum Zeitpunkt der Datenerhebung ohne Nachuntersuchung. Querschnittsuntersuchungen werden vor allem zur Ermittlung der Prävalenz benutzt. Die Prävalenz entspricht der Anzahl Erkrankter oder Fälle an der Gesamtzahl einer definierten Population zu einem bestimmten Zeitpunkt. Die Prävalenz ist für den Kliniker/Praktiker sehr wichtig, da dadurch die Wahrscheinlichkeit einer bestimmten Diagnose maßgeblich beeinflußt wird und den prädiktiven Wert jeder diagnoseführenden Untersuchung bestimmt.
Zu einem bestimmten Zeitpunkt werden Studienteilnehmer untersucht, um festzustellen, ob eine Exposition existiert und ob das interessierende *outcome* besteht. Einige der untersuchten Individuen werden weder das *outcome* noch eine Exposition aufweisen. Dies unterscheidet Querschnittsuntersuchungen von anderen Observationsstudien (Kohorten- und Fall-Kontroll-studien), die explizit auf das Auftreten einer Exposition und/oder eines *outcomes* referieren.

Vor- und Nachteile von Querschnittsuntersuchungen
Der Vorteil der Querschnittsuntersuchung besteht darin, dass die Studienteilnehmer nicht absichtlich exponiert oder (nicht) behandelt werden und kaum ethische Probleme entstehen. Lediglich eine Untersuchungsgruppe wird evaluiert, Daten werden einmalig erhoben und zahlreiche Zielparameter können analysiert werden, was dieses Studiendesign preisgünstig und schnell durchführbar macht. Außerdem muß auf das Eintreten einer Zielgröße nicht gewartet werden, die Ergebnisse stehen praktisch unmittelbar zur Verfügung.
Querschnittsuntersuchungen stellen weiterhin häufig einen guten ersten Schritt in Richtung einer größeren Kohortenstudie dar.
Jede derartige Studie mit einer niedrigen Teilnehmerrate kann jedoch kritisiert werden, da signifikante Unterschiede zwischen Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern eventuell nicht erfaßt werden.

Das schwerwiegendste Problem einer Querschnittsuntersuchung besteht in der Differenzierung zwischen Ursache und Effekt aufgrund einfacher Assoziationen. Zwar können Querschnittsuntersuchungen zur Betrachtung von Assoziationen benutzt werden, die Wahl, welche Variable als Prädiktor und welche als Zielgröße bezeichnet wird, hängt aber weniger von Ursache-Wirkungs-Hypothesen denn von dem eigentlichen Studienaufbau ab. Die Wahl ist bei konstitutionellen Faktoren einfach, wie Alter und Geschlecht, die normalerweise durch andere Variablen nicht verändert werden können und deshalb Prädiktoren entsprechen. Bei anderen Variablen ist dies jedoch schwieriger (z.B. bei der Assoziation zwischen kindlicher Adipositas und Stunden des Fernsehkonsums).
Seltene Erkrankungszustände können mittels Querschnittsuntersuchungen nicht effizient untersucht werden, da selbst in großen Stichproben das jeweilige *outcome* eventuell selten oder gar nicht anzutreffen ist. So müßten beispielsweise bei einer Querschnittsuntersuchung des Magenkarzinoms der 45-59jährigen der Allgemeinbevölkerung etwa 10.000 Individuen untersucht werden, um einen Fall zu finden. Hier ist es häufig sinnvoller eine Querschnitts-Stichprobe an Patienten zu untersuchen, die bereits die Erkrankung aufweisen (*case series*). So fiel etwa bei früheren Untersuchungen der ersten 1.000 Patienten mit AIDS auf, dass 727 homosexuelle oder bisexuelle Männer und 236 injezierende Drogenabhängige waren und somit die Existenz starker Risikofaktoren für HIV/AIDS.

Fall-Kontrollstudien (*case-control studies*)
Im Gegensatz zu Kohorten- und Querschnittsuntersuchungen verlaufen Fall-Kontrollstudien retrospektiv. Individuen mit einem zu evaluierenden *outcome* werden häufig mit einer Kontrollgruppe, die die Zielgröße nicht aufweist, für eine relevante Anzahl an Parametern wie z.B. Alter, Geschlecht und Sozialstatus maximal vergleichbar gestaltet (*matching*). Die Untersucher bestimmen retrospektiv, welche Individuen gegenüber einem Agens oder einer Behandlung exponiert waren und damit die Prävalenz einer Variablen in jeder Studiengruppe. Speziell bei selten *outcomes* wie schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Fall-Kontrollstudien eventuell die einzig sinnvoll durchführbare Studienoption.
Da einige der Individuen absichtlich ausgewählt wurden, weil sie z.B. die zu untersuchende Krankheit aufweisen (Fälle), sind Fall-Kontrollstudien erheblich effizienter als Kohorten- oder Querschnittsuntersuchungen, da es hier in der Regel einen höheren Prozentsatz an Fällen pro Studie gibt.
Fall-Kontrollstudien ermitteln die relative Wichtigkeit einer Prädiktorvariablen in Relation zur An- bzw. Abwesenheit einer Erkrankung. Aufgrund des retrospektiven Charakters und der nahezu freien Gestaltung der Anzahl von Fällen und Kontrollen, können Fall-Kontrollstudien im Gegensatz zu Kohortenstudien nicht das relative Risiko ermitteln. Allerdings können *odds ratios* (siehe weiter unten) berechnet werden, die bei nicht zu häufigem Auftreten eines zu untersuchenden Ereignisses (etwa weniger als 10%) das relative Risiko abschätzen lassen.

Vor- und Nachteile von Fall-Kontrollstudien

Bei selten Ereignissen und einer langen Latenzphase zwischen einer Exposition und einer Erkrankung stellen Fall-Kontrollstudien häufig das einzig praktisch machbare Studiendesign dar.

In einer Fall-Kontrollstudie werden relativ wenige Individuen benötigt, weshalb reichlich Ressourcen für die Exploration zur Verfügung stehen. Als Konsequenz wird häufig eine große Anzahl von Variablen überprüft. Demzufolge ist dieser Studientypus gut geeignet, um Hypothesen aufzustellen, die mit anderen Studiendesigns getestet werden können.

Diese Flexibilität bei den Untersuchungsvariablen wird mit einer Restriktion auf der *Outcome*-Seite erkauft. Die einzige Zielgröße ist die An- oder Abwesenheit der Erkrankung oder eines Charakteristikums, was die Fälle definiert.

Das Hauptproblem bei Fall-Kontrollstudien ist die Confounder- und Biasproblematik. Bias kann dabei vor allem in zwei Hauptgruppen auftreten:

Sampling bias

Die Patienten mit der Erkrankung (Fälle) oder die Kontrollen können eine verzerrte Stichprobe der Gesamtpopulation darstellen (z.B. Patienten einer Universitätsklinik, unterschiedliche sozioökonomische Gruppen).

Observation bias, recall bias

Da eine Fall-Kontrollstudie retrospektiv Prädiktorvariablen untersucht, besteht ein großes Potenzial für einen Bias in der Ermittlung und Relevanz-Beurteilung der Variablen - sowohl beim Patienten als auch beim Untersucher.

Idealerweise sollten die Fälle einer Zufallsstichprobe aller Patienten mit der jeweiligen Erkrankung entstammen, was häufig auf erhebliche logistische Schwierigkeiten trifft. Im Normalfall stellen die Fälle diejenige Stichprobe an Betroffenen dar, die mit maximalem Aufwand rekrutiert werden konnten. Um die Kontrollen mit den Fällen vergleichbar zu gestalten, werden häufig folgende Techniken zur Reduktion von *sampling bias* benutzt:

- Die Kontrollen werden in derselben Weise wie die Fälle rekrutiert (*convenience sample*), z.B. die Patienten, die in einer bestimmten Ambulanz behandelt wurden. Dies ist zwar ein „bequemer“ Weg, reduziert aber die externe Validität der Studie.
- *Matching*: Die Kontrollen können einer vergleichbar gestalteten oder einer zufällig gezogenen Stichprobe der nicht-betroffenen Population entsprechen. Im Falle von *matching* besteht nach wie vor das Problem der Kontrolle für unbekannte Einfluß-größen. Wenn bei den Kontrollen zu sehr auf Vergleichbarkeit mit den Fällen geachtet wird, sind die Kontrollen eventuell nicht mehr repräsentativ für die allgemeine Bevölkerung (*over-matching*). Dies führt häufig zur Unterschätzung der tatsächlichen Differenz zwischen den Gruppen.

  Der Vorteil von *matching* liegt insbesondere darin, dass zur Ermittlung statistisch signifikanter Effektunterschiede kleinere Stichprobenzahlen möglich sind.
- Verwendung von zwei oder mehr Kontrollgruppen: Falls die Studie eine signifikante Differenz zwischen den Fällen und verschiedenen Kontrollgruppen wie z.B. haus-

ärztlich betreuten Patienten, Krankenhauspatienten und in Polikliniken Versorgten nachweist, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass die Schlußfolgerungen valide sind.
- Benutzung einer populationsbezogenen Stichprobe für Fälle und Kontrollen: Gelegentlich kann eine zufällig gewonnene Stichprobe aller Patienten mit einer spezifischen Erkrankung aus speziellen Registern ermittelt werden. Die Kontrollgruppe kann dann durch *matching* z.B. nach Alters- und Geschlechtskriterien aus derselben Population randomisiert gewonnen werden, auf die sich das spezielle Register bezieht (z.B. eine bestimmte Landesregion).

Eine Minimierung des retrospektiven *recall bias* gelingt eventuell durch Benutzung von Datenbeständen, die für andere Studienzwecke erhoben wurden, bevor das interessierende *outcome* eintrat und die eigentliche Untersuchung gestartet wurde. Dies wird jedoch in der Regel durch die Verfügbarkeit und Zuverlässigkeit der gesammelten Daten limitiert.
Eine weitere Möglichkeit der Eingrenzung des *observational bias* ist die Verblindung, wobei weder der Untersucher noch der Untersuchte wissen, wer einen Fall und wer eine Kontrolle darstellt. Selbst die eigentliche Studienhypothese kann gelegentlich verborgen gehalten werden, indem gezielt Pseudo-Fragestellungen z.B. in ein Interview oder einen Fragebogen eingebaut werden. Falls nicht der untersuchte Patient die relevante Zielgröße ist, sondern ein Laborwert oder das Ergebnis eines bildgebenden Verfahrens, können die Untersucher gut verblindet gehalten werden.
Da die Betroffenen normalerweise um ihre Erkrankung Bescheid wissen, ist es schwierig, die Fälle zu verblinden, was auch für die Untersucher bei offensichtlichen Symptomen und Zeichen eines Krankheitszustandes zutrifft.

Aufgrund der Probleme mit *matching*, Bias und Confounding, sind die Ergebnisse von Fall-Kontrollstudien fehleranfällig. Dennoch können mit diesem Studiendesign Hypothesen generiert werden, die durch rigorosere Methoden wie randomisierte kontrollierte Studien und Kohortenuntersuchungen weiter abgeklärt werden müssen.

Da Observationsstudien keinen experimentellen Charakter wie randomisierte kontrollierte Studien besitzen, können zahlreiche externe Variablen nur schwer kontrolliert werden. Demzufolge muß eine Beurteilung über das Bestehen einer kausalen Verbindung oder einer einfachen Assoziation erfolgen, wenn eine deutliche und signifikante Verknüpfung zwischen einem Erkrankungszustand/Todesfall oder Ereignis und einem äußeren Einfluß besteht. Eine kausale Beziehung wird durch die folgenden Punkte wahrscheinlicher gemacht:
- Stärke der Assoziation: Je ausgeprägter der Grad der Assoziation ausfällt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für einen kausalen Zusammenhang.
- Konsistenz: Falls die Assoziation an verschieden Orten, zu verschiedenen Zeiten und durch unterschiedliche Untersuchter beobachtet wird, erscheint diese reliabler.
- Spezifität: Je spezifischer die Erkrankung und die dadurch Betroffenen, desto wahrscheinlicher ist Kausalität.
- Zeitliche Relation: Die vermutete Ursache geht der Erkrankung voraus.
- Biologischer Gradient: Es existiert eine Dosis-Wirkungsbeziehung.

- Biologische Plausibiliät: Der angenommene Ursachen-Wirkungs-Zusammenhang stimmt mit den kontemporären Erkenntnissen von Krankheitsmechanismen überein.
- Kohärenz der *evidence*: Die Ursache-Wirkungs-Interpretation paßt zu anderen bekannten Fakten des natürlichen Verlaufes und der Biologie der Erkrankung.
- Prävention: Vermeidung oder Elimination der vermuteten Ursache führte zur Reduktion der Erkrankungs-Inzidenz.
- Analogie-Schluß: Die *evidence* ähnelt einer anderen Ursache-Wirkungs-Relation.

Keine dieser Beurteilungen wird unwiderlegbar eine Ursache-Wirkungs-Beziehung erstellen können, aber zusammen genommen helfen sie dem Untersucher in der Beantwortung der fundamentalen Fragen: „Kann die zur Verfügung stehende *evidence* in irgend einer anderen Weise interpretiert werden?“ und „Gibt es irgend eine andere Erklärung, die wahrscheinlicher ist, als die hypothetisierte Ursache-Wirkungs-Beziehung?“

Klinische Studien (*clinical trials*)
In klinischen Studien erfolgt durch den Untersucher eine Intervention und die Beobachtung vorher definierter Endpunkte. Der Begriff Intervention ist breit zu interpretieren und beinhaltet unter anderem Präventivmaßnahmen, medikamentöse Therapien und chirurgische Eingriffe. Der große Vorteil einer klinischen Studie gegenüber einer Observationsstudie ist die Möglichkeit, Kausalität nachzuweisen. Insbesondere die randomisierte Anwendung der Intervention kann den Einfluß von Confoundern eliminieren oder zumindest stark minimieren, wohingegen die Verblindung gegenüber der Verabreichung und Interpretation der Ergebnisse die Möglichkeit reduziert, dass die beobachteten Effekte aufgrund anderer Behandlungen oder Einflüsse bzw. potenziell zahlreicher Biaserscheinungen eintraten.
Andererseits sind klinische Studien teuer, zeitintensiv, fokussieren häufig auf enge klinische Fragestellungen und setzen nicht selten die Teilnehmer einem möglichen schädigenden Eingriff aus. Demzufolge sollten klinische Studien in der Regel im Falle relativ ausgereifter Forschungsfragen angewandt werden, falls z.B. Observationsstudien und andere *evidence* darauf hindeuten, dass eine Intervention effektiv sein könnte, es aber methodisch validerer Untersuchungen bedarf, um diese z.B. in Form einer Empfehlung in Leitlinien einfließen zu lassen.

Eine randomisierte kontrollierte und verblindete Studie stellt zwar hinsichtlich der Untersuchung von Interventionseffekten das derzeitige methodologische Optimum dar, muß aber zahlreiche Kriterien erfüllen, damit die Ergebnisse als valide bezeichnet werden können:

Selektion der Teilnehmer: Die Auswahl der Teilnehmer beginnt mit Überlegungen, welche Art von Patienten studiert und wie diese rekrutiert werden sollen.
In klinischen Studien sollen Einschluß- und Ausschlußkriterien bewirken, dass eine bestimmte Population definiert werden kann, bei der ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Einfluß der Intervention auf vorab definierte *outcomes* wahrscheinlich und machbar erscheint. Dies bedeutet, dass die Einschlußkriterien das Auftreten des primären

Endpunktes, die erwartete Effektivität der Behandlung, die Generalisierbarkeit der Befunde, die Möglichkeit der Rekrutierung und die Wahrscheinlichkeit der Compliance mit der Intervention und den Nachuntersuchungen optimieren sollten.
Der Untersucher muß über zuverlässige Abschätzungen der Ereignisrate (*event rate*) der primären Zielgröße verfügen. Der Einschluß von Teilnehmern mit einem hohen Risiko für das *outcome*, wie z.B. apoplektischer Insult, kann eine Reduktion der Anzahl der zu rekrutierenden Freiwilligen bedeuten. Weiterhin wird eine klinische Studie kürzer und kleiner ausfallen, wenn sie Menschen einschließt, die den vermutlich größten Gewinn von der Intervention haben. Der Nachteil dieses Vorgehens liegt in der reduzierten Extrapolierbarkeit der Befunde auf ein Klientel mit geringerem Risikoprofil.
Ausschlußkriterien sollten sparsam verwandt werden, da hierdurch zusätzlich die Generalisierung der Ergebnisse eingeschränkt und die Rekrutierung von Teilnehmern erschwert wird.
Die Kalkulation der für die Studie notwendigen Fallzahl, in der Regel für den primären Endpunkt, ist eines der essenziellsten Elemente der Studienplanung. Untersuchungen zur Überprüfung substanzieller Effekte, die zu wenige Teilnehmer enthalten, sind eine Verschwendung finanzieller und menschlicher Ressourcen, unethisch und führen zu eventuell falschen Schlußfolgerungen.

Grundcharakteristika (*baseline characteristics)*: Die Studiendurchführenden sollten genug Informationen (über z.B. Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere) sammeln, um anderen in der Beurteilung der Extrapolierbarkeit der Befunde zu helfen. Typischerweise wird bei einer Publikation eine Tabelle dieser Charakteristika erstellt, die eine Vergleichbarkeit der Gruppen demonstrieren soll. Dabei kommt es nicht in erster Linie auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen an, sondern auf die Größe etwaiger Unterschiede, die klinisch beurteilt und eventuell zusätzlich statistisch analysiert werden müssen. Vor allem bei Studien mit kleiner Fallzahl sollten Basisvariablen gemessen werden, die vermutlich starke Prädiktoren des *outcomes* darstellen (z.B. Rauchgewohnheiten des Partners bei Studien zur Nikotin-Entwöhnung). Dadurch können später Differenzeffekte aufgrund von Effektmodifikation in durch die Basisvariablen definierten Subgruppen untersucht werden.
Weiterhin sollten Untersuchungsproben für spätere Messungen potenziell neuer biologischer Prädiktoren asserviert werden.
Falls möglich, sollten *outcomes* zu Beginn und am Ende der Studie gemessen werden, da die beste Endpunktmessung normalerweise einer Veränderung der Variablen im Verlaufe der Studie entspricht und unterschiedliche Ausgangswerte besser berücksichtigt als alleinige Messungen am Ende der Untersuchung.

Randomisierung: Randomisierungsverfahren können nur in gewissen Situationen angewandt werden wie in prospektiven Interventionsstudien, die die Effekte einer ethischen, praktikablen und akzeptablen Intervention untersuchen, welche potenziell nützlich und wahrscheinlich nicht schädlich ist. Demzufolge kann eine Randomisierung nicht bei den meisten Fragen nach den Ursachen einer Erkrankung sowie retrospektiven Studien verwandt werden.
Die essenzielle Begrenzung eines Randomisierungsverfahrens liegt darin begründet, dass es sich um eine Methode handelt, die auf Wahrscheinlichkeiten basiert. Die Chancen für ein

erfolgreiches Anwenden wachsen mit der Zahl der randomisierten Individuen, es gibt jedoch keine Sicherheit, dass eine Randomisierung equivalente Gruppen schaffen wird. Dies bedeutet auch, dass nur aufgrund der Randomisierung man nicht davon ausgehen kann, dass keine Möglichkeit mehr für Confounding besteht. Deshalb sollten wie in jeder anderen Studie Daten über mögliche Confounder erhoben und die Gruppen diesbezüglich verglichen werden.
Andererseits liegt der einzigartige Vorteil dieses Verfahrens darin, dass, wenn große Stichproben randomisiert werden, es *wahrscheinlich* ist, dass sich vergleichbare Gruppen hinsichtlich sogar nicht-definierter, –antizipierter bzw. –gemessener Variablen ergeben.
Die Größe des Confounding durch einen Faktor wird bestimmt durch die Stärke der Assoziation dieses Faktors mit dem *outcome* und mit der Exposition. So können unterschiedliche Erkrankungsgrade einen starken Confounding Effekt besitzen, selbst wenn die Differenz des Erkrankungsgrades zwischen den Behandlungsgruppen klein ist. Diese Differenz muß auch nicht statistisch signifikant sein; denn es macht wenig Sinn statistische Testungen für den Vergleich potenzieller Confounder anzuwenden.
Wenn ein starker Confounder vorhergesagt werden kann, ist es ratsam, die zu untersuchenden Individuen innerhalb der jeweiligen Confounderkategorien zu randomisieren (*stratifizierte Randomisierung*). Diese Art der Randomisierung wird auch benutzt, um in Multicenter-Studien dafür zu sorgen, dass jedes Zentrum eine ähnliche Anzahl an Personen für die jeweiligen Therapiearme randomisiert.
Der wichtigste Faktor einer adäquaten Randomisierung beruht auf einem Verfahren, das tatsächlich auf verborgene Art die Behandlungsverfahren nach dem Zufallsprinzip verteilt (*concealment of allocation*) und die Zuteilung manipulationsfrei gestaltet, so dass weder bewußte noch unbewußte Faktoren die Randomisierung beeinflussen können. Das derzeit beste Verfahren ist die Etablierung einer externen, nicht im Zusammenhang mit den Untersuchern stehenden Randomisierungs-Einheit, die nach Kontakt (Email, Fax, *interactive voice response system*) und Benennung des Patientennamens sowie einer Identifikationsnummer diesen nach etablierten Verfahren (z.B. spezieller Computeralgorithmus) einer Gruppe zuteilt.

Interventionstechniken: Wenn möglich, sollten die Untersucher eine Studie dergestalt ausrichten, dass weder die Studienteilnehmer noch irgend jemand, der mit den Untersuchungspersonen Kontakt hat oder die Untersuchungsergebnisse auswertet bzw. beurteilt, Kenntnis über die Randomisierungs-Zuteilung hat. Das Randomisierungs-Verfahren minimiert nur den Einfluß von Confoundern zum Zeitpunkt der Zufallsverteilung, späteres Confounding kann dadurch nicht beeinflußt werden. In einer nicht-verblindeten Studie könnte der Untersucher den Teilnehmern der eigentlichen Interventions-Gruppe spezielle Aufmerksamkeit oder zusätzliche Aktivitäten widmen. Diese Co-Intervention könnte dann die eigentliche Ursache etwaiger Differenzen zwischen den Gruppen bedeuten.
Zudem sollte insbesondere die Ermittlung von Endpunkten verblindet gehalten werden (*blinded assessment of outcome*). Dieses Verfahren ist für eindeutige Zielgrößen wie die totale Mortalität weniger wichtig. Die meisten *outcomes* wie ursachenspezifische Todesfälle, Krankheitsdiagnosen, körperliche Untersuchungsergebnisse, Skalen von Fragebögen

und Eigenberichte der Betroffenen sind jedoch ausgesprochen biasanfällig. Falls die Intervention nicht verblindet durchgeführt werden kann, sollte insbesondere auf „harte“ Endpunkte wie z.B. validierte und standardisierte Verfahren zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geachtet werden.
Nach Studienende sollten die Teilnehmer und Untersucher nach ihrer Einschätzung der Zufallsverteilung befragt werden. Im Falle einer höher als erwartet korrekten Antwortquote, muß der potenzielle Bias der teilweisen Entblindung diskutiert werden.
Bei der Planung einer Intervention sollten die Untersucher generell mehrere Faktoren berücksichtigen, wie die Balance zwischen Effektivität und Sicherheit, die Realisierbarkeit von Verblindungs-Techniken, ob mit einer oder mehreren Interventionen therapiert wird und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse im Hinblick auf die Anwendung in der alltäglichen Praxis (z.B. ob eine fixe Behandlungsdosis gewählt oder titriert wird). Studien, die sich Einzelinterventionen widmen, sind generell einfach durchzuführen als kombinierte Behandlungsinterventionen. Dabei sollte auch berücksichtigt werden, wie eine entsprechende Behandlung in den Praxisalltag zu inkorporieren ist, was bei komplexen Interventionen naturgemäß Schwierigkeiten bereiten wird.
Bei der Kontrollgruppe spielen insbesondere Co-Interventionen eine große Rolle: Wenn die Teilnehmer andere Medikationen oder Therapien als die Studienbehandlung einsetzen, die das Eintreten eines *outcomes* modifizieren, so wird dies in einer Reduktion der Macht (*power*) der Studie münden. Als mögliche Alternative kann eine Standardbehandlung wie z.B. eine Aspirin-Prophylaxe allen Studienteilnehmern angeboten werden.
Nicht selten existiert für eine bestimmte Erkrankung bereits eine Standardtherapie. In diesem Fall muß ein neues Therapieprinzip im Direktvergleich mit dem etablierten Verfahren (und hier adäquaten Dosierungen) getestet werden (*equivalence trial*). Dies verlangt spezielle statistische Verfahren und bedeutet häufig größere Fallzahlen, da die vorgegebene, zu entdeckende Differenz in diesen Studien kleiner ist. „Äquivalenz“ verlangt eine Definition, die meist ein statistisch zu testendes Konfidenzintervall vorgibt, das als äquivalent definiert wird. So könnte Äquivalenz zwischen zwei Antihypertensiva dergestalt beschrieben werden, dass beide zu einer Blutdrucksenkung führen, die dann als gleichartig angesehen wird, wenn sie zu einer Reduktion in dem Bereich von -2mm Hg bis -6mm Hg führt.

Nachuntersuchung und Einhalten des Protokolls: Wenn eine substanzielle Anzahl der Studienteilnehmer nicht die Studienintervention erhält, das Protokoll nicht einhält oder in der Nachuntersuchung nicht erfaßt wird, unterliegen die Untersuchungsergebnisse vermutlich einem Bias und reduzieren die Macht (*power*) der Studie, Differenzen zwischen den Gruppen zu entdecken. Im Falle einer Medikation, die symptomatische unerwünschte Wirkungen mit konsekutivem Abbruch der Studie verursacht, würde eine fehlende Nachuntersuchung der Endpunkte in diesem Kollektiv einen Bias dergestalt bewirken, dass die *outcomes* in der Interventionsgruppe reduziert erscheinen. Falls die Nebenwirkungen mit dem primären *outcome* assoziiert sind, wäre dies eine ernsthafte Verzerrung der Studienergebnisse. Spezielle Techniken zur Verbesserung der Studien-Compliance sind *run-in* Phasen und Screening-Besuche vor der Randomisierung, die denjenigen Anteil potenzieller Studienkandidaten ausschließen, die schon zu Beginn erhebliche Probleme mit

dem Einhalten des Protokolls haben. Ein interessantes Design für eine *run-in* Phase überprüft in einem Zeitraum von z.B. einigen Wochen die Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Testsubstanz. Damit wird gelegentlich sogar die spätere Generalisierbarkeit der Studienbefunde verbessert, da dieses Verfahren das Verhalten von Ärzten imitiert, die eine Medikation ebenfalls nur weiterführen, wenn eine anfängliche Verbesserung zu beobachten ist.

Outcome-Messungen: Klinisch relevante Messungen, wie z.B. Mortalität, Myokardinfarkt, Krankenhausaufnahme, Krankheitskomplikationen und Lebensqualität, sind primär patienten-orientierte Ergebnisparameter einer klinischen Studie. Surrogatmarker (*surrogate endpoints, proxy indicators*) für das Risiko eines bestimmten *outcomes* werden dann eingesetzt, wenn die Testung einer neuen Behandlung sich in einem relativ frühen Stadium befindet und die Ressourcen nicht ausreichen, um eine groß angelegte Studie mit klinischen Zielgrößen durchzuführen. Als Minimalstandard müssen die Surrogatmarker jedoch biologisch plausibel erscheinen und mit dem untersuchten *outcome* assoziiert sein. Diese Assoziation beweist jedoch nicht, dass eine Therapie, die den Surrogatmarker positiv beeinflußt, auch bessere klinische Ergebnisse bewirken wird.
Das zu messende *outcome* sollte akkurat und präzise ermittelt werden können. Kontinuierliche Variablen haben gegenüber binären Variablen den Vorteil, dass dadurch die Power einer Studie verbessert wird und weniger Teilnehmer eingeschlossen werden müssen. Der Nachteil dieser Variablen besteht in der oft nicht zu ermittelnden Assoziation verschiedener Meßbereiche des Parameters mit einem klinischen Problem und dem Ergebnis eventuell statistisch signifikanter Unterschiede, die kaum eine klinische Relevanz besitzen. Im Falle dichotomer Ereignisse wie Tod/Überleben hängt die Power stärker von der Anzahl der Ereignisse als von der Gesamtzahl der Studienteilnehmer ab, was häufig zu der Aggregation mehrerer Variablen in einen kombinierten Endpunkt (*combined* oder *composite endpoint*) mündet. Dabei muß darauf geachtet werden, dass die Kombination verschiedener *outcomes* auch einen Sinn macht, was z.B. bei dem gemeinsamen Endpunkt einer lebensbedrohlichen Asthma-Attacke und der Einsekundenkapazität FEV_1 nicht der Fall wäre.
Bei der Untersuchung zahlreicher *outcomes* einer Studie tritt das Problem multipler Testungen auf, was ohne Adjustierung des Signifikanzniveaus zu zufällig statisch signifikanten Befunden führen und damit irrtümliche Ergebnisse produzieren kann. Darüber hinaus wird meist ein primärer Endpunkt für die Ermittlung der nötigen Fallzahl und Studiendauer verwandt, um das Problem der Testinterpretation multipler Hypothesen zu vermeiden.
Bei der Planung einer klinischen Studie sollte eine Überprüfung unerwünschter Interventionseffekte Berücksichtigung finden. Die Ermittlung des Nutzen-Risiko-Effektes ist eines der Hauptziele einer klinischen Studie. Seltene Nebenwirkungen lassen sich auch durch großangelegte Studien mit tausenden Teilnehmern nicht erfassen. Wichtige potenzielle unerwünschte Effekte, die aufgrund früherer Forschungsergebnisse oder anderer Erkenntnisse erwartet werden, müssen durch spezifische Untersuchungstechniken in jeder klinischen Studie erfaßt werden (z.B. Zeichen und Symptome einer Myositis in einer Studie mit einem neuen Statin).

Studienanalyse und -Planung: Selbstverständlich ist, dass bei der Analyse von Studiendaten adäquate statistische Verfahren zum Tragen kommen. Viel zu selten wird jedoch die Rolle der Statistik bei der Studienplanung beachtet. Die notwendige Stichprobengröße kann für alle Designformen und Endpunkte berechnet werden, bedarf aber unbedingt einer statistischen Expertise.
Für die Fallzahlberechnung benötigt man im Prinzip die Power, die Größe des Effektes in der nicht exponierten Gruppe inklusive dessen Variabilität, die Größe des Effektes in der exponierten Gruppe inklusive dessen Variabilität, den Typ1 Fehler, die voraussichtliche *drop-out* Rate und Angaben über Interim-Analysen:

- Der β-Fehler oder Typ 2 Fehler besteht darin, dass die Nullhypothese nicht verworfen wird, obwohl sie falsch ist. Die Wahrscheinlichkeit, keinen Typ 2 Fehler zu begehen, entspricht der Power oder Macht einer Studie und beträgt 1-β des Testes. Für einen β-Fehler von z.B. 20% beträgt die Power 80%, d.h. die Wahrscheinlichkeit einen vorhandenen Unterschied zu erkennen liegt bei 80%.
- Die nicht exponierte Gruppe ist das Kollektiv, das dem Risikofaktor oder der Intervention nicht unterliegt. Bei einer klinischen Studie entspricht die Größe des Effektes in dieser Gruppe dem momentanen Zustand und ist meist bekannt.
- Im Gegensatz dazu muß die Effektgröße in der exponierten Gruppe abgeschätzt werden, entweder durch Pilotstudien oder andere wissenschaftliche Erkenntnisse oder durch sachlogische Überlegungen.
- Die Statistik erlaubt uns, Stichproben für Rückschlüsse im Hinblick auf die zugrunde liegende Population zu benutzen. Aufgrund des Zufalls werden verschiedene Stichproben aus der Population verschiedene Ergebnisse zeigen, diese Stichprobenvariation muss bei der Interpretation des Populationsschätzers in Bezug auf die eigentlich interessierende Population berücksichtigt werden. Der α-Fehler oder Typ 1 Fehler, die Irrtumswahrscheinlichkeit also, die Nullhypothese einer nicht existierenden Differenz zwischen Gruppen oder Assoziation zwischen Variablen abzulehnen, obwohl diese zutrifft, wird durch die Evidenz gegen die Nullhypothese mit Hilfe des *p-Wertes* gemessen und beträgt konventionsgemäß meist weniger als 5% oder 1% ($p<0,05$ bzw. $p<0,01$).
- Weiterhin scheiden in praktisch jeder Studie Patienten aus, und dieser Tatsache muß für die Ermittlung der Stichprobengröße Rechnung getragen werden. Je höher der Prozentsatz liegt, umso angreifbarer sind die Schlußfolgerungen der Studie. Jede größere prozentuale *drop-out* Rate führt zur Reduktion der Studienpower. Es ist daher ratsam, eine realistische Patientenverlustrate in die Fallzahlschätzung einfließen zu lassen.
- Falls Studien über längere Zeiträume durchgeführt werden und/oder unmittelbar relevante Endpunkte wie Mortalität eingeschlossen werden, sollten so genannte Zwischen- oder Interim-Analysen erfolgen. Der Zweck dieser Analysen ist es, die Wirksamkeit oder Schädlichkeit einer neuen Intervention frühzeitig zu erkennen und die Studie eventuell abzubrechen. Eine Interim-Analyse sollte weder übersensitiv sein (Studien zeigen gelegentlich frühzeitig dramatische Effekte, die sich nach einiger Zeit nivellieren) und damit zu einem vorzeitigen Ende mit ungewisser

Datenlage führen noch zu großzügig in der Toleranz unterschiedlicher Effekte zwischen den Untersuchungsgruppen angelegt werden, weshalb auch hier die statistische Expertise gefragt ist.

In der Studienanalyse müssen die Untersucher unter anderem entscheiden, wie mit Teilnehmern zu verfahren ist, die in die jeweilig andere Therapieform überkreuzten oder frühzeitig abbrachen. Die so genannte *intention-to-treat* Analyse vergleicht die *outcomes* zwischen den Studiengruppen gemäß der Randomisierungs-Zuteilung, unabhängig davon, ob die zugeteilte Intervention erfolgte oder nicht. Dadurch kann zwar der volle Behandlungseffekt eventuell unterschätzt werden, wichtiger erscheint aber eine Minimierung von durch Bias verzerrten Studienergebnissen und das Aufrechterhalten des Randomisierungs-Prinzips.
Eine häufig gebraucht Analyseart ist die *per protocol* Analyse, die nur diejenigen Teilnehmer berücksichtigt, die sich nach dem Studienprotokoll richteten und als „evaluierbar" erschienen, wie z.B. Personen, die mehr als 80% der zugeteilten Studienmedikation erhielten, die einen gewissen Prozentsatz an Kontrolluntersuchungen aufwiesen oder keine Protokoll-Verletzungen zeigten. Dies ist jedoch ein problematischer Ansatz, da Patienten mit einer guten Compliance sich systematisch und auch in Bezug auf das untersuchte *outcome* von denjenigen unterscheiden können, die eine schlechte Compliance aufweisen (etwa aufgrund hier zu Tage tretender sozioökonomischer Unterschiede). Aus diesem Grund sollten die Studienergebnisse sowohl in Form der *intention-to-treat* als auch der *per protocol* Analyse publiziert werden. Falls ähnliche Ergebnisse vorliegen, wird dies das Vertrauen in die Studie stärken. Bei divergenten Befunden wird eher die *intention-to-treat* Analyse favorisiert, da hier der Effekt der Randomisierung erhalten wird und die Abschätzung des Effektes auf konservative Art erfolgt (d.h. zugunsten der Nullhypothese, dass keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen existieren). Die Resultate können nur dann mittels beiden Analyseverfahren untersucht werden, wenn Nachuntersuchungen auch komplettiert werden, selbst wenn sich die Teilnehmer nicht an die Studienzuteilung halten. Im Falle von insbesondere Überlebenszeit-Analysen wird bei *drop-outs* häufig der Versuch unternommen, die letzte verfügbare relevante Studieninformation des Teilnehmers in die finale Analyse dadurch zu inkorporieren, dass diese praktisch als Endbefund für die betreffende Person gilt (*last observation carried forward*). Dieses Vorgehen kann je nach Fragestellung problematisch sein und darf nicht zur Verzerrung des primären Endpunktes führen, der meist auf ein Ereignis nach einem vorab festgelegten Zeitpunkt rekurriert.

Subgruppen-Analysen sind Vergleiche zwischen randomisierten Gruppen einer Untergruppe der Studienkohorte. Zu Erhaltung des Wertes der Randomisierung sollten Subgruppen durch Messungen definiert werden, die vor Beginn der Behandlung erhoben wurden. Da die Subgruppen definitionsgemäß kleiner sind als die gesamte Studienpopulation, fehlt häufig die Power, um wichtige Gruppendifferenzen zu entdecken. Daher sollten Untersucher vermeiden, aufgrund von Subgruppen-Analysen auf Ineffektivität einer Intervention zu schließen, da das wahre Problem häufig in der unzureichende Power, einen Effekt aufzudecken, liegt. Häufig wird eine große Anzahl von Subgruppen getestet, was die Wahrscheinlichkeit zufällig signifikanter Befunde erhöht. Korrekterweise sollte demzufolge

schon bei der Studienplanung a-priori festgelegt werden, wieviele Subgruppen-Analysen beabsichtigt sind und dies auch in der Publikation berichtet werden. Hypothesen über verschiedene Effekte in Subgruppen müssen durch statistische Testungen der Interaktion zwischen Behandlung und dem Subgruppen-Charakteristikum überprüft werden. Subgruppen-Analyse aufgrund von post-hoc Faktoren nach der Randomisierung konterkarieren das Zufallsverteilungs-Prinzip und produzieren leicht irreführende Ergebnisse, wie z.B. *per protocol* Analysen, die nur auf Personen mit hoher Compliance beruhen.

Es gibt einige Varianten der klassischen randomisierten kontrollierten Studie, die, abhängig von spezifischen Fragestellungen, nützlich sein können:
Das **faktorielle Design** versucht zwei unterschiedliche Forschungsfragen in einer einzigen Studienkohorte zu untersuchen (z.B. den Effekt von Aspirin auf den Myokardinfarkt und gleichzeitig von β-Caroten auf die Krebsentstehung in einem großen Ärztekollektiv). Die Teilnehmer bei einem 2x2 faktoriellen Design werden vier Untersuchungsgruppen randomisiert zugeordnet (z.B. ASS + Placebo, ASS + β-Caroten, β-Caroten + Placebo, Placebo + Placebo). Dieses Design ist ausgesprochen effizient, besitzt aber den eventuellen Nachteil, dass Interaktionen zwischen den verschiedenen Behandlungen und *outcomes* auftreten können, die unbedingt statistisch überprüft werden müssen. In der klinischen Forschung sollte dieses Verfahren in erster Linie zur Evaluation von zwei nicht in unmittelbarer Beziehung stehenden Forschungsfragen eingesetzt werden.
Matched pairs Randomisierung bzw. **stratifizierte Randomisierung** ist eine Strategie, die *baseline* Confounding-Variablen wie Alter, Geschlecht oder Schweregrad der Erkrankung zwischen den Gruppen berücksichtigt und erst dann randomisiert. Es werden demzufolge beispielsweise zwei Gruppen mit fortgeschrittenem und intermediären Erkrankungsgrad rekrutiert und dann innerhalb dieser Gruppen randomisiert.
Die **Gruppen- oder Cluster-Randomisierung** verteilt natürlich vorkommende Studienteilnehmer-Gruppen und nicht Individuen nach dem Zufallsprinzip, z.B. könnten so Arztpraxen und nicht die Patienten innerhalb einer Praxis randomisiert werden. Die Cluster-Randomisierung bedarf allerdings einer speziellen Stichprobengrößen-Abschätzung und späteren statistischen Analyse der Studienergebnisse.
Cross-over Studien erlauben den Vergleich ein- und derselben Person zu unterschiedlichen Behandlungszeiträumen und mit unterschiedlichen Interventionen. Die Hälfte der Teilnehmer wird so randomisiert, dass diese z.B. mit der Kontrollperiode starten und dann zur aktiven Behandlung überwechseln. Da jeder Teilnehmer als seine eigene Kontrolle fungiert, werden bestimmte Charakteristika wie Alter, Geschlecht oder genetische Faktoren nicht nur – wie in Zwischengruppen-Vergleichen – ausbalanciert, sondern als Confounder eliminiert. Dadurch wird die statistische Power der Studie erhöht, und es werden weniger Teilnehmer insgesamt benötigt.
Die Nachteile dieses Designs sind allerdings ebenfalls substanziell: Zum einen dauert die Studie doppelt so lange wie der entsprechende Parallel-Vergleich. Weiterhin entstehen insbesondere durch mögliche *carryover* Effekte zusätzliche statistische und Interpretations-Probleme. Der *carryover* Effekt ist der Restbestand einer Intervention auf ein *outcome* während der Periode, nachdem die Intervention beendet wurde. So kann z.B. aufgrund einer

antientzündlichen Therapie mit dem inhalativen Corticosteroid „A“ der Effekt auf eine Verbesserung der bronchialen Überempfindlichkeit noch Monate nach Beendigung der Therapie anhalten und in die Phase der Behandlung mit Corticosteroid „B“ überlappen. Dem kann durch Einführung einer *wash-out* Periode zwischen den Untersuchungsperioden begegnet werden, in der Hoffnung, dass der Ergebnisparameter darin zu seinem Basiswert vor der Intervention zurückkehrt. Eine definitive Sicherheit, *carryover* Effekte definitiv auszuschließen, wird allerdings selten zu erzielen sein. Auf jeden Fall müssen für dieses Studiendesign adäquate statistische Testverfahren angewandt werden.

Vor- und Nachteile von randomisierten kontrollierten Studien

Der Hauptvorteil der randomisierten kontrollierten Studie liegt darin, dass kausale Zusammenhänge zwischen einem Risikofaktor und den untersuchten Endpunkten etabliert werden können. Mehrere Endpunkte können in einer Studie überprüft werden, allerdings bezieht sich die statistische Power der Untersuchung meist auf einen einzigen primären Endpunkt, alle anderen Ergebnisse bezüglich sekundärer Zielgrößen sind in erster Linie als hypothesengenerierend zu betrachten.

Die Nachteile dieses Design liegen in dem hohen Aufwand für eine adäquat durchgeführte Studie, der zu einem meist ausgesprochen kostenintensiven Unternehmen führt. Seltene Endpunkte lassen sich häufig selbst durch lange Beobachtungszeiten nicht erfassen. Weiterhin ist das randomisierte Design gelegentlich aufgrund ethischer oder anderer Probleme nicht durchführbar, so dass dann auf methodologisch schwächere und damit gegenüber Bias und Confounding anfälligere Studiendesigns ausgewichen werden muß.

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Der Unterschied zwischen einem herkömmlichen Übersichtsartikel und einem systematischen Review liegt darin, wie der Inhalt zusammengestellt wurde. Üblicherweise werden Spezialisten um die Verfassung einer Übersichtsarbeit gebeten. Selbst ein Experte nur eines Teilgebietes der Humanmedizin ist normalerweise nicht in der Lage, einen Überblick über alle zu seinem Thema erscheinenden Originalarbeiten in den verschiedensten Sprachen zu behalten. Demzufolge ist es unvermeidbar, dass Bias in der Auswahl und der Interpretation der berücksichtigten Studien beim normalen Übersichtsartikel Einlaß findet. Da es für den klinisch-praktisch tätigen Arzt unmöglich ist, jede seiner Handlungen durch eine systematische Literatursuche zu hinterfragen, wird er bei zunehmender Komplexität und Fülle der publizierten Information immer stärker auf valide systematische Reviews und *evidence-based* Leitlinien angewiesen sein. Ein systematischer Review beinhaltet mindestens die folgenden Qualitätsmerkmale:

- Spezifizierung der exakten klinischen Fragestellung und Etablierung von Selektionskriterien bzw. eindeutigen Ein- und Ausschlußkriterien wie z.B. randomisierte kontrollierte Studien mit doppel-blindem Design.
- Systematische *Evidence*-Suche, d.h. genaue Definition der verwandten Suchbegriffe und Angabe der Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken, die mindestens

Medline®, die Cochrane Library® und Embase® umfassen müssen. Keine Limitierung auf bestimmte Sprachen wie z.B. Englisch.
- Exakte Tabulierung der Studiencharakteristika und der Studienqualität. Die eingeschlossenen Studien sollten mit allen relevanten Details in *Evidence*-Tabellen beschrieben werden
- Das Verfassen des systematischen Reviews muß in strukturierter Art erfolgen und umfaßt den Hintergrund, die *objectives* der Arbeit, die Kriterien der Studienselektion (Art der Studien, Patienten, Interventionen und Endpunkt-Messungen), die Suchstrategie, die methodologische Qualität der eingeschlossenen Studien, die Resultate (Charakteristika der ein- und ausgeschlossenen Studien, Daten und Vergleiche) sowie eine abschließende Diskussion mit Deklaration der Implikationen für die Praxis und Forschung.

Eine ausgewogene Literaturübersicht zu einem Thema ist nur durch eine systematische Literaturrecherche möglich, die allen klinischen Empfehlungen und insbesondere Leitlinien zugrunde liegen sollte. Vor Planung einer großen randomisierten kontrollierten Studie sollte immer ein systematischer Review für die entsprechende Fragestellung durchgeführt werden, um Forschungslücken und Informationsbedarf zu spezifizieren.

Falls die Ergebnisse des systematischen Reviews annähernd vergleichbar sind, d.h. keine allzu große Heterogenität zwischen den einzelnen Studien vorliegt, kann weiterhin eine Meta-Analyse erfolgen. Die Meta-Analyse ist die quantitative Kombination der Ergebnisse mehrerer Studien mit Hilfe spezieller statistischer Verfahren. Korrekt verwandt, trägt die Meta-Analyse zu einer besseren Bestimmung der Größe eines Effektes bei, quantifiziert die Bedeutung der vorhandenen *evidence* und aggregiert Daten von kleinen Studien mit geringer Aussagekraft zu einer großen Studie mit hoher Präzision und Aussagekraft. Die potenziellen Nachteile einer Meta-Analyse liegen in der oft geringen wissenschaftlichen Qualität der eingeschlossenen Studien, der Möglichkeit von Bias (insbesonde Publikations-, Sprachen- und Datenbank-Bias) sowie der mangelnden Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Studien. Andererseits bietet die Untersuchung der Heterogenität mittels Sensitivitäts- und Subgruppen-Analysen (z.B. hochqualitative versus weniger qualitative Studien, Studien mit Sponsoring versus Studien ohne Förderung, Einfluß soziokultureller Faktoren etc.) die Chance, Hypothesen zu generieren und später mit Anschlußstudien zu untersuchen, die in keiner einzigen auch noch so großen randomisierten kontrollierten Studie aufgefallen wären.

Ergebnisparameter

Die Darstellung von Studienergebnissen kann mit unterschiedlichen Parametern erfolgen, die für sich genommen, korrekt erscheinen, jedoch unterschiedlich auf den Betrachter wirken können. Deshalb erfolgt an dieser Stelle ein kurzer Überblick der wichtigsten, in den verschiedenen Studien verwandten Begriffe und Parameter:

Das Format eines Ergebnisses hängt von dem Studiendesign ab. Kohortenuntersuchungen und experimentelle Studien ergeben Ereignisraten (Inzidenz, Prävalenz) in den exponierten

und nicht-exponierten Gruppen. Das Verhältnis dieser beider Raten oder Proportionen (exponiert zu nicht-exponiert) ist die *rate ratio* oder das relative Risiko (*relative risk*); deren Differenz ist die (absolute) Risikodifferenz (*risk difference* oder *attributable risk*) – ausgedrückt als die Anzahl von Ereignissen, die für jeweilige Anzahl Behandelter verhindert werden können.
Der Kehrwert der absoluten Risikodifferenz ist die *number needed to treat* (*NNT*). Dies ist die Anzahl an Patienten, die behandelt werden müssen, um ein zusätzlich unerwünschtes *outcome* zu verhindern. Die *NNT* wird auf die nächstgrößere Ganzzahl aufgerundet und mit einem 95%-Konfidenzintervall (siehe weiter unten) versehen.
Die *number needed to harm* (*NNH*) ist dementsprechend die Anzahl der Patienten, die, wenn sie eine bestimmte Intervention erhalten, zu einer zusätzlich geschädigten Person führen würde – im Vergleich zu Patienten, die die Kontrollintervention erhielten.
Für ein fixiertes relatives Risiko steigt mit steigender Basisfrequenz der Ereignisse die absolute Risikodifferenz und fällt die *NNT*, d.h. Hochrisikogruppen profitieren in der Regel am ehesten von einer bestimmten Intervention.

Die **Wahrscheinlichkeit (*probability*)** quantifiziert die Eintrittshäufigkeit eines Ereignisses mit Hilfe von Werten aus dem Intervall [0,1]. Sehr wahrscheinliche Ereignisse besitzen eine Wahrscheinlichkeit nahe an 1 (100%), sehr unwahrscheinliche Ereignisse eine Wahrscheinlichkeit nahe an 0 (0%).

Ein **Risiko (*risk*)** ist die Wahrscheinlichkeit für ein unerwünschtes Ereignis (z.B. Krankheit, Tod). In einem verallgemeinerten Sinn wird der Begriff „Risiko“ aber auch als Synonym für andere Maße zur Quantifizierung der Eintrittshäufigkeit von Ereignissen verwendet.
Ein **relatives Risiko** (***RR, relative risk*** oder ***risk ratio***) ist das Verhältnis zweier Risiken, etwa in der Kontroll- und in der Interventionsgruppe. Es gilt dann für die angestrebte Reduktion des relativen Risikos eines unerwünschten Ereignisses:

$$\text{RRR} = \textit{relative risk reduction} = 1\text{-RR}$$

Eine **Chance (*odds*)** ist das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis eintritt, zur Wahrscheinlichkeit, daß das Ereignis nicht eintritt. Sei p eine Wahrscheinlichkeit, so ist die zugehörige Chance gegeben durch:

$$odds = p/(1-p) \text{ und } p = odds/(odds+1)$$

In Worten wird eine Chance meist nicht als Dezimalzahl sondern durch ein (gerundetes) Verhältnis angegeben (z.B. die Chance betrage 4:1).
Man kann die Eintrittshäufigkeit eines Ereignisses wahlweise als Wahrscheinlichkeit oder auch als Chance darstellen. Beide Darstellungsformen sind mathematisch äquivalent und ineinander umrechenbar. Falls die *odds* eines Ereignisses >1 sind, bedeutet dies, dass das Ereignis vermutlich eher eintritt als nicht (sicher eintretende Ereignisse haben eine *odds* von ∞). Falls die *odds* eines Ereignisse <1 sind, bedeutet dies, dass das Ereignis vermutlich eher nicht eintritt (sicher nicht eintretende Ereignisse haben eine *odds* von 0).

Ein **Chancenverhältnis** (*OR, odds ratio*) ist das Verhältnis zweier Chancen. Epidemiologische Studien (z.B. eine Fallkontroll-Studie) versuchen, Faktoren zu identifizieren, die eine Schädigung verursachen - wie z.B. Rauchen und Lungenemphysem (*odds ratio*>1). Klinische Studien untersuchen Behandlungen, die typischerweise (negative) Ereignisraten wie z.B. Myokardinfarkt reduzieren (*odds ratio*<1). Oft gelingt es, *odds ratios* als relative Risiken zu interpretieren (falls die Ereignisse selten, d.h. in etwa kleiner 10% auftreten).

Der ***p*-Wert** (*probability value*) ist das Ergebnis eines statistischen Signifikanztests und überprüft eine vorher (*a-priori*) formulierte Hypothese. Die Nullhypothese (H_0) ist die Formulierung der Gleichheit (kein Effekt), z.B. zwischen Interventions- und Kontrolleffekt. Dabei beziehen sich die Aussagen meist auf Stichproben einer Teilmenge einer Population (große Menschengruppe in einem bestimmten Umfeld), die aus dieser Population selektiert wurde. Prinzipiell sollen die Charakteristika der definierten Population untersucht werden, aus praktischen Gründen werden diese aus der Stichprobe geschätzt. Die Alternativhypothese (H_1) ist die Formulierung eines Unterschieds (Effektes). Eine kleine Wahrscheinlichkeit (z.B. $p<0,05$ oder weniger als 5%) spricht gegen die Nullhypothese und ist Evidenz für die Richtigkeit der Alternativhypothese (statistische Signifikanz). Der *p*-Wert ist nicht die Wahrscheinlichkeit für die Richtigkeit der Nullhypothese (ob ein Effekt existiert oder nicht, steht naturgegeben fest und ist nicht das Resultat eines Zufallsexperimentes).
Die Höhe des *p*-Wertes ist eine Funktion der Effektstärke, der Variabilität des Effektmaßes, der Variabilität der Daten und der Stichprobengröße. Ein kleiner *p*-Wert sagt aus, dass es statistische Evidenz für einen Unterschied (irgendeiner Stärke) gibt. Wie groß dieser Effekt ist, kann man dem *p*-Wert nicht entnehmen. Nicht-signifikant bedeutet nicht „ohne Effekt". Kleine Studien berichten häufig Nicht-Signifikanz, obwohl wichtige und reale Effekte existieren.
Statistische Signifikanz bedeutet andererseits nicht notwendigerweise, dass der Effekt real ist: Nur aufgrund des Zufalls ist 1 von 20 signifikanten Befunden bei einem $p<0,05$ falsch. Statistische Signifikanz bedeutet nicht unbedingt klinische Wichtigkeit: Die Größe des Effektes bestimmt die Wichtigkeit, nicht die Existenz einer statistischen Signifikanz.

Ein **Konfidenzintervall** (CI - *confidence interval*) ist ein Unsicherheitsbereich für die Schätzung eines interessierenden Parameters (z.B. Mittelwert, Differenz zweier Mittelwerte, Differenz zweier Wahrscheinlichkeiten, *risk ratio*, *odds ratio*, Regressionskoeffizient etc.) aus einer Stichprobe. Das Ergebnis einer solchen Schätzung ist abhängig von der gezogenen Stichprobe und weist daher eine Zufallsschwankung auf.
Ein 95%-Konfidenzintervall bedeutet, dass man 95%ig sicher ist, dass z.B. der Mittelwert einer Stichprobe in dem Intervall x-y liegt. Eine Aussage über den (wahren) Populationsmittelwert ist damit nicht unbedingt gegeben, da das Konfidenzintervall der Realisierung der beobachteten Daten entspricht.
Ein Konfidenzintervall liefert (im Gegensatz zum *p*-Wert) Informationen in der gleichen Skala wie die untersuchte Variable. Wird z.B. der systolische Blutdruck untersucht, so ist die Einheit der Werte eines Konfidenzintervalls ebenfalls mm Hg. Damit läßt sich die Unsicher-

heit über die Stärke eines Effekts mit Hilfe eines Konfidenzintervalls z.B. für die Differenz zweier Blutdruck-Mittelwerte klinisch interpretieren.
Aus einem Konfidenzintervall lassen sich grobe Rückschlüsse auf die statistische Signifikanz ableiten. Enthält ein 95%-Konfidenzintervall nicht den Wert des „Null-Effekts" (z.B. 0 bei der Differenz zweier Mittelwerte oder 1 bei einem *odds ratio*), so bedeutet dies ein signifikantes Ergebnis zum Niveau α=5%, d.h. der *p*-Wert ist kleiner als 5%.
Ein Konfidenzintervall für die Messung eines Behandlungseffektes zeigt einen Bereich an, innerhalb dessen der wahre Behandlungseffekt vermutlich liegt. Konfidenzintervalle sind lediglichen *p*-Wert-Angaben vorzuziehen, da sie den Bereich eines möglichen Effektes in Originaldatenqualität (z.B. in mm Hg) anzeigen.
Konfidenzintervalle erleichtern weiterhin die Interpretation einer Studie, indem der obere und untere Grenzbereich in die klinischen Überlegungen betreff der Effektgröße einbezogen werden. Eine kritische Analyse von Bias und Confounding muß dennoch immer erfolgen. Selbst große Fallzahlen und enge Konfidenzintervalle können bei gebiasten Studienergebnissen in die Irre führen.

Wenn in der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur und in den öffentlichen Medien Gruppen verglichen werden und vom Risiko oder der Risikoreduktion die Rede ist, sollte man beachten, ob es sich hierbei um **relative oder absolute Risiken** handelt. Beide Maßzahlen entsprechen korrekten Angaben der Studienergebnisse. Da relative Risikoreduktionen „dramatischer" ausfallen, werden diese gerne primär präsentiert. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in einer relativen Risikoreduktion sich die Basisfrequenz der Ereignisse nicht widerspiegelt: Eine Reduktion der Mortalität von 2:100 auf 1:100 entspricht einer relativen Risikoreduktion von 50%, wie auch eine Reduktion von 2:1.000.000 auf 1:1.000.000. Demgegenüber beträgt die absolute Risikoreduktion im ersten Fall 1% und im zweiten Fall 0,000001%. Die *NNT* würde in diesem Beispiel 100 bzw. 1.000.000 betragen.
Da die *NNT* ist eine mathematische Simplifizierung ist und eine Behandlung meist nicht so eindeutig verläuft, dass ein Patient einen vollen Nutzen und die anderen keinen Nutzen erhalten, sollte immer an ein Spektrum von Effekten gedacht werden. Jeder Durchschnittswert repräsentiert demzufolge eine Mischung aus *outcomes*.

Zuletzt sollte beachtet werden, dass *evidence* sich nicht ausschließlich aus sich selbst erklärt und auf Qualität sowie Irrtumsmöglichkeiten evaluiert werden muß. Dabei erfolgt eine Interpretation niemals unabhängig von den Vorstellungen, Vorurteilen und theoretischen Fixierungen des Forschers.[367] An der Schnittstelle von Wissenschaft kann eine wissenschaftliche Interpretation zu einer soliden Beurteilung oder einem Interpretationsbias (*interpre[ta]tive bias*) führen. Der interpretative Prozeß ist ein integraler Bestandteil jeglicher Forschung und repräsentiert eine menschliche Komponente jedes *critical appraisal*.

5. Klinisch-epidemiologische Evaluation verschiedener Zeitepochen β-sympathomimetischer Behandlung

Die Analysestruktur des Hauptteils der vorliegenden Arbeit verläuft zunächst über eine Darstellung der wichtigsten Leitlinien-Empfehlungen sowie etwaiger Differenzen zwischen den Leitlinien vergleichbarer Zeitintervalle. Anschließend wird die den Leitlinien-Empfehlungen zugrunde liegende Studien*evidence* der Epoche dargestellt und näher evaluiert sowie in Bezug auf besondere, das therapeutische Verhalten möglicherweise beeinflussende Publikationen detailliert analysiert. Jeder Abschnitt endet mit einer zusammenfassenden kritischen Wertung des jeweiligen Zeitabschnittes und einem Fazit.

5.1 Erkenntnislage bis 1948

Die meisten therapeutischen Prinzipien der gegenwärtigen antiasthmatischen Medikamente, die ursprünglich als Pflanzen- oder Hormonderivate verwandt wurden, besitzen eine lange und teilweise unbekannte Geschichte. Die anticholinerge Atemwegsbehandlung durch Rauchinhalation brennender Pflanzen datiert vermutlich auf die antike indische Ayurveda-Medizin zurück.[193] Unbekannt ist, auf welche Weise die Menschen der Frühzeit die Atemwegseffekte der xanthinhaltigen Getränke Tee, Kaffee und Kakao herausfanden. Vor mehr als 100 Jahren erfolgten jedoch bereits die ersten Beschreibungen der klinischen Effekte starken Kaffeekonsums beim Asthma.[194] Vor der Entdeckung der antiallergischen Cromoglykate in den späten 60iger Jahren erfolgte eine frühe Inhalation des Cromone enthaltenden *Ammi Visnaga* im Irak.[195]
Die folgenden Kapitel fokussieren auf sympathomimetische Therapieprinzipien. Der Beginn der therapeutischen Ära der β-Sympathomimetika bis etwa 1948 ist geprägt durch einige eher unsystematische Untersuchungen, die sich anfangs mit der Pharmakologie der Sympathomimetika und später mit den ersten Beschreibungen unerwünschter Wirkungen auseinandersetzten.

5.1.1 Leitlinien-Empfehlungen

Bis 1948 lagen keine Leitlinien-Empfehlungen im engeren Sinne bezüglich der β-sympathomimetischen Therapie des Asthma bronchiale vor.

5.1.2 Studien*evidence*

β-Adrenergika gelten seit langer Zeit als tragende Stütze in der Akut- und Langzeitbehandlung des Asthma bronchiale. Sympathomimetika waren offenbar schon 3000 Jahre v.Chr. bekannt. Ma Huang, *Ephedra vulgaris var. Helvetica Fam. Gnetaceae*, ist ein Bestandteil zahlreicher chinesischer Verschreibungen. Es war eines der chinesischen Kräuter, welches vor mehr als 5000 Jahren von Kaiser Shen Nung getestet und in die „mittlere Klasse“ plaziert wurde. Es wurde in den Pekinger Apotheken in Form 1-1,5 cm langer bräunlich-grüner Stäbchen mit einem Durchmesser von etwa 1 mm verkauft. Gegen

Ende des 19.Jahrhunderts wurde daraus ein Alkaloid mit dem Namen *Ephedrin* isoliert, Merck extrahierte aus der europäischen Art der *Ephedra vulgaris* ein Isomer, das als *Pseudoephedrin* bezeichnet wurde. Die in diesem Zeitraum und den folgenden Jahrzehnten durchgeführten physiologischen Tierexperimente wiesen eine der Cocainwirkung ähnliche Mydriasis, eine Relaxation der intestinalen Muskulatur und einen Blutdruckanstieg nach. Weiterhin wurden dem Ephedrin auch antipyretische und „diaphoretische" (schweißtreibende) Wirkungen zugeschrieben. Insgesamt erschien Ephedrin als ein zirkulatorisches Stimulans. Zudem wurden Effekte der Uterusstimulation, Bronchiendilatation, intestinalen Relaxation, Mydriasis und Speichelsekretionsförderung beobachtet.[82]

Der englische Arzt George Oliver interessierte sich gegen Ende des 19.Jahrhunderts für die Wirkungen verschiedener Drüsenextrakte und beobachtete, dass die Einnahme von Nebennierenextrakten den Durchmesser der A. radialis seines Sohnes verminderte. Die damals sichtbarsten Auswirkungen der Wirkungen der Nebennierenextrakte verschiedener Spezies erschienen als Vasokonstriktion und gesteigerter Blutdruck.

Der amerikanische Ophthalmologe Bates berichtete etwa zur selben Zeit, dass adrenale Extrakte täglich über Monate ohne Toleranzentwicklung und Nebenwirkungen topisch am Auge angewandt werden konnten.[196] Bates differenzierte eindeutig zwischen adrenalen Extrakten und Cocain, das seit etwa 1880 als abschwellendes Mittel bei Konjunktivitis, Rhinitis und gelegentlich bei Asthma eine breite Anwendung fand. Nebennierenextrakte, damals auch *Ischaemin* genannt, ersetzten rasch das Cocain als topisches Dekongestionsmittel bei Rhinitiden.

Der amerikanische Professor der Klinischen Medizin Solis-Cohen berichtete vermutlich als erster über einen Selbstversuch der oralen Einnahme adrenaler Extrakte.[197] Bis dahin hatten alle orale Einnahmen dieser Extrakte keine ausgeprägten Wirkungen erkennen lassen. Solis-Cohen verwandte jedoch statt einfacher Extrakte das Pulver getrockneter Nebennierensubstanz in einer täglichen Dosis von etwa zwei Gramm. Der selbst an Asthma leidende Solis-Cohen beobachtete daraufhin eine ausgeprägte antiasthmatische Wirkung und untersuchte diese an mehreren Fällen weiter.[198] Die notwendige Dosis betrug bis zu sechs Gramm getrockneter adrenaler Substanz täglich. Die Wirkung auch bei schweren Fällen war verblüffend: „Die andauernde Dyspnoe verschwand als erstes, dann wurden die paroxysmalen nächtlichen Attacken seltener und erschienen weniger schwer. Die Erholung trat nicht sofort ein, aber kontinuierlich."
In Wirklichkeit hatte Solis-Cohen vermutlich die Auswirkungen der Corticosteroide bei der Rhinitis und dem Asthma beobachtet. Die in den getrockneten Nebennierenextrakten vorhandenen Steroide wurden gut absorbiert, wohingegen nur minimale Anteile oraler Dosen des Adrenalin den intestinalen und Leberkatabolismus überstehen konnten. Es sollte weitere 50 Jahre dauern, bis die Effekte gereinigter Steroide beim Asthma bronchiale nachgewiesen werden konnten.

Der Name *Adrenalin* geht vermutlich auf den Ophthalmologen und HNO-Arzt Wilson zurück, der kristallisiertes Adrenalinchlorid, welches aus wäßrigen Nebennierenextrakten gewonnen wurde, an den Schleimhäuten der oberen Atemwege und den Augen testete.[199]
1903 wurde durch Bullowa und Kaplan der Effekt subkutaner Injektionen von Adrenalinchlorid beim Asthma nachgewiesen.[200] Diese Autoren berichteten weiterhin, dass selbst die Einnahme hoher oraler Adrenalindosen keine antiasthmatischen Wirkungen erkennen ließen. Im weiteren Zeitverlauf avancierten daraufhin Adrenalin-Injektionen rasch zum Mittel der Wahl in der Asthma-Behandlung.

Der eigentliche Grund für die Anwendung von Nebennierenextrakten und Adrenalin beim Asthma liegt wahrscheinlich in dem favorisierten pathogenen Asthma-Mechanismus der damaligen Zeit - der Vasodilatation - und der pharmakologisch gut nachweisbaren vasokonstriktorischen Komponente des Adrenalin. Mehrere Untersucher behaupteten damals, dass aufgrund des Adrenalin-Effektivitätsnachweises geschlossen werden konnte, dass die Vasodilatation und nicht die Bronchokonstriktion für die Atemwegsobstruktion verantwortlich war. Der heutige Wissensstand über die pharmakologischen und physiologischen Effekte der β-Sympathomimetika ist im Kapitel 4.3 (*Pharmakologie und Effekte der $\beta_{(2)}$-Agonisten*) zusammengefaßt.

Die ersten Berichte über die vasokonstriktorische Potenz des Cocains führten zu Untersuchungen dieser Effekte bei der Rhinitis, Bronchitis und dem Asthma bronchiale.[201] Aufgrund diverser Nebenwirklungen (z.B. Blockade der Nasenpassage) und des Abhängigkeitspotentials wurde Cocain als abschwellendes Mittel spätestens seit 1920 von Adrenalin und Ephedrin abgelöst. Die physiologische Wirkung des Ephedrin ist der des Adrenalin sehr ähnlich, nur hält sie bei geringerer Toxizität länger an. Ephedrin wirkt in gleicher Weise nach subkutaner, intravenöser und oraler Darreichung. Die Vorteile des Ephedrin beim Asthma bronchiale wurden 1926 wie folgt summiert:[83]

- Es kann vom Magen-Darm-Kanal bei Gaben per os und rektal gleich gut resorbiert werden und damit vom Kranken im Asthma-Anfall sofort eingenommen werden.
- Es besitzt eine größere chemische Stabilität und längere Wirkdauer ohne die unerwünschten Wirkungen des Adrenalins.
- Es kann mit anderen Medikamenten kombiniert werden.

Die ersten Inhalationstherapien mit Adrenalin wurden kaum veröffentlicht. In den 20er Jahren wurden vergleichende Untersuchungen der inhalativen Anwendung von Ephedrin, Adrenalin, Glycerin und Chloraton bei bronchialobstruktiven Zuständen durchgeführt.[84,85] Schon vorher gab es Forschungsergebnisse aus Deutschland über die Atomisierung der hierbei eingesetzten Lösungen durch unter Druck gesetzten Sauerstoff. Camps veröffentlichte 1929 Ergebnisse einer Adrenalin-Inhalationsbehandlung und bezog sich dabei auf die Erfahrungen von Patienten, die sich nach entsprechenden Presseberichten selbst Adrenalin und die Inhalationsapparaturen besorgt hatten.[202]

Im Nordwesten der USA wurde vermutlich als erstes aufgrund privater unternehmerischer Initiativen die breite Produktion von Nebulisierern und racemischer Adrenalin-Gemische in Gang gesetzt. In den frühen 30er Jahren des 20.Jahrhunderts wurden dort kleine Bausätze für damals 15$ verkauft, die aus einer Flasche mit einem racemischen Adrenalin-Gemisch in 1:50 Lösung, einer Flasche für den oralen Gebrauch und einem ganz aus Glas bestehenden Nebulisierer bestanden. Diese Hilfsmittel wurden mehr oder minder legal rezeptfrei vertrieben und führten aufgrund der positiven Effekte zu einer raschen Verbreiterung der Anwendung, so dass nach kurzer Zeit auch eine ärztliche Verschreibungspraxis einsetzte.
Benson et al wiesen 1948 auf die Notwendigkeit hin, bei einem sich verbreiternden Gebrauch der antiasthmatischen Nebulisierer-Therapie die Effekte dieser Intervention wissenschaftlich zu untersuchen.[203]
Folgende Untersuchungsmöglichkeiten wurden angeführt: Fragebogenversendung an die Anwender der Therapie; Datenerhebung inklusive Röntgen, Bronchoskopie und Symptombefragung von Anwendern und Nicht-Anwendern des inhalativen Adrenalins im Rahmen einer klinischen Studie; Mortalitätsstatistiken mit Obduktionsserien; Tierversuche.
Ein 1942 verschickter Fragebogen erbrachte 115 Antworten, die, wie die Autoren beschreiben, „nur schwer auf Zahlen reduziert werden können."
Eine eindeutige Mehrheit der Asthmatiker, so die Autoren, berichtete über eine rasche Befreiung von der Bronchialobstruktion. Einige der Betroffenen berichteten, dass diese Erleichterung nur von kurzer Dauer war, immer höherer und häufigerer Applikationen bedurfte und schließlich keine positiven Effekte der Therapie mehr beobachtet wurden. In diesem spezifischen Klientel waren auch unerwünschte Wirkungen wie Schwäche, Palpitationen, Nervosität und gastrointestinale Irritationen gehäuft zu beobachten. Da in der Mehrzahl die Therapie nicht von Ärzten verschrieben wurde, vermerkten die Autoren dieser Fragebogen-Aktion, dass unter den Anwendern auch Fälle mit Hypertonie, Hyperthyreoidismus und Tuberkulose auffielen, wobei geschlossen wurde, dass die Nebenwirkungen der Adrenalin-Einnahme nicht nur lokale sondern auch systemische Auswirkungen zeigten.
Die Ergebnisse des Fragebogen wiesen auf eine extreme Variation der inhalativen Einnahme hin – von einigen wenigen Dosen nach Bedarf bis hin zu praktisch kontinuierlicher Tag- und Nacht-Einnahme immer höherer Mengen.

In den vorangegangenen 10 Jahren hatten die Autoren 2.236 Asthmatiker behandelt, von denen 648 die Adrenalin-Nebulisierungstherapie anwandten. Mit Ausnahme von zwei Patienten erfolgten diese Einnahmen „ohne Einverständnis" der behandelnden Ärzte, vor allem deshalb, weil einer der beiden Autoren die „prolongierten vasokonstriktorischen Effekte des Adrenalis" an sich selbst wahrgenommen hatte. Von den 648 Patienten verstarben nach Kenntnis der Autoren, aber ohne systematische Untersuchung, insgesamt 48, wovon 10 autopsiert wurden. Die Autoren bemühten sich zusätzlich Hospitalisierungsdaten von lebensbedrohlichen Zuständen zu erlangen, berichteten ausführlich über drei obduzierte Fälle (*wobei in einem Fall vom Krankenhausarzt Morphin zur Therapie verabreicht wurde*) und vermerkten anschließend: „Wir hoffen, dass das weiter oben erwähnte Zitat von 48 Todesfällen nach Adrenalin-Inhalation selbsterklärend ist."

Weiterhin wurde eine statistische e*vidence* angeführt: 48/648 (7,4%) Anwender der inhalativen Therapie in einem 10-Jahres-Zeitraum eines aus 2.236 Personen bestehenden Asthmatiker-Kollektivs wurden im selben Zeitraum mit 22 Todesfällen von 1.588 Nicht-Anwendern (1,4%) kontrastiert (*es finden sich keine Angaben, woher die letzteren Zahlen stammen*).
Die Tatsache, dass die von den Autoren beschriebenen makro- und mikroskopischen Veränderungen bei den obduzierten Patienten auch schon vor der Einführung des Adrenalins in der Literatur bekannt waren, ließen die Autoren nicht gelten, da, wie sie meinten, eine klare Unterscheidung zwischen chemisch und bakteriell induzierter Schädigung von Lungengewebe getroffen werden konnte („es ist vernünftig anzunehmen, dass das erkrankte Lungengewebe von Asthmatikern mit seinem hohen Anteil an bakterieller Flora, durch fortgesetzte Adrenalin-Exposition ein leichtes Opfer akzelerierter pathologischer Prozesse ist“).

5.1.3 Zusammenfassende kritische Wertung

Zusammenfassend kann über diese frühe Phase der inhalativen Anwendung adrenerger Bronchodilatatoren vermerkt werden, dass sie gekennzeichnet ist durch erste, wissenschaftlich zu nennende Ansätze der Abklärung des β-sympathomimetischen Wirkmechanismus sowie – wie so häufig bei einer anfänglich enthusiastischen Einführung neuerer Therapieprinzipien mit anschließender Ernüchterungsphase – durch Berichte, die schon in der frühen Anwendungsphase auf unerwünschte Effekte aufmerksam machten.
Eine kritische Würdigung der später von anderen Autoren immer wieder zitierten Untersuchung von Benson et al[203] muß selbst aus historisch relativer Sicht auf grobe Mängel der deskriptiven Statistik ohne adäquate Etablierung einer Kontrollgruppe verweisen, aber insbesondere auf die ausgesprochen subjektive Interpretation der Autoren rekurrieren. Dieser Diskurs, zwischen einer nüchternen Darstellung der Datenlage und einem kritischen Hinterfragen der Validität der Information auf der einen Seite sowie der Über- und Fehlinterpretation der beobachteten Ergebnisse und einer teilweise massiven Datenmanipulation (*data dredging*) auf der anderen Seite, sollte sich wie ein roter Faden durch den gesamten Zeitraum der wissenschaftlich begleiteten β_2-Agonisten-Pharmakotherapie ziehen. Solche Prozesse transparent zu gestalten und zwischen objektiver Präsentation der Daten sowie einer unausweichlich subjektiven Bewertung (*judgement*) zu unterscheiden, ist ein Kernanliegen der *evidence-based medicine*.
Weiterhin sei angemerkt, dass schon in der Beobachtungsstudie von Benson et al 1948 den Patienten vorgehalten wurde, zuviel des - aus deren subjektiver Sicht sie aus ihrer Atemnot befreienden – bronchodilatatorischen Medikamentes einzunehmen, ohne andererseits zu definieren, was eine regelhafte Dosis für den Fall einer akuten Atemnotsepisode denn sei. Dieser Widerspruch wird in den folgenden Zeitabschnitten wiederholt anzutreffen sein.

Die frühe Geschichte der Entwicklung der β-sympathomimetisch wirkenden aber auch antiinflammatorischen Substanzen zeigt, dass neue Medikamentenprinzipien in der Behandlung des Asthma bronchiale häufig entdeckt wurden, bevor nähere Vorstellungen über die molekularen und zellulären Zielmechanismen existierten.[204] Andererseits wurde schon zu Anbeginn der Erforschung sympathomimetischer Substanzen deutlich, dass nur eine begrenzte Extrapolations-Möglichkeit von Daten isolierter Zellen und Zellkulturen in die klinische Realität der asthmatischen Atemwegsobstruktion bestand.[204]

Eine kritische Betrachtung der Epoche bis etwa 1948 macht weiterhin – vielleicht mit Ausnahme einiger valide durchgeführter pharmakologischer Wirkabklärungen - das prinzipielle Problem der in diesem Zeitraum stattgefunden Untersuchungen deutlich: Die meisten Forschungsarbeiten waren noch zu stark vom wissenschaftlichen Duktus der jeweiligen pathophysiologischen Theorien geprägt und versuchten zu wenig, in objektiver Art die erhobenen Daten auszuwerten und von den eigenen Werteurteilen zu entkoppeln. Gegen Ende dieser Epoche wurde damit die Notwendigkeit systematischer Untersuchungen evident, die nach einer vorgegebenen Methodologie, in strukturierter Art und mit Objektivierung aller Schritte von der Planung bis zur Auswertung der Informationen die

Thematik der β-sympathomimetischen Therapie des Asthma bronchiale weiter abklären konnten. Alleine diese Methodik der systematischen Untersuchungen war in der Lage, sich vom historischen Ballast der überwiegend subjektiven Interpretation von Studien zu lösen und die Daten dergestalt zu berichten, dass diese für andere nachvollziehbar und replizierbar wurden sowie einer wissenschaftlichen Diskussion zugeführt werden konnten.

Abschließend sei angemerkt, dass der deutsche Pathologe Felix Marchand bereits zwischen 1916-18 detailliert die zelluläre Pathologie der Atemwege von Patienten beschrieb, die an Asthma bronchiale verstorben waren.[205] Marchand schlußfolgerte damals, dass das Atemwegsepithelium aktiv in den Entzündungsprozeß involviert ist und zu einer Freisetzung inflammatorischer und chemotaktischer Agenzien führt. Er nannte Asthma eine „chronisch-eosinophile Bronchitis“ und kritisierte, dass die Therapie nicht antientzündlich ausgerichtet und die experimentellen Modelle der realen Krankheit nicht ähnlich seien.
Dies verweist einerseits auf die Verzahnung der beiden grundlegenden – bronchodilatatorischen und antientzündlichen - Therapiearten des Asthma bronchiale, die anfangs miteinander verwechselt wurden und später als sich notwendig ergänzende Prinzipien verstanden werden sollten. Andererseits wird auf das Manko einer vorwiegend theoretisch orientierten Medizin verwiesen, die sich zu wenig mit der eigentlichen Krankheitsversorgung auseinandersetzt und zu stark auf theoretische Erkrankungsmodelle fokussiert.

Fazit: Die Epoche bis 1948 war vor allem gekennzeichnet durch pharmakologische Studien zur Wirksamkeitsabklärung der $\beta_{(2)}$-Agonisten. Aufgrund des Festhaltens an notwendigerweise kurzlebigen, pathophysiologischen Konstrukten war den frühen Untersuchern ein objektiver Zugang zu ihren eigenen Daten häufig versperrt. Die Notwendigkeit systematischer wissenschaftlicher Untersuchungen mit entsprechend adäquater Methodik wurde deutlich. Erste Hinweise auf ein erweitertes Behandlungskonzept beim Asthma in Form antientzündlicher Therapieprinzipien tauchten auf. Der Patient, dem zugeschrieben wurde, sich mit β-Adrenergika eher überzutherapieren, spielte vor allem als Non-Compliance-Faktor eine Rolle.

5.2 Erkenntnislage 1949 bis 1980

Der Zeitraum von 1949 bis 1980 zeigte eine zunehmende Produktion an Substanzen, die immer spezifischer β_2-Rezeptoren stimulierten, was im Zeitverlauf zu einer fabrikmäßigen Herstellung insbesondere der häufig eingesetzten und gegenüber den älteren Substanzen länger wirksamen β_2-Agonisten Terbutalin, Fenoterol und Salbutamol führte. Zudem erschienen im Anschluß an diese Epoche die ersten Leitlinien, die versuchten, den stark angestiegenen Erkenntnisgewinn in Form zahlreicher Untersuchungen klinischen Fragestellungen und einer algorithmischen Behandlungsstruktur zuzuordnen.
In diesem Zeitabschnitt erfolgten weiterhin die ersten Beobachtungen einer ansteigenden Asthma-Mortalität in einigen Ländern, die von verschiedenen Autoren mit unterschiedlichen Kausalitäten wie bestimmten Formulierungen von β-Sympathomimetika oder steigenden Verkaufszahlen als Indiz wachsenden Verbrauchs dieser Medikamentengruppe assoziiert wurden. Es folgten Analysen nationaler und weltweiter Asthma-Mortalitätstrends, die insbesondere die Asthma-Letalität bei jüngeren Menschen eingehender analysierten.

5.2.1 Leitlinien-Empfehlungen

Eine frühe Verwendung des Begriffes „Leitlinie“ findet sich 1971 in den „*Therapeutic guidelines for students, residents and primary physicians*“ der Universität von Arizona, USA.[206] Zur symptomatischen Behandlung des Asthma bronchiale wird folgendes angemerkt:
Jeder Asthmatiker sollte zur Selbstbehandlung eine Tablette, bestehend aus etwa 25mg Ephedrin und einem Sedativum (in der Regel ein Barbiturat) zur Hand haben, weiterhin 130mg eines Theophyllinpräparates sowie 320mg Kaliumiodid. Sympathomimetische Aerosole wie *Isuprel* (1:200 bis 1:400) sollen am besten mit einem *DeVilbiss* Vernebler in Serien von fünf Einatmezyklen des Nebels bis zur Erleichterung der Atemnot appliziert werden, die normalerweise nach 10-15 Einatmungen eintritt. Dieser Fortschritt ist nach etwa fünf Minuten zu beobachten und hält für eine Stunde an.
Ein exzessiver Gebrauch des Verneblers und anderer Selbstmedikationen wird als Hauptursache für einen schweren Status asthmaticus beschrieben. Treibmittel, die für die Verneblung des Sympathomimetikums benutzt werden, werden als die Atemwege irritierend beschrieben.
Glucocorticoide wie Prednison sollten niemals eingesetzt werden, bevor andere Medikationen wie Cromoglykat, Aminophyllin und Adrenalin nicht in ihrer Wirkung versagt haben.
Viele Asthmatiker werden als Opfer einer nachlässigen Prednison-Verschreibung angeführt, die zudem eher mit einer Placebowirkung für den Arzt als mit einem realen positiven Effekt für den Patienten assoziiert wird. Saisonale Asthma-Exazerbationen könnten durch Dreitageskuren von 30-40mg Prednison bekämpft werden (falls andere Mittel versagen). Sauerstoff sollte nach Meinung der Autoren nur sehr vorsichtig und am besten bei Asthmatikern unter Intensivbedingungen eingesetzt werden.

Diese erste Leitlinie enthält keine Referenzverknüpfungen für die dort aufgestellten Empfehlungen. Weder Art noch Dosismenge der angegebenen Medikation erscheinen wissenschaftlich abgesichert. Bis 1971 lagen keine wissenschaftlich validen Daten bezüglich der heute abenteuerlich anmutenden Kombination eines Sedativums mit einem Sympathomimetikum vor. Auch die Angaben zur Corticoid- und Sauerstofftherapie entbehren einer rationalen Wissenschaftsbasis. Schon in dieser frühen Leitlinie wird die Behauptung aufgestellt, dass ein exzessiver Gebrauch von β-Sympathomimetika zu einer Verschlechterung des Asthma bronchiale führen kann.

An dieser Stelle sollen aus historischen Gründen zwei Übersichtsarbeiten der für lange Zeit als für pharmakologische Fragestellungen meinungsbildend angesehenen Zeitschrift *Drugs* zitiert werden:
1978 erschien eine ausführliche Darstellung des β_2-Agonisten Fenoterol.[207] Nach Ansicht des Autors sollten die Patienten unter anderem vor einem möglichen Mißbrauch gewarnt werden. Falls der normale Gebrauch nicht die erwartete Symptombefreiung bewirkt, könne sich ein therapierefraktärer Zustand entwickeln, was auf eine schwere Asthmaform schließen läßt. Eine präventive Fenoterol-Behandlung kann 2-3mal täglich mit 1-2 Hüben (200-400µg) erfolgen.
In einem weiteren Übersichtsartikel faßte Guy zwei Jahre später die seiner Meinung nach wesentlichen Fehler in der Asthma-Behandlung zusammen.[208] Bezüglich der sympathomimetisch wirkenden Bronchodilatatoren merkt er an:
„Fast alle Asthmatiker sollten Medikamente wie Salbutamol, Fenoterol oder Terbutalin regelmäßig und in adäquater Dosierung inhalieren.“ Der Autor weist weiter darauf hin, dass vor allem bei Adoleszenten Aerosole auch in schwierigen Fällen eine bemerkenswerte Effektivität zeigen und häufig benötigt werden. Diese Patienten sollten dennoch lernen, dass eine nachlassende Wirkung eine Krise anzeigt, die positive Aktionen benötigt und keine negativen Argumente über einen Inhalatorabusus. Die Diskussion eines zu häufigen Gebrauches erscheint dem Autor als überzogen.
Diese innerhalb von zwei Jahren publizierten Artikel machen das Dilemma der frühen, subjektiv gefärbten Empfehlungen einer β_2-Agonisten-Therapie ohne relevante Datenlage deutlich. Das Spektrum hinsichtlich der kontinuierlichen, prophylaktischen Behandlung reichte von unbestimmt bis definitiv und äußert sich nicht klar zur eigentlichen (maximalen) Dosisfrage. Andererseits vermerken beide Autoren, dass eine nachlassende β_2-Agonisten-Wirkung ein Gefährdungszeichen bedeutet, was hinsichtlich der Konsequenzen zwar nicht näher erläutert wird, aber immerhin auf die Notwendigkeit einer erhöhten Aufmerksamkeit hinweist.

5.2.2 Studien*evidence*

Die wesentlichen, den Übersichts- und Leitlinien-Empfehlungen zugrunde liegenden Untersuchungsergebnisse des Zeitraums 1949-1980, die sich mit einer dauerhaften β_2-Agonisten-Gabe auseinandersetzten, werden im folgenden kurz in chronologischer Abfolge wiedergegeben:

- Die vermutlich erste publizierte, randomisierte Studie mit β_2-Agonisten zur Abklärung der Effektivität wurde 1966 durchgeführt.[209] Drei verschiedene Bronchodilatatoren wurden in inhalativer Form bei 24 vorwiegend asthmatischen Individuen gegen Placebo getestet. Das Experiment erfolgte an verschiedenen Tagen und überprüfte zudem unterschiedliche Methoden der Lungenfunktionstestung. Orciprenalin zeigte länger anhaltende bronchodilatatorische Effekte, die jedoch große intraindividuelle Schwankungen aufwiesen.

- Diesen positiven Berichten der Wirkungen der β_2-Agonisten standen schon bald erste Fallberichte über unerwünschte Effekte der Bronchodilatatoren gegenüber: Keighley wies 1966 darauf hin, dass inhalative sympathomimetische Aerosole zwar als tragender Pfeiler in der Behandlung reversibler Bronchialobstruktionen galten, die Basis dieser Therapie jedoch auf einigen wenigen kurzfristigen Studien beruhe.[210] Plötzliche Todesfälle waren in der Literatur bereits früher mit exzessiven Dosen adrenerger Medikamente assoziiert worden.[211] In seiner Publikation berichtete Keighley über drei Fälle paradoxer Bronchospasmen nach therapeutischer Applikation inhalativen Isoprenalins (Isoproterenol) und merkt an, dass bei scheinbar therapierefraktären Zuständen trotz systemischer Corticosteroid- und Sympathomimetika-Gaben daran gedacht werden sollte, die inhalativen sympathomimetischen Aerosole ganz abzusetzen.

- Steigende Mortalitätszahlen beim Asthma bronchiale wurden Mitte und Ende der 60er Jahre aus Australien,[212] den USA[213] und England[214] berichtet. Da immer wieder der Verdacht geäußert wurde, dass diese Anstiege auf neueren therapeutischen Modalitäten beruhen, unternahmen Speizer et al 1968[215] zunächst eine allgemeine Mortalitätsanalyse der weltweiten Asthma-Todesraten:[(2)]
  Um die Treffsicherheit zu erhöhen, konzentrierten sich die Autoren insbesondere auf die differentialdiagnostisch gut abgrenzbare Altersgruppe der 5-34jährigen. Die Todesraten an Asthma bronchiale ließen sich weltweit in zwei grobe Kategorien unterteilen: Länder, die in den Jahren 1959/60 weniger als 0,5% und Länder, die 0,5%-1% Todesfälle in der Altersgruppe 5-34 Jahre verzeichneten. In die erste Gruppe fielen fast alle westeuropäischen Staaten (einschließlich Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Schweden und Spanien) und die USA. Bis 1964 zeigte keines dieser Länder einen signifikanten Anstieg der Asthma-

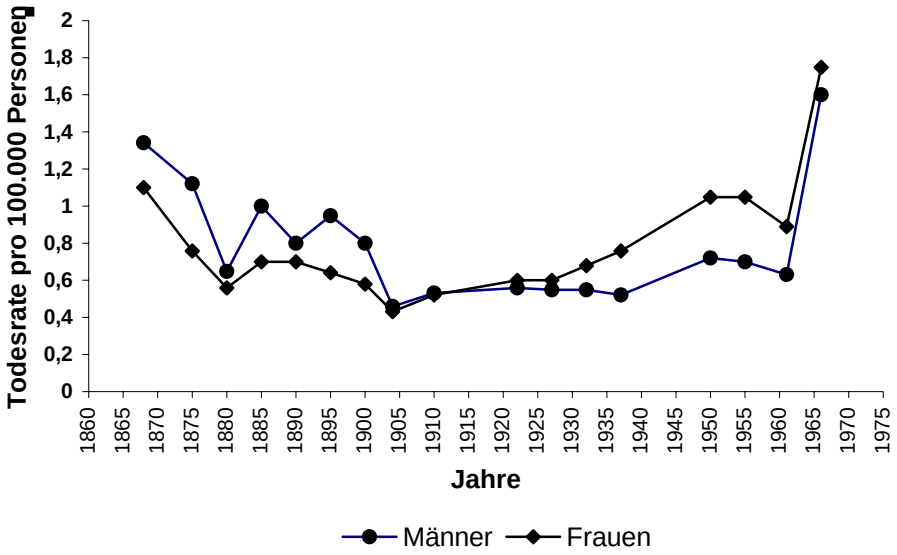
[(2)] Eine eingehendere Darstellung der Untersuchungen von Speizer et al findet sich unter 5.2.3 (*Detaillierte Evaluation wichtiger Studien*).

Mortalität, unabhängig davon, ob eine Veränderung der Gesamtmortalität in allen Altergruppen beobachtet wurde.
Insbesondere in England und Wales konnten in den Jahren 1959/60 in der Altersgruppe der 5-34jährigen etwa 1% der Todesfälle dem Asthma bronchiale angelastet werden, 1966 wuchs dies auf 3,4% an. In England rangierte das Asthma an der fünfthäufigsten Stelle aller Todesarten der 10-14jährigen (Verkehrsunfälle waren die häufigste Todesursache).
Vor 1964 verliefen die Letalitätsraten der 5-34jährigen in Australien im Vergleich zu England/Wales geringer und relativ stabil. In den Jahren 1963/64 wurde ein substanzieller Anstieg von 0,9 auf 1,8 pro 100.000 Personen beobachtet, der sich nach 1965 nicht fortsetzte. Im Gegensatz zu England/Wales konnten vergleichbare Anstiege auch in den Altergruppen 10-14 sowie 35-64 Jahre nachgewiesen werden.
In Japan wurde ein stabiler, aber geringgradiger Anstieg der Mortalität beobachtet, der von einer gleichzeitigen Abnahme in der Altergruppe 35-64 Jahre begleitet wurde.
Neuseeland wies 1959 eine Asthma-Letalität von 0,5% pro 100.000 Personen in der Gruppe der 5-34jährigen auf, ohne weitere signifikante Veränderungen in den folgenden fünf Jahren.

- Als nächstes setzten sich dieselben Autoren[216] detailliert mit dem Phänomen Asthma-Tod junger Menschen in einem Jahrhundertüberblick auseinander.[(3)] Zuvor hatte Alexander mit Referenz auf den berühmten Aphorismus von William Osler: „The asthmatic pants into old age“ geschlossen, dass vor Einführung von Adrenalin praktisch keine Todesfälle an Asthma bronchiale beobachtet wurden.[217] Daraufhin analysierten Speizer et al die Asthma-Letalitätsraten der hinsichtlich der Diagnosesicherheit stabilen Gruppe der 5-34jährigen, unter Auslassung der Zeiträume der beiden Weltkriege. In der *Abbildung 2* ist die relative Beständigkeit der Mortalitätsraten der 5-34jährige Patienten für England und Wales zwischen 1867 und 1961 ersichtlich.

[(3)] Eine eingehendere Darstellung der Untersuchungen von Speizer et al findet sich unter 5.2.3 (*Detaillierte Evaluation wichtiger Studien*).

Abbildung 2. Asthma-Mortalität der 5-34jährigen in England und Wales im Zeitraum 1867-1966



Die Todesrate für Männer lag zwischen 0,46–1,34 pro 100.000 Personen und die für Frauen zwischen 0,43–1,10. Weiterhin erschienen die Todesraten der Jahre 1962-67 als die höchsten der letzten 100 Jahre.

- Speizer et al analysierten daraufhin die Todesumstände der an Asthma bronchiale verstorbenen Patienten:[218] 86% der Patienten hatten einen Bronchodilatator in den Monaten vor ihrem Tod benutzt. Der Dosieraerosol-Gebrauch war nicht signifikant unterschiedlich zwischen Patienten mit „schwerem“ und „nichtschwerem“ Asthma oder bei denjenigen die „plötzlich und unerwartet“ verstarben. Andererseits berichteten die Autoren über einen exzessiven β_2-Agonistenverbrauch in 29 der von ihnen analysierten 146 Todesfälle mit β_2- Agonisten-Einnahme.

- Dosieraerosole mit sympathomimetischen Substanzen (Isoprenalin und ab 1963 Orciprenalin) wurden ab 1958 in Australien benutzt. Gandevia untersuchte 1968 die Assoziation zwischen dem Dosieraerosol-Verkauf und der Anzahl der Todesfälle, wobei starke Schwankungen zwischen den unterschiedlichen Regionen Australiens verzeichnet wurden.[219] Das beobachtete Muster erschien irregulär.
Die Autoren wiesen auf die geringe Aussagefähigkeit simpler Korrelationen hin und vermerkten, dass - abgesehen von dem gleichzeitigen Anstieg der Asthma-Todesfälle sowie dem Aerosol-Verkauf - keine eindeutigen Beziehungen in Australien zu erkennen waren. Die Todesmechanismen beim Asthma bronchiale müssen besser verstanden und Hochrisiko-Patienten eindeutig definiert werden. Bei der bisherigen Suche nach den Ursachen der gesteigerten Asthma-Mortalität konzentrierte man sich auf „positive“ Korrelationen, eventuell sind jedoch „negative“ Korrelation ebenfalls

bedeutsam (eine Ursache ist mit etwas assoziiert, was nicht erfolgt, z.B. in Form reduzierter Arzt-Patienten-Kontakte: „*Patients with severe asthma have as much need of a doctor as they do of modern therapy*“).

- Wenige später berichten Inman et al der englischen Überwachungsbehörde für Arzneimittelsicherheit *Committee on Safety of Drugs* über ihre Beobachtungen eines Zusammenhangs zwischen dem Verkauf an Dosieraerosolen in England/Wales und der Anzahl der Asthma-Todesfälle.[220] Seit 1966 hatte es dann kaum noch einen Direktverkauf von Dosieraerosolen in England gegeben, und in dem zweiten Viertel von 1967 fielen sowohl die Dosieraerosol-Verschreibungen als auch die Mortalitätsraten.
Herxheimer hatte allerdings zuvor darauf hingewiesen, dass eine Analyse mit einem alleinigen Bezug auf β-Sympathomimetika ungenügend sei und insbesondere die Rolle der unzureichenden Einnahme inhalativer Corticosteroide nicht adäquat berücksichtige.[221]

- In einer Kurzübersicht aus dem Jahre 1969 summierte Arndt die möglichen Gefahren der inhalativen adrenergen Asthma-Therapie und berichtete über Kasuistiken tödlicher Ereignisse bei Asthma-Patienten, die in rascher Aufeinanderfolge Injektionen von Adrenalin und Noradrenalin erhalten hatten.[222] Weiterhin wies der Autor auf die Möglichkeit paradoxer Reaktionen nach Inhalation von Bronchospasmolytika vom Typ der Noradrenalin-Derivate hin und gab zu bedenken, dass bei jedem Kranken, dessen Asthma therapieresistent erscheint, an dieses Phänomen gedacht werden sollte. Arndt forderte dazu auf, die - nicht näher definierte - übermäßige eigenmächtige Anwendung der Aerosole durch den Kranken zu verhindern und zitiert einen entsprechenden Hinweis der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft vom 5.Oktober 1968.

- Im Jahre 1976 erschien eine Publikation von Stolley et al,[223] die eine Untersuchung der Assoziation zwischen speziell Isoprenalin-Aerosolen und der Asthma-Mortalität zum Ziel hatte. Die Autoren untersuchten die Verkaufszahlen sympathomimetischer Medikamente bei Asthma im Zeitraum 1962-74. Die Ergebnisse einer multivariaten Regressionsanalyse führten zu der Erkenntnis, dass der Gebrauch an β-Sympathomimetika, insbesondere der stärkeren Präparate, mit einer gesteigerten Asthma-Mortalität in einigen Ländern assoziiert war. Die stärkere Isoproterenol-Formulierung (*Isoprenalin Forte*) alleine erklärte 41% der Variation innerhalb der Asthma-Mortalität des kombinierten Datenmaterials verschiedener Länder. In Ländern, in denen dieses stärkere Präparat nicht benutzt wurde, konnten nach Ansicht der Autoren keine gesteigerten Letalitätszahlen beobachtet werden. In Ländern mit Verkauf der stärkeren Formulierung wurden Mortalitätsanstiege verzeichnet, die nach Kontrolle des Gebrauchs und Verkaufs wieder abnahmen.

5.2.3 Detaillierte Evaluation wichtiger Studien

Zu den Mortalitätsanalysen von Speizer et al

Vor 1948 subsumierte die 5.Revision der ICD (*International Classification of Diseases*) unter Asthma-Todesfälle verschiedene Formen an Bronchitis und Influenza sowie kardiovaskuläre, renale und allergische Erkrankungen. Nach Einführung der 6.Revision (1948-1957) wurde Asthma als spezifischere Kategorie erfaßt, aber es erfolgte immer noch eine Vermischung mit verschiedenen anderen Erkrankungen, bei denen Asthma vermutlich nur eine untergeordnete Rolle spielte (z.B. asthmatische Bronchitis, allergische Bronchitis). Die 1958 durchgeführte 7.Revision betrachtete erstmals Asthma als Krankheitsentität, der diagnostische Begriff war aber noch immer mit dem der allergischen Bronchitis kontaminiert.
Demzufolge konnten nach Aussage von Speizer et al alle bis dahin erstellten Statistiken nur als Trendbeobachtungen interpretiert werden. 1966 waren die Daten für 19 Länder im Zeitraum 1951-1964 von der WHO zusammengefaßt worden und ergaben folgendes Bild:[224]

1. In praktisch jedem Land war ein ausgeprägter Abfall in der einfachen Mortalitätsrate zwischen 1957 und 1959 zu sehen, was vermutlich die Veränderungen in der ICD-Klassifikation widerspiegelte.
2. Mit der Ausnahme Venezuelas konnte praktisch in jedem Land, das Daten zur Verfügung stellte, vor 1958 eine erhöhte Mortalität bei Männern beobachtet werden, nach 1958 erfolgte ein Absinken der Todesrate. Vermutlich spielte der Einschluß der Bronchitis vor 1958 dabei eine Rolle, die bei Männern deutlich häufiger diagnostiziert wurde.
3. 1964 variierte die einfache Mortalitätsrate innerhalb der untersuchten Länder zwischen 1,1 bis 9,7 pro 100.000 Personen, was primär auf unterschiedliche diagnostische Kriterien zurückgeführt wurde.
4. Zwischen 1959 und 1964 wurden in einzelnen Ländern sporadische Episoden erhöhter Mortalitätsraten verzeichnet, allgemein wurde jedoch eine konstante Rate mit leicht abnehmender Tendenz beobachtet.
5. Nur in England und Wales registrierte man eine konstante Mortalitätszunahme.

Unterhalb eines Lebensalters von fünf Jahren kann Asthma leicht mit einer Bronchiolitis oder einer Bronchitis mit gleichzeitiger Bronchialobstruktion verwechselt werden. Oberhalb von 65 Jahren können die eventuell gleichzeitig oder konsekutiv bestehenden Diagnosen Bronchitis und Herzinsuffizienz differentialdiagnostische Abgrenzungsprobleme bereiten.
Demzufolge begrenzten Speizer et al den Altersbereich für Trendanalysen der Asthma-Mortalität in England und Wales auf die Lebensjahre 5-64. In dieser Altersspanne erschien der Mortalitätsanstieg noch ausgeprägter: Die jährliche Letalität stieg dabei von 720 im Jahre 1959 auf 1.401 im Jahre 1966 mit einer Nahezu-Verdoppelung der korrespondierenden Todesrate von 2,0 auf 3,7 pro 100.000 Personen an.

Der *Tabelle 4* ist zu entnehmen, dass ein Anstieg der Mortalität im Beobachtungszeitraum in allen Altersgruppen erfolgte. Der größte Anstieg war in der Gruppe der 10-14jährigen zu beobachten (achtfache Zunahme von 0,3 auf 2,5 pro 100.000 Personen). In der Gruppe 5-34 Jahre verdreifachte sich die Asthma-Mortalität von 0,7 auf 2,2 pro 100.000 Erkrankter.

Tabelle 4. Todesfälle und Mortalitätsraten an Asthma bronchiale pro 100.000 Personen in England und Wales im Zeitraum 1959-1966

	Todesfälle / **Mortalitätsrate**							
Alter (Jahre)	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966
5-9	6 0,18	12 0,37	6 0,18	6 0,18	9 0,27	23 0,67	18 0,51	17 0,47
10-14	12 0,33	13 0,35	24 0,65	29 0,84	41 1,21	53 1,60	66 2,02	80 2,46
15-19	19 0,64	17 0,55	24 0,77	39 1,11	36 0,99	62 1,67	73 1,96	91 2,45
20-24	24 0,85	27 0,94	28 0,97	32 1,09	56 1,87	51 1,66	79 2,49	83 2,52
25-29	32 1,12	28 0,98	39 1,37	38 1,31	45 1,53	69 2,33	90 3,00	79 2,64
30-34	30 0,99	31 1,04	48 1,61	47 1,57	83 2,79	84 2,85	77 2,63	81 2,78
35-64	597 3,32	594 3,29	568 3,13	655 3,60	845 4,64	903 4,96	1072 5,89	970 5,34
5-64	720 1,96	722 1,96	737 1,99	846 2,26	1115 2,97	1245 3,30	1475 3,90	1401 3,69
5-34	123 0,66	128 0,68	169 0,89	191 1,00	270 1,40	342 1,76	403 2,05	431 2,18
Gesamt	1214 2,67	1188 2,60	1269 2,75	1352 2,89	1655 3,52	1800 3,80	2060 4,35	2040 4,24

Eine möglicher Erklärungansatz des Mortalitätsanstiegs in England und Wales war, dass dieser ein Artefakt darstellte, was durch Veränderungen der diagnostischen Kriterien hätte entstanden sein können. Nähere Analysen ergaben jedoch keine diesbezüglichen Hinweise.
Eine weitere Hypothese war die eines realen Anstiegs der Asthma-Inzidenz. Analysen der in Allgemeinpraxen behandelten asthmatischen Personen zeigten für die Altersgruppen 5-14 Jahre eine Abnahme und für die Gruppe 15-44 Jahre keine signifikanten Veränderungen der Konsultationen im Untersuchungszeitraum 1955-1966.
Eine weitere Annahme war – ohne dass dies direkt nachgewiesen werden konnte – der Anstieg der Inzidenz fataler Ereignisse mit konsekutiver Erhöhung der Mortalitätszahlen.

Prinzipiell könnten dafür unter anderem diverse Umweltfaktoren wie z.B. erhöhte Belastung durch den stark angestiegenen Kraftfahrzeug-Verkehr verantwortlich gewesen sein oder Veränderungen in der Behandlung des Asthma bronchiale. Sympathomimetische Aerosole wurden 1960 in England und Wales eingeführt, erlangten 1961 einen stärkeren Verbreiterungsgrad und erfuhren nach Schätzungen in den folgenden fünf Jahren einen vierfachen Anstieg im Verbrauch.

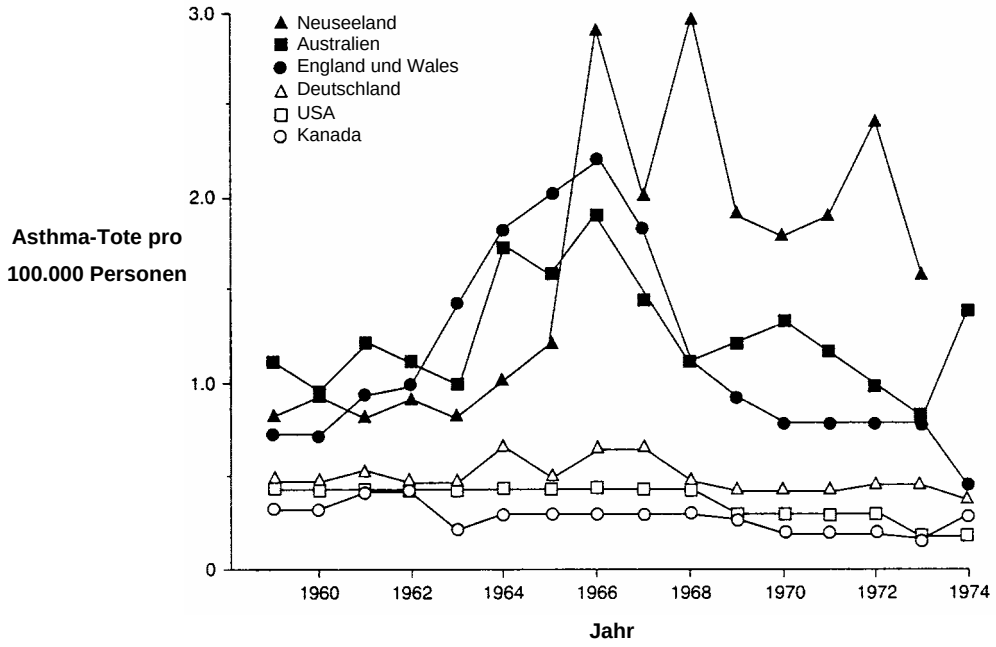
In der weiteren Analyse des Asthma-Todes junger Menschen spezifizierten Speizer et al hinsichtlich der Diagnose Asthma bronchiale folgendes:
Vor 1911 wurden die Todesfälle an Emphysem in der gleichen Gruppe wie Asthma angeführt. Wurde diese separat spezifiziert, lag der Emphysemanteil an der Mortalität nie über 10% in Bezug auf beide Erkrankungen (Altersgruppe 5-34 Jahre). In den darauf folgenden Jahren wurde Emphysem separat kodiert. Seit 1910 erfolgten mehrere Neustrukturierungen des ICD-Klassifikationssystems, die wichtigsten 1940 (neue Methode zur Selektion der zugrunde liegenden Todesursachen) und 1958 (Todesursache Asthma mit der Erwähnung des Begriffes Bronchitis wurde aus der Asthma-Kategorie entfernt).

Der Verlauf der Todesraten zwischen 1867-1961 zeigte in der letzten Hälfte des 19.Jahrhunderts ein Absinken in beiden Geschlechtern, vermutlich aufgrund einer präziseren Terminologie. Dann gab es wieder einen Anstieg bei den Frauen bis 1952, wohingegen bei den Männern die Rate bis 1937 praktisch konstant verlief. Zwischen 1947 und 1961 gab es trotz Umgestaltungen der Asthma-Kategorien keine signifikanten Veränderungen in den Mortalitätsraten. Theoretisch läßt sich hierbei ein potenziell positiver Effekt der Corticosteroid-Einführung ab 1952 in England hypothetisieren.
Vor dem ersten Weltkrieg war die Asthma-Mortalität bei Männern – eventuell als Reflektion der Industrie-Arbeitsbedingungen der zweiten Hälfte des 19.Jahrhunderts - deutlich höher als bei Frauen ausgeprägt, mit anschließender Umkehr des Bildes. Weiterhin erschienen die Todesraten der Jahre 1962-67 als die höchsten der letzten 100 Jahre.

5.2.4 Zusammenfassende kritische Wertung

Die erste publizierte Leitlinie aus dem Jahre 1971 ließ keine Absicherung durch eine den Empfehlungen zugrunde liegende wissenschaftliche Basis erkennen. Hinsichtlich einer regelmäßigen β_2-Agonisten-Einnahme fanden sich unterschiedliche Hinweise, ohne genaue Angabe der zu inhalierenden Dosis. Alle Übersichten warnten vor einer exzessiven Einnahme bzw. dem Warnsymptom einer nachlassenden Wirkung der β-Sympathomimetika, spezifizierten allerdings keine Maximaldosierungen.
Die wesentliche, diesen Empfehlungen zugrunde liegende *evidence* bestand aus ersten pharmakologischen Effektivitäts-Abklärungen, Fallberichten und Mortalitäts-Analysen. Die deskriptiven Beschreibungen ließen einen Anstieg der Asthma-Mortalität insbesondere in England und Wales Mitte der 60er Jahre erkennen. Die Todesraten insbesondere älterer Kinder und jüngerer Erwachsener erreichten ein noch nie dagewesenes Niveau: 2,2 pro 100.000 Einwohner der 5-34jährigen, verglichen mit etwa 1,0 pro 100.000 Einwohner der vorhergehenden Periode. Die Mortalität stieg am deutlichsten in der Altersgruppe der 5 bis 34jährigen an, was nahezu einer Vervierfachung entsprach (*Abbildung 3*).

Abbildung 3. Asthma-Mortalitätsraten der 5-34jährigen verschiedener Länder in den 60er und frühen 70er Jahren



Die Ursache dieser „Epidemie“, die relativ kurzzeitig verlief und auch in Australien sowie Neuseeland beobachtet wurde, führte zu ausgedehnten Debatten in medizinischen Fachzeitschriften.

Der gemeinsame Nenner der von der „Epidemie“ betroffenen Länder schien die Einführung eines Isoprenalin Hochdosis-Dosieraerosols zu sein, das pro Hub fünfmal potenter war als das im Jahr vor dem Anstieg der Asthma-Mortalität verfügbare Aerosol:
Die Untersuchungen von Speizer et al hatten gezeigt, dass in etwa 84% der Todesfälle asthmatischer Personen zwischen 5 und 34 Jahren β-agonistische Dosieraerosole benutzt wurden, was auf einer Analyse von 174 Todesfällen innerhalb einer Sechsmonatsperiode beruhte.[218] Besonders verdächtigt wurde Isoprenalin-Forte (400µg pro Hub statt der gewöhnlichen 80µg), das in etwa 30% der Fälle von Verneblerlösungen in England und Wales frei verkauft wurde. In Kanada und den USA, wo Isoprenalin-Forte nicht lizenziert wurde, trat keine Erhöhung der Asthma-Mortalität auf. Dies traf auch für Holland und Belgien zu, die keine Markteinführung von Isoprenalin-Forte bis 1966 hatten. In Japan verzeichnete man allerdings auch ohne Isoprenalin-Forte einen Anstieg in der Asthma-Letalität. In Australien wurde andererseits keine Relation zwischen den Verkaufszahlen des hochdosierten Isoprenalins und der Asthma-Mortalität in den verschiedenen Provinzen Australiens beobachtet.
Andere postulierte Ursachen für den abrupten Anstieg und konsekutiven Abfall der Mortalität waren zusätzliche Faktoren wie der verstärkte Gebrauch inhalativer und oraler Corticosteroide in England.

Geeignete Fall-Kontrollstudien zur Untersuchung der Fragestellung, ob das hochdosierte Isoprenalin mit einer (insgesamt selten auftretenden) erhöhten Asthma-Mortalität zusammenhing, wurden bis heute nicht publiziert. Die später hypothetisierten Assoziationen sind retrospektiven Charakters und damit mit Vorsicht zu interpretieren. Probleme wurden unter anderem bei den Untersuchungen der Assoziation zwischen Aerosolverkaufszahlen und der Asthma-Mortalität der 60er Jahre offenbar. Insbesondere erfolgten keine Analysen des Zusammenhangs zwischen verschriebenen und konsumierten Dosieraerosolen sowie den individuellen Todesfällen. Diese Untersuchungen konnten demzufolge aus methodologischer Sicht allenfalls Hypothesen über einen vermuteten Zusammenhang zwischen den Verkaufszahlen und Letalitätsraten aufstellen. Ein möglicher systematischer Fehler in diesem Zusammenhang ist der *ecological bias*, welcher eine Verbindung zwischen Regionen aber nicht Individuen etabliert. Demzufolge könnte eine Assoziation für ein ganzes Land bestehen, bei der Betrachtung einzelner Regionen aber wieder verschwinden. Die zeitliche Sequenz bei einzelnen Patienten kann damit nicht untersucht werden.
Damit ist der Anstieg der Mortalität nach Einführung des Isoprenalin Hochdosis-Dosieraerosols in einigen Ländern und der Rückgang der Mortalität nach Warnhinweisen, dass das Medikament eventuell mit den Asthma-Todesfällen in Verbindung steht, allenfalls als ein Indiz für einen assoziativen Zusammenhang zu werten.
Die meisten Ländern mit erhöhten Mortalitätsraten in den 60er Jahren kehrten zu präepidemischen Werten zurück, nachdem extensive Warnungen bezüglich des Asthma-Managements erfolgten und Isoprenalin rezeptpflichtig wurde. Die Ausnahme war Neuseeland, das zwar sinkende Mortalitätsraten verzeichnete, aber das präepidemische Niveau nicht wieder erreichte.

Valide Untersuchungen, etwa durch adäquate Fall-Kontrollstudien, wurden in der Zeitepoche 1949-80 nicht erstellt und ließen demzufolge aufgrund der Lücke systematischer Untersuchungen weiten Raum für Spekulationen. In den Diskussionen über die Ursachen der Mortalitätsraten in einigen Staaten dominierte zwar das Konzept zu hoher β-Sympathomimetikadosen, aber es fanden sich auch Hinweise auf den möglichen Einfluß zu geringer Corticoid-Einnahmen sowie eines generell unzureichenden Asthma-Managements.

Insgesamt ließen die autoritativen Empfehlungen bestimmter Persönlichkeiten in damals wie heute respektablen Zeitschriften und die ersten Leitlinien-Empfehlungen keine Absicherung durch eine entsprechende experimentell gestützte Datenlage erkennen und entsprachen damit subjektiven Meinungsäußerungen.

Fazit: Infolge der in den 60er Jahren vor allem in England und Wales beobachteten Zunahme der Asthma-Todesfälle, konzentrierte sich die wissenschaftliche Diskussion insbesondere auf die Hochdosis-Aerosolform des Isoprenalins als kausalem Agens. Da im Untersuchungszeitraum für den in Absolutzahlen seltenen Effekt der Asthma-Mortalität keine adäquaten Fall-Kontrollstudien publiziert wurden, konnte ein diesbezüglicher assoziativer Zusammenhang allenfalls hypothetisiert werden. Die ersten Leitlinien bzw. veröffentlichten Ansichten von Meinungsbildnern ließen keine wissenschaftliche Basis ihrer Argumentation erkennen. Es wurde – ohne Spezifizierung einer Maximaldosis – vor exzessiven Einnahmen an β-Adrenergika gewarnt und auf das Warnsymptom einer nachlassenden Wirkung hingewiesen. Der Patient mit seinen Compliance-Schwierigkeiten und nicht der Arzt mit seiner unzureichenden Wissensbasis erschien damit als das vordergründige Problem. Andererseits fanden sich in der Literatur erste Überlegungen bezüglich der Problematik einer Kombination überhöhter β-Adrenergika- und zu geringer Corticosteroid-Einnahmen bzw. eines unzureichenden Gesamt-Managements des Asthma bronchiale.

5.3 Erkenntnislage 1981 bis 1992

Die Zeitspanne 1981-92 erbrachte wesentliche Erkenntnisfortschritte in der β_2-agonistischen Therapie des Asthma bronchiale. Neben weiterführenden pathophysiologischen Hypothesen erfolgten Mortalitätsevaluationen, Fall-Kontrollstudien und randomisierte Studien, auf die verschiedene Leitlinien zumindest partiell expliziten Bezug nahmen. Da Asthma-Todesfälle relativ selten beobachtet werden – aber aufgrund der hohen Krankheitsinzidenz große gesundheitspolitische Bedeutung besitzen – rückte die Diskussion um Fall-Kontrollstudien als adäquates Studiendesign seltener unerwünschter Wirkungen in den Vordergrund. Zudem wurden die ersten randomisierten kontrollierten Studien publiziert, die aus methodischen Gründen Surrogatparameter der „Asthma-Kontrolle“ benutzten.

5.3.1 Leitlinien-Empfehlungen

Die insgesamt acht relevanten Leitlinien des Untersuchungszeitraums werden im folgenden zunächst mittels einer Übersicht der wesentlichen Struktur der jeweiligen Leitlinie hinsichtlich der inhalativen β_2-Agonisten-Therapie dargestellt und anschließend einige Spezifika der jeweiligen Consensus-Berichte sowie Reaktionen der Arzneimittelbehörden und Presse erörtert.
Der Zeitabschnitt 1981-1992 ließ zum ersten Mal Leitlinien im eigentlichen Sinne für das Management des Asthma bronchiale erkennen. Damit wurde ein bis dato unveränderter Trend eingeleitet, der versucht, zahlreiche publizierte Erkenntnisse in Bezug auf die adäquate Betreuung einer komplexen chronischen Erkrankung in ein logisches, handlungsweisendes Gesamtkonzept zu überführen. Methodisch wiesen die Leitlinien dieser Epoche noch zahlreiche Mängel auf und führten nach 1992 – in etwa kongruent mit dem Aufkommen der *evidence-based medicine* – zu besseren Konzepten der Informations-Suche, -Synthese und -Evaluation und damit zu valideren Leitlinien.

<u>Leitlinien-Übersicht</u>

Die *Tabelle 5* faßt die hauptsächlichen Leitlinien der Jahre 1981-92 zusammen. Wesentliche Bezugspunkte des Überblicks waren Angaben zur Therapie mit inhalativen β_2-Agonisten in der jeweiligen Leitlinie:

Tabelle 5. Leitlinien-Überblick hinsichtlich der β_2-Agonisten-Therapie der Jahre 1981-92

	LL1[1]	**LL2**[2]	**LL3**[3]	**LL4**[4]	**LL5**[5]	**LL6**[6]	**LL7**[7]	**LL8**[8]
Publikationsjahr	1981	1985	1986	1988	1989	1990	1990	1992
Kernaussagen mit Referenzen verknüpft	nein	nein	nein	nein	nein	nein*	nein	ja
Bedarfsweiser Einsatz von β_2-Agonisten empfohlen	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja
Dosisangaben für regelmäßige Einnahme von β_2-Agonisten (Hübe pro Tag)	-	vgl. Herst.	bis 12	-	-	-	(bis 8**)	-
Maximaldosis an β_2-Agonisten (Hübe pro Tag oder wegen akuter Atemnot)	-	-	bis 24	-	bis 20	-	-	bis 4x pro die
Warnhinweise bzgl. vermehrten Verbrauchs an β_2-Agonisten	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja***	ja
Stellungnahme zu langwirkenden β_2-Agonisten	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Medikamentöse Stufentherapie	nein	nein	nein	ja	nein	ja	ja	ja
Spezifizierter Forschungsbedarf	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja

* Einige - nicht auf die Therapie mit β_2-Agonisten bezogene - Aussagen im Text verweisen auf Referenzen
** 2mg inhalative Steroiddosen und „Standarddosen“ von z.B. 200µg Salbutamol 4x/die (= 8 Hübe)
*** In Bezug auf die Verabreichung von β_2-Agonisten mittels Verneblern

1 Leitlinie 1: Sektion Allergie und Immunologie der Amerikanischen Akademie der Pädiater[225]
2 Leitlinie 2: *Committee on Drugs* der Amerikanischen Allergie- und Immunologie-Akademie[226]
3 Leitlinie 3: *American Thoracic Society*[227]
4 Leitlinie 4: Deutsche Atemwegsliga[228]
5 Leitlinie 5: *Consensus statement*: Internationale Leitlinien des Asthma-Managements bei Kindern[229]
6 Leitlinie 6: Kanadische Leitlinien[230]
7 Leitlinie 7: *British Thoracic Society*[231,232]
8 Leitlinie 8: Consensus-Bericht des *National Heart, Lung and Blood Institute*[233]

Ab dem Jahre 1989 im Untersuchungszeitraum empfahl jede Leitlinie die bedarfsorientierte Anwendung inhalativer β_2-Agonisten, davor alle einen regelmäßigen prophylaktischen Gebrauch. Für den Fall einer kontinuierlichen Applikation erfolgten meist keine Dosisangaben, in zwei Leitlinien fanden sich Angaben zwischen 8-12 Hüben eines β-Adrenergikums pro Tag. In der Hälfte der untersuchten Leitlinien wurde vor einem vermehrten β_2-Agonisten Verbrauch gewarnt, aber nur einmal eine unspezifizierte Maximaldosis eines „viermal täglichen“ Gebrauchs angegeben. Zwei Leitlinien ohne

entsprechende Warnhinweise nannten Maximaldosen von 20-24 Hüben eines β- Sympathomimetikums, z.B. im Falle einer akuten Atemnotsepisode. Die Hälfte der Leitlinien stellte nach dem Asthma-Schweregrad ausgerichtete abgestufte Therapieschemata auf, im Sinne additiver Gaben antiasthmatischer Wirkstoffe (z.B. β_2-Agonisten + topische Corticosteroide + Theophyllin + orale Corticoide) zur Verbesserung der Symptomatik.
Eine Stellungnahme bezüglich der etwa Mitte der 80er Jahre eingeführten langwirkenden β_2-Agonisten erfolgte lediglich in dem Consensus-Bericht des *National Heart, Lung and Blood Institute*.[233] Diese Leitlinie nannte auch als einzige Fragestellungen, die einen Forschungsbedarf darstellten, insbesondere die weitere Abklärung einer bestmöglichen Therapie mit inhalativen β_2-Agonisten. Zudem wurden lediglich hier relevante Kernaussagen mit Referenzen verknüpft – bezüglich der β-Sympathomimetika-Therapie erfolgten Hinweise auf die weiter unten erläuterten randomisierten Studien von Sears[234] und van Schayck.[235]

Spezifika der Leitlinien des Zeitraums 1981-92

Die Leitlinien des Untersuchungszeitraums wiesen einige Spezifika auf, die im folgenden kurz dargestellt werden:

1. Die Sektion Allergie und Immunologie der Amerikanischen Akademie der Pädiater veröffentlichte 1981 eine Erklärung zum Management des Asthmas:[225] Die Patienten und Eltern werden vor einem zu häufigen Gebrauch gewarnt, was als ein spezielles Adoleszentenproblem beschrieben wird. Die Ziele des Langzeit-Managements des (chronischen) Asthma bronchiale beinhalten die Prävention täglicher oder häufig wiederkehrender Symptome und die Vorbeugung akuter Exazerbationen. β-agonistische Substanzen (Metaproterenol, Terbutalin, Salbutamol) werden für ein Asthma verschrieben, das nicht durch Theophyllin und/oder Cromoglykat kontrolliert werden kann. Die inhalativen Formen der Sympathomimetika führen zu einer besseren Bronchodilatation und zu geringeren systemischen Effekten wie Tremor und Irritabilität, jedoch müssen Eltern und Patienten vor einem potenziellen Mißbrauch gewarnt werden. Inhalative β-Agonisten sind speziell beim belastungsinduzierten Asthma bronchiale effektiv.

2. Ein spezielles *Committee on Drugs* der Amerikanischen Allergie- und Immunologie-Akademie setzte sich 1985 aufgrund der auch in den USA zunehmenden Diskussion über die β-Sympathomimetika mit den unerwünschten Wirkungen und Komplikationen einer β_2-Agonisten-Behandlung auseinander:[226] Ein zu starkes Vertrauen auf die schnelle Wirkung dieser Aerosole bei zunehmender Toleranz und bronchialer Inflammation könnte Verzögerungen bei der Inanspruchnahme medizinischer Alternativtherapien bewirken. Die Kommission empfiehlt, β-adrenerge Agonisten nur über Rezept zu vertreiben. Die Dosis und Häufigkeit der Einnahme sollte nicht ohne guten Grund über den Empfehlungen der Hersteller liegen.

3. Die *American Thoracic Society* als medizinische Sektion der *American Lung Association* erstellte im November 1986 Standards für die Diagnose und die Behandlung von Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und Asthma:[227] Erstmals wurde eine differenzierte Definition des Asthma bronchiale vorgestellt. Die Autoren der Standards geben an, dass die dargelegten Informationen auf dem gegenwärtigen Stand des medizinischen Wissens basieren, und – wo Kontroversen existieren – auf akzeptierter medizinischer Praxis. Sympathomimetische Bronchodilatatoren erscheinen danach als der Schlüssel zur Therapie bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen. Da sie die mukoziliäre *Clearance* verbessern und prophylaktisch gegen Bronchospasmen aufgrund verschiedenster Stimuli schützen, können sie selbst dann wertvoll sein, wenn sich nicht eine verbesserte Lungenfunktion nachweisen läßt. Die von den Herstellern empfohlenen Verneblerdosierungen sind den oralen Dosen vergleichbar, und beide liegen erheblich höher als die per Inhalation typischerweise applizierten Mengen. Da die Patienten die Vernebler- und oralen Dosen normalerweise gut tolerieren, kann die Inhalationsmenge der Dosieraerosole von den üblichen 8-12 pro Tag auf 16-24 angehoben werden. Individuelle Patientenpräferenzen und Kosten sind vermutlich die besten Determinanten in der Auswahl der in der *Tabelle 6* angeführten β-Sympathomimetika.

Tabelle 6. Sympathomimetische Substanzen mit typischen Dosierungen, die normalerweise alle 3-6 Stunden eingenommen werden

	Empfohlene Dosierungen pro Behandlung				
Medikament	Subkutan [ml]	Dosieraerosol [mg]	Vernebler [mg]	Oral [mg]	Wirkdauer [h]
Adrenalin (1:1000)	0,1 - 0,5	0,32 – 0,9	2,5 –22	-	1 – 2
Isoprenalin	-	0,16 – 0,39	0,63 – 3,8	-	1 – 2
Isoetarin	-	0,68 – 1,02	1,25 – 5	-	2 – 3
Metaproterenol	-	1,3 – 1,95	10 – 15	5 – 20	3 – 4
Salbutamol	-	0,18 – 0,27	-	1 – 4	4 – 6
Terbutalin	0,25 - 0,5	0,4 – 0,6	-	1,25 – 5	4 – 6
Bitolterol		0,37 – 1,11	-		4 – 6

Zur präventiven und Langzeitbehandlung des Asthma bronchiale wird angemerkt, dass ein effektives Management von Patienten mit Asthma bronchiale versucht, akuten Atemnotsattacken vorzubeugen. Bei Patienten mit leichtem, belastungsabhängigem Asthma sind die meisten Substanzen effektiv, inklusive inhalativer β-Agonisten. Die beste Art dem Belastungsasthma vorzubeugen, ist die Inhalation eines β-Agonisten kurz vor der körperlichen Belastung. Für schwerere Asthma-Formen (belastungsinduziert oder anderweitig beeinträchtigend) kann ein

Theophyllin-Retardpräparat mit inhalativen β-adrenergen Substanzen kombiniert werden, die in regelmäßigen Intervallen alle 4-6 Stunden einzunehmen sind.

4. In den Empfehlungen für ein Stufenschema der medikamentösen Langzeittherapie obstruktiver Atemwegserkrankungen der Deutsche Atemwegsliga von 1988 wird als Therapieziel der obstruktiven Atemwegserkrankungen die Beschwerdefreiheit des Patienten mit Normalisierung der Lungenfunktion benannt.[228] Die β_2-Sympathikomimetika erscheinen auch in der Langzeittherapie als Mittel der ersten Wahl. Als Hauptursache unbefriedigender Behandlungsergebnisse wird eine ausschließlich intermittierende, nur an den subjektiven Symptomen ausgerichtete Behandlung („Bedarfstherapie") statt einer konsequenten Langzeittherapie beschrieben, weil damit die Möglichkeiten der Prophylaxe vernachlässigt werden. In der medikamentösen Stufentherapie des Asthma bronchiale (Langzeitbehandlung) wird als erste Stufe angegeben: β_2-Sympathikomimetika *oder* inhalative Glucocorticoide *oder* Cromoglykat/Ketotifen (hier in erster Linie bei exogen-allergischem Asthma bronchiale).

5. In einem Consensus-Statement über das Asthma-Management bei Kindern wurden im Rahmen eines Gespräches am runden Tisch in England 1989 internationale Leitlinien publiziert:[229] Als Behandlungsziele für alle Altersgruppen werden eine Verringerung der Symptome und die Optimierung des Lebensstiles mit möglichst wenigen alltäglichen Beschränkungen genannt. Die Einschätzung des Asthma-Schweregrades basiert zu einem wesentlichen Teil auf der Reaktion auf die antiasthmatische Behandlung. Eine mangelnde Effektivität der Therapie besteht dann, wenn mehr als 2-3mal wöchentlich β_2-Stimulantien eingenommen werden müssen. Im Prinzip erscheint eine intermittierende Therapie mit β_2-Agonisten als empfehlenswert. Die Langzeitergebnisse einer aggressiveren Asthma-Prophylaxe im Vergleich zum symptomorientierten Ansatz liegen noch nicht vor.

6. In den ersten kanadischen Leitlinien aus dem Jahr 1990 wird als eines von fünf Prinzipien der Asthma-Behandlung die Kontrolle der Atemwegsentzündung genannt, die der Kontrolle der Bronchialobstruktion überlegen ist.[230] Weder eine β_2-agonistische noch eine Theophyllin-Therapie scheint den Schweregrad der Erkrankung (d.h. die Inflammation) zu verbessern. Als Kontrollmarker des Asthmas wird eine nicht mehr als zweimal tägliche β-Agonistentherapie genannt. Weiterhin wird angeführt, dass die tägliche *Peakflow*-Variabilität eng mit der bronchialen Hyperreagibilität, der Häufigkeit der Symptome und der benötigten β_2-Agonistenmenge korreliert. Als erster Schritt einer Stufentherapie werden bedarfsweise eingesetzte inhalative β_2-Agonisten empfohlen.

7. Ebenfalls im Jahr 1990 erschienen die englischen Leitlinien der *British Thoracic Society* über das chronisch persistierende und das schwere akute Asthma bronchiale:[231,232] β_2-Agonisten wie Salbutamol 100-200µg oder Terbutalin 250-

500µg sollen demnach eher bedarfsweise denn regelmäßig eingenommen werden, wobei die inhalative Einnahmeform zu bevorzugen ist. Patienten, die mehr als einmal täglich einen Bronchodilatator einnehmen müssen oder eine nächtliche Atemnotsymptomatik aufweisen, bedürfen einer regelmäßigen antiinflammatorischen Inhalationstherapie (in erster Linie mit Corticosteroiden). Die Applikationsmengen richten sich nach der Kontrolle der Symptome, im Regelfall mit inhalativen Steroiden bis 2mg pro Tag und mit β_2-Agonisten 4x2 Hübe täglich (200µg Salbutamol vier Mal täglich). Es wird darauf hingewiesen, dass der unbeaufsichtigte und nicht ärztlich begleitete Gebrauch von Verneblern potenziell gefährlich ist. Als wichtiger Punkt eines Managementplanes sollten die Patienten dazu geschult werden, die Behandlung eigenständig durchzuführen, um nicht bei jeder Veränderung einen Arzt konsultieren zu müssen.

8. Im Jahre 1992 wurde der ausführliche Consensus-Bericht des amerikanischen *National Heart, Lung and Blood Institute* (eine Institution der *National Institutes of Health – NIH*) veröffentlicht, an dem 18 Ärzte und Wissenschaftler sowie 12 Reviewer aus acht Ländern teilnahmen:[233] Im Zentrum steht die Beschreibung der chronischen Erkrankung Asthma bronchiale nicht als episodischer, bronchospasmatischer Zustand, sondern als eine chronische, persistierende Krankheit mit inflammatorischen Veränderungen. Für ein effektives Asthma-Managementprogramm werden sechs Punkte genannt:
   - Edukation des Patienten zum Erzielen einer Partnerschaft beim Asthma-Management.
   - Ermitteln und Monitoring des Asthma-Schweregrades mittels objektiver Lungenfunktions-Messungen.
   - Vermeiden oder Kontrolle von Asthma-Auslösern.
   - Etablierung eines Behandlungsplanes für die Langzeitbetreuung.
   - Etablierung eines Behandlungsplanes für akute Exazerbationen.
   - Anbieten regelmäßiger Nachuntersuchungen und Betreuung.

   Im vierten Teil des Dokumentes wird der Medikationsplan für die Langzeitbetreuung genauer erläutert. Die antiasthmatische Medikation wird in zwei große Bereiche eingeteilt: Die Pharmakotherapie des Asthma bronchiale umfaßt Medikamente, die eine Bronchialobstruktion vermeiden und unmittelbar in Form von Bronchodilatatoren bekämpfen sowie entzündungshemmende Medikamente. Antiinflammatorische Substanzen können die Entwicklung eine bronchialen Entzündung unterbrechen und besitzen eine eventuell prophylaktische sowie entzündungseindämmende Funktion.
   Kurzwirkende inhalative β_2-Agonisten sind die Medikamente der Wahl für die Behandlung der akuten Asthma-Exazerbationen und die Vorbeugung des Belastungsasthmas. Obwohl die kurzwirksamen β_2-Agonisten häufig regelmäßig eingenommen werden (im Vergleich zu einer bedarfsweise orientierten Therapie), scheint die Behandlung mit spezifischen inhalativen β_2-Agonisten mit einer

Verschlechterung der Kontrolle des Asthma bronchiale assoziiert zu sein. Es wird empfohlen, eine regelmäßige Therapie mit inhalativen β_2-Agonisten auf ein Minimum zu reduzieren. Da ein gut kontrolliertes Asthma nur einen minimalen Einsatz kurzwirkender β_2-Agonisten erfordert, kann ein vermehrter Verbrauch als Anzeichen einer Verschlechterung interpretiert werden.
Eine häufige oder regelmäßige Einnahme kurzwirksamer inhalativer β_2-Agonisten für die Langzeitbehandlung des Asthma kontrolliert nicht adäquat die Asthma-Symptome, die *Peakflow*-Variabilität oder die bronchiale Hyperreagibilität. Es wird als wichtig erachtet, jede Symptomatik, die schwerer als ein leichtes, gelegentlich auftretendes Asthma bronchiale ist, mit einer antiinflammatorischen Medikation und bedarfsweise inhalierten β_2-Agonisten zu behandeln. Ein täglicher Gebrauch oder eine vermehrte Einnahme inhalativer Bronchodilatatoren weist auf eine Verschlechterung der Erkrankung hin, was eine Intensivierung oder einen Neubeginn einer antiinflammatorischen Behandlung erfordert.
Der Stellenwert der langwirkenden β_2-Agonisten Formoterol und Salmeterol ist derzeit nicht sicher etabliert und muß in weiteren Studien geklärt werden. Insbesondere die Frage, ob eher langwirkende Bronchodilatatoren eingesetzt oder die Dosis der inhalativen Corticoide erhöht werden soll, bedarf klinischer Untersuchungen.
In einem schrittweisen Plan der Pharmakotherapie des Asthma bronchiale wird der Punkt „Kontrolle des Asthmas“ wie folgt definiert:

- Minimale (idealerweise keine) chronischen Symptome, inklusive nächtlicher Atemnot.
- Minimal auftretende (nicht regelmäßige) Exazerbationen.
- Minimale Erfordernis bedarfsweise eingesetzter inhalativer β_2-Agonisten (idealerweise keine).
- Keine Begrenzungen von Aktivitäten, inklusive sportlicher Betätigungen.
- Tageszeitliche Schwankungen des *Peakflow* von weniger als 20%.
- (Nahezu) normale *Peakflow*-Werte.
- Minimale oder keine unerwünschten Arzneimitteleffekte.

Weiterhin wird das *outcome* der bestmöglichen Resultate erläutert:

- Minimierung der Symptomatik.
- Minimierung der bedarfsweise inhalierten β_2-Agonisten.
- Minimierung der Einschränkung körperlicher Aktivitäten.
- Minimierung der täglichen *Peakflow*-Schwankungen.
- Bestmöglicher *Peakflow*.
- Minimierung unerwünschter Arzneimitteleffekte.

In der ersten Pharmakotherapie-Stufe erscheinen kurzwirkende inhalative β_2-Agonisten, die nicht häufiger als drei Mal pro Woche eingenommen werden sollten, sowie der Einsatz derselben oder von Cromoglykat vor sportlichen Betätigungen oder Expositionen gegenüber Antigenen.

In der zweiten Stufe werden primär kontinuierlich inhalierte Corticosteroide mit β_2-Agonisten kombiniert, die nicht häufiger als 3-4mal täglich eingenommen werden sollten. Dieses Administrationsschema zum Durchbrechen akuter Atemnotsattacken mit β-Sympathomimetika wird auch für die nächsten zwei Stufen empfohlen.
Die erste Stufe entspricht einem leichten Asthma, die zweite Stufe einem mäßig ausgeprägten Asthma und die letzte, dritte Stufe einem schweren Asthma. Wenn ein inhalativer β_2-Agonist in der ersten Stufe mehr als drei Mal pro Woche benötigt wird, sollte der Patient auf die nächste wechseln.

Als Forschungsbedarf wird unter anderem deklariert:

- Obgleich die Entzündung ein wichtiger Bestandteil des Asthmas ist, sind direkte Messungen der Inflammation schwierig. Die Verbindung zwischen *Peakflow*-Messung und Entzündung sowie zwischen Inflammation und Überempfindlichkeit bedarf einer besseren Definition und Erfassung.
- Weitere Studien in Bezug auf die bedarfsweise versus regelmäßige β_2-Agonistentherapie müssen erfolgen.
- Die unerwünschten Effekte einer Langzeitbehandlung mit antiasthmatischen Medikamenten müssen evaluiert werden.

Reaktionen der Arzneimittelbehörden, Pharmakovigilanz-Institutionen und Medien

Im „politischen Umfeld“ der allgemeinen und insbesondere der medialen Öffentlichkeit wie auch bei den zuständigen Arzneimittelbehörden und anderen Pharmakovigilanz-Institutionen wurde die Asthma-Therapie mit inhalativen β_2-Agonisten intensiv diskutiert:

Das deutsche Bundesgesundheitsamt reagiert 1989 auf die Veröffentlichung der ersten neuseeländischen Fall-Kontrollstudie mit einer Schnellinformation und der folgenden Aufforderung:[236] „Das Bundesgesundheitsamt bittet Patienten und verordnende Ärzte, β-Sympathomimetika sorgfältig zu dosieren und insbesondere Überdosierungen zu vermeiden. Möglichen Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, die in der Asthma-Behandlung Bedeutung haben, muß hinreichend Rechnung getragen werden. Dazu gehören z.B. direkte und indirekte Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System und Beeinflussungen der Elektrolytkonzentrationen und der Elektrolytverteilung, insbesondere des Kaliums.“

Das Pharmakovigilanz-Bulletin *Drug and Therapeutic Bulletin* berichtet 1990 über die heftig geführte Fenoterol-Debatte.[237] Boehringer Ingelheim, der Hersteller von Fenoterol, hatte ein Expertengremium mit der kritischen Evaluation der Fall-Kontrollstudien beauftragt und ein Teil des Komitees behauptete, dass der Mortalitätsanstieg unter Fenoterol nach statistischer Adjustierung für den Asthma-Schweregrad nicht mehr signifikant sein – dem widersprach ein anderer Teil der Expertengruppe.
Drug and Therapeutic Bulletin informiert darüber, dass die Regierungen Australiens und Neuseelands Fenoterol von der Liste der erstattungsfähigen Medikamente genommen bzw.

die Ärzte gewarnt haben, den Gebrauch von Fenoterol bei Patienten mit schwerem Asthma zu überdenken. Laut dem Bulletin bestehen zwar Zweifel über die kausalen Beziehungen zwischen dem Fenoterol-Gebrauch und der Asthma-Mortalität, es erscheine jedoch als klug, Fenoterol zu vermeiden, da andere, gleich effektive und selektive β_2-Agonisten im Handel zur Verfügung stehen.

In einer Veröffentlichung desselben Jahres erklärt Boehringer Ingelheim zur STERN-Meldung „Krankmacher" in der Rubrik „Kurz vor Schluß" vom 13.12.1990, die sich wiederum auf einen Artikel im *New Scientist* vom 22.11.1990 bezog und eine Studie von Wong et al[238] zitierte (höhere Nebenwirkungsraten von Fenoterol im Vergleich zu Salbutamol und Terbutalin bei relativ hohen inhalativen Dosen):

- „Da bei der Mehrzahl der Patienten die maximal erreichbare bronchialerweiternde Wirkung bereits nach wenigen Hüben Berotec Dosier-Aerosol erreicht wird, bewirken weitere Dosissteigerungen keinen besseren Behandlungserfolg."
- „Im übrigen hat das Bundesgesundheitsamt für die gesamte Substanzklasse der Beta-Adrenergika in jüngster Zeit die Präparate-Aussagen einer Überprüfung unterzogen und ebenso wie die verantwortlichen Hersteller vor einer Anwendung überhöhter Dosierungen gewarnt."
- „Der therapeutische Stellenwert von Berotec bleibt unverändert."

Im *Arznei-Telegramm* 1991 wird darauf verwiesen, dass die Behandlung des Asthma bronchiale mit Fenoterol nach den Empfehlungen des britischen *Committee on Safety of Medicines* mit dreimal täglich 1-2 Hüben der niedrig dosierten Zubereitung (100µg) begonnen werden (maximal 4x2 Hübe pro Tag) soll.[239] Abweichend von den britischen Einschränkungen – so das Arznei-Telegramm - läßt Boehringer Ingelheim hierzulande höhere Tagesdosen zu: „Eine Tagesdosis von 12 Aerosolstößen (*200µg – die Redaktion*) bringt im Allgemeinen keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen."

Im Deutschen Ärzteblatt erfolgte von dem Pneumologen Wettengel 1991 eine Bewertung der Therapie mit β_2-Adrenergika.[240] Wettengel summiert, dass in der Fachliteratur über Nebenwirkungen und mögliche Risiken einer Behandlung mit β_2-Adrenergika berichtet wurde. Die Laienpresse habe dieses Thema aufgegriffen und durch eine einseitige Berichterstattung bei Patienten und Ärzten teilweise eine Verunsicherung hervorgerufen. Wettengel verweist auf die Gebrauchsinformationen, die folgenden Passus enthalten: „Eine erhebliche Überschreitung, insbesondere der vorgegebenen Einzeldosis beim akuten Anfall, aber auch der Tagesdosis, kann gefährlich sein."
Bei regelmäßigen Atembeschwerden empfiehlt sich nach Wettengel eine symptomenorientierte Gabe von β_2-Adrenergika, zusammen mit antiinflammatorisch wirkenden Substanzen. Bei schwergradigem, instabilen Asthma bronchiale ergibt sich bei einer symptomorientierten Anwendung für die kurzwirkenden β_2-Agonisten ein etwa vierstündiges Dosierungsintervall. Durch Anpassung der Dosis der gewählten antiinflammatorischen Komedikation kann erreicht werden, dass die vom Hersteller angegebene Tageshöchstdosis für β_2-Adrenergika nicht wesentlich überschritten wird.

1991/2 setzte das englische *Committee on Safety of Medicines* eine Arbeitsgruppe zusammen, die sich mit der Sicherheit der β_2-Agonisten auseinandersetzen sollte.[241] Die Asthma-Mortalität der Altersgruppe unter 65 Jahre lag – so die Arbeitsgruppe – in England seit 1980 konstant bei jährlich 2/100.000. Während dieser Zeit verdreifachten sich die Verschreibungen der inhalativen β_2-Agonisten. Es sollten dennoch Veränderungen in den Medikamenten-Informationen hinsichtlich Indikationen, Dosierungen und Kontraindikationen vorgenommen werden. Behauptungen, dass β-Agonisten die immunologischen Prozesse modifizieren, sollten bis zur Vorlage klinisch relevanter Nachweise nicht erfolgen.

Weiterhin wurden die Befürchtungen, dass Fenoterol oder die β_2-Agonisten als Klasse die Mortalität bei Asthma bronchiale erhöhen, bei einem Expertentreffen der *FDA* diskutiert. Das Treffen konzentrierte sich auf drei Studien. Dr. Palmer von der Firma Glaxo merkte an, dass in der Studie von Sears et al aufgrund des Crossover-Designs *carryover* Effekte nicht ausgeschlossen werden könnten. Dr. Pearce und Dr. Spitzer votierten für einen Klasseneffekt der β_2-Agonisten. Die Diskussion führte bei den meisten Mitgliedern zu der Ansicht, dass die chronische Inhalation der β_2-Agonisten mit einer gesteigerten Mortalität und Morbidität assoziiert ist, jedoch müßten weitere Studien diese Verdachtsmomente einer kausalen Beziehung erhärten.

5.3.2 Studien*evidence*

Die im Zeitraum 1981-92 erhobene wesentliche wissenschaftliche *evidence* wird im folgenden nach dem Typus der jeweiligen Untersuchung (Mortalitätsevaluationen, Fall-Kontrollstudien, randomisierte Studien, Editorials und Übersichten, weiterführende pathophysiologische Hypothesen) eingehender dargestellt. Innerhalb des Studiendesigns erfolgt eine chronologische Beschreibung nach Publikation der entsprechenden Untersuchung.

Mortalitätsuntersuchungen

- Die *British Thoracic Association* publizierte im *British Medical Journal* 1982 die weit beachteteten Ergebnisse einer Untersuchung der Umstände der Asthma-Todesfälle von 15-64jährigen Personen einer bestimmten Region in England.[184] Zwei Jahre später erfolgte die Veröffentlichung einer ausführlicheren Version.[242] Die Allgemeinärzte und Angehörigen wurden interviewt bzw. per Fragebogen kontaktiert, um Informationen bezüglich der Verstorbenen, deren Asthma und Todesumstände einzuholen. Ein Gremium aus drei Ärzten und einem Pathologen identifizierte 90 Patienten als Asthma-Todesfälle und evaluierte deren Management im letzten Lebensjahr und Monat sowie den eigentlich tödlichen Asthma-Anfall. Die Patienten hatten ein chronisches aber instabiles Asthma gehabt und meistens schwere Atemnotsepisoden vor dem tödlichen Ereignis erlitten. Corticosteroide und Bronchodilatatoren wurden generell zu wenig oder in zu geringer Dosis verschrieben. Inhalative Corticoide und Cromoglykat waren oft nicht eingesetzt worden. In weniger als der Hälfte der Fälle konnte die Patientenkooperation mit dem Asthma-Management als befriedigend bezeichnet werden. Bei 71/90 Patienten dauerte der finale Anfall weniger als 24 Stunden, und 55/70 (79%) der zu Hause Verstorbenen hatten keinerlei medizinische Hilfe in ihrem finalen Anfall erhalten. Das Unvermögen bei Arzt (69%), Patient (77%) und Angehörigen, den Schweregrad des Asthmas zu erkennen, führte häufig zu Verzögerungen bei der Einleitung einer angemessenen Therapie. Die Interaktion mehrerer dieser unerwünschten Faktoren trug vermutlich zum Tode der Untersuchten bei.
  Das Gremium hypothetisierte, dass lediglich in 11% der Fälle der tödliche Ausgang unvermeidbar war. Innerhalb der Limitierungen einer retrospektiven Untersuchung wurde das Routine-Management des Asthmas als häufig unzureichend erachtet, da Patienten mit bekannten schweren Attacken oft nicht adäquat überwacht und bezüglich des Managements und der Behandlung ihres Asthma anscheinend nicht ausreichend aufgeklärt waren.
  Die Autoren zogen aus dieser retrospektiven Befragung den Schluß, dass eine engere Überwachung inklusive einer Patientenedukation, eine frühere und intensivere Therapie sowie die vorab organisierte Sofortaufnahme für Asthma-Notfälle wünschenswert seien.

- Eine Arbeitsgruppe zur Untersuchung der vermehrten Mortalität von Asthmatikern in Neuseeland publizierte 1985 eine zweijährige Fallserien-Studie aller Todesfälle von Personen unter 70 Jahren, bei denen Asthma als Todesursache in den Todesbescheinigungen oder in einem Obduktionsbericht auftauchte.[243]
Im Gegensatz zur sinkenden Asthma-Letalitätsrate in England und Australien wiesen die Statistiken in Neuseeland, trotz leichtem Abfall nach den Spitzenwerten der Jahre 1966-68, ein hohes Niveau auf. Ein erneuter Anstieg insbesondere bei jüngeren Menschen wurde um 1977 beobachtet.[244] Dieser detaillierte Bericht über 22 Todesfälle in Auckland konnte keine definitive Ursache eruieren. Die meisten der betroffenen Asthmatiker hatten eine Kombination aus Theophyllin und inhalativen β_2-Agonisten eingenommen. Bei vielen Betroffenen war eine ausgeprägte Zeitverzögerung zwischen dem Verlust der β-Sympathomimetika-Effektivität und dem Aufsuchen ärztlicher Hilfe beobachtet worden.
Andere Hypothesen konzentrierten sich auf eine Assoziation mit der Applikation hoher β-Sympathomimetika-Dosen via Heim-Verneblergeräte.[245] Bei der retrospektiven Fallserien-Untersuchung wurden Informationen über die Patienten, deren Todesumstände und Asthma-Management von den Angehörigen, behandelnden Ärzten sowie Krankenhäusern eingeholt. Insgesamt 271 von 342 Todesfällen deklarierte ein Expertengremium als durch Asthma bronchiale verursacht. In der Altersgruppe der 5-34jährigen verstarben mehr Frauen (61%) als Männer. Die in einem Zeitraum von zwei Jahren ermittelte Asthma-Mortalität betrug insgesamt 5,1 pro 100.000 Personen, wobei ethnische Unterschiede deutlich wurden (Maoris 18,9, Pazifische-Inselbewohner 9,4 und Europäer 3,4). Nach Standardisierung für ethnische Gruppen und Alter verblieb eine dreifache Variation der Mortalitätsraten zwischen verschiedenen Gesundheitsdistrikten, was regionale Differenzen in der Prävalenz, der Behandlung und dem Schweregrad des Asthma bronchiale vermuten ließ. Die große Mehrheit der Patienten (74%) verstarb zu Hause oder bei Bekannten/Freuden und nur etwa 15% in Krankenhäusern. Saisonale Effekte wurden nicht beobachtet, die prozentual häufigsten fatalen Ereignisse wurden sonntags sowie zwischen 20 Uhr abends und 8 Uhr morgens verzeichnet.
Es war den Untersuchern nicht möglich, eine einzelne Ursache für diese Todesfälle zu ermitteln. Ein Viertel aller fatalen Ereignisse trat bei Patienten ein, die vorher bereits eine lebensbedrohliche Attacke überlebt hatten; die Hälfte der Patienten war vor ihrem Tode wenigstens einmal in einer Klinik behandelt worden. Ein exzessiver Gebrauch bronchodilatatorischer Sympathomimetika wurde nicht mit den Todesfällen in Verbindung gebracht, aber die Untersucher mutmaßten, dass eine zu lange Benutzung von Heim-Verneblergeräten bei einigen Patienten zu einer verzögerten Inanspruchnahme anderer Therapiearten geführt haben könnte.

- Andere Autoren standen der Untersuchung von Mortalitätsraten bei Asthma bronchiale generell kritisch gegenüber und verwiesen in einer 1986 erschienenen

Arbeit auf ein Mindestmaß an Faktoren, das bei derartigen Studien berücksichtigt werden sollte:[246]

- Zuverlässigkeit von Todesbescheinigungen und Kodierungen.
- Differenzierung in vermeidbare und nicht-vermeidbare Todesfälle.
- Variationen in der Asthma-Prävalenz.
- Variationen im Asthma-Schweregrad.
- Variationen in den Gesundheitssystemen und der Patientenedukation.
- Unterschiedliche Behandlungsarten des Asthma.

Präzise Daten über die Prävalenz des Asthma sind nach Ansicht der Autoren schwer zu erhalten und beziehen sich meist auf Kinder. Es wird der Schluß gezogen, dass nur sehr wenig über die Gründe der Variation der Asthma-Mortalität zwischen den verschiedenen Ländern und Regionen der Erde bekannt ist.

- Jackson et al erstellten 1988 einen Mortalitätsvergleich von 14 Ländern mit entsprechenden statistischen Angaben für den Zeitraum 1970 bis 1984:[71]
Die Mortalitätsdaten von 1970-84, der hinsichtlich der Diagnose Asthma bronchiale stabilen 5-34jährigen Altersgruppe, wurden von den publizierten Gesundheits-statistiken der folgenden 14 Länder eingeholt: Australien, Deutschland, England und Wales, Finnland, Frankreich, Israel, Japan, Kanada, Niederlande, Neuseeland, Schweden, Schweiz, Singapur und USA.

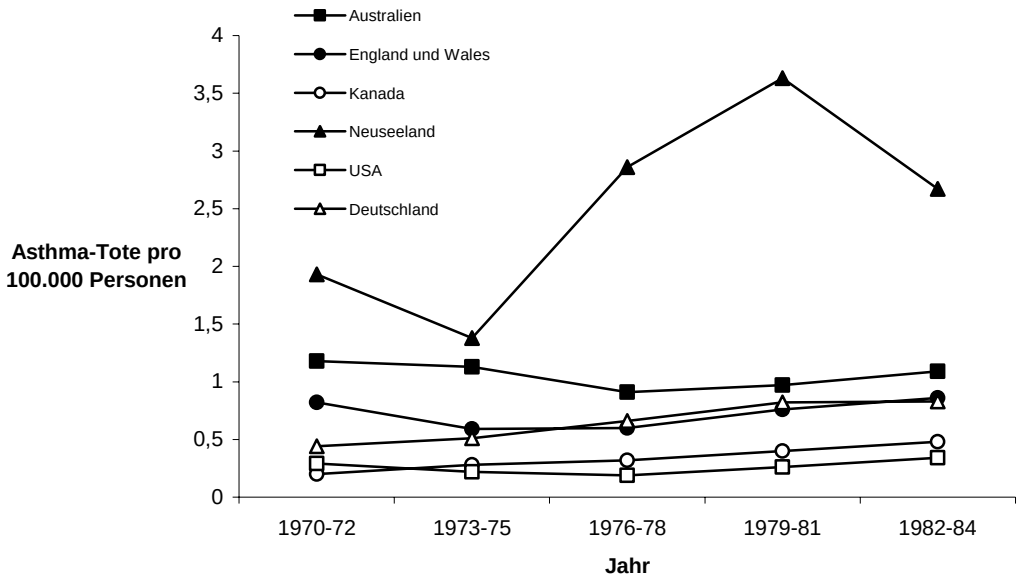
Die *Tabelle 7* vermittelt die durchschnittliche Asthma-Mortalität in den 14 unter-suchten Länder im Zeitraum 1970-84:

Tabelle 7. Asthma-Mortalität in Dreijahresperioden des Zeitraums 1970-84 (Mortalitätsrate pro 100.000 Einwohner im Alter von 5-34 Jahren)

Land (Schwankungsbereich in Absolutzahlen *1970-84*)	**1970-72**	**1973-75**	**1976-78**	**1979-81**	**1982-84**
Neuseeland (21-68)	1,93	1,38	2,86	3,63	2,67
Singapur (6-24)	1,27	0,60	0,78	0,62	0,91
Australien (54-106)	1,18	1,13	0,91	0,97	1,09
Japan (180-532)	0,84	0,49	0,40	0,36	0,42
England/Wales (113-199)	0,82	0,59	0,60	0,76	0,86
Westdeutschland (108-227)	0,44	0,51	0,66	0,82	0,83
Israel (0-8)	0,35	0,41	0,15	0,15	0,38
Finnland (1-11)	0,32	0,26	0,24	0,13	0,16
Schweden (8-25)	0,32	0,32	0,37	0,66	0,46
Schweiz (5-13)	0,30	0,26	0,37	0,25	0,23
USA (183-408)	0,29	0,22	0,19	0,26	0,34
Niederlande (6-25)	0,21	0,24	0,18	0,25	0,30
Kanada (21-62)	0,20	0,28	0,32	0,40	0,48
Frankreich (33-91)	0,20	0,20	0,25	0,25	0,29

Die *Abbildung 4* zeigt (zum besseren Vergleich mit der *Abbildung 3* der Jahre 1958-74, Seite *103*) einen Auszug obiger Tabelle, insbesondere derjenigen Länder mit der höchsten Rate an Asthma-Todesfällen:

Abbildung 4. Asthma-Mortalitätsraten der 5-34jährigen verschiedener Länder im Zeitraum 1970-84



Da kein reziproker Trend in den Mortalitätsdaten von Neuseeland verzeichnet wurde, erschien den Autoren der Anstieg in den späten 70er Jahren als real. Die zentrale Frage war jedoch die der Validität der Mortalitätsdaten. Die Autoren forderten für die Zukunft einheitliche internationale Protokolle zur Untersuchung der Genauigkeit von Todesbescheinigungen hinsichtlich falsch positiver und negativer Kodierungen.

Fall-Kontrollstudien

Anfang der 80er Jahre wurde es immer deutlicher, dass bezüglich des Problemfelds „Assoziation zwischen β_2-Agonisten und erhöhter Asthma-Mortalität“, die Frage nach einer in absoluten Zahlen gemessenen seltenen unerwünschten Wirkung durch adäquate Fall-Kontrollstudien weiter untersucht werden mußte.

- Eine genauere Analyse der medikamentösen Therapie des *New Zealand Asthma Mortality Survey* in der Gruppe der Patienten mit Heim-Verneblern wies darauf hin, dass etwa 50% der Patienten mit einer tödlichen Asthma-Verlaufsform Fenoterol in vernebelter Form inhaliert hatten, wohingegen der gesamte Fenoterolanteil bei lediglich 25% aller Verneblerlösungen in Neuseeland lag.[247] Auch in diesem Fall erschien eine *case-control* Studie als plausibler Ansatz, den fraglichen Zusammenhang zwischen inhalativen Fenoterol-Applikationen und der Asthma-Mortalität näher zu untersuchen.

- Die erste populationsbezogene Fall-Kontrollstudie zur Etablierung von Risikofaktoren beim Asthma bronchiale in der Region von Auckland, Neuseeland wurde 1986 publiziert:[248]
  Die Fälle stellten Personen unter 60 Jahren mit der etablierten Diagnose eines Asthma bronchiale dar, die im Zeitraum 1981-82 an den Folgen ihrer Erkrankung verstarben (44 Patienten erfüllten die Einschlußkriterien).
  Zwei verschiedene Kontrollgruppen wurden etabliert: Die erste Kontrollgruppe umfaßte wegen Asthma hospitalisierte Patienten und wurde hinsichtlich Alter (Fünfjahresintervall), Geschlecht, ethnischer Gruppe und Datum der Krankenhaus-aufnahme gematcht. Die zweite Gruppe enthielt Patienten aus der Gemeinde, aus einer Umfrage der Allgemeinärzte resultierend, welche Patienten mit Asthma bronchiale als Diagnose nennen sollten. Diese Gruppe wurde für Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit gematcht. Sämtliche Informationen betreff der Fälle und Kontrollen wurden durch Studien-Krankenschwestern erhoben.
  Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels univariater Analysen sowie einer bedingten multivariaten logistischen Regression.
  Die verschiedenen Informationen bezüglich der Patienten wie z.B. die Krankenhaus-aufzeichnungen und der Medikamentengebrauch waren in den drei Untersuchungs-gruppen unterschiedlich sowie unvollständig. Bei dem Vergleich der Fälle mit den

Krankenhauskontrollen wurden statistisch signifikante Risikounterschiede lediglich für die Parameter „eine oder mehrere lebensbedrohliche Asthma-Attacken“ sowie „psychosoziale Probleme“ nachgewiesen.
Eine Komponente der medizinischen Versorgung – das Versäumnis der Allgemeinärzte, die Lungenfunktion im vergangenen Jahr zu messen – war mit einem etwa dreifach erhöhten Todesrisiko beim Vergleich der Fälle mit den Gemeindekontrollen assoziiert. Die multivariate Analyse wies nach, dass dieser Faktor unabhängig von dem Asthma-Schweregrad war. Weiterhin war in dieser Vergleichsgruppe der Gebrauch von drei und mehr antiasthmatischen Medikamenten ebenfalls mit einem etwa dreifach erhöhten Todesrisiko verbunden.
Die Autoren identifizierten weiterhin die Parameter „Krankenhausaufnahme oder Notfallbehandlung in jüngerer Zeit“ sowie „vorherige lebensbedrohliche Atemnotsepisode“ als Risikofaktoren für Asthma-Todesfälle.
Da ernsthafte Zweifel an der Validität der Informationen bestehen und die Studie insgesamt nur eine kleine Teilnehmerzahl hatte, sollten die Ergebnisse dieser Fall-Kontrollstudie mit Vorsicht interpretiert und besser als hypothesengenerierend verstanden werden.
Die Daten der Studie von Rea et al wurden später zu Validierungszwecken reanalysiert. Die Effektabschätzer waren danach instabil, da sich in der 5-45jährigen Gruppe lediglich 32 Fälle und 27 Kontrollen befanden. Das gesamte *odds ratio* für die Fenoterol-Gruppe lag statistisch insignifikant bei 1,61 (95% CI 0,57-4,54). Der Effekt erschien bei schwerer erkrankten Asthmatikern stärker ausgeprägt (*odds ratio* 2,89 (95% CI 0,69-12,2) – keine statistisch signifikanten Differenzen).
Interessanterweise wurde diese Studie kaum in der Literatur diskutiert, vielleicht weil keine Negativassoziation mit einer Pharmakotherapie dabei ersichtlich wurde.

Eine Arbeitsgruppe aus Wellington, Neuseeland führte daraufhin zwei weit beachtete Fall-Kontrollstudien durch.[(4)] Die erste Untersuchung fokussierte auf den Zeitraum 1981-83, die zweite auf die Jahre 1977-81:

- Die erste Fall-Kontrollstudie der Wellingtoner Arbeitsgruppe aus Neuseeland überprüfte die Hypothese eines Anstiegs des Asthma-Letalitätsrisikos unter inhalativer Fenoterol-Einnahme und wurde 1989 publiziert:[249] Die Fallgruppe bestand aus 117 Patienten im Alter von 5-45 Jahren, die zwischen August 1981 und Juli 1983 an den Folgen ihres Asthma bronchiale verstorben waren. Die Fälle wurden von dem *National Asthma Mortality Survey* ermittelt, der alle Asthma-Todesfälle in Neuseeland zwischen August 1981 und Juli 1983 untersuchte hatte. Von den insgesamt 275 Todesfällen identifizierte diese Fallzählung 125 Patienten im Alter von 5-45 Jahren, die die Basis für die Fall-Kontrollstudie bildeten.
  Für jede Fall wurden vier Kontrollen aus den Krankenhausaufzeichnungen gewählt, die mit der primären Diagnose Asthma bronchiale im Zeitraum der Todesfälle

[(4)] Eine eingehendere Darstellung der beiden ersten Fall-Kontrollstudien der Wellingtoner Arbeitsgruppe aus Neuseeland findet sich unter 5.3.3 (*Detaillierte Evaluation wichtiger Studien*).

entlassen wurden. Die Kontrollen wurden in Fünfjahresintervallen und nach den ethnischen Gruppen Maoris, Pazifische Inselbewohner und ‚andere' gematcht. Es wurde versucht, die Kontrollen geographisch für diejenigen Krankenhäuser zu erstellen, die die Fälle selbst aufgesucht hätten, was bei 25 Fällen nicht gelang. Für die Fälle wurden Informationen über die verschriebenen Medikamente zur Selbstverabreichung aus einer Fragebogenaktion an die Allgemeinärzte extrahiert, die in dem früheren *National Asthma Mortality Survey* verschickt worden waren. Bezugspunkt war die letzte Asthma-Attacke (d.h. regulär verschriebene Medikamente inklusive neu verschriebener Medikation in der finalen Episode). Aktuelle, im Moment des tödlichen Asthma-Anfalls eingenommene Medikamente, konnten nicht erfaßt werden. In den meisten Fällen bezogen sich die Informationen auf die letzten drei Monate vor dem Tode des Patienten. Für die Kontrollen konnten keine diesbezüglichen Informationen retrospektiv von den Allgemeinärzten erhoben werden. Statt dessen wurden die Medikamentendaten aus den Krankenhausaufzeichnungen ermittelt.

Die statistische Analyse erfolgte mittels der Mantel-Haenszel Technik zur Kalkulation des *odds ratios* und dessen Konfidenzintervall. Zur Berechnung adjustierter *odds ratios* für Alter, Geschlecht und ethnische Gruppe wurde eine logistische Regression durchgeführt. Nach Angaben der Autoren veränderte diese Technik die errechneten Werte nicht, so dass in der Publikation nur die unadjustierten *odds ratios* berichtet werden.

Das *odds ratio* der Asthma-Letalität unter Fenoterol betrug 1,55 (95% CI 1,04-2,33; p=0,03). Die Möglichkeit eines Confoundereinflusses oder der Effektmodifikation aufgrund der Krankheitsschwere wurde mittels Subgruppenanalyse untersucht. Die Subgruppen definierten sich nach Markern des Asthma-Schweregrades:

Bei Fenoterol-Patienten mit drei oder mehr Kategorien antiasthmatischer Medikamente betrug das *odds ratio* 2,21 (95% CI 1,26-3,88; p=0,01). Bei Patienten, die Fenoterol inhalierten und Hospitalisationen innerhalb der letzten 12 Monate hatten, lag das *odds ratio* bei 2,16 (95% CI 1,14-4,11; p=0,02). Patienten, die orale Corticosteroide zur Todeszeit oder der Krankenhausaufnahme eingenommen hatten, wiesen ein *odds ratio* von 6,45 (95% CI 2,72-15,3; p<0,01) auf. In der Gruppe der Patienten mit dem höchsten Asthma-Schweregrad (Hospitalisation in den letzten 12 Monaten und orale Corticoid-Einnahme) wurde ein *odds ratio* von 13,29 (95% CI 3,45-51,2; p<0,01) verzeichnet. Nach Adjustierung für den Schweregrad erschien keine andere Asthma-Pharmakotherapie mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert.

Wie oben angeführt war ein Anstieg des Risikos mit – nach Definition der Autoren – steigendem Asthma-Schweregrad gegeben. Eine Fokussierung auf Individuen, die exakt nur einen bestimmten Typus eines β_2-Agonisten erhalten hatten (einige der Patienten benutzten mehrere verschiedene β-Adrenergika), veränderte die Befunde nicht. Bei Individuen unter 20 Jahren wurde ein erhöhtes *odds ratio* im Vergleich zur Restgruppe gefunden (2,08 versus 1,34).

Die Autoren diskutierten ausführlich das Problem eines Confounding aufgrund des Schweregrades der Erkrankung. Die Subgruppenanalysen zeigten jedoch ansteigende *odds ratios,* was im Fall der Einwirkung eines Confounders eher in die Richtung eines Null-Unterschiedes hätte gehen müssen, d.h. tendenziell wären *odds ratios* um den Wert Eins zu erwarten gewesen. Zusammen mit anderer epidemiologischer und experimenteller *evidence* erschienen den Autoren die Befunde mit der Hypothese konsistent, dass die nicht-überwachte inhalative Fenoterol-Selbsteinnahme das Risiko steigert, an schwerem Asthma bronchiale zu versterben.

- Nach heftiger Diskussionen in verschiedenen Beiträgen medizinischer Fachzeitschriften und dem Eingeständnis einiger methodischer Mängel in der ersten Veröffentlichung (siehe unter 5.3.3 *Detaillierte Evaluation wichtiger Studien*) führte die Wellingtoner Arbeitsgruppe aus Neuseeland eine zweite Fall-Kontrollstudie durch, die sie 1990 veröffentlichte:[250]

Aus den neuseeländischen, nationalen Mortalitätsregistern wurden zwischen 1977-81 eingetretene Asthma-Todesfälle ermittelt und festgestellt, welche dieser Patienten in einem zentralen Hospital in den zwölf Monaten vor dem tödlichen Ereignis wegen Asthma behandelt worden waren. Die Studie beschränkte sich auf eine Patienten-Subgruppe, die in dem Versorgungsareal großer Krankenhäuser lag und 20% aller Asthma-Todesfälle in dem Untersuchungszeitraum ausmachte. Die Studie bezog sich wie die erste Fall-Kontrollstudie auf 5-45jährige Personen.

Für jeden Fall wurden altersangepaßte (*matched*) Kontrollen in einem Fünfjahres-intervall randomisiert ausgewählt, die mit der Diagnose Asthma bronchiale aus demselben Hospital und in dem Jahr des Todeseintritts des korrespondierenden Falls entlassen worden waren. Jeder der jeweils vier Kontrollpatienten mußte in dem Jahr vor dem Indexzeitpunkt einen stationären Aufenthalt nachweisen.

Die Informationen für die insgesamt 58 Fälle und 227 Kontrollen betreff der verschriebenen Medikamente wurden aus den Aufnahmedaten der Hospitalisierung in dem Zwölfmonatszeitraum vor dem Indexzeitpunkt extrahiert. Die Daten zur eigentlichen Pharmakotherapie bezogen sich dabei auf die verschriebenen Medikamente zum Entlassungszeitpunkt. Die statistische Analyse und Publikation lediglich der unadjustierten *odds ratios* erfolgte analog der ersten Fall-Kontrollstudie dieser Arbeitsgruppe.

Das *odds ratio* für die Asthma-Mortalität derjenigen Patienten, denen Fenoterol verschrieben wurde, lag bei 1,99 (95% CI 1,12-3,55; p=0,02). Wie in der ersten Fall-Kontrollstudie wurden Subgruppen nach Markern des Asthma-Schweregrades erstellt. Patienten, die drei oder mehr verschiedene Antiasthmatika erhielten und Fenoterol inhalierten wiesen ein *odds ratio* von 2,98 (95% CI 1,15-7,70; p=0,02) auf. Eine stationäre Aufnahme in den letzten 12 Monaten führte in der Fenoterol-Gruppe zu einem *odds ratio* von 3,91 (95% CI 1,79-8,54; p<0,01). Patienten, denen orale Corticoide zum Aufnahmezeitpunkt verschrieben worden waren, hatten ein *odds ratio* von 5,83 (95% CI 1,62-21,0; p=0,01).

Bei den nach den Studienmarker-Kriterien definierten Schwersterkrankten der Gruppe vorherige Hospitalisation in den letzten 12 Monaten und orale Corticosteroid-Einnahme zum Aufnahmezeitpunkt, wurde für die inhalative Fenoterol-Gruppe ein *odds ratio* von 9,82 (95% CI 2,23-43,4; p<0,01) kalkuliert. Im Gegensatz zur ersten Fall-Kontrollstudie zeigten sich in dieser Untersuchung Geschlechts- und ethnische Unterschiede: Das *odds ratio* für Männer und Frauen betrugen 2,77 respektive 1,53 bzw. für Europäer 1,20 versus Nicht-Europäer 5,20. Wiederum schien das Risiko für unter Zwanzigjährige mit 4,02 höher zu liegen als bei der Restgruppe mit 1,33. Im Gegensatz zur ersten Untersuchung wurde in einigen Subgruppen erhöhte *odds ratios* für Patienten mit oralen Corticosteroiden und Theophyllin festgestellt. Insbesondere die Corticosteroid-Gruppe wies eventuell auf einen Unterschied zwischen akutem und chronischem Asthma-Schweregrad hin.
Die Autoren wiesen im Diskussionsteil darauf hin, dass die Erhebung der regelmäßig verschriebenen Medikation den vermutlich validesten verfügbaren Parameter darstellt, weil Veränderungen in der Medikation zum Asthma-Todeszeitpunkt zu einem Bias führen könnten und verglichen dies mit dem *intention to treat* Prinzip randomisierter, kontrollierter klinischer Studien. Die Marker des Asthma-Schweregrades erschienen den Autoren als valide, da diese den β_2-Agonisten verschreibenden Ärzten zum Zeitpunkt des Asthma-Managements vermutlich bekannt und durch diese auch prinzipiell beeinflussbar waren.

- Eine dritte, 1991 veröffentlichte Fall-Kontrollstudie, erneut von der Wellingtoner Arbeitsgruppe aus Neuseeland, untersuchte 112 Asthma-Todesfälle eines Kollektives der 5-45jährigen mit Hospitalisierung in den 12 Monaten vor dem Ereignis und im Zeitraum 1981-87.[251] Zwei Kontrollgruppen wurden erstellt: Die erste Gruppe umfaßte 427 Patienten, die wegen Asthma im Kalenderjahr des Todes des korrespondieren Falles in einem Krankenhaus behandelt werden mußten und die zudem im Jahre davor wegen Asthma hospitalisiert worden waren. Die zweite Kontrollgruppe umfaßte 448 Patienten, die wegen Asthma im Kalenderjahr des Todes des korrespondieren Falles in einem Krankenhaus behandelt werden mußten.
Für jeden Fall wurden vier in einem Fünfjahresintervall liegende altersgematchte Kontrollen etabliert. Die Informationen bezüglich der verschriebenen Pharmakotherapie und Asthma-Schweregradmarker des Indexdatums Krankenhausaufnahme wurden aus den Hospitaldaten extrahiert. Neben den in den beiden ersten Wellingtoner Fall-Kontrollstudien benutzten Risikomarkern wurden Daten bezüglich des akuten Schweregrades wie pCO_2, Kaliumspiegel, FEV_1 und *Peakflow* erhoben. Die statistische Analyse verlief analog den ersten beiden Studien.
In der ersten Gruppe ergab sich für inhaliertes Fenoterol ein *odds ratio* von 2,11 (95% CI 1,37-3,23; p>0,01). Die zweite Gruppe hatte ein *odds ratio* von 2,66 (95% CI 1,74-4,06; p<0,01). Die Marker des Asthma-Schweregrades waren mit den Asthma-Todesfällen der zweiten, nicht aber mit der ersten Gruppe assoziiert.

Die mittlere Zeit zwischen dem Indexdatum und dem nächsten Ereignis (entweder Tod oder die nächste Krankenhausaufnahme) betrug 0,38 Jahre für die Fälle und 0,37 Jahre für die Kontrollen.
Im Gegensatz zu den ersten beiden Fall-Kontrollstudien war das Risiko der inhalativen Fenoterol-Einnahme für Europäer im Vergleich zu Nicht-Euopäern höher sowie bei Personen unter 20 Jahren geringer ausgeprägt. Weiterhin erfolgte diesmal kein substanzieller Anstieg der Fenoterol *odds ratios* bei Untersuchung der Subgruppen nach Asthma-Schweregrad. Die Integration der zusätzlichen Risikomarker in die Berechnungen erbrachte keine relevanten Veränderungen der Ergebnisse.
Weiterhin erfolgte eine Adjustierung des Risikos für inhaliertes Fenoterol in der logistischen Regression für die folgenden Faktoren: Alter, Geschlecht, Krankenhaus, Indexdatum, Theophyllin und orale Corticosteroide bei Entlassung. Dies veränderte geringfügig das *odds ratio* der ersten Gruppe von 2,11 auf 2,74 und der zweiten Gruppe von 2,66 auf 2,91.
In den beiden ersten Fall-Kontrollstudien war ein etwa zehnfacher Anstieg der *odds ratios* unter inhalativem Fenoterol in der Subgruppe der Patienten mit Markern eines schweren Asthma beobachtet worden. Dieser Effekt konnte in der vorliegenden Studie nicht repliziert werden, jedoch trat auch keine Verminderung des Assoziationsmaßes in Richtung eines Nulleffektes unter Berücksichtigung der Asthma-Schwere auf.
Die Autoren betonten, dass in der dritten Wellingtoner Fall-Kontrollstudie primär nicht eine Replikation der beiden Vorgängerstudien angestrebt wurde, sondern eine Evaluation möglicher Biasquellen. Zur Minimierung eines Confounding aufgrund des Asthma-Schweregrades wurde das zusätzliche Kriterium einer weiteren stationären Aufnahme innerhalb eines Jahres etabliert, um ähnliche Asthma-Schweregrade bei den Fällen und der ersten Kontrollgruppe zu erreichen. Es wurden zwei Kontrollgruppen benutzt, um nachzuweisen, dass die Assoziation zwischen Asthma-Tod und Fenoterol-Inhalation nicht auf unterschiedlicher Kontrollgruppen-Selektion beruhte.
Eine mögliche Erklärung für die Ergebnisse ist ein medikamenteninduziertes Risiko, die andere ist ein risikoinduzierter Medikamentengebrauch, d.h. Confounding aufgrund des Schweregrades. Da das Design mit den beiden unterschiedlichen Kontrollgruppen nur zur Biasreduktion gedacht war, erscheinen die Befunde für andere Aspekte als unzuverlässig, weil potenziell ein Confounding für den Schweregrad einer nicht-gematchten Gruppe möglich war (d.h. die zweite Gruppe war nicht für den Schweregrad gematcht).

- Die Autoren einer 1992 in Saskatchewan, Kanada durchgeführten Studie benutzten Informationen aus der Datenbank einer Krankenversicherung für eine weitere Fall-Kontrollstudie:[252]

Das *Saskatchewan Asthma Epidemiology Project* wurde geschaffen, um einige der ungeklärten Fragen eines adäquaten Asthma-Managements zu evaluieren,

insbesondere aber die Hypothese zu überprüfen, inwieweit Fenoterol und darüber hinaus die β_2-Agonisten als Klasse mit einem gesteigerten (Nahezu-)Todesrisiko für Asthma assoziiert sind. Dazu wurde eine Gesundheitsdatenbank der Provinz Saskatchewan mit einer Bevölkerung von damals 1,1 Millionen Menschen benutzt.
Die Untersuchung konzentrierte sich auf 5-54jährige Patienten und beinhaltete 12.301 Personen, die wenigstens zehn Verschreibungen antiasthmatischer Medikamente im Zeitraum 1978-87 erhalten hatten. Die primäre Studienhypothese überprüfte den aggregierten Endpunkt Tod plus lebensbedrohlicher Zustand.
Die Fälle wurden aus der Gesamtpopulation der 12.301 Personen mit Hilfe von Todesbescheinigungen, Autopsieberichten und Krankenhaus-Entlassungsdokumenten ermittelt. Drei verblindete Experten extrahierten aus den Befunden von 165 verstorbenen Patienten 44 durch Asthma verursachte Todesfälle. Weiterhin konnten 85 lebensbedrohliche Zustände unter Zuhilfenahme von Krankenhausberichten identifiziert werden. Ein lebensbedrohlicher Zustand wurde definiert als ein akutes Asthma-Ereignis, das entweder eine Intubation nach sich zog und/oder eine Hyperkapnie mit mehr als 45 mm Hg zeigte.
Die Kontrollen wurden randomisiert aus der Kohorte gewählt und für die Faktoren Wohnsitz, Alter, Sozialfürsorgestatus und wenigstens eine Hospitalisation in den zwei Jahren vor dem Ereignis (*index event* des Falles) gematcht.
Insgesamt wurden 129 Patienten mit letalem oder fast letalem Verlauf mit 655 Kontrollen verglichen.
Die Verbrauchseinheiten an sympathomimetischen Dosieraerosolen in den 12 Monaten vor dem *index event* konnten der Datenbank direkt entnommen werden (eine Einheit entsprach dem Verbrauch eines Dosieraerosols pro Monat). Weiterhin wurden Daten über die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (Anzahl der Krankenhausaufenthalte, Besuch eines Arztes in den zwei Jahren vor dem *index event*) und zusätzliche Medikationen gewonnen.
Initial erfolgte eine bivariate Analyse zur Abschätzung der kruden *odds ratios*, welche dann für die vier *matching* Faktoren mittels einer bedingten logistischen Regression adjustiert wurden. Anschließend wurde eine multiple bedingte logistische Regression mit einem variablen Verhältnis zwischen der Anzahl Kontrollen zu Fall durchgeführt, um die adjustierten *odds ratios* für den unabhängigen Effekt der verschiedenen Asthma-Medikamente zu untersuchen. Die Exposition gegenüber Salbutamol oder Fenoterol wurde entweder als binäre (ja/nein) oder kategoriale (0, 1-12, 13-24, $\geq$ 25 Dosieraerosole in 12 Monaten) Variable bzw. als Einheit pro Monat (kontinuierliches Dosis-Wirkungs *odds ratio*) quantifiziert. Unter der Annahme, dass eine Fenoterol-Einheit (200µg pro Hub) zwei Einheiten einer Salbutamol-Einheit (100µg pro Hub) entspricht, wurden entsprechende *odds ratios* durch Division der Regressionskoeffizienten durch zwei ermittelt. Die Güte (*goodness of fit*) des Regressionsmodells wurde mit verschiedenen Maßnahmen untersucht und ergab eine Stabilität der *odds ratios* mit einer maximalen Fluktuation von $\pm$ 20%.

Die Studie wurde in Gänze von Boehringer-Ingelheim, dem damaligen Hersteller von Fenoterol, gefördert.
Ein Vergleich der Fälle mit den Kontrollen zeigte, dass die Fälle häufigere Krankenhausaufenthalte hatten und Ärzte vermehrt aufsuchten. Weiterhin benutzen die Fälle häufiger andere als antiasthmatische Medikamente. In den statistischen Analysen wurde für die Anzahl der Hospitalisierungen und hinsichtlich eines Index für den aggregierten Gebrauch an Medikamenten (außer Antiasthmatika) adjustiert. Ein erhöhtes Risiko für (Nahezu-)Tod wurde auch für Salbutamol-Verneblerinhalationen, Theophyllin und orale Corticosteroide ermittelt.
Die kategorielle Analyse für die Asthma-Mortalität nach Anzahl der verbrauchten Dosieraerosole zeigt *Tabelle 8*:

Tabelle 8. Adjustierte* *odds ratios* für inhaliertes Fenoterol/Salbutamol

Anzahl abgegebener Dosieraerosole im Verlauf von 12 Monaten	**Asthma-Tod: *odds ratio* (95% CI)**
Fenoterol	
0	1,0
1-12	4,7 (1,1-20,6)
13-24	40,5 (5,1-319)
≥ 25	113,2 (17,0-754)
Salbutamol	
0	1,0
1-12	3,4 (0,9-13,3)
13-24	10,0 (2,1-46,5)
≥ 25	29,4 (5,1-171)
Fenoterol, mikrogramm-adjustiert	
0	1,0
1-12	3,1 (0,5-20,4)
13-24	9,0 (1,1-73,1)
≥ 25	90,0 (15,2-533)

* für Asthma-Tod wurden die *odds ratios* für die folgenden Variablen adjustiert: Andere β_2-Agonisten, Salbutamol via Vernebler, Theophyllin, Index der Comedikation, orale Corticosteroide, inhalative Corticosteroide, Cromone, orale β_2-Agonisten, Anzahl der Hospitalisationen in den letzten zwei Jahren

In dieser ordinalen Analyse der Exposition ist ein ansteigender Risikogradient mit steigendem β_2-Agonistenverbrauch assoziiert. Patienten, die mehr als zwei Dosieraerosole pro Monat erhielten, wiesen ein stark erhöhtes Asthma-Mortalitätsrisiko auf.

Der Gebrauch von mittels Dosieraerosol inhalierten β_2-Agonisten war generell mit einem erhöhten Asthma-Mortalitätsrisiko assoziiert (*odds ratio* 2,6 pro Dosieraerosol und Monat; 95% CI 1,7-3,9). Der kombinierte Endpunkt Asthma-Tod und Beinahe-Tod hatte ein *odds ratio* von 1,9 (95% CI 1,6-2,4).
Das Risiko an Asthma zu versterben, zeigte eine Fenoterol-Assoziation von 5,4 pro Dosieraerosol im Vergleich zu 2,4 bezüglich Salbutamol. Auf einer mikrogramm-äquivalenten Basis betrugen die *odds ratios* 2,3 für Fenoterol respektive 2,4 für Salbutamol.
In der Gruppe mit niedrigem Risiko (keine Hospitalisierungen im Verlaufe der letzten zwei Jahre) blieben die *odds ratios* für Asthma-Tod dennoch erhöht: Salbutamol 2,4 (95% CI 1,3-4,7) und Fenoterol 2,1 (95% CI 1,0-4,7).
In den meisten Todesfällen war die Ursache nicht kardialer Genese sondern eine rapide Verschlechterung der respiratorischen Situation.
Die Autoren schlußfolgerten, dass der regelmäßige Gebrauch inhalativer β_2-Agonisten als Klasse, insbesondere aber für Fenoterol, mit einem gesteigerten Todesrisiko assoziiert ist. Die wahre Natur der beobachteten Assoziation könne einer kausalen Beziehungen oder einem Marker des Asthma-Schweregrades entsprechen. Unabhängig davon sollte der vermehrte Gebrauch inhalativer β_2-Agonisten Arzt und Patient klar signalisieren, dass die Wahrscheinlichkeit eines schweren unerwünschten Ereignisses stark ansteigt und eine schnelle Reaktion erforderlich ist.
Eine Limitierung der Studie von Spitzer et al ist, dass nur elektronische Daten bezüglich des Asthma-Schweregrades berücksichtigt werden konnten und die Wahl einer Kontrollgruppe mit ähnlichem Schweregrad nur aufgrund von Datenbank-informationen als ausgesprochen schwierig erscheint. Die Diagnose Asthma bronchiale wurde zwar für die Todesfälle bestätigt, nicht aber für die Kontrollen. Da unter anderem Patienten mit und ohne β_2-Agonisten-Verschreibung verglichen wurden, wies die letztere Gruppe vermutlich ein sehr leichtes Asthma auf oder litt zumindest partiell an einer anderen respiratorischen Erkrankung.
Die *odds ratios* des Mortalitätsrisikos steigen zwar ab einem Verbrauch von mehr als 12 β_2-Agonisten-Dosieraerosolen pro Monat an, die Konfidenzintervalle erscheinen aber als ausgesprochen weit. Weiterhin sind natürliche alle Fall-Kontrollstudien gegenüber nicht gemessenen Confoundern empfindlich, speziell, wenn die Exposition über die Zeit variiert. So können beispielsweise die vorherige Hospitalisierung und der Medikamentenverbrauch nur einen Teilbereich des zugrunde liegenden Asthma-Ausmaßes erfassen, sowie ein kontraproduktiver Lebensstil asthmatischer Patienten mit einem hohen β_2-Agonistenverbrauch sich negativ auswirken.
Insgesamt wurde die dringende Notwendigkeit kontrollierter Studien bei Hochrisikopatienten mit Asthma bronchiale deutlich. Die Zweifel gegenüber einer Fenoterol-Einnahme häuften sich; aber auch gegenüber langwirkenden β_2-Agonisten erschien bis zum Beweis des Gegenteils eine erhöhte Vorsicht als opportun.

- In einer Re-Analyse der ursprünglichen *nested case-control* Studie[(5)] der kanadischen Kohorte aus Saskatchewan wurde, ebenfalls 1992, die Beziehung zwischen dem Verbrauch des inhalativen Corticoids Beclomethason-Diproprionat und dem Risiko eines (Nahezu-) Todesfalles an Asthma bronchiale untersucht.[253] Die methodischen Kriterien waren mit der ersten Untersuchung identisch. Beclomethason-Diproprionat Dosieraerosol gibt pro Hub 50µg Steroid ab, wobei ein Dosieraerosol insgesamt etwa 200 Hübe enthält. Von den 784 Fällen und Kontrollen hatten 269 weniger als 12 Dosieraerosol-Einheiten bzw. weniger als eine Einheit pro Monat und 37 eine oder mehr Einheiten pro Monat erhalten. Eine Kontrolle der Dispensierungsart deutete eher ein ungleichmäßiges Abgabemuster als eine regelmäßige Einnahme sehr niedriger Corticosteroid-Mengen an.
  Die Personen in der Gruppe mit einer Konsumption von minimal einem Corticoid-Dosieraerosol waren im Durchschnitt älter, eher männlich und erhielten weniger orale β_2-Agonisten und Theophyllin; sie wiesen weniger Krankenhausaufenthalte wegen Asthma aber eine vergleichbare Anzahl von Spezialisten-Konsultationen wie die anderen Gruppen auf.
  Nach Adjustierung für den inhalativen β_2-Agonistengebrauch und andere Medikamente sowie für die Anzahl der Hospitalisationen aufgrund des Asthma bronchiale ergab sich in der Gruppe der regelmäßigen Beclomethason-Diproprionat Benutzer ein *odds ratio* von 0,1 (95% CI 0,02-0,6), d.h. eine Risikoreduktion um im Mittel 90%. In dieser Gruppe wurde insgesamt kein Asthma-Todesfall und nur zwei lebensbedrohliche Episoden beobachtet.
  Die Autoren hatten keine Daten zur Verfügung, ob diese Patientengruppe insgesamt eine bessere Asthma-Betreuung im Untersuchungszeitraum erfahren hatte. Die Ergebnisse bezogen sich auf eine minimale Inhalation von 4x2 Hüben 50µg Beclomethason-Diproprionat über 25 Tage oder 200 Inhalationen im Monat bei regelmäßiger Abgabe über ein Jahr.
  Die Autoren schlußfolgerten, dass ihre Erkenntnisse die gegenwärtigen Leitlinien bestärken, inhalative Corticosteroide bei mäßiggradigem bis schwerem Asthma bronchiale einzusetzen.
  Prinzipiell gelten für diese Re-Analyse der ursprünglichen Fall-Kontrollstudie aus Saskatchewan dieselben weiter oben angeführten Limitierungen.

- Die mittlerweile vierte Fall-Kontrollstudie der Wellingtoner Arbeitsgruppe aus Neuseeland publizierte 1992 die Assoziation zwischen einer erhöhten Asthma-Mortalität und einer inhalativen Salbutamol-Einnahme.[254] Die Kritiker der vorherigen Studien hatten angemerkt, dass, falls Fenoterol in Neuseeland für schwierig zu kontrollierende Asthma-Patienten eingeführt wurde, die beobachtete Assoziation nach der Markteinführung 1976 lediglich durch Umstellung auf

[(5)] Die *nested case-control* Studie weist ein Hybrid-Design auf und stellt eine Variation der Fall-Kontrollstudie dar. Die Kontrollen werden durch ein so genanntes *density sampling* erhoben, d.h. das Matching zwischen Fällen und Kontrollen erfolgt zur Zeit der Diagnose der Fälle. In einer *nested case-cohort* Studie werden die Kontrollen aus der ursprünglichen Kohorte erhoben.

Fenoterol für schwer erkrankte Patienten bewirkt wurde. Die Autoren untersuchten nun die Hypothese, ob nach Markteinführung des Salbutamol 1969 ein ähnliches Phänomen beobachtet werden konnte. Wie in der dritten Fall-Kontrollstudie aus Neuseeland wurden zwei Kontrollgruppen etabliert: Die erste Gruppe umfaßte Patienten, die wegen Asthma im Kalenderjahr des Todes des korrespondierenden Falles in einem Krankenhaus behandelt werden mußten und die zudem im Jahre davor wegen Asthma hospitalisiert waren. Die zweite Kontrollgruppe betraf Patienten, die wegen Asthma im Kalenderjahr des Todes des korrespondieren Falles in einem Krankenhaus behandelt werden mußten. Für den Zeitraum 1969-76 konnten 17 von insgesamt 330 Asthma-Todesfällen der Altersgruppe 5-45 Jahre als Fälle identifiziert werden.
Für die erste Kontrollgruppe betrug das inhalative Salbutamol *odds ratio* 0,88 (95% CI 0,29-2,62) und für die zweite Kontrollgruppe 1,40 (95% CI 0,48-4,09).
Bei dem Versuch, alle Hospitäler der vorherigen Studien erneut zu rekrutieren, fiel auf, dass lediglich 10 Krankenhäuser über adäquate Aufzeichnungen verfügten. Die Selektion der Kontrollen erfolgte analog der zweiten und dritten Fall-Kontrollstudie. Für jeden Fall wurden in einem Fünfjahresintervall vier altersgematchte Kontrollen gewählt. Die Medikamenteninformation entstammte den Krankenhausaufzeichnungen. Die statistischen Auswertungen waren mit den Analysen der vorherigen Studien identisch. Das inhalative Salbutamol *odds ratio* stieg bei Bezug der Analyse auf verschiedene Marker des Asthma-Schweregrades nicht an.
Die Autoren merkten an, dass das prinzipielle Problem dieser Studie die kleine Fallzahl war, was eine Interpretation schwierig gestaltete. Die hauptsächliche Bedeutung der Untersuchung sahen sie in der Evaluation möglicher Biasquellen in Bezug auf die Assoziation zwischen Fenoterol und Asthma-Todesfällen. Bei der Salbutamol-Neueinführung ergaben sich keine negativen Auswirkungen, so dass das Gegenargument einer nur scheinbaren Mortalitäts-Fenoterol-Assoziation aufgrund einer vermeintlich selektiven Verordnung von Fenoterol nach dessen Markteinführung an schwer erkrankte Patienten nicht erhärtet wurde.

Randomisierte kontrollierte klinische Studien

- Der vermutlich erste doppel-blinde und randomisiert durchgeführte Crossover-Vergleich einer regelmäßigen versus symptomatischen, d.h. bedarfsweisen Salbutamol- oder Placebo-Inhalation wurde 1981 von Shepherd et al veröffentlicht.[255] Der Publikation ist nicht zu entnehmen, wie lange die jeweilige Therapie dauerte, vermutlich erfolgte ein wechselseitiger Einwochen-Rhythmus.
Die Autoren weisen darauf hin, dass viele Ärzte eine regelmäßige Einnahme inhalativer Bronchodilatatoren empfehlen, obwohl die Überlegenheit einer regelmäßigen im Vergleich zu einer intermittierenden Benutzung zu diesem Zeitpunkt nicht bewiesen war. Achtzehn leicht bis mittelschwer erkrankte Asthmatiker im durchschnittlichen Alter von 35 Jahren wurden angehalten zwischen 6-8 Hübe des

Aerosols täglich einzunehmen und bei weiteren Atemnotszuständen zusätzliche Salbutamol-Hübe einzuatmen. Weitere antiasthmatische Medikationen waren gestattet (13x Corticoid-Inhalation mit Beclomethason-Diproprionat, 8x orale Corticosteroide, 5x Cromone).
Im Ergebnis waren die mittleren und morgendlich gemessenen *Peakflow*-Werte und die nach einer Woche gemessene Einsekundenkapazität FEV_1 statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Die zur Bettzeit gemessenen *Peakflow*-Werte lagen bei der regelmäßig therapierten Gruppe mit 356L/min im Vergleich zu 340L/min der bedarfsweise inhalierenden Gruppe signifikant höher ($p<0,05$). Die Anzahl der Salbutamol-Inhalationen betrug in der Gruppe kontinuierliche β_2-Agonisten-Einnahme rund 11 Hübe und in der diskontinuierlich inhalierenden Gruppe sechs Hübe.
Die Autoren setzten die Anzahl der eingenommenen Hübe mit der Anzahl von Atemnotattacken gleich. Die in den Asthma-Tagebüchern aufgezeichnete Symptomatik inklusive nächtlicher und im Verlaufe des Tages auftretender Atemnot zeigte keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen. Die Schlußfolgerung dieser randomisierten Studie war, dass bronchodilatatorisch wirkende Aerosole am effektivsten regelmäßig eingenommen werden müssen, mit zusätzlichen Gaben im Falle episodisch auftretender Atemnotszustände.
Diese Studie dürfte zu diesem Zeitpunkt eine der wenigen wissenschaftlich zu nennenden Grundlagen für die Empfehlungen betreff des Asthma-Managements gewesen sein. Dennoch ist anzumerken, dass die Schlußfolgerungen der Autoren nicht unbedingt den Untersuchungsergebnissen entsprechen, da sich insgesamt die Asthma-Kontrolle bei den beiden Therapieschemata nicht signifikant unterschied und vor allem der für die kritische Nachtphase wichtige morgendliche *Peakflow* ebenfalls nicht relevant differierte.

- Die wahrscheinlich erste randomisierte Langzeitstudie einer kontinuierlichen (4x2 Hübe) im Vergleich zu einer intermittierenden inhalativen Salbutamol-Therapie wurde 1986 von Beswick et al berichtet.[256] Insgesamt 17 (10 unter regelmäßiger Therapie) Patienten nahmen an dieser doppel-blinden, parallelen und ein Jahr andauernden Studie mit einer einmonatigen *run-in* Phase teil. Die bedarfsweise therapierte Gruppe hatte eine längere Krankheitsdauer (16 versus 11 Jahre) und höhere mittlere *Peakflow*-Werte zu Beginn der Studie (351 versus 322L/min). Am Ende der 12 Monate wurden die 16 verbliebenen Patienten für drei Monate in die jeweilig andere Therapiemodalität transferiert. Die prophylaktisch therapierten Patienten wiesen geringere saisonale *Peakflow*-Variationen, und weniger Symptome bei einem insgesamt geringeren mittleren *Peakflow* auf. Die Autoren schlußfolgerten, dass die kontinuierliche, prophylaktische Salbutamol-Inhalation mit einer stabileren Asthma-Kontrolle assoziiert ist. Die kritische Betrachtung des *Peakflow*-Verlaufs der beiden Gruppen ergibt jedoch folgendes Bild:
Die Gruppe mit kontinuierlicher Salbutamol-Inhalation veränderte sich im Zeitraum vom Ende der *run-in* Periode bis zum Ende des 12. Monats nur gering (Anstieg 293

auf 301L/min) und zeigte nach Umsetzen auf die symptomorientierte Therapieart einen Anstieg um 9L/min.
Demgegenüber hatte die bedarfsweise therapierte Gruppe einen kontinuierlichen Anstieg des *Peakflows* im Untersuchungszeitraum von 320 auf 352L/min. Nach Kreuzen in die kontinuierliche inhalative Therapie trat ein Abfall des *Peakflows* um 63L/min ein.
Der mittlere Symptomenscore mit einem Maximum von 13 Punkten wies nur eine geringe Differenz von 2,6 versus 2,1 in der kontinuierlich respektiv intermittierend behandelten Gruppe auf. Die summatorische Anzahl der applizierten Salbutamol-Inhalationen lag bei der kontinuierlich behandelten Gruppe bei 5,0 Hüben im Vergleich zu 1,7 Hüben der intermittierend behandelten Gruppe. Andere antiasthmatische Medikamente wurden im Verlaufe der Studie nicht verändert.
Es finden sich keinerlei Angaben zu statistischen Berechnungen. Interessanterweise interpretierten die Autoren die Ergebnisse der Studie dergestalt, dass die kontinuierliche Therapie zu einer stabileren Kontrolle der Symptome und der Lungenfunktion führte. Dazu werden nicht näher spezifizierte Reduktionen der saisonalen *Peakflow*-Variation angeführt sowie minimale Symptomdifferenzen ohne eindeutig erkennbare klinische Relevanz. Die in Tabellen festgehaltenen Verbesserungen in der bedarfsweise behandelten Gruppe wurden nicht kommentiert. Die Interpretation der Studienergebnisse durch die Autoren entsprach damit nicht der präsentierten, tatsächlichen Datenlage.

- Eine weitere randomisierte, doppel-blinde und im Crossover-Design durchgeführte Studie, die 1986 veröffentlicht wurde, verglich über vier Wochen bei 52 Patienten eine regelmäßige (4x400µg/die) gegen eine bedarfsweise Salbutamol-Inhalation.[257] Es zeigte sich, abgesehen vom mittleren β_2-Agonistenverbrauch (2.148µg kontinuierlich versus 800µg diskontinuierlich), kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich Symptomen, *Peakflow*-Werten und der Spirometrie. Die Autoren schlugen vor, dass in Fällen, die mit einer symptomatischen Therapie nicht optimal eingestellt sind, eine regelmäßige Behandlung mit Bronchodilatatoren erfolgen sollte.

- Die erste randomisierte, placebo-kontrollierte, doppel-blinde und im *Lancet* veröffentlichte Crossover-Studie, deren primäres Ziel der Vergleich einer regelmäßigen versus bedarfsweisen Fenoterol-Inhalation war, wurde 1990 von Sears et al in Dunedin, Neuseeland durchgeführt.[234] Insgesamt 89 Teilnehmer, von denen 64 die Studie beendeten (18%ige Ausfallsquote), wandten das jeweilige Schema nach einer einmonatigen *run-in* Phase für 24 Wochen an.
Bei 57 der 64 leicht bis mäßiggradig erkrankten Asthmatikern zeigte sich zu 30% (95% CI 18-43%) eine Verbesserung der Asthma-Kontrolle unter regelmäßiger und zu 70% (95% CI 57-82%) unter bedarfsweiser Fenoterol-Inhalation (4x200µg/die mittels Trockenpulversystem). Während der Fenoterol-Periode wurde ein leichter Anstieg der mittels Methacholin-Bronchoprovokation gemessenenen bronchialen

Hyperreagibilität gemessen. Die regelmäßige Fenoterol-Inhalation führte zu höheren abendlichen, die bedarfsweise zu höheren morgendlichen *Peakflow*-Werten. Die mittlere Bronchodilatatordosis betrug in der symptomorientiert respektive kontinuierlich inhalierenden Gruppe 2,9 versus 10,0 Inhalationen.
Die in der Publikation angegebene Powerkalkulation lag bei 80% (zweiseitiges α=0,05), bei einem Unterschied des nicht näher definierten primären Ereignisses „bevorzugtes Therapieschema“ (Basispräferenz von 0,50 auf 0,65). Die errechnete Studienteilnehmerzahl von n=120 wurde nicht erreicht. Die Studienteilnehmer kannten das eigentliche Studienziel nicht. Da in der Zwischenzeit die ersten Ergebnisse der Wellingtoner Fall-Kontrollstudien veröffentlicht wurden, konnte die Studie zwar fortgesetzt werden, aber unter der Voraussetzung eines Ausschlusses derjenigen Teilnehmer, die orale Corticosteroide einnahmen (als mutmaßlicher Risikofaktor einer Assoziation zwischen Fenoterol und erhöhter Mortalitätsrate).
Um mögliche *wash-out* Effekte des Crossover-Designs auszuschließen, wurden nur die Wochen 9-24 und damit vier Monate der jeweiligen 24-Wochen-Perioden in die Auswertung miteinbezogen. Dem Methodikteil der Studie läßt sich nicht entnehmen, dass adäquate Analysen bezüglich des Crossover-Charakters der Studie bei wiederholten Messungen z.B. des *Peakflows* erfolgten. Eine *intention-to-treat* Analyse wird nicht erwähnt.
In der Publikation sind lediglich prozentuale Vergleiche der beiden Gruppen und keine ausreichenden quantitativen Angaben zu finden. In einer Re-Analyse drei Jahre später wurden zusätzliche Informationen gegeben:[258] 50/64 Teilnehmer (78%) hatten regelmäßig inhalative Corticosteroide benutzt. Asthma-Exazerbationen traten unter regelmäßiger Fenoterol-Inhalation früher und häufiger auf und führten in 4/5 Fällen einer schweren Asthma-Attacke zu Krankenhausaufnahmen. Weiterhin war eine kontinuierliche β_2-Agonisteninhalation mit folgenden Parametern assoziiert: Niedrigeres FEV_1 von 0,15 L (95% CI 0,11-0,19) vor Gabe eines Bronchodilatators; niedrigerer morgendlicher *Peakflow* von 10 L/min und höherer abendlicher *Peakflow* von 12 L/min sowie größere tagezeitliche Schwankungen um 9,8% (95% CI 13,8-21,3); Abfall der geometrischen mittleren Methacholin-Bronchoprovokationsdosis (PC_{20}) von 1,63 auf 1,15mg/ml und damit höhere bronchiale Sensibilität. Die Reaktion auf eine bronchodilatatorische Inhalationsdosis, gemessen als Differenz der beiden FEV_1-Werte zeigte keine Verschlechterung und damit keine Tachyphylaxie an.
Die Autoren schlußfolgerten, dass der regelmäßige Gebrauch höherer Dosen kurzwirkender oder langwirkender β_2-Agonisten zu einem weltweiten Anstieg der Asthma-Morbidität führen könnte. Sie verliehen damit ihrer Sorge Ausdruck, dass die in ihrer Studie beobachtete schlechtere Asthma-Kontrolle nach regelmäßiger Fenoterol-Inhalation eventuell einem Klasseneffekt aller β_2-Agonisten inklusive der langwirkenden inhalativen Sympathikomimetika entsprechen könne und empfahlen definitiv eine bedarfsweise β_2-Agonistentherapie.

- 1992 erschien eine vielbeachtete Publikation von van Schayck et al im *British Medical Journal*.[235] Diese randomisierte kontrollierte sowie offene Studie über zwei Jahre untersuchte ein gemischtes Kollektiv aus Asthmatikern und COPD-Patienten. Es erfolgte eine einjährige kontinuierliche versus bedarfsweise Therapie mittels des β_2-Agonisten Salbutamol (1600µg/die) oder des inhalativen Anticholinergikums Ipatropium (160µg/die). Insgesamt nahmen 29 Allgemeinarztpraxen aus dem Umfeld von Nijmegen, Holland teil.
144 im Mittel zwischen 52-54 Jahre alte Patienten beendeten die Studie (35%ige Ausfallsquote). Nach einem Jahr erfolgte in den jeweiligen Therapieschemata-Gruppen ein Crossover zwischen Salbutamol und Ipatropium.
Als einziger relevanter Unterschied wurde ein stärkerer Abfall der FEV_1 in der – unabhängig von der Bronchodilatator-Applikation - kontinuierlich behandelten Mischgruppe nachgewiesen (nach Confounderkontrolle –72ml/Jahr versus –20 ml/Jahr in der Gesamtgruppe, $p<0,05$; in der aus insgesamt 50 Patienten bestehenden Asthma-Gruppe –92ml/Jahr versus -25ml/Jahr). Die Exazerbationsanzahl, respiratorischen Symptome, bronchiale Hyperreagibilität (leichter Anstieg unter kontinuierlicher Therapie) und die Lebensqualität unterschieden sich zwischen diesen beiden Gruppen nicht signifikant.
Die Schlußfolgerung der Autoren war, dass eine kontinuierliche bronchodilatatorische Therapie ohne gleichzeitige antiinflammatorische Behandlung den Abbau der ventilatorischen Funktion beschleunigt. Bronchodilatatoren sollten bedarfsweise verwandt werden, ergänzt durch eine eventuelle additive Corticosteroid-Inhalation.
Insgesamt beendeten 84 Patienten unter symptomatischer und 63 Patienten unter kontinuierlicher bronchodilatatorischer Therapie mit inhalativem Salbutamol oder Ipatropium die zweijährige Studie. Die Studie muß hinsichtlich der asthmatischen Teilnehmer mit Vorsicht interpretiert werden, da diese Gruppe unter den *drop-outs* überrepräsentiert war, keine *intention-to-treat* Analyse erfolgte und die Zahlen nicht genau auf die einzelnen Gruppen abgebildet werden können.

- In einer 1992 berichteten parallelen, doppel-blinden randomisierten Studie wurden 24 Patienten über acht Wochen entweder mit zweimal täglich 50µg Salmeterol oder Placebo behandelt.[182] Diese regelmäßige Behandlung bei Patienten mit leichtem Asthma bronchiale führte trotz gut erhaltener Bronchodilatation zu einer Toleranzentwicklung des protektiven Salmeterol-Effekts gegenüber einem Methacholin-Bronchokonstriktions-Stimulus. Diese Befunde ließen erneut Zweifel an der Effektivität einer Erhaltungstherapie mit langwirkenden β_2-Agonisten aufkommen.

Kommentare, Editorials, Übersichten

- In einem *Thorax*-Editorial kritisierte Stableforth bereits 1983, dass keine der Studien, die bisher Asthma-Todesfälle untersuchte hatten, kontrolliert war und es damit unklar bleiben müsse, ob das Asthma-Management in den letalen Fällen defizienter verlief als bei den Überlebenden.[185] Eine große epidemiologische Untersuchung wäre wichtig, wobei es ihm als schwierig erschien, adäquate Kontrollen zu finden (insbesondere *matched* Kontrollen derselben Praxis oder Einheit).
Der Autor verwies zudem auf einen eventuell großen Schaden durch die ihm schlecht fundiert erscheinende Hypothese, dass die Epidemie der 60er Jahre vor allem auf einer Überbehandlung mit inhalativen β-Agonisten beruhe. Eine Unterbehandlung mit diesen Pharmaka sei ebenso nicht auszuschließen. Andererseits bereite der unkontrollierte Gebrauch von Heim-Verneblergeräten Sorgen, die große Mengen an β-Agonisten applizieren, ohne gleichzeitig Sauerstoff zu verabreichen, wobei häufig der Effekt nicht mittels *Peakflow*-Messungen kontrolliert wird. Weiterhin wird auf eine Untertherapie mit oralen Steroiden verwiesen.

- Ein Jahr später empfiehlt John Rees in einer Folge der bekannten *ABC*-Reihe des *British Medical Journal* die regelmäßige Einnahme selektiver β_2-Stimulantien für den Fall, dass gelegentliche Dosen nicht ausreichen.[259] Zusätzliche Gaben bei Atemnot-Symptomatik werden als notwendig beschrieben. Nach Ansicht des Autoren macht es wenig Sinn, die Anzahl der Hübe auf 4x2 pro Tag zu beschränken, wenn die initiale Verneblerdosis in einem Hospital die 5-10fache Menge dieser Hubzahl appliziert. Eine maximale tägliche Dosis, etwa 20 Hübe, sollte individuell erarbeitet werden, die, wenn sie überschritten wird, zum Aufsuchen eines Arztes Anlaß geben sollte. Nachlassende Wirkung und steigender Bedarf werden als Warnsignale beschrieben.

- In einem 1991 publizierten Editorial im *New England Journal of Medicine* beschreibt Reed Asthma auch in seiner mildesten Form als inflammatorische Erkrankung, die auch als „desquamative eosinophile Bronchitis“ bezeichnet werden kann.[260] Die bronchiale Hyperreagibilität betrachtet er als ein sekundäres Phänomen der zugrunde liegenden Entzündung, die das Atemwegslumen einengt und die Empfindlichkeit der neuromuskulären Kontrolle durch Aktivierung der Inflammationsmediatoren verstärkt. Die Philosophie des Asthma-Managements hat sich – analog zu anderen chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus und Hypertonie – in Richtung Prävention und Kontrolle der Erkrankung verändert.

- Im selben Jahr gibt Rees in einem Editorial des *British Medical Journal* zu bedenken, dass eine Publikation der eventuellen Gefahren der β_2-Agonisten die viel größere Gefahr eines masseweisen Absetzens dieser potenten Medikamente herbeischwört und verweist auf jüngste Leitlinien, die bei mehr als einmal täglicher

Inhalation eines Sympathomimetikums eine regelmäßige antiinflammatorische Therapie einfordern.[261] Auch langwirkende β_2-Agonisten sollten nach Rees nur bei gleichzeitiger inhalativer Corticosteroid-Therapie eingesetzt werden.

- Zuletzt erschienen bereits 1991 Beiträge, die darauf hinwiesen, den betroffenen Patienten erneut in den Mittelpunkt zu stellen und bei einer Diskussion um die Pros und Kontras der inhalativen β_2-Agonistentherapie nicht zu vergessen, dass als ein wesentliches Kriterium der Umsetzung jeglicher therapeutischer Strategien der Patient mit seinen Präferenzen und Vorstellungen zu berücksichtigen sei, was strukturierte Therapie- und Edukationsanstrengungen von professioneller Seite erfordert.[262]

Weitergehende historische und pathophysiologische Erklärungsansätze

- Einen interessanten historischen Hinweis, warum in England der inhalative Therapieweg bei der Behandlung des Asthma bronchiale Eingang gefunden hatte, erläutert Clark in einer im Jahre 1986 erschienen Arbeit:[189]
Die Cromone wurde 1967 in England eingeführt, Salbutamol 1969 und inhalative Steroide (hier insbesondere Beclomethason-Diproprionat) 1972.[189,190] Zwei dieser Substanzen waren ausschließlich über den inhalativen Weg applizierbar. Die Vorteile der topischen Therapie waren schnell etabliert, insbesondere eine Minimierung der die Lunge erreichenden Dosis bei gleichzeitig geringen systemischen Auswirkungen.[263] Während der 70er Jahre zeigten weitere Studien, dass die inhalative Therapie so effektiv wie die orale sein konnte. Selbst beim akuten Asthma wurde durch vernebeltes Salbutamol die gleiche Effektivität wie bei intravenöser Gabe dieses Medikamentes erzielt.[264] Die inhalative Applikation erreicht periphere und zentrale Atemwege und es ergaben sich keine offensichtlichen Vorteil für eine orale Einnahme. Demzufolge übte die frühe Einführung einer sicheren und effektiven neuen Therapie via Inhalation einen großen Einfluß auf die Asthma-Therapie in England aus.
Die britischen Erfahrungen mit dem inhalativen Cromoglykat und dem topischen Corticoid Beclomethason-Diproprionat führten auch zur besonderen Beachtung der prophylaktischen Aerosoltherapie in Form der β_2-agonistischen Bronchodilatatoren. Experimentelle *evidence* deutete darauf hin, dass inhalative β_2-Agonisten die Freisetzung inflammatorischer Mediatoren inhibieren und so möglicherweise als entzündungshemmendes Prinzip eingesetzt werden konnten. Demzufolge wurde die Vorstellung, dass β_2-agonistische Dosieraerosole nur für die akute Behandlung von Atemnot sinnvoll seien, langsam durch die Meinung ersetzt, dass prophylaktische Inhalationen die Standardverabreichung sein sollten.

- Eine interessante Hypothese bezüglich des Asthma-Paradoxons der potenziell schädigenden Wirkung inhalativer β_2-Agonisten wurde 1991 von Page

aufgestellt, der die scheinbar pathophysiologisch sinnvolle Intervention eines kontinuierlichen Offenhaltens der Atemwege durch Bronchodilatatoren hinterfragte:[265] Die Entdeckung, dass Cromone in menschlichem Lungengewebe die Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen inhibieren konnten, führte zu dem Konzept des „Mastzell-Stabilisators“. Dieser Effekt erschien aber gering im Vergleich zu Substanzen, die die Adenylatcyclase stimulieren können, wie z.B. der nicht-selektive β-Agonist Isoprenalin. Dieser Mechanismus findet via Stimulierung der auch auf der Mastzelle anzutreffenden β_2-Rezeptoren statt. Darüber hinaus können klinisch angewandte Dosen von β_2-Agonisten zu einer Hemmung der Histamin-Freisetzung führen, einem Kennzeichen der Einschränkung der allergen-induzierten Bronchokonstriktion durch diese Substanzgruppe.
Page beschreibt Asthma als eine chronisch inflammatorische Erkrankung, wobei nach jeder schädigenden Exposition der Körper versucht, das verletzte Gewebe zu reparieren. Diese Verletzung manifestiert sich in einer verdickten Basalmembran, subepithelialen Fibrose, erhöhten Myofibroblastenaktivität und Kollagen-depositionen. Außerdem findet eine Verdickung des glatten Muskulaturgewebes statt. Histologische Untersuchungen dieser Phänomene beweisen, dass derartige Veränderungen der Atemwege kein ausschließliches Merkmal des chronischen Asthmas sind, sondern schon zu Anfang des Krankheitsverlaufes beobachtet werden können. Selbst nach zehnjähriger inhalativer Glucocorticoid-Behandlung war ein Rückgang der verdickten Basalmembran nicht zu beobachten, auch wenn die Anzahl der inflammatorischen Zellen und das Ausmaß der epithelialen Schädigung reduziert werden konnte.[266]
Page vermutet, dass allergische Patienten eine Degranulation der Mastzellen als Antwort auf eine Allergenexposition zeigen und die damit induziert Broncho-konstriktion ein primitiver Schutzmechanismus ist, der verhindert, dass Allergene in tiefere Bronchialabschnitte gelangen, was zu einer Limitierung des Reparatur-prozesses führt. Ein exzessiver Reparaturmechanismus könnte im Verlaufe der Zeit zur Narbenbildung führen, die dann für eine permanente, therapierefraktäre bronchiale Hyperreagibilität verantwortlich zeichnet. Demzufolge könnte der frühe und prolongierte Einsatz einer sympathomimetischen Therapie dazu führen, dass eine selbstlimitierende Erkrankung zu einem chronischen Problem mit einer irreversiblen Komponente wird.
Diese Ansicht wurde von Haahtela et al unterstützt, die anmerken, dass es keinen Anlaß für eine maximale Bronchodilatation beim Asthma gibt, da in normalen Atemwegen physiologischerweise eine leichte Bronchokonstriktion besteht.[267] β_2-Agonisten sollten nach Meinung dieser Autoren in niedriger Dosierung und bedarfsweise verabreicht werden.

- Andere Autoren kritisierten in einer Leserbriefdiskussion im *Lancet* den unter anderem auch in Leitlinien verwandten Begriff *reliever* für inhalative β_2-Agonisten und *preventer* für inhalative Corticosteroide. Diese Klassifikation ließe sich nicht rechtfertigen, da verschiedene Studien für diese Substanzen jeweils

spiegelbildliche Effekte zeigen und der Terminus *reliever* bei der Atemwegsentzündung ohnehin nur auf die Corticosteroide zutrifft.
Weiterhin wurde der neue langwirkende β_2-Agonist Salmeterol in England als ein innovativer Typus eines Sympathomimetikums mit der Behauptung vermarktet, dass es langandauernde Bronchodilatation bewirkt und antiinflammatorische Aktivitäten besitzt. Langwirkende β_2-Agonisten sollten nach Ansicht verschiedener Kritiker aber auf keinen Fall als Monotherapie verwandt werden, da sonst manche Ärzte dies zu einem Zeitpunkt verschreiben könnten, zu dem eine inhalative Corticosteroidtherapie begonnen werden müsse. Andere Diskutanten verwiesen darauf, dass die neueren β_2-Agonisten signifikante nicht-bronchodilatatorische Effekte besitzen, was für die kurzwirkenden β_2-Agonisten nicht zutrifft. Eine regelmäßige antiinflammatorische Behandlung eliminiert häufig nicht die Symptomatik beim Asthma bronchiale und β_2-Agonisten werden demzufolge benötigt, um die koexistierende Bronchokonstriktion anzugehen.
Dem stehen Anmerkungen gegenüber, dass in der häufig zitierten Studie von Twentyman et al,[268] die einen protektiven Salmeterol-Effekt in der Früh- und Späterallergiephase nach einer Allergeninhalation untersuchte, im wesentlichen β_2-adrenerge Stimulationen des glatten Atemwegsmuskels funktional wichtiger erschienen als die *in vivo* Stimulationen der Mastzelle. Die Frage nach einem antiinflammatorischen Salmeterol-Effekt wurde durch diese Studie nicht gelöst. Histologische und bronchiale Lavagestudien deuteten keine antiinflammatorischen Aspekte an. Zur weiteren Abklärung sind direkte Beobachtungen anderer Merkmale der Entzündung erforderlich, wie Effekte auf den inflammatorischen Zellinflux und Zellaktivierungsmarker aufgrund von Bronchialbiopsien.

- 1992 wurden Überlegungen bezüglich einer Assoziation zwischen einer verstärkten bronchialen Hyperreagibilität und dem racemischen Zustand (50:50 Verhältnis des (R)- und (S)-Isomers) der gebräuchlichen β_2-Agonisten publiziert.[269] In der Literatur existieren allgemeine Vorbehalte gegenüber dem Gebrauch racemischer Mischungen als Medikamente (z.B. bei Antirheumatika). Verschiedene Befunde deuteten an, dass im Gegensatz zum vermutlich allein bronchodilatatorisch wirkenden (R)-Isomer das (S)-Isomer des Salbutamols unerwünschte Wirkungen auslöst, z.B. in Form einer bronchialen Überempfindlichkeit. Das langwirkende Salmeterol scheint dasselbe chiral aktive Kohlenstoffatom wie Salbutamol zu besitzen.[(6)]

[(6)] Bezüglich der Therapie mit (R)-Salbutomol im Vergleich zu einem racemischen Gemisch existieren einige wenige Untersuchungen, die einen Vorteil der Isomer-Therapie andeuten. Hochqualitative, längerfristig angelegte Studien relevanter *outcomes* wurden bisher nicht publiziert.

5.3.3 Detaillierte Evaluation wichtiger Studien

Zu den ersten beiden Fall-Kontrollstudien der Wellingtoner Arbeitsgruppe aus Neuseeland

Fenoterol wurde aufgrund der beiden Fall-Kontrollstudien der Arbeitsgruppe aus Wellington in Neuseeland zum rezeptpflichtigen Medikament erklärt und sollte in Australien nach entsprechenden Warnhinweisen nur bei leichtem bis mäßiggradigem Asthma verschrieben werden. Die beiden Fall-Kontrollstudien stellten eine neue Entwicklung dar, da die bisher publizierten Arbeiten über Asthma-Todesfälle deskriptive Studien ohne Kontrollgruppen waren. Randomisierten Studien mit Asthma-Tod als Endpunkt existierten in der Literatur bis zu diesem Zeitpunkt nicht.

Beide Studien sind Vergleiche von Todesfällen an Asthma in der Altersgruppe 5-34 Jahre und einer Kontrollgruppe an Individuen, die wegen Asthma hospitalisiert werden mußten. In beiden Studien war Fenoterol häufiger den verstorbenen als den Vergleichspatienten verschrieben worden. Die *odds ratios* der beiden wesentlichen β_2-Agonisten sahen wie folgt aus (*Tabelle 9*):

Tabelle 9. Vergleich der *odds ratios* für β_2-Agonisten in den beiden Wellingtoner Fall-Kontrollstudien

	1977-81 (2. Fall-Kontrollstudie)	**1981-83** (1. Fall-Kontrollstudie)
	Odds ratios	*Odds ratios*
Fenoterol-Dosieraerosol	1,93*	1,55*
Salbutamol-Dosieraerosol	0,71	0,71
Fenoterol-Vernebler	1,97	3,21*
Salbutamol-Vernebler	0,43	1,99
Gesamtes inhaliertes Fenoterol	1,99*	-
Gesamtes inhaliertes Salbutamol	0,66	-

* statistisch signifikant ($p<0,05$)

Statistisch signifikante Erhöhungen des Mortalitätsrisikos fanden sich nur bei Fenoterol-Inhalationen.
Diese Assoziationen waren wesentlich stärker bei Patienten ausgeprägt, die Charakteristika im Sinne von Risikomarkern eines schweren Asthma aufwiesen, nämlich Krankenhausaufenthalte im vorherigen Jahr, Verschreibung oraler Corticoide oder die Verschreibung von drei und mehr Kategorien antiasthmatischer Medikamente (*Tabelle 10)*:

Tabelle 10. Modifikation der in den beiden Wellingtoner Fall-Kontrollstudien beobachteten Assoziation „Asthma-Todesfall und Medikation“ durch Marker des Asthma-Schweregrades

	Medikament	Gesamte *odds ratio*	**Bei Personen mit ...**			
			≥ 3 Arten antiasthmatischer Medikamente	Vorheriger Hospitalisation wegen Asthma	Oralen Steroiden	Hospitalisation + Steroide
1977-81 (2. Fall-Kontrollstudie)	Fenoterol gesamt	1,99*	2,98*	3,91*	5,83*	9,82*
1981-83 (1. Fall-Kontrollstudie)	Fenoterol Dosieraerosol	1,55*	2,21*	2,16*	6,45*	13,29*
1977-81 (2. Fall-Kontrollstudie)	Theophyllin	1,10	1,19	1,06	5,21	4,14
1981-83 (1. Fall-Kontrollstudie)	Theophyllin	1,44	0,88	1,65	1,50	1,19
1977-81 (2. Fall-Kontrollstudie)	Orale Steroide	2,30*	8,24*	1,90	1,59	3,42
1981-83 (1. Fall-Kontrollstudie)	Orale Steroide	1,38	1,07	1,30	-	-
1977-81 (2. Fall-Kontrollstudie)	Topische Steroide	0,68	0,49	0,54	0,66	0,35
1981-83 (1. Fall-Kontrollstudie)	Topische Steroide	1,34	0,95	1,44	1,19	1,34

* statistisch signifikant ($p<0,05$)

Die Adjustierungen für verschiedene Marker des Asthma-Schweregrades führten nicht zu einer Nivellierung sondern zu einem Ansteigen des Mortalitätsrisikos, was gegen einen Confoundereffekt dieser Marker auf die Asthma-Letalität sprach.

Die erste Fall-Kontrollstudie beinhaltete einen schweren methodologischen Fehler, der darin bestand, dass die Information über die Medikamenten-Verschreibung für die Fälle und Kontrollen aus unterschiedlichen Quellen stammten. Dieser Bias hätte theoretisch einen relevanten Einfluß ausüben können, was von zahlreichen Kritiker und auch den Autoren erkannt wurde.
Die zweite Fall-Kontrollstudie benutzte dahingegen ein anderes Design: Die Untersuchung rekrutierte Personen, die eine vorherige stationäre Aufnahme wegen Asthma gehabt hatten und benutzte die pharmakotherapeutischen Daten aus diesem Aufenthalt.
Die Ähnlichkeit der *odds ratios* der Ergebnisse aus beiden Studien läßt vermuten, dass der genannte Informationsbias in der ersten Studie keine große Rolle spielte.

Eine weiteres methodologisches Problem jeder Fall-Kontrollstudie wäre durch eine zufällige Mißklassifikation (ähnliche Ungenauigkeiten in der Datenlage für Fälle und Kontrollen) entstanden, die unter gewissen Umständen ähnliche Resultate wie die beobachteten hätte

produzieren können. Es erfolgte aber der Nachweis, dass die tatsächlichen Ergebnisse dieser Studien nicht durch diese theoretische Problemstellung hervorgerufen wurden.[270]
Alle relevanten Daten bezogen sich auf Medikamente, die Patienten in variablen Zeiträumen vor ihrem Tod verschrieben wurden; wie sich die verschriebenen zu den tatsächlich benutzten Medikamenten verhielten, blieb unbekannt. Da die Verschreibung und nicht die tatsächliche Anwendung einer Kontrolle der Ärzte unterliegt, erscheinen bei dieser Fragestellung primär die Konsequenzen der Verschreibung als interessant.

Die Hauptfrage ist, ob die beobachtete Assoziation zwischen Fenoterol und den Asthma-Todesfällen eine direkte (kausale) oder indirekte ist, d.h. ob Patienten, die Fenoterol erhielten ein schwereres Asthma hatten als diejenigen, die Alternativpräparate einnahmen (*confounding by severity* oder *confounding by indication*). Das Hauptargument gegen einen solchen Confoundereffekt ist die Beobachtung, dass in beiden Studien die Assoziation zwischen der Fenoterol-Verschreibung und den Todesfällen stärker wurde, wenn sich die Daten auf Personen mit den Indikatoren eines schwereren Asthma bezogen. Falls die Assoziation auf einem Confoundereffekt aufgrund des Asthma-Schweregrades beruhen würde, müßte diese Beziehung kleiner werden oder verschwinden.
Auf der anderen Seite wurde Fenoterol als ein potenter β_2-Agonist vermarktet, und es gibt Hinweise aufgrund anderer Untersuchungen, dass zumindest tendenziell Fenoterol Personen mit schwererem Asthma verschrieben wurde.[271] Für einen tatsächlichen Confoundereffekt hätte sich dieser dann aber vor allem in der Hochrisikogruppe der beiden Fall-Kontroll-studien manifestieren müssen, was nicht nachzuweisen war.

Demzufolge resultiert die Haupt*evidence* zugunsten der kausalen Hypothese Fenoterol-Einnahme und erhöhte Asthma-Mortalität bis etwa 1990 aus einigen empirischen Befunden und den Ergebnissen der beiden Wellingtoner Fallkontroll-Studien, wohingegen die *evidence* für den Effekt eines Confounders mehr subjektiv und aus allgemeinen Überlegungen resultierend erschien.

Die beiden Wellingtoner Fall-Kontrollstudien erhoben keine Informationen bezüglich Faktoren, die Unterschiede zwischen den Todesfällen und Hospitalisierungen hätten erkennen lassen, wie z.B. vorheriger Atemstillstand, lebensbedrohliche Atemnotsattacken und psychosoziale Probleme.[248] Diese erscheinen als wichtige Parameter für weitergehende potenzielle Einflußgrößen auf die Asthma-Mortalität (*residual confounding*). Andere bedeutende Faktoren könnten beispielsweise der Wohnort und die sozialen Umstände der Betroffenen sein.[272] Weiterhin bestand ein für die Subgruppen mit oraler Corticoid-Verschreibung spezifisches Problem darin, dass nicht adäquat zwischen Kurzzeiteinnahmen und chronischem Steroidgebrauch differenziert werden konnte.

Falls ein Faktor die Hospitalisierungs- stärker als die Mortalitätsrate ansteigen läßt, wäre ein Vergleich zwischen Todesfällen und Krankenhausaufnahme verzerrt. Die erstberichtete Fall-Kontrollstudie von Rea et al ist ein gutes Beispiel dafür, da sie Stichproben aufgrund von Krankenhausaufnahmen, Todesfällen und aus der Gemeinde zusammenstellte.[248] Der

Risikofaktor vorherige Hospitalisierung demonstrierte ein relatives Risiko von 16 bei dem Vergleich Todesfälle mit Kontrollen aus der Gemeinde, aber der Vergleich Todesfälle mit Hospitalisierungen ergab ein relatives Risiko von 0,8 – einen protektiven Effekt. Hiermit wird lediglich belegt, dass bei Asthma-Patienten diese Indikatoren der Krankheitsschwere (oder der Therapie) eher zu Krankenhausaufnahmen als zu Todesfällen führen. Im Kontext der allgemeinen Asthmatiker-Population erscheint es dennoch sinnvoll von Risikomarkern zu sprechen.
Theoretisch wäre es möglich, dass die beobachtete positive Assoziation für Fenoterol aus dem Effekt resultiert, dass Fenoterol zwar nicht das Risiko zu versterben steigert, aber das Risiko hospitalisiert zu werden vermindert. Direkte e*vidence* dafür ist kaum gegeben. Allerdings war Fenoterol in der zweiten, nicht aber ersten Fall-Kontrollstudie mit einer niedrigeren Krankenhausaufnahme bei den Kontrollen assoziiert.

Eine nichtkausale Interpretation der vorliegenden *evidence* hing zum damaligen Zeitpunkt eher von den Limitierungen der Studien ab als von empirischer *evidence*, die eine nicht-kausale Hypothese stützen würde. Rein methodologisch ließ sich die Frage „Zeigen die Studienergebnisse ein erhöhtes Mortalitätsrisiko unter Fenoterol an?“ nicht sicher mit ja beantworten. Es existierten diverse nicht-kausale Möglichkeiten, die kaum adäquat getestet werden konnten und demzufolge nicht a-priori auszuschließen waren. Die zweite Frage „Weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die Assoziation zwischen Fenoterol und dem Mortalitätsrisiko aufgrund von nicht-kausalen Mechanismen auftrat?“ lädt den Kritikern der Fall-Kontrollstudien die Nachweispflicht auf. Die dafür notwendigen Daten existierten nicht.
Die klinische und politische Fragestellung, ob Fenoterol angesichts therapeutischer Alternativen bei dem aktuellen Informationsstand benutzt werden sollte, verwies auf das *primum non nocere* Prinzip. Weiterhin existierten bis zum Erscheinungsdatum der Fall-Kontrollstudien keine vergleichenden klinischen Untersuchungen, die einen Vorteil von Fenoterol gegenüber anderen β_2-Agonisten in relevanten Ereignisparametern bei der Langzeitkontrolle des Asthma bronchiale demonstriert hätten. Nichtsdestotrotz müssen die prinzipiellen Limitierungen der beiden Wellingtoner Fall-Kontrollstudien beachtet werden: Es war nicht sicher zu beurteilen, ob die beobachteten Assoziationen aufgrund pharmakologischer oder anderer krankheitsrelevanter Bedingungen resultierten, wie z.B. durch symptomerleichternde Effekte, welche wiederum zur verzögerten Inanspruchnahme professioneller Hilfe führten, oder auf generellen Klasseneffekten der β_2-Agonisten beruhten. Ultimativ konnten nur randomisierte kontrollierte klinische Studien mit relevanten Endpunkten wie Mortalität solche therapeutisch wichtigen Fragen klären.

Da seltene unerwünschte Ereignisse auch durch die sorgfältigsten *pre-marketing* Studien nicht entdeckt werden können, treten zwangsläufig unerwartete Befunde auf. Drei Faktoren sollen ferner nach Sackett et al bei der Beurteilung neuer Medikamente vor allem eine Rolle spielen:[273]

- Potente Medikamente werden insbesondere bei schwerer erkrankten Patienten eingesetzt.

- Potente Medikamente können manche Ärzte dazu veranlassen, andere wichtige Aspekte der Krankheitsbetreuung zu vernachlässigen.
- Potente Medikamente können den Glauben mancher Patienten an ein „Wundermittel“ bestärken und so zu Vernachlässigung anderer Strategien und einem eventuell zu spätem Aufsuchen professioneller Hilfe führen.

Demzufolge wäre zu erwarten, dass auf jeden Fall eine Assoziation zwischen Fenoterol und Asthma-Todesfällen entdeckt würde. Es ist jedoch nach Meinung von Sackett et al bemerkenswert, dass diese Assoziation bei stärkeren Erkrankungsgraden konsistent blieb. Wenn ein harmloses Medikament für die schwer Erkrankten reserviert wird, dann müßte eine insgesamt positive Assoziation (hier die relativen *odds* einer Mortalität unter Fenoterol) sich in Richtung Null-Differenz bewegen.
Daraufhin führten die Autoren vier Möglichkeiten an:

1. Fenoterol tötet manche Asthmatiker.
2. Personen, die plötzlich versterben, sind dann eher Asthmatiker, wenn sie Fenoterol einnehmen und/oder die Exposition gegenüber Fenoterol ist bei den Fällen vollständiger erfaßt als bei den Kontrollen.
3. Fenoterol produziert ein falsches Gefühl an Sicherheit, das bei Asthmatikern dazu führt, externe Hilfe bei lebensbedrohlichen Attacken nicht aufzusuchen.
4. Fenoterol ist Bestandteil eines insgesamt inadäquaten Managements für schwer erkrankte Asthmatiker (z.B. keine regelmäßige Einnahme topischer Steroide).

Um eine korrekte Erklärung zu finden, müssen die Informationen über die Medikamenteneinnahme bei Fällen und Kontrollen identisch sein. Weiterhin müssen das Zeitfenster zwischen Anfallsbeginn und Notfallbehandlung in beiden Gruppen erfaßt sowie das gesamte Asthma-Management verglichen werden.

Ein Jahr später veröffentlichten die selben Autoren[274] eine weitere Analyse der Fall-Kontrollstudien aus Neuseeland:[(7)]
In beiden Studien war viel Aufmerksamkeit der Differenz in den *odds ratios* der Assoziation von Fenoterol-Inhalationen und Asthma-Mortalität für verschiedene Marker des Asthma-Schweregrades gewidmet worden. Die Subgruppenanalysen der Schweregradmarker

[(7)] Bereits vor der eigentlichen Publikation der ersten Fall-Kontrollstudie der Wellingtoner Arbeitsgruppe aus Neuseeland im *Lancet* zirkulierte Boehringer Ingelheim als Hersteller des untersuchten β_2-Agonisten Fenoterol Informationen über diese Studie an die Medien und Ärzte in Neuseeland.[365] Diese Information erfolgte auch vor der offiziellen Stellungnahme des Gesundheitsministeriums und provozierte vermutlich auch den Vorschlag einer Interventionsstudie, Fenoterol vom Markt zu nehmen oder den Gebrauch stark einzuschränken und anschließend die Mortalitätsraten in Neuseeland nachzuverfolgen.
Boehringer Ingelheim beauftragte anschließend mehrere externe Gutachter mit der kritischen Evaluation der Studienlage, wobei interessanterweise die beiden Arbeitsgruppen einerseits um den berühmten amerikanischen Epidemiologen Alvan Feinstein und andererseits um den späteren Inaugurator des *evidence-based medicine* Momentums David Sackett zu unterschiedlichen Interpretationen der Resultate gelangten. Sackett et al begründeten ihre Argumentation eines eventuellen Zusammenhangs zwischen einer inhalativen Fenoterol-Einnahme und der gesteigerten Asthma-Mortalität zumindest in publizierter Form transparenter.

bezogen sich auf Hospitalisierungen im Jahr vor dem Ereignis, der Anzahl verschiedener antiasthmatischer Medikamente und den Gebrauch oraler Corticosteroide. In den Originalstudien wurde nicht der Versuch einer multivariaten Analyse vorgenommen, die in simultaner Weise Fenoterol, die verschiedene postulierten Risiken und deren Interaktionen berücksichtigten könnte.
Demzufolge wurden log-lineare Modelle auf die Originaldaten der Studien angewandt und die jeweilige Güte bzw. Anpassung des Modells (*goodness of fit*) überprüft. Für die erste Studie (Untersuchungsperiode 1981-83) ergaben sich bezüglich der Relation zwischen dem Fall-Kontrollstatus und Fenoterol Unterschiede bezüglich einer Verschreibung oraler Corticosteroide. Bei dem Versuch, alle drei Faktoren der Krankheitsschwere in einem Modell zu berücksichtigen, fand sich keine optimale Modellanpassung. Dies bedeutet, dass eine Untersuchung der Fenoterol-Fallkontroll-Assoziation nicht über die einzeln dargestellten Subgruppenanalysen – so wie in der Originalpublikation geschehen – hinausgehen konnte. Damit war dieser Studie ein starker Fenoterol-Effekt innerhalb der oralen Corticosteroid-Benutzer und kein Effekt innerhalb der Nicht-Benutzergruppe zu entnehmen. Eine theoretisch alternative Erklärung wäre ein erhöhtes Risiko aufgrund oraler Steroide innerhalb der Fenoterol-Gruppe und ein protektiver Effekt der Steroide in der Nicht-Fenoterol-Gruppe.
Demgegenüber zeigte die identisch durchgeführte Analyse der zweiten Studie (Untersuchungsperiode 1977-81) lediglich ein erhöhtes Risiko für Fenoterol-Patienten mit vorheriger Hospitalisierung an.
Dies bedeutet, dass in der ersten Studie für die Fenoterol-Gruppe ein interaktiver Steroideffekt aber kein Effekt für Hospitalisierungen gefunden wurde, wohingegen die zweite Studie einen interaktiven Effekt für Hospitalisierungen aber nicht für Steroide darlegte. Die erste Studie wies auch auf ein erhöhtes Risiko für Steroide in der Fenoterol-Gruppe und ein erniedrigtes Risiko in der Nicht-Fenoterol-Gruppe hin. Da die Steroiddaten sowohl von kontinuierlich als auch von kurzzeitig mit oralen Corticoiden therapierten Patienten entstammten, ergeben sich mehrere mögliche Interpretationen: Ein echter interaktiver Fenoterol-Effekt, ein echter Steroid-Schutzeffekt bei geringeren Schweregraden und eine positive nicht-kausale Assoziation zwischen Steroiden und Asthma-Mortalität bei den schweren Fällen.

Beide Fall-Kontrollstudien zeigten damit einen stärkeren Fenoterol-Effekt bei den schwerer Erkrankten, was gegen einen Confoundereffekt spricht. Ein Direktvergleich von Salbutamol und Fenoterol aus den Originalpublikationen war nicht möglich. Die Daten gaben damit zwar zu einem vorsichtigen Umgang mit Fenoterol Anlaß, es bestand jedoch immer noch die Möglichkeit von Alternativhypothesen. Dazu gehören die zeitlichen Abläufe der beobachteten Pharmakotherapie und deren Gründe sowie die Validität der Variablen, die den Asthma-Schweregrad repräsentieren. In diesem Zusammenhang erscheint die Anzahl unterschiedlicher antiasthmatischer Medikamente als problematisch, da Fenoterol und orale Steroide Teil dieser Medikation und gleichzeitig im Zentrum möglicher Interaktionen stehen.

5.3.4 Zusammenfassende kritische Wertung

Die Mortalität an Asthma, speziell bei jungen Menschen, stieg in Neuseeland substanziell ab etwa 1977 über 2-3 Jahre an, aber erst 1981 gab es erste diesbezügliche Warnzeichen.[244] Diese so genannte zweite „Epidemie“ erreichte um 1981 ihren Höhepunkt, als bei 5-34jährigen Asthmatikern eine Asthma-Mortalität von 4,1 pro 100.000 Einwohner und Jahr verzeichnet wurde. Dies führte zu einer Serie von Falluntersuchungen, die weitere Erkenntnisse über dieses Phänomen liefern sollten. Die Asthma-Mortalität in Neuseeland fiel zwar zwischen 1983-88 ab, erreichte aber nicht das präepidemische Niveau. In den 90er Jahren erfolgte dann ein weiterer substanzieller Abfall der Letalitätsraten.
Die Asthma-Mortalitätsraten in dieser Epoche zeigten in einigen, aber nicht in allen Ländern einen Zunahmetrend. Ein bekanntes Problem in diesem Zusammenhang war die Tatsache, dass die Todesdiagnosen älterer Patienten durch die Ungenauigkeit der Bescheinigungen sowie Mißklassifikationen mit anderen Formen der Atemwegsobstruktion verzerrt werden. Demzufolge konzentrierten sich die meisten Untersuchungen auf die 5-34jährige Altersgruppe, deren obstruktive Atemwegserkrankung meist aufgrund eines Asthma bronchiale resultiert und die Todesursache Asthma valider erscheinen läßt. In dieser Altersgruppe wurden in den verschiedenen Ländern Mortalitätsanstiege von etwa 30-50% in den 80er Jahren verzeichnet.
Die Basismortalitätsraten für Asthma differieren stark zwischen den einzelnen Ländern, aber selbst in Ländern mit sehr niedrigen Todesfallraten in den 70er Jahren wie Kanada und den USA wurden um 1985 relative Anstiege von 50-100% berichtet.[275] Nach den vorliegenden Untersuchungen fand dieser Anstieg vor allem in sozial benachteiligten Schichten statt, mit signifikant höheren Mortalitätsraten bei Menschen mit schwarzer im Vergleich zu weißer Hautfarbe sowie häufiger in Großstädten.

Die Verkaufszahlen der antiasthmatischen Medikamente stiegen in der Epoche der wachsenden Asthma-Mortalität stetig an. Die Frage hierbei ist, ob der Verkaufsanstieg eine Reaktion auf eine erhöhte Asthma-Prävalenz bzw. -Schwere war oder ob diese Medikationen ursächlich zu vermehrten Todesfällen führten.
Anfangs konzentrierte sich das Interesse der wissenschaftlichen Öffentlichkeit auf die β_2-Agonisten und hier insbesondere auf das Fenoterol, wobei kardiale Effekte der Sympathomimetika und/oder ihrer Treibemittel als Nebenwirkungen favorisiert wurden. Später verlagerte sich der Hauptgegenstand der Untersuchungen auf bronchiale unerwünschte Effekte im Sinne eines verstärkten Asthma-Schweregrades infolge der unbehandelten Atemwegsentzündung.
Es folgten primär deskriptive Untersuchungen der Asthma-Mortalität, insbesondere in England und Neuseeland, die wichtige Informationen über das an Asthma versterbende Patientenklientel lieferten, aber nicht die Charakteristika einer Langzeitbehandlung sowie die unmittelbar vor dem Tode stattfindenden Ereignisse klären konnte. Die durch die *British Thoracic Society* in Auftrag gegebene Studie über 90 Asthma-Todesfälle[184] führte zu der Hypothese, dass insbesondere eine diskontinuierliche medizinische Betreuung, ein inadäquater Corticosteroid-Gebrauch sowie mangelnde Transportmöglichkeiten im Notfall

und das Nicht-Erkennen der Schwere der Asthma-Attacke zu vermeidbaren Todesfällen führten.

Fenoterol wurde 1976 in Neuseeland eingeführt und eroberte innerhalb von drei Jahren einen Marktanteil von 30%. In den nachfolgenden Jahren wurde immer wieder diskutiert, ob dieses Präparat selektiv schwerer erkrankten Asthmatikern verschrieben wurde (*channelling effect*), was einem Confounding aufgrund des Schwergrades entsprechen würde. Harte diesbezügliche Daten wurden jedoch nicht publiziert. Fenoterol wurde in den neuseeländischen Markt eingeführt, nachdem Salbutamol schon fast ein Jahrzehnt dort benutzt wurde. Verschreibungsdaten aus Neuseeland deuten an, dass Fenoterol häufiger als Salbutamol zusammen mit Theophyllin und oralen Steroiden verschrieben wurde. Kanalisierungseffekte als eine Art des *allocation bias* wurden auch aus Holland berichtet, wo Fenoterol präferenziell gegenüber Terbutalin schwerer erkrankten Asthmatikern verschrieben wurde.[276]
Der Verdacht, dass β_2-Agonisten als Klasse mit einer langsam ansteigenden Asthma-Mortalität assoziiert sind, wurde durch das *Committee on Safety of Medicines* 1992 zurückgewiesen. Die als Beweis angeführte Grafik benutzte jedoch eine inadäquate y-Achse, die nach Korrektur doch einen gleichzeitigen Anstieg von β_2-Agonisten-Verkaufszahlen und der Asthma-Mortalität zeigte.[277] Dies war zwar kein Beweis eines ursächlichen Zusammenhangs, soll aber verdeutlichen, dass auch Arzneimittelbehörden in der Diskussion um unerwünschte Wirkungen inadäquates Datenmaterial als Argumentationshilfe benutzten.

Die logische wissenschaftliche Konsequenz der Untersuchung relativ seltener Nebenwirkungen wie Tod infolge von Asthma bronchiale waren Fall-Kontrollstudien, die derartige Fragestellungen valide überprüfen können. Aus *evidence*-basierter Sicht ist die methodische Aussagekraft einer solchen Untersuchung hier prinzipiell nicht geringer ausgeprägt als z.B. die einer randomisierten kontrollierten Studie. Die Schwierigkeit bei Fall-Kontrollstudien liegt vor allem in deren höherer Anfälligkeit gegenüber Bias und Confounding begründet, was auch bei allen veröffentlichten Fall-Kontrollstudien der Assoziation β_2-Agonisten und Asthma-Mortalität beobachtet werden konnte. Als interessantes Zeitphänomen muß darauf hingewiesen werden, dass die Methodik der Fall-Kontrollstudie immer dann besonders heftig kritisiert wurde, wenn eine Negativassoziation mit einem im Markt befindlichen Präparat erstellt wurde; die Ansprüche an andere Assoziationsstudien z.B. betreff des psychosozialen Risikoverhaltens asthmatischer Kinder[278] wurden nicht annähernd so intensiv in der wissenschaftlichen und allgemeinen Öffentlichkeit diskutiert.
Der gemeinsame Nenner aller Fall-Kontrollstudien war, dass ein erhöhtes Asthma-Todesrisiko insbesondere mit einem steigendem Verbrauch an β_2-Agonisten in Relation stand. Die Fall-Kontrollstudien waren darüber hinaus insbesondere deshalb wichtig, weil sie die medizinische Gemeinschaft dazu zwangen, über die hohen Todesraten in Neuseeland und anderen Ländern nachzudenken und vermuteten Kausalitäten nachzugehen.

Obgleich Pathologen Entzündungszeichen in den Lungen verstorbener Asthma-Patienten seit vielen Jahren beschrieben hatten, trat die Bedeutung der Inflammation erst mit Einführung der fiberoptischen Bronchoskopie Mitte der 80er Jahre in den Vordergrund. Damit konnte

das reale, tägliche Asthma lebender Patienten beobachtet werden. Daraus schlußfolgerte man, dass inflammatorische Veränderungen selbst bei leichten Asthma-Formen und auch bei Patienten, die keine Symptomatik aufweisen, vorhanden sind. Weiterhin wurde entdeckt, dass die Folgen eines chronischen Asthmas nicht immer revidierbar erscheinen. Im Verlaufe der Immunreaktionen deponieren proliferierende Fibroblasten ein extensives Netzwerk aus Kollagen, was zur Fibrose und irreversiblen Atemwegsobstruktion führen kann.

Damit ergab sich eine neue Hypothese der eventuell schädigenden Wirkungen von β_2-Agonisten. Einige Studien hatten gezeigt, dass unter alleiniger β_2-Agonistengabe die bronchiale Hyperreagibilität steigt.[279] Demzufolge könnten Bronchodilatatoren die zugrunde liegende Erkrankungsschwere maskieren und zu einer schlechteren Asthma-Kontrolle führen, was dann auch in den späten 80er Jahren durch randomisierte kontrollierte klinische Studien nachgewiesen wurde, obwohl über die klinische Relevanz dieser Erscheinungen keine Einigkeit bestand. Dieser Effekt erschien bei den potenteren β_2-Agonisten stärker ausgeprägt. Am Ende der hier erfaßten Zeitepoche bestand ein eindeutiger Trend zu einer verminderten sowie bedarfsweisen Einnahme β_2-agonistischer Symptombefreier und zu einer regelmäßigen antiinflammatorischen Präventionstherapie vor allem mit topischen Steroiden.
Zu dem Zeitpunkt, als erste Studien positiver Effekte der neuen langwirkenden β_2-Agonisten Salmeterol[280] und Formoterol[281] publiziert wurden, waren gleichzeitig weitere Beobachtungen einer verstärkten bronchialen Hyperreagibilität nach Inhalation des kurzwirkenden Terbutalins[282] bekannt geworden, was auch Mißtrauen gegenüber den langwirksamen β_2-Agonisten aufkommen ließ. Die Frage, ob die langwirkenden β_2-Agonisten sich grundsätzlich von den kurzwirksamen unterschieden, konnte bis Ende 1992 nicht definitiv beantwortet werden.

Die wiedergegeben Consensus-Berichte, Statements und Leitlinien-Empfehlungen der evaluierten Zeitepoche 1982-92 reflektieren ein äußerst heterogenes Bild, dass zwar tendenziell, aber meist ohne wissenschaftliche Begründungen, inhalative Corticoide empfahl, bezüglich der β_2-Agonisten-Einnahme jedoch stark divergierte. Ein wesentliches Konzept der *evidence-based medicine* ist die Überprüfung der eigenen Aussagen auf Validität und Wichtigkeit. Dieses Konzept wurden in den Leitlinien-Empfehlungen dieser Dekade nicht berücksichtigt, was ultimativ zu einer gewissen Beliebigkeit der jeweiligen Therapie- und Managementansätze führen mußte, die eher der Meinung gewisser Expertengremien denn der tatsächlichen Datenlage entsprach.

Eine *evidence*-basierte Betrachtung der Leitlinien der Untersuchungsdekade muß weiterhin feststellen, dass weder die Art der Therapie mit inhalativen β_2-Agonisten noch die Menge der zu applizierenden Dosen in den dargestellten Leitlinien, Statements und Consensus-Empfehlungen dieser Epoche als standardisiert bezeichnet werden konnte. Teilweise wurden explizit höhere Dosierungen als die in den Gebrauchsinformationen der β_2-Agonisten genannten empfohlen – in einer Zeit, die schon heftige Diskussionen über den eigentlichen Wert der inhalativen β_2-Agonistentherapie kannte. Andererseits ist unklar, aus welcher

wissenschaftlicher *evidence* die Hersteller der inhalativen β-Sympathomimetika ihre Dosisempfehlungen ableiteten.

Die bis zum Zeitpunkt der Publikation der Empfehlungen vorliegende wissenschaftliche *evidence* aufgrund randomisierter Studien waren im wesentlichen die Untersuchungen von Shepherd[255], Beswick[256], Zellweger[257], Sears[234] und van Schayck[235], die alle keinen relevanten Vorteil einer regelmäßigen β_2-Agonistentherapie erkennen ließen. In einer Kurzübersicht hatte Sears die Qualität dieser und einiger anderer unkontrollierter Studien gesichtet und festgestellt, dass kurzfristige bronchodilatatorische Nutzeffekte nach einer β_2-Agonisteninhalation nicht auf den Langzeitnutzen extrapoliert werden dürfen.[283] Eine solche Extrapolation und damit Empfehlung einer regelmäßigen Inhalation mit β_2-Agonisten stellte somit eine basale Fehlinterpretation der Studienergebnisse dar.[284] Andererseits erscheinen die Empfehlungen für eine bedarfsweise Therapie mit β_2-Agonisten in den späten Leitlinien der Dekade zwar als plausibel und vorsichtig, es muß jedoch beachtet werden, dass lediglich im *International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma* eine Verknüpfung zwischen den Kernaussagen für β_2-Agonisten und der Datenlage in Form von Referenzen-Angaben erfolgte. In ihrer Empfehlung für eine bedarfsweise bzw. eine möglichst minimale, regelmäßige inhalative β_2-Agonisten-Therapie bezogen sich die Autoren dabei auf nur zwei Studien mit insgesamt 114 Asthma-Patienten[234,235] und forderten weitere Untersuchungen ein. Eine Interpretation des in der Literatur kontrovers diskutierten klinischen Ausmaßes der beobachteten Verschlechterungen der „Asthma-Kontrolle“ erfolgte nicht.

Insgesamt erscheinen die Begründungen fast aller Leitlinien-Empfehlungen dieser Dekade als nicht wissenschaftlich abgesichert. Zwar wiesen die Hälfte der Leitlinien auf das Warnzeichen eines steigenden inhalativen β-Sympathomimetika-Verbrauches hin, gaben aber dem Benutzer ihrer Empfehlungen kaum Anleitungen an die Hand, ab welchen Dosiseinheiten welche Reaktionen erfolgen sollten. Die Hinweise auf eine symptomorientierte Therapie erschienen zwar konservativ-vorsichtig, konnten aber ohne Nennung einer Maximaldosis keine weitere Orientierung vermitteln, insbesondere weil je nach Asthma-Schweregrad eine bedarfsmäßige Therapie die normale Anzahl regelmäßig inhalierter Hübe ohne weiteres übersteigen kann.

Andererseits ist vor allem den amerikanischen Leitlinien des Jahres 1992 zum ersten Mal ein Bezug auf die Involvierung des Patienten in das gesamttherapeutische Konzept zu entnehmen. Non-Compliance wurde als wichtiger Faktor identifiziert, der mit irrationalen Therapieschemata, realen oder befürchteten Medikamenten-Nebenwirkungen und der Furcht vor Corticosteroiden assoziiert wurde. Weiterhin erschienen die Unterschätzung des Schweregrades der Erkrankung von Arzt und Patient, generelle Gesundheitshaltungen, kulturelle Faktoren, Stigmatisierung und eine schlechte Arzt-Patienten-Beziehung als wichtig. Damit war der Grundstein gelegt für eines der Hauptelemente der *evidence-based medicine*, der Integration von Patientenpräferenzen und -Vorstellungen in das therapeutische Betreuungskonzept, was bei späteren internationalen Leitlinien zur Etablierung des Begriffes „Partnerschaft“ und „Patientenedukation“ als selbstverständlichem Anteil eines adäquaten Asthma-Managements führen sollte.

Fazit: Nachdem in den 80er Jahren vor allem in Neuseeland in der „diagnostisch sicheren" Gruppe der 5-34jährigen asthmatischen Patienten ausgeprägte Mortalitätszunahmen verzeichnet wurden, erfolgte insbesondere mittels Fall-Kontrollstudien der Versuch, einen oder mehrere verantwortliche Risikofaktoren für diese Entwicklung zu identifizieren. Die anfangs auf Fenoterol und anschließend auf die gesamte Klasse der inhalierten kurzwirkenden β_2-Agonisten abzielende Diskussion etablierte als gemeinsamen Nenner die Assoziation eines steigenden β_2-Sympathomimetika-Verbrauches mit einer erhöhten Asthma-Mortalität. Diese Auffassung fand sich in wechselndem Ausmaß auch in vielen Leitlinien des Untersuchungszeitraums wieder, in den seltensten Fällen jedoch unter Nennung der entsprechenden wissenschaftlichen Basis. Praktische Handlungsanleitungen betreff der genauen Handhabung der meist empfohlenen bedarfsweisen Therapie mit β_2-Agonisten fanden sich nicht. Die Betroffenen wurden somit einerseits vor zu vielen Inhalationen gewarnt und andererseits darauf hingewiesen, nach Symptomatik zu inhalieren, ohne eine praktikable Hilfestellung bezüglich der Dosismengen genannt zu bekommen.
Weiterhin erbrachten die ersten fiberoptischen Bronchoskopien Mitte der 80er Jahre Hinweise auf die Rolle inflammatorischer Veränderungen auch in den Atemwegen leicht erkrankter Asthmatiker sowie Befürchtungen, dass bei einem Teil der Patienten bereits irreversible Atemwegsobstruktionen aufgrund fibrotischer Umbauprozesse existierten. Daraufhin fanden sich gegen Ende des Evaluationszeitraums in einigen Leitlinien (wissenschaftlich noch relativ ungesicherte) Empfehlungen bezüglich der Kombination einer bedarfsweisen β-adrenergen Therapie mit einer kontinuierlichen präventiven Anwendung topischer Steroide.
Die Beobachtungen einer stärkeren bronchialen Hyperreagibilität nach kurzwirkenden β_2-Agonisten und einer damit assoziierten Verschlechterung der Asthma-Kontrolle ließ auch die Position der neuen langwirkenden β_2-Agonisten zunächst als ungeklärt erscheinen. Das klinische Ausmaß der veränderten bronchialen Empfindlichkeit war aufgrund der damaligen Studienlage nicht sicher zu beurteilen.
Erstmals stellte die 1992 publizierte amerikanische Leitlinie den Patienten in den Mittelpunkt des Interesses und forderte die aktive Involvierung der Betroffenen in ihr Asthma-Management, was auch Überlegungen einforderte, wie diese Partizipation zu gewährleisten und inhaltlich auszugestalten sei.

5.4 Erkenntnislage 1993 bis 2003

Diese Dekade kennzeichnet den Beginn einer allgemein in der Humanmedizin festzustellenden explosiven Zunahme der wissenschaftlichen Information, deren Bearbeitung grundlegend neue Entwicklungen erforderte und die Notwendigkeit einer Implementierung der Klinischen Epidemiologie sowie der Prinzipien des *critical appraisal* im Sinne der *evidence-based medicine* verdeutlicht. Durch die starke Zunahme der Veröffentlichungen selbst hochwertiger randomisierter kontrollierter Studien mit klinisch relevanten Endpunkten ist es nicht mehr machbar und methodisch auch nicht sinnvoll, die Ergebnisse einzelner Studien gegeneinander aufzurechnen. Wenn möglich, muß auf systematische Reviews und meta-analytische Sichtungen der Datenlage zurückgegriffen werden. Dabei sollten natürlich die eventuellen qualitativen Defizienzen der jeweiligen Arbeiten dargestellt werden, schon allein um den basalen Ansatz einer kritischen Evaluation jeglicher medizinischer *evidence* zu gewährleisten.

5.4.1 Leitlinien-Empfehlungen

Die insgesamt 18 relevanten Leitlinien des Untersuchungszeitraums werden auf den folgenden Seiten zunächst mittels einer Übersicht der wesentlichen Strukturen der jeweiligen Leitlinie hinsichtlich der inhalativen β_2-Agonisten-Therapie dargestellt. Anschließend werden einige Spezifika der Consensus-Berichte erörtert.

<u>Leitlinien-Übersicht</u>

Die *Tabellen 11a-c* fassen die relevanten Leitlinien der Jahre 1993-2003 zusammen. Wesentliche Bezugspunkte des Überblicks waren Angaben zur Therapie mit inhalativen β_2-Agonisten in der jeweiligen Leitlinie:

Tabelle 11a. Leitlinien-Überblick hinsichtlich der β_2-Agonisten-Therapie der Jahre 1993-2003

	LL1[1]	**LL2**[2]	**LL3**[3]	**LL4**[4]	**LL5**[5]	**LL6**[6]
Publikationsjahr	1993	1994	1995	1996	1997	1997
Prozeß der Leitlinien-Erstellung beschrieben	nein	nein	nein	ja	nein	ja
Suchstrategien zur Ermittlung der *evidence* angegeben	nein	nein	nein	ja[41]	nein	ja[61]
Qualitätskriterien für *Evidence*-Bewertung benannt	nein	nein	nein	ja	nein	ja
Anzahl der Referenzen bezüglich kurzwirksamer β_2-Agonisten	1	0	5	2	0	11
Kernaussagen mit Referenzen verknüpft	nein	nein	nein	ja	nein	ja
Kernaussagen mit *Evidence*-Niveaus verknüpft	-	-	-	ja[42]	-	-
Kernaussagen mit Empfehlungs-graden verknüpft	-	-	-	ja[43]	-	-
Anzahl der Patienten, auf der die empfohlene Therapieart basiert	-	-	-	n=377[44]	-	n=426[62]
Bedarfsweiser Einsatz von β_2-Agonisten empfohlen	ja	ja	ja	ja	ja[51]	ja
Maximaldosis an β_2-Agonisten (pro Tag oder wegen Atemnot)	-	10 Hübe	8 Hübe	-	-	12 Hübe 1 DA[63]
β_2-Agonisten-Verbrauch als Asthma-Risikomarker	nein	nein	ja	nein	nein	ja
Stellungnahme zu langwirkenden inhalativen β_2-Agonisten	ja	ja	nein	ja	ja	ja
Medikamentöse Stufentherapie	ja	ja	ja	ja	ja[52]	ja
Spezifizierter Forschungsbedarf	ja[11]	nein	nein	ja	nein	nein

1 Leitlinie 1: ***British Thoracic Society***[285,286]
11 Forschungsbedarf bezüglich regulärer β_2-Agonisten-Therapie bei mäßiggradigem bis schwerem Asthma (Schritt 2,3 der Stufentherapie).

2 Leitlinie 2: **Deutsche Atemwegsliga**[287]

3 Leitlinie 3: **Japanische Allergologische Gesellschaft**[288]

4 Leitlinie 4: **Nordenglische Asthma-Leitlinien-Entwicklungsgruppe**[289]
41 Nur englischsprachige Publikationen (Medline®- und Bids®-Datenbank).
42 *Evidence*-Kategorien laut Canadian Task Force Classification 1979.[290]
43 *Evidence*-Niveau nicht näher erläutert.
44 „*Conflicting evidence*" bezüglich regelmäßig versus bedarfsweise Therapie – Empfehlung auf Consensusbasis.

5 Leitlinie 5: ***British Thoracic Society***[291]
51 Eine fixe Kombinationstherapie β_2-Agonisten und Corticosteroide wird nicht empfohlen, da die β_2-Agonisten-Dosis minimalst sein sollte.
52 Flußdiagramm

6 Leitlinie 6***: National Asthma Education and Prevention Program*** – ***Expert Panel Report 2*** [292]
61 Nur englischsprachige Publikationen (Medline®-Datenbank).
62 Eine regelmäßige β_2-Agonisten-Therapie zeigt zumindest keine Vorteile.
63 Ansteigender Verbrauch oder Konsumption von mehr als einem Dosieraerosol eines β_2-Agonisten in einem Monat bedeutet eine inadäquate Asthma-Kontrolle und muß mittels Initiierung oder Intensivierung einer antiinflammatorischen Therapie behandelt werden.

Tabelle 11b. Leitlinien-Überblick hinsichtlich der β_2-Agonisten-Therapie der Jahre 1993-2003

	LL7[7]	**LL8**[8]	**LL9**[9]	**LL10**[10]	**LL11**[11]	**LL12**[12]
Publikationsjahr	1998[71]	1998	1999	1999[101]	2000	2000
Prozeß der Leitlinien-Erstellung beschrieben	ja	nein	nein	ja	nein	nein
Suchstrategien zur Ermittlung der *evidence* angegeben	nein	nein	nein	ja[102]	nein	nein
Qualitätskriterien für *Evidence*-Bewertung benannt	ja	nein	nein	ja[103]	nein	nein
Anzahl der Referenzen bezüglich kurzwirksamer β_2-Agonisten	0	0	0	6	2	0
Kernaussagen mit Referenzen verknüpft	ja[72]	nein	nein	ja	nein	ja[121]
Kernaussagen mit Evidence-Niveaus verknüpft	ja[72]	-	-	ja	-	-
Kernaussagen mit Empfehlungs-graden verknüpft	ja[72]	-	-	ja	-	-
Anzahl der Patienten, auf der die empfohlene Therapieart basiert	-	-	-	503[104]	-	-
Bedarfsweiser Einsatz von β_2-Agonisten empfohlen	-	ja	-	ja	ja	ja
Maximaldosis an β_2-Agonisten (pro Tag oder wegen Atemnot)	-	-	-	-	-	-
β_2-Agonisten-Verbrauch als Asthma-Risikomarker	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Stellungnahme zu langwirkenden inhalativen β_2-Agonisten	ja	ja	ja[91]	ja	ja	ja
Medikamentöse Stufentherapie	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Spezifizierter Forschungsbedarf	ja	nein	nein	ja	nein	nein

[7] Leitlinie 7: **Schottisches Leitlinien-Netzwerk (SIGN)**[293]
[71] Basiert zum großen Teil auf den Leitlinien der *British Thoracic Society*. Pilotform einer Leitlinie.
[72] Nicht in Bezug auf β_2-Agonisten-Interventionen.

[8] Leitlinie 8: **Deutsche Atemwegsliga**[294]

[9] Leitlinie 9: **Österreichische Gesellschaft für Lungenerkrankungen und Tuberkulose**[295]
[91] „Langwirksame β_2-Agonisten sind indiziert, wenn öfter als dreimal pro 24 Stunden kurzwirksame benötigt werden."

[10] Leitlinie 10: **Nordenglische Asthma-Leitlinien-Entwicklungsgruppe**[296]
[101] Update der Version von 1996 mit dem Fokus auf die allgemeinärztliche Behandlung des Asthma bronchiale.
[102] Nur englischsprachige Publikationen (Medline®-, Embase®-Datenbank und Cochrane Library®).
[103] Die Qualität systematischer Reviews wurde nicht untersucht.
[104] Bezüglich einer regelmäßig versus bedarfsweisen β_2-Agonisten-Inhalation gibt es keine klare *evidence* und es resultiert Forschungsbedarf.

[11] Leitlinie 11: **Südafrikanische Leitlinien**[297,298]

[12] Leitlinie 12: **Nordischer Consensus-Report über das Asthma-Management**[299]
[121] Keine Verknüpfung bezüglich regelmäßiger versus Bedarfsinhalation mit β_2-Agonisten.

Tabelle 11c. Leitlinien-Überblick hinsichtlich der β_2-Agonisten-Therapie der Jahre 1993-2003

	LL13[13]	**LL14**[14]	**LL15**[15]	**LL16**[16]	**LL17**[17]	**LL18**[18]
Publikationsjahr	2001[131]	2001	2002	2002	2002[171]	2003
Prozeß der Leitlinien-Erstellung beschrieben	nein	ja	nein[151]	nein	ja	ja
Suchstrategien zur Ermittlung der *evidence* angegeben	nein	nein[141]	nein	nein	ja[172]	ja
Qualitätskriterien für *Evidence*-Bewertung benannt	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Anzahl der Referenzen bezüglich kurzwirksamer β_2-Agonisten	4	4	0	1	0[173]	3
Kernaussagen mit Referenzen verknüpft	ja	ja	nein	ja	ja	ja
Kernaussagen mit *Evidence*-Niveaus verknüpft	ja[132]	ja	-	ja	ja	ja
Kernaussagen mit Empfehlungs-graden verknüpft	-	-	-	-	-	ja
Anzahl der Patienten, auf der die empfohlene Therapieart basiert	n=168[133]	n=466[142]	-	n≈790[161]	-	n≈1130[181]
Bedarfsweiser Einsatz von β_2-Agonisten empfohlen	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Maximaldosis an β_2-Agonisten (pro Tag oder wegen Atemnot)	-	16 Hübe	-	12 Hübe	12 Hübe 1 DA[174]	12 Hübe <2 DA[182]
β_2-Agonisten-Verbrauch als Asthma-Risikomarker	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Stellungnahme zu langwirkenden inhalativen β_2-Agonisten	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Medikamentöse Stufentherapie	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Spezifizierter Forschungsbedarf	nein	nein	nein	nein	ja	nein

13 Leitlinie 13: **Kanadische Leitlinien**[300]
131 Update der Leitlinien von 1999.[301]
132 Keine Verknüpfung bezüglich regelmäßiger versus Bedarfsinhalation mit β_2-Agonisten.
133 Eine regelmäßige inhalative β_2-Agonisten-Monotherapie kann bei atopischem Asthma nicht empfohlen werden.

14 Leitlinie 14: **Deutschen Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft**[302]
141 Suche in Datenbanken wie Medline®, Cochrane Library®, Drugdex® und dem Internet.
142 Bei einem leicht bis mittelgradig ausgeprägten persistierenden Asthma hat die regelmäßige Anwendung nach einem festen Schema keine klinisch relevanten Vorteile gegenüber der bedarfsweisen Einnahme

15 Leitlinie 15: **Institut zur Verbesserung Klinischer Systeme**[303]
151 Nimmt Bezug auf *National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) – Expert Panel Report 2*.

16 Leitlinie 16: **Nationaler Asthma-Rat von Australien**[304]
161 Inhalative β_2-Agonisten sollten eher bedarfsweise als regelmäßig eingenommen werden.[305]

17 Leitlinie 17: ***National Asthma Education and Prevention Program – Expert Panel Report 2 Update*** [72,306]
171 Update des Reports von 1997 (vgl. Leitlinie 6). In dieser neuen Version wird zusätzlich auf sieben Kernfragen des Asthma-Managements Bezug genommen.
172 Suche in Medline®- und Embase®-Datenbanken nach englischen Artikeln oder Artikeln mit englischem Abstrakt.
173 Vergleiche Leitlinie 6 weiter oben.
174 Verbrauch von mehr als einem Dosieraerosol pro Monat bedeutet eine inadäquate Therapie und die Notwendigkeit einer Behandlungs-Initiierung oder -Intensivierung.

18 Leitlinie 18: **Schottisches Leitlinien-Netzwerk und *British Thoracic Society*** [307]
181 Es gibt keine überzeugende *evidence* eines Nutzens oder Schadens einer regelmäßigen (4x täglichen) im Vergleich zu einer bedarfsweisen Inhalation mit kurzwirkenden β_2-Agonisten. Falls nicht gezeigt werden kann, dass individuelle Patienten von einer regelmäßigen Inhalation mit kurzwirksamen β_2-Agonisten profitieren, wird ein bedarfsweiser Gebrauch empfohlen.
182 Der Gebrauch von zwei oder mehr Dosieraerosolen pro Monat oder mehr als 10-12 Hüben pro Tag ist ein Marker eines schlecht kontrollierten Asthma bronchiale.

Die insgesamt 18 Leitlinien des Zeitraums 1993-2003 erstreckten sich zahlenmäßig in etwa gleichförmig über die einzelnen Jahre, ab 1997 erschienen meist zwei relevante Leitlinien pro Jahr.
Praktisch alle Leitlinien favorisierten eine bedarfsweise inhalative β_2-Agonisten-Therapie, lediglich zwei trafen diesbezüglich keine spezifischen Aussagen.
Andererseits erfolgten in den untersuchten Leitlinien lediglich zu 39% (7/18) Angaben bezüglich einer Maximaldosis der zu inhalierenden β-Sympathomimetika, wobei symptomorientiert oder für den Fall der Kupierung einer akuten Atemnotsepisode zwischen 8-16 Hübe pro Tag (meist 12 Hübe) empfohlen wurden. Drei von 18 Leitlinien (17%) benannten einen maximalen Verbrauch von einem oder weniger als zwei β–adrenergen Dosieraerosolen pro Monat und verbanden dies mit Warnhinweisen bezüglich einer zu erfolgenden Therapieveränderung. Ab dem Jahre 2001 wiesen alle Leitlinien (insgesamt 10/18) auf das Zeichen einer steigenden β_2-Agonisten-Konsumption als Risikomarker für eine sich verschlechternde Asthma-Kontrolle hin.
Fast alle Leitlinien (17/18) erstellten Aussagen oder ausführliche Stellungnahmen zu den neueren langwirkenden β_2-Agonisten Formoterol und Salmeterol, meist im Rahmen einer sich nach dem Asthma-Schweregrad orientierenden Stufentherapie, die zu 100% favorisiert wurde.

Die inhaltliche Ausgestaltung, Transparenz und Qualität der untersuchten Leitlinien-Empfehlungen zeigte ein ausgeprägt heterogenes Bild:
Genauere Angaben zum eigentlichen Prozess der Leitlinien-Erstellung erfolgten zu lediglich 39% (7/18), ohne dass sich dabei ein Trend über den Zeitverlauf erkennen ließ.
Fünf von 18 Leitlinien (28%) benannten ihre Suchstrategien und Datenbanken zum Auffinden der *evidence* bezüglich des Asthma-Managements; erneut schien sich dies im Verlaufe der Zeit nicht zu verbessern.
Demgegenüber wurden in allen Leitlinien ab dem Jahre 2001 Qualitätsindikatoren in Verbindung mit bestimmten Studiendesigns wie randomisierte kontrollierte Studien oder Fall-Kontrollstudien benannt. Vor 2001 erfolgte dies in einem Drittel der Fälle, insgesamt benannten 56% (10/18) der Leitlinien einen Qualitätsmaßstab für ihre Empfehlungen.
Der wichtige Punkt der Verknüpfung einer bestimmten, die Therapie mit β_2-Agonisten betreffenden Kernaussage mit einer Referenzangabe erfolgte zu 61% (11/18), wobei eine diesbezügliche Qualitätsverbesserung ab 1999 beobachtet werden konnte.
Die Assoziation zwischen spezifischen Empfehlungen und einem vorher definierten hierarchischem *Evidence*-Niveau (z.B. I = Meta-Analyse, II = randomisierte Studie, III = nicht experimentelle Studie, IV = Expertenmeinung) erfolgte bei insgesamt 8/18 (44%) der Leitlinien und bei fast allen ab dem Jahre 2001. Eine Angabe von Empfehlungsgraden, die verschiedene Studientypen subsummierte (z.B. A = Meta-Analyse oder gut durchgeführte randomisierte Studie, B = randomisierte Studie mit hohem Biasrisiko oder gute Fall-Kontrollstudie), erfolgte zu 22% (4/18).
Die bezüglich einer inhalativen Therapie mit kurzwirksamen β_2-Agonisten beobachtete Referenzen-Anzahl lag im Mittel bei zwei Referenzen (Bereich 0-11), wobei 8/18 (44%) Leitlinien überhaupt keine diesbezügliche Publikationen benannten. Ein definitiver Zeittrend

war hier nicht zu beobachten, vermutlich erfolgten bei einigen Leitlinien der Jahre 2002/3 keine Referenzen-Angaben betreff einer kurzwirkenden β-adrenergen Therapie, da man diesen Komplex offensichtlich für geklärt hielt.
Einen Forschungsbedarf konnte 5/18 (28%) Leitlinien entnommen werden, ohne dass sich hier eine Trend innerhalb der Beobachtungsdekade erkennen ließ.

Diejenigen Leitlinien, die zur Bekräftigung ihrer Empfehlungen bezüglich einer β-agonistischen Therapie des Asthma bronchiale eine Verknüpfung mit einer oder mehreren Studienreferenzen herstellten, gaben damit indirekt ihre Datenbasis in Form der untersuchten Patientenzahl aufgrund z.B. randomisierter kontrollierter klinischer Studien zu erkennen (Zahlenangaben in Bezug auf das behandelte Patienten-Kollektiv sowie hinsichtlich der Patienten, die die entsprechende Studie bis zum Ende durchführten). Die Hauptschlußfolgerungen der jeweiligen Leitlinien mit Referenzverknüpfung im entsprechenden Publikationsjahr und die der Conclusio zugrunde liegende Patientenzahl aufgrund der in den Referenzen genannten Studien sind der folgenden Aufzählung zu entnehmen:

- **1996**: n=377 Patienten.
  Conclusio: Es besteht widersprüchliche *evidence* und die Empfehlungen erfolgen auf Konsensbasis.

- **1997**: n=426 Patienten.
  Conclusio: Eine regelmäßige im Vergleich zu einer bedarfsorientierten β_2-Agonisten-Therapie zeigt zumindest keine Vorteile.

- **1999**: n=503 Patienten.
  Conclusio: Es besteht keine klare *evidence* hinsichtlich des besten Therapiemodus mit inhalativen β_2-Agonisten und damit Forschungsbedarf.

- **2001**: n=168 bzw. 466 Patienten.
  Conclusio: Eine regelmäßige inhalative β_2-Agonisten-Monotherapie kann bei atopischem Asthma nicht empfohlen werden bzw. bei einem leicht bis mittelgradig ausgeprägten persistierenden Asthma hat die regelmäßige Anwendung nach einem festen Schema keine klinisch relevanten Vorteile gegenüber der bedarfsweisen Einnahme.

- **2002**: n=790 Patienten.
  Conclusio: Inhalative β_2-Agonisten sollten eher bedarfsweise als regelmäßig eingenommen werden.

- **2003**: n=1130 Patienten.
  Conclusio: Es gibt keine überzeugende *evidence* eines Nutzens oder Schadens einer regelmäßigen (4x täglichen) im Vergleich zu einer bedarfsweisen Inhalation mit kurzwirkenden β_2-Agonisten. Falls nicht gezeigt werden kann, dass individuelle

Patienten von einer regelmäßigen Inhalation mit kurzwirksamen β_2-Agonisten profitieren, wird ein bedarfsweiser Gebrauch empfohlen.

Insgesamt tendierten die meisten Leitlinien-Empfehlungen zu einer vorsichtigen Interpretation der Datenlage und schlugen vor, inhalative β_2-Agonisten eher bedarfsorientiert denn regelmäßig einzunehmen. Nur die jüngste und methodologisch ausgereifteste Leitlinie von *SIGN* verwies auf die eventuelle Notwendigkeit einer Individualisierung der β-adrenergen Dosieraerosoltherapie.[307]
Nur etwas weniger als die Hälfte der referenzengestützen Leitlinien gaben den Ärzten Hilfestellungen für eine Maximaldosis inhalativer β_2-Agonisten an die Hand und damit Anleitungen, wie genau eine rein symptomorientierte β_2-adrenerge Behandlung angewandt werden soll.

Spezifika der Leitlinien des Zeitraums 1993-2003
Die Leitlinien des Untersuchungszeitraums wiesen einige Besonderheiten, Übereinstimmungen und Differenzen auf, die im folgenden kurz wiedergegeben werden. Der Übersichtlichkeit halber erfolgt dies nach der Geographie und dem Sprachraum der Leitlinien-Ersteller sowie in chronologischer Abfolge:

Europäische Länder

- **Deutschland und Österreich**

  1994-2001 wurden vier relevante Leitlinien in deutscher Sprache aufgefunden. In den 1994 veröffentlichten Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga erscheinen inhalative, kurzwirksame β_2-Sympathomimetika als die wichtigsten Medikamente zur symptomatischen Behandlung der asthmatischen Dyspnoe und sollen bedarfsorientiert verordnet werden.[287] Bei Tagesdosen von mehr als zehn Hüben ist ein Überprüfen des Therapiekonzeptes erforderlich.

  Die 1998 publizierte Aktualisierung dieser Empfehlungen orientiert ebenfalls auf eine bedarfsweise Inhalation von β_2-Agonisten und weist auf die Notwendigkeit einer antiinflammatorischen Behandlung zur Unterdrückung der asthmatischen Entzündungsreaktion hin.[294]

  Die inhaltlich mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie abgestimmten, im Jahre 2001 herausgegebenen „Evidenzbasierte(n) Leitlinie(n) für Asthma bronchiale“ der Deutschen Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft[302] beziehen sich auf den Leitlinien-Bericht „Asthma bronchiale“ der Ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung, der das Fehlen einer „evidenzbasierten Leitlinie“ für Deutschland zum Asthma bronchiale konstatiert hatte.[308] Die Medikamente für die Therapie obstruktiver Ventilationsstörungen werden hier in zwei Gruppen eingeteilt, die Bronchodilatatoren und die antiinflammatorisch wirkenden Medikamente. Bronchodilatatorisch wirkende Medikamente werden als „Reliever“, entzündungshemmende Medikamente als „Controller“ bezeichnet. Sinnvoll ist nach Ansicht der Autoren auch die Einteilung der Antiasthmatika in so genannte Langzeittherapeutika (*long-term control medications*) und in Bedarfstherapeutika

(*quick-relief medications*). Bei einem leicht bis mittelgradig ausgeprägten persistierenden Asthma hat – so die Autoren - die regelmäßige Anwendung nach einem festen Schema keine klinisch relevanten Vorteile gegenüber der bedarfsweisen Einnahme. Dieses Vorgehen erscheint vorteilhaft, da der Verbrauch an kurzwirksamen β_2-Sympathomimetika ein empfindlicher Indikator für die Qualität der Asthma-Kontrolle ist. Basierend auf den Erkenntnissen der letzten Jahre wird ein frühzeitiger Einsatz der inhalativen Glucocorticosteroid-Therapie des Asthmas empfohlen, d.h. bei regelmäßig auftretenden Beschwerden und Diagnosesicherung sollte diese Therapie begonnen werden, ohne dass zunächst ein Versuch mit β_2-Sympathomimetika als Monotherapie erfolgt. Diese Empfehlung basiert darauf, dass auch bei nur geringgradig ausgeprägtem klinischen Schweregrad eine für Asthma charakteristische bronchiale Entzündungsreaktion nachgewiesen wurde.
Die inhalativ applizierten langwirksamen β_2-Agonisten Formoterol und Salmeterol bieten verglichen mit den kurzwirksamen β_2-Sympathomimetika eine länger anhaltende Protektion gegenüber der anstrengungsinduzierten Bronchokonstriktion und eine bessere Kontrolle nächtlicher Asthma-Beschwerden. Entsprechend ihrem Zulassungsstatus dürfen Formoterol und Salmeterol nur dann regelmäßig täglich benutzt werden, wenn gleichzeitig eine antiinflammatorische Therapie mit (präferenziell inhalativen) Glucocorticosteroiden erfolgt. Zur Pharmakotherapie des Asthmas wird ein Stufenplan vorgeschlagen, der auf der Klassifikation der Asthma-Schweregrade basiert. Die Zahl der eingesetzten Medikamente sowie deren Dosisintensität und Applikationshäufigkeit werden dem Schweregrad der Erkrankung angepaßt.

Demgegenüber betonen die 1999 publizierten Leitlinien der Österreichischen Gesellschaft für Lungenerkrankungen und Tuberkulose, dass langwirksame β_2-Agonisten dann indiziert sind, wenn öfters als drei Mal pro 24 Stunden kurzwirksame β_2-Sympathomimetika benötigt werden.[295] Zur bedarfsweisen versus kontinuierlichen Therapie mit inhalativen, kurzwirksamen β_2-Agonisten wird keine Stellungnahme abgegeben. Beim möglichen Reduzieren einer intensivierten Therapie (*step down*) wird angeführt, dass zur Optimierung der individuellen Dosis der antiinflammatorischer Behandlung eventuell langwirksame β_2-Agonisten durch kurzwirksame zu ersetzen sind.

Insgesamt erscheint hier nur die jüngste deutschsprachige Leitlinie der Arzneimittelkommission als methodisch akzeptierbar, in der zumindest eine Verknüpfung von Kernaussagen mit Referenzen und *Evidence*-Kategorien erfolgte.

- **Großbritannien**
  Auch die 1993 erschienene Fassung der Leitlinien der *British Thoracic Society* propagiert eine stärkere Benutzung inhalativer antiinflammatorischer Medikamente, ein objektives Monitoring des Asthma-Verlaufs durch patienten-durchgeführte *Peakflow*-Messungen und eine größere Teilnahme des Patienten oder der Eltern an dem Krankheits-Management.[285,286]

In der ersten Stufe des Asthma-Managements werden bedarfsweise, maximal einmal täglich zur Anwendung kommende inhalative β_2-Agonisten empfohlen. Bei darüber liegendem Bedarf soll auf die zweite Stufe übergegangen werden: Inhalative β_2-Agonisten plus regelmäßige antiinflammatorische Behandlung, vor allem in Form inhalativer Corticosteroide.
Die 1997 publizierte Revision dieser Leitlinien verändert diese Empfehlungen nicht, insbesondere wegen einer möglichen Verbindung zwischen Asthma-Todesfällen und hohen β_2-Agonisten-Dosierungen und fokussiert auf eine minimale Dosis zur Symptomenkontrolle.[291] Aufgrund neuerer Erkenntnisse sollten langwirksame β_2-Agonisten plus niedrig dosierte inhalative Steroide als Alternative zu einer Hochdosis-Steroidtherapie mit topischen Glucocorticoiden eingesetzt werden. Der Schweregrad des Asthmas wird über den Behandlungsschritt definiert, der notwendig ist, um die Symptome zu kontrollieren, die Lungenfunktion zu erhalten und ein normales Leben zu führen.

Das *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (*SIGN*) veröffentlicht 1998 Leitlinien in Bezug auf das primärärztliche Management des Asthma bronchiale, wobei Patienten, die mehr als einmal täglich inhalative β_2-Agonisten benötigen, eine präventive Therapie in Form topischer Steroide erhalten sollen.[293] Die inhalativen Corticosteroide sollen zunächst hochdosiert appliziert und später reduziert werden.
Weiterhin wird eine explizite *Evidence*-Graduierung aufgrund des Studiendesigns[(8)] und verschiedene, die unterschiedlichen *Evidence*-Niveaus zusammenfassende Empfehlungsgrade[(9)] gemäß den Vorgaben der US-amerikanischen *Agency for Health Care Policy and Research* [309] angeführt und mit den Kernaussagen verknüpft.
In einer konzertierten Aktion zwischen der *British Thoracic Society, SIGN* und anderen Organisationen wurde die neueste britische Leitlinie über das Asthma-Management 2003 der Öffentlichkeit präsentiert.[307] Diese Leitlinie wurde gemäß einer von *SIGN* entwickelten Methode[310] durch neun verschiedene, multidisziplinär zusammengesetzte *Evidence Review Groups* erstellt. Die Angabe von *Evidence*-Niveaus erfolgt nicht mehr durch mechanische Zuweisung eines bestimmten Studientyps zur entsprechenden *Evidence*-Ebene, sondern erfordert eine inhaltliche Ausgestaltung, wie z.B. bei dem höchsten Niveau I^{++}, das hochqualitative Meta-

(8) ***Ia*** *= Evidence obtained from meta-analysis of randomised controlled trials;* ***Ib*** *= Evidence obtained from at least one randomised controlled trial;* ***IIa*** *= Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation;* ***IIb*** *= Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study;* ***III*** *= Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies;* ***IV****= Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities.*

(9) ***A*** *= Requires at least one randomised controlled trial as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing the specific recommendation (Evidence levels Ia, Ib);* ***B*** *= Requires the availability of well conducted clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendation (Evidence levels IIa, IIb, III);* ***C*** *= Requires evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates an absence of directly applicable clinical studies of good quality (Evidence level IV).*

Analysen, systematische Reviews randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) oder *RCTs* mit einem sehr geringen Biasrisiko bedeutet.[61] Auch die Empfehlungsgrade erfuhren eine Umstrukturierung im Sinne einer besseren inhaltlichen Ausgestaltung. Der Benutzer wird darauf hingewiesen, dass die Empfehlungsgraduierungen sich auf die Stärke der *evidence* beziehen und nicht notwendigerweise auf die klinische Relevanz der entsprechenden Empfehlung. Niedrige Empfehlungsgrade in wichtigen klinischen Arealen sollen als Stimulus für weitere rigorose Forschungsarbeiten interpretiert werden.
Bezüglich der inhalativen Therapie mit kurzwirksamen β_2-Agonisten wird ausgesagt, dass es keine überzeugende *evidence* für eine regelmäßige Anwendung gibt. Andererseits eröffnet diese Leitlinie als einzige aller publizierten Leitlinien der Untersuchungsdekade die Möglichkeit, durch Nachweis eines individuellen Nutzens doch eine regelmäßige prophylaktische Inhalation mit β_2-adrenergen Substanzen durchzuführen.
Weiterhin wird zusätzlich zur Leitlinie unterstützendes Material in Form von Fallstudien, Edukationsunterlagen als Powerpoint®-Präsentationen und ausführliche *Evidence*-Tabellen der wichtigsten Studien angeboten.
Wie transparent Therapieempfehlungen mit *Evidence*-Niveaus, Empfehlungsgraden, Referenzen und gleichzeitig für verschiedene Altersgruppen erfolgen können, vermittelt die *Abbildung 5*:

Abbildung 5: Ausschnitt aus dem pharmakologischen Teil der SIGN-Leitlinie 63 des Jahres 2003: *British Guideline on the Management of Asthma*

FREQUENCY OF DOSING OF INHALED SHORT ACTING β_2 AGONISTS

	>12	5-12	<5
There is no consistent evidence of any benefit or harm from regular (four times daily) use of short acting β_2 agonists compared with as required use.[159 160] Unless individual patients are shown to benefit from regular use of inhaled short acting β_2 agonists then as required use is recommended.	1^{++}	1^{++}	1^{++}
Using two or more canisters of β_2 agonists per month or >10–12 puffs per day is a marker of poorly controlled asthma.[161]	2^{++}	4	4

B D D **Patients with high usage of inhaled short acting β_2 agonists should have their asthma management reviewed.**

Die ältere, nordenglische Leitlinie von 1996[289] mit der erstmaligen Bezeichnung „evidence-based“ bezog sich in ihren *Evidence*-Niveauangaben auf die Qualitätskategorien der *Canadian Task Force* Klassifikation von 1979.[290] Die Leitlinie enthält den folgenden Rat an den Benutzer: “Medical practitioners should regard this guideline as a useful reference tool: not the rulings of philosopher kings, but the attempt of thoughtful people to share their knowledge - albeit imperfect - with other people.”

Es wird eine bedarfsweise Einnahme von inhalativen β_2-Agonisten empfohlen, aber explizit auf die widersprüchliche Datenlage verwiesen und ein diesbezüglicher Forschungsbedarf deklariert.
Die 1999 veröffentlichte und mit Hilfe von 11 Patienten der *National Asthma Campaign* zustande gekommene Revision dieser Leitlinie[296] stellte ihre Empfehlungsgraduierungen auf die Klassifikationen der *Agency for Health Care Policy and Research* um.[309] Die Informationslage bezüglich der inhalativen kurzwirksamen β_2-Agonisten erscheint darin nach wie vor ungeklärt.

- **Skandinavien**
  Der nordische Consensus-Report über das Asthma-Management aus dem Jahre 2000 verweist auf die fundamentale Veränderung der Philosophie der Asthma-Behandlung und die neuen drei allgemein akzeptierten Prinzipien:[299]
  1. Ein antiinflammatorisches Management wird zu einer frühen Krankheitsphase initiiert.
  2. Ein antiinflammatorisches Management wird mit Bronchodilatatoren ergänzt.
  3. Ein arztzentriertes Management wird durch patientenorientierte Managementpläne ersetzt.

  Kurzwirkende inhalative β_2-Agonisten sollen bedarfsweise eingesetzt werden.

Außereuropäische Länder

- **Australien**
  Der Nationale Asthma-Rat Australiens veröffentlicht im Jahre 2002 Leitlinien in Form eines *Asthma Management Handbook*.[304] Inhalative kurzwirkende β_2-Agonisten sollten nach Bedarf und nicht regelmäßig eingenommen werden. Eine nachlassende Wirkung wird als ein Warnzeichen eines sich verschlechternden Asthmas interpretiert.[315] Weiterhin wird betont, dass keine Notwendigkeit besteht, kurzwirkende β_2-Agonisten vor Einnahme topischer Steroide einzunehmen. Es erfolgt zudem ein Hinweis auf Kombinations-Dosieraerosole, welche aus fixen Dosen von Corticosteroiden und langwirkenden β_2-Agonisten bestehen.

- **Japan**
  Die japanische Leitlinie aus dem Jahre 1995 empfiehlt ebenfalls den bedarfsweisen Einsatz kurzwirkender inhalativer β_2-Sympathomimetika und verweist auf die insgesamt sehr niedrige Mortalitätsräte an Asthma bronchiale in Japan, die dennoch im Verlaufe der letzten Jahre bei Männern im Alter 10-34 Jahre und bei Frauen im Alter 10-29 Jahre einen Anstieg zeigte.[288]

- **Kanada**
  Der kanadische Consensus-Report 1999 führt an, dass kurzwirkende β_2-Agonisten zur Bekämpfung von Atemnotsepisoden bedarfsorientiert eingenommen werden

sollen.[301,311] Der häufige und hohe Gebrauch in der Erhaltungstherapie kann eine verschlechterte Asthmakontrolle bewirken und damit möglicherweise eine verstärkte Morbidität und Letalität bewirken. Kurzwirkende β_2-Agonisten sind weiterhin Mittel der Wahl beim belastungsinduzierten Asthma bronchiale.

Die aktualisierten kanadischen Leitlinien des Jahres 2001[300] basieren ihre Empfehlungen einer bedarfsweisen Inhalation kurzwirkender β_2-Agonisten auf drei Studien: Eine Untersuchung wies nach, dass regelmäßig inhaliertes Terbutalin zwar bei leichtem bis mittelgradigem Asthma hinsichtlich der klinischen Reaktionslage auf inhalative Corticosteroide keine unerwünschten Effekte zeigte, aber die Eosinophilen im Sputum erhöhte.[312] Eine verstärkte allergeninduzierte Mastzelldegranulation wurde weiterhin nach nur zehntägiger regelmäßiger Salbutamol-Monotherapie beobachtet.[177] Die Leitlinien-Autoren interpretieren dies dergestalt, dass eine inhalative β_2-Agonisten-Monotherapie beim atopischen Asthma nicht empfohlen werden kann. Weiterhin weisen sie auf eine Studie hin, die eine veränderte β-Rezeptor-Reaktionslage nach regelmäßiger Salbutamol-Therapie untersuchte, welche sich in reduzierten Atemwegsweiten manifestierte.[313]

Langwirkenden β_2-Agonisten werden kaum antiinflammatorische Effekte zugeschrieben, wenn diese nicht in Kombination mit inhalativen Corticosteroiden eingenommen werden.[314] Patienten, deren persistierendes Asthma mit Niedrigdosen inhalativer Corticosteroide gut kontrolliert ist, können nicht ohne ein Exazerbationsrisiko auf eine Salmeterol-Monotherapie umgestellt werden.

- **Südafrika**

  Die im Jahre 2000 publizierten südafrikanischen Leitlinien empfehlen ebenfalls eine symptomorientierte Inhalation β_2-adrenerger Substanzen.[297,298] Hinsichtlich der Methodik der Leitlinien-Erstellung wird darauf hingewiesen, dass die Leitlinie auf einer selektiven Übersicht randomisierter kontrollierter Studien beruht, um eine *evidence*-basierte Herangehensweise an die Therapie zu unterstützen.

- **USA**

  Im 1997 publizierten „Expertenbericht 2“ des *National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP) wird ausführlich auf die Methodik der Leitlinien-Erstellung eingegangen.[292] Mit Ausnahme des Themas *Peakflow*-Monitoring erfolgte jedoch keine Verknüpfung nach Art eine *Evidence*-Rangliste. Das Komitee erwartete eine Netto-Kostenreduktion im Asthma-Management, falls diese Leitlinien umgesetzt werden sollten (Kostensteigerungen durch verbesserte Diagnostik und Therapie, jedoch Kostensenkungen durch Reduzierung der Langzeit-Morbidität und Mortalität).

  Der neue Bericht umfaßt innovative Therapieziele wie „Bemühungen, den Erwartungen der Patienten und Familien gerecht zu werden“ und Zufriedenheit mit der Asthma-Betreuung. Sechs Domänen der Patienten-Gesundheit werden beschrieben: Zeichen und Symptome des Asthma bronchiale, pulmonale Funktion,

Lebensqualität, Asthma-Exazerbationen, Pharmakotherapie, Patient-Betreuer-Kommunikation und Patienten-Zufriedenheit.

In einem besonderen Bereich des Reports wird auf die Sicherheit der β_2-Agonisten eingegangen: Kurzwirksame β_2-Agonisten sind Mittel der Wahl bei akuten Exazerbationen und dem Belastungsasthma. Vor 1990 verordneten viele Kliniker eine regelmäßige Einnahme in dem Glauben, dass die Asthma-Kontrolle verbessert würde. Nach Diskussion verschiedener Studien wird eine regelmäßige Einnahme nicht empfohlen, da die Leitlinien-Autoren keine Vorteile gegenüber einer bedarfsweisen Therapie sehen. Bei den kurzwirkenden β_2-Agonisten wird bezüglich des mäßiggradigen, intermittierenden Asthma bronchiale angegeben, dass eine regelmäßige Einnahme weder schadet noch nützt. Ein oder mehrere Dosieraerosole pro Monat bedeuten jedoch ein zu starkes Sich-Verlassen auf diese Bronchodilatatoren, und zwei oder mehr Dosieraerosole pro Monat rufen zusätzliche Risiken unerwünschter Arzneimitteleffekte hervor.

Langwirkende β_2-Agonisten sollten nur zusammen mit einer antiinflammatorischen Medikation eingenommen werden.

Im Jahre 2002 erfolgte eine Aktualisierung dieser Leitlinie,[72,306] die sich sieben speziellen klinische Fragestellungen widmete, z.B. „Verbessert die Hinzugabe einer zusätzlichen Langzeit-*Controller*substanz die Ergebnisse bei Patienten, die inhalative Corticosteroide einnehmen und ein mittelgradiges, persistentes Asthma haben?“

Das wissenschaftliche Beraterkomitee benutzte eine modifizierte Delphi-Technik, um alle relevanten klinischen Empfehlungen des 97er-Berichtes zu priorisieren und entsprechende neue *evidence* zu suchen. Zur selben Zeit erhielt die inzwischen gegründete *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* Anfragen über das Asthma-Management von diversen Fachgesellschaften, darunter der Akademie der Hausärzte. Da sich einige Problembereiche überschnitten, schlossen die beiden Hauptgesellschaften einen Vertrag ab, der ein *AHRQ Evidence-Based Practice Center* beauftragte, einen systematischen Review der gelisteten Themenbereiche zu erstellen. Das *Blue Cross, Blue Shield Association Technology Evaluation Center* erhielt den Zuschlag. Der von dem Zentrum erstellte Bericht enthielt keine Wertungen über die Implikationen der Ergebnisse für die klinische Praxis. Neben einer ausführlichen *Outcome*-Analyse wurde die Studienqualität evaluiert, um später eine Sensitivitäts-Analyse hochqualitativer versus weniger qualitativer Studien vorzunehmen. Es erfolgte weiterhin eine Fokussierung auf drei Qualitäts-Domänen: Verborgene Behandlungszuteilung während der Randomisierung (*concealment of treatment allocation*), doppelte Verblindung und die Art und Weise, wie mit *drop-outs* sowie Ausschlußkriterien umgegangen wurde. Zusätzlich wurden Qualitätskriterien erstellt, die inhaltlich mit der Asthma-Forschung korrelieren, wie z.B. Kontrolle bezüglich anderer Medikamente, Compliance und Berücksichtigung saisonaler Effekte.

Das Fachgremium beauftragte anschließend ein spezielles Komitee mit der schriftlichen Zusammenfassung der Ergebnisse für die identifizierten Teilbereiche

und aktualisierte den Bericht für neu publizierte Studien zwischen der Literatursuche und dem Abschlußbericht. Erstmals wurde eine Graduierung der *evidence* vorgenommen, die wie folgt aussah:[316]

- *Evidence*-Kategorie A: Randomisierte kontrollierte Studien mit substanzieller Datenbasis, d.h. einer relevante Anzahl an Studien mit substanziellen Teilnehmerzahlen.
- *Evidence*-Kategorie B: Randomisierte kontrollierte Studien mit begrenzter Datenbasis, d.h. begrenzte Teilnehmerzahlen in wenigen Studien oder Differenzen zwischen Studien- und Zielpopulation oder Inkonsistenzen in den Ergebnissen.
- *Evidence*-Kategorie C: Nicht-randomisierte und Beobachtungsstudien.
- *Evidence*-Kategorie D: Consensus-Urteil des Fachgremiums. Diese Kategorie wurde nur dann benutzt, wenn eine Empfehlung für eine bestimmte Fragestellung als sinnvoll erachtet wurde, die wissenschaftliche Grundlage dafür aber insuffizient war.
- Systematische Reviews wurden als besondere *Evidence*-Kategorie hervorgehoben.

Zusammenfassend stellt das *Update* das Ergebnis der Bemühungen des *NAEPP* dar, die Empfehlungen für die klinische Praxis auf einem systematischen Review der bestverfügbaren *evidence* zu begründen und mit der kollektiven Expertise des Expertengremiums zu integrieren.
Für ein schnelle Befreiung von der Atemnot werden 2-4 Hübe kurzwirkender β_2-Agonisten nach Bedarf befürwortet. Die Intensität der Behandlung hängt dabei von der Exazerbationsschwere ab, die bis zu drei Selbstbehandlungen in 20-Minuten Intervallen oder eine Verneblertherapie inklusive einer oralen Kurzzeit Corticosteroid-Kur notwendig machen kann. Als Warnzeichen werden ein sich zu starkes Verlassen auf die bronchodilatatorischen Effekte der β_2-Agonisten in Form des täglichen Gebrauches, steigenden Bedarfs und nachlassender Wirkung angesehen sowie Verbrauch von einem oder mehr Dosieraerosolen pro Monat. Dies muß die Initiierung oder Intensivierung einer Langzeit-Kontrolltherapie nach sich ziehen.

Der ebenfalls 2002 veröffentlichte und sich auf den Expertenreport Nr.2 des *NAEPP* beziehende Leitlinien-Bericht des *Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI) befürwortet ebenfalls die inhalative β_2-Agonisten-Therapie nach Bedarf.[303]
Das *ICSI* ist ein Verbund verschiedener Organisationen des Gesundheitswesens in den USA, der versucht, die beste klinische Praxis für die Patientenbetreuung zu identifizieren sowie einer beschleunigten Implementierung zuzuführen. *ICSI* ist eine unabhängige, von verschiedenen Krankenversicherungen unterstützte Non-Profit-Organisation, die über 40 medizinischen Organisationen Serviceleistungen zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung anbietet.

Reaktionen der Arzneimittelbehörden

Im Jahre 1993 erfolgte aufgrund der Diskussionen in der Fachwelt und schriftlichen Anhörungen über das Verhältnis zwischen therapeutischem Nutzen und dem Risiko inhalativer β_2-Agonisten im Rahmen der Abwehr von Arzneimittelrisiken ein Erlaß des Bundesgesundheitsamtes, der folgende Kernaussagen enthielt:[317]
Die pharmazeutischen Unternehmen müssen auf Basis der vorliegenden Unterlagen und Erkenntnisse den Abschnitt „Dosierungsanleitung" in den Produktinformationen der β_2-Sympathomimetika zur Inhalation wie folgt ergänzen oder ändern:
„Zur *Akutbehandlung* plötzlich auftretender Bronchialkrämpfe und anfallsweise auftretender Atemnot wird eine Einzeldosis (0,. mg...) inhaliert…
…bei Auftreten von Atemnot werden ein bis zwei ... [Sprühstöße/Hübe] inhaliert…
…sollte sich die Atemnot ... Minuten nach Inhalation nicht spürbar gebessert haben, kann eine weitere Einzeldosis genommen werden…
…kann ein schwerer Anfall von Luftnot auch durch eine zweite Einzeldosis nicht behoben werden, können weitere Einzeldosen erforderlich werden. In diesen Fällen muß unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden…
…falls eine Dauerbehandlung mit β_2-Sympathomimetika für notwendig befunden wird, beträgt die Dosierung ein bis zwei Einzeldosen (Hübe) drei- bis viermal pro Tag. Sie sollte von einer entzündungshemmenden Dauertherapie begleitet werden. Der Abstand der einzelnen Inhalationen soll mindestens ...Stunden betragen…
…die Tagesdosis soll ...Sprühstöße/Hübe nicht überschreiten, da eine höhere Dosierung im allgemeinen keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen erwarten läßt, aber die Wahrscheinlichkeit des Auftretens auch schwerwiegender Nebenwirkungen erhöht werden kann…
... es ist wiederholt über ein erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen und Todesfälle bei der Behandlung des Asthma bronchiale mit β-Sympathomimetika zur Inhalation berichtet worden, ohne dass die ursächlichen Zusammenhänge bisher hinreichend geklärt werden konnten."

Am 12.Februar 2003 war in dem Pharmakovigilanz-Organ *Biotech Week* von der Warnung der amerikanische Arzneimittelbehörde *FDA* zu lesen, dass einige Patienten mit Asthma und Salmeterol-Einnahme frühzeitig versterben könnten. Gleichzeitig wurde betont, dass die Nutzeffekte einer Salmeterol-Inhalation die Risiken überwiegen.
Aufgrund vorheriger Publikationen hatte der Hersteller GlaxoSmithKline eine große Studie initiiert, die die Anzahl lebensgefährlicher Ereignisse inklusive Intubation und Beatmung sowie die Asthma-Todesfälle bei Patienten mit Salmeterol- im Vergleich zu einer Placebo-Einnahme überprüfen sollte. Die 28-Wochen-Studie sollte 60.000 Patienten einschließen und wurde nach Rekrutierung von 26.000 Asthmatikern abgebrochen.[318] Wie der Hersteller und die *FDA* angaben, wurde ein verstärktes Risikoprofil und erhöhte Todesraten bei schwarzen Patienten gefunden. Weiterhin fielen Unterschiede bezüglich der keine inhalativen Corticosteroide benutzenden Subgruppe auf. Weder GlaxoSmithKline noch die *FDA* gaben exakte Zahlen bezüglich der Komplikations- und Mortalitätsraten an.

5.4.2 Studien*evidence*

Die im Zeitraum 1993-2003 erhobene wesentliche wissenschaftliche *evidence* wird im folgenden erneut nach dem Typus der jeweiligen Untersuchung (Mortalitätsuntersuchungen, Fall-Kontrollstudien, Kohortenanalysen, randomisierte Studien, systematische Reviews und Meta-Analysen) eingehender dargestellt. Innerhalb des Studiendesigns erfolgt eine chronologische Beschreibung nach Publikation der entsprechenden Untersuchung.

Mortalitätsuntersuchungen

- Das *Serevent Nationwide Surveillance Project* untersuchte 1993 die Hypothese, ob der langwirkende β_2-Agonist Salmeterol das Risiko eines lebensbedrohlichen Asthma-Anfalles oder die Mortalitätsrate steigert.[319] In dieser Studie wurden 25.180 Asthmatiker, die einer kontinuierliche Therapie mit Bronchodilatatoren bedurften, in einen Salbutamol- (4x200µg) oder Salmeterol-Arm (2x50µg) randomisiert. Die Untersuchungsdauer betrug drei Monate, um zu ermitteln, ob eine Salmeterol-Inhalation eine Verschlechterung der Asthma-Kontrolle bewirkt. Salmeterol erhöhte nicht die Häufigkeit schwerer, zu einer Krankenhausaufnahme führenden Asthma-Attacken (relatives Risiko 0,95; p=0,7). Insgesamt wurden 54 Todesfälle im Salmeterol- und 20 Todesfälle im Salbutamol-Arm beobachtet (relatives Risiko 1,35; p=0,25). Die respiratorischen Todesfälle, die mit Asthma assoziiert wurden, betrugen 12 in der Salmeterol- und zwei in der Salbutamol-Gruppe (relatives Risiko 3,0; p=0,11).
  Da im Studienverlauf nur 14 Todesfälle auftraten, war die Studienpower nicht für eine valide Berechnung des relativen Risikos für Salmeterol ausreichend.[320] Demzufolge war das nicht-signifikante Ergebnis des beobachteten dreifach erhöhten Todesrisikos nach Salmeterol-Verschreibung nicht interpretierbar. Ein *worst case* Szenario wäre, dass die nicht-adäquate Power der Studie mit der assoziierten Ungenauigkeit der Effektschätzer verhinderte, dass das dreifach erhöhte Risiko unter Salmeterol statistische Signifikanz erreichen konnte.

- Auch die Ergebnisse einer 1996 publizierten *prescription event monitoring* Studie waren nicht schlüssig.[321] In dieser *post-marketing surveillance* Beobachtungskohorte von 15.407 Patienten, mit Salmeterol-Verschreibung über mindestens ein Jahr, traten 73 Asthma-Todesfälle insgesamt und 39 bei Patienten auf, die Salmeterol in ihrem letzten Lebensmonat eingenommen hatten. Bei vier der 39 (10%) Todesfälle gab es eine temporale Assoziation zwischen der Salmeterol-Inhalation und dem späteren finalen Ereignis.
  Zwar zogen die Autoren den Schluß, dass Salmeterol zu diesen Todesfällen nicht ursächlich beigetragen hatte, berichteten aber keine harten klinischen Kriterien, die eine solche Assoziation hätten verifizieren oder falsifizieren können (es handelte sich um Patienten mit schwerem Asthma und einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko). Da eine Kontrollgruppe nicht vorlag, konnten die Autoren keine

reliable Hypothese einer kausalen Beziehung zwischen einer Salmeterol-Einnahme und der Asthma-Mortalität aufstellen.

- Eine weitere *post-marketing surveillance* Studie aus dem Jahre 2001 evaluierte das Monitoring von Salmeterol-Verschreibungen als Teil eines nationalen englischen Sicherheitsprogramms bezüglich möglicher Medikamenten-Nebenwirkungen.[322] Dabei wurden die Auswirkungen des inhalativen langwirkenden β_2-Agonisten Salmeterol und des ebenfalls langwirksamen oralen Sympathomimetikums Bambuterol verfolgt. 8.098 Patienten hatten 1993-95 Bambuterol und 15.406 Patienten Salmeterol im Zeitraum 1990-91 verschrieben bekommen. Die Daten wurden von den betreuenden Allgemeinärzten erhoben. Aufgrund geringer Heterogenität zwischen den Kohorten wurde nur die gesamte Todesrate für beide Medikamente berichtet, die bei 2,33 (95% CI 1,84-2,84) pro 10.000 Beobachtungsmonate lag.
Die in der (vgl. weiter oben) Saskatchewan-Studie aus Kanada[252] ermittelte Gesamt-Todesrate betrug 0,8 pro 10.000 Beobachtungsmonate sowie 1,6 bzw. 5,1 und 3,6 für Patienten mit oralen β_2-Agonisten bzw. inhalativer und vernebelter Fenoterol-Einnahme.
Derartige Daten können als lediglich signalgenerierend interpretiert werden und müssen in adäquaten epidemiologischen Studien bezüglich potenzieller Confounder-einflüsse auf die Asthma-Mortalität wie dem Asthma-Schweregrad und der Indikationsstellung für langwirkende β_2-Sympathomimetika untersucht werden.[323]

- Eine 2001 publizierte Querschnittsuntersuchung versuchte durch Vernetzung mehrerer Gesundheits-Datenbanken in British Columbia, Kanada das Einnahmemuster von Personen zu analysieren, die verschiedene Dosen inhalativer Corticosteroide und kurzwirksamer β_2-Agonisten konsumierten.[324] Die Benutzung dieser Medikamenten-Kombination wurde als adäquat (geringe β_2-Agonisten- und hohe Corticosteroid-Dosis) oder nicht-adäquat (hohe β_2-Agonisten- und geringe Corticosteroid-Dosis) eingestuft. Diese beiden Gruppen wurden in Bezug auf Unterschiede im Verschreibungsmuster, in den Arztbesuchen und der Benutzung von Krankenhauseinrichtungen untersucht.
23.986 Patienten erhielten 1995 eine Verschreibung für ein kurzwirkendes β_2-Sympathomimetikum. Daraus ließ sich eine Hochdosis-Gruppe (12,8%) mit 9 und mehr Dosieraerosolen pro Jahr und weniger als 100µg pro Tag inhalatives Steroid ermitteln. Im Durchschnitt suchte die „inadäquate Gruppe“ signifikant häufiger die behandelnden Ärzte wegen Verschreibungen auf, wurde häufiger hospitalisiert (adjustiertes relatives Risiko 1,68; 95% CI 1,25-2,26) und mußte öfters auf einer Notaufnahme-Station behandelt werden (adjustiertes relatives Risiko 1,93; 95% CI 1,35-2,77). Es wurde für Alter, Geschlecht und Behandlungsplan adjustiert.
Die Autoren wiesen darauf hin, dass trotz starker Verbreitung von Asthma-Leitlinien, nach wie vor ein unzulänglicher Gebrauch an Asthma-Medikamenten besteht. Diese Patienten haben nicht nur ein hohes Risiko für ein (nahezu) fatales

Asthma-Ereignis sondern verbrauchen auch signifikant mehr Gesundheitsressourcen als Patienten mit einer adäquaten Asthma-Therapie. Im Diskussionsteil schlagen die Autoren vor, dass diese Strategie dazu benützt werden könnte, um Patienten mit exzessivem β_2-Agonisten-Verbrauch zu identifizieren und eventuell einem Asthma-Edukationsprogramm zuzuführen.

Eine zu starke Benutzung kurzwirksamer β_2-Agonisten und zu geringe Einnahme langwirkender β_2-Agonisten und topischer Steroide vermeldete eine weitere populationsbasierte Studie zur Medikamenten-Utilisation aus Quebec, Kanada.[325] Die Autoren mahnten eine engere Kooperation zwischen Ärzten und Patienten zur Verbesserung der Asthma-Pharmakotherapie an.

- Eine englische Langzeit-Kohortenstudie wurde 1983 mit dem Ziel initiiert, diverse *outcomes* von Asthma bronchiale hinsichtlich prospektiv ermittelter prognostischer Variablen zu analysieren. Alle Asthmatiker einer bestimmten Region, die Versorgungseinheiten der Sekundärebene beanspruchen mußten, wurden in Fünfjahresintervallen evaluiert. Eine Arbeit aus dem Jahre 2002 veröffentlichte die Ergebnisse einer aus 1.148 Asthmatikern bestehenden Kohorte mit einem 95%igen *follow-up* und jeweils drei fünfjährigen Evaluationsperioden sowie den dazugehörigen Mortalitätsraten.[326]
Die prinzipiellen Risikofaktoren für Asthma-Tod waren eine niedrige Sozialklasse und die post-bronchodilatatorisch gemessene forcierte Vitalkapazität. Insgesamt verbesserte sich die Mortalitäts-Rate im Untersuchungszeitraum von 1983 bis 1998. Eine Studienhypothese war, dass diese Verbesserungen aufgrund einer vermehrten Einnahme topischer Steroide eintraten; die limitierte Aussagekraft dieser Form von Beobachtungsstudie ließ jedoch keine sicheren Aussagen zu.

- Japan war 1995 das erste Land, welches Leukotrien-Rezeptorantagonisten (Pranlukast) als neues antientzündliches Prinzip in der Asthma-Therapie einführte. Andere Vertreter dieser Klasse, wie Zafirlukast und Montelukast, folgten später in Europa und Nordamerika. Eine 2003 publizierte *ecological study* [(10)] untersuchte den Zusammenhang zwischen dem vermehrten Verbrauch an Leukotrien-Rezeptorantagonisten sowie inhalativen Steroiden und der Asthma-Mortalität in Japan.[327] Innerhalb der 5-34jährigen Altersgruppe wurde in einem Zwölfjahres-Zeitraum der Zusammenhang zwischen der jährlichen Asthma-Todesrate und dem Verkauf antientzündlicher Medikationen mittels einer Poisson-Regression untersucht. Die jährliche Asthma-Todesrate war mit 6-7 Fällen pro eine Million Einwohner vor Einführung der Leukotrien-Rezeptorantagonisten 1995 stabil und erfuhr bis 1999 eine relative Reduktion um 23% auf 3,5 Fälle pro eine Million Einwohner. Die Todesrate zeigte weiterhin einen Rückgang mit sowohl einem steigenden Verbrauch an topischen Steroiden als auch an Leukotrien-Rezeptorantagonisten. Das relative

[(10)] Eine *ecologic(al) study* ist eine Observationsstudie, in der die Analyseeinheit eine Gruppe darstellt, die häufig geographisch definiert ist (z.B. eine Region oder ein Land). Es existieren dabei keine Daten über Individuen.

Risiko (Einheit: eine Million eines 25tägigen Behandlungzyklus pro Jahr) lag bei 0,96 (95% CI 0,95-0,97) für inhalative Steroide und bei 0,80 (95% CI 0,76-0,83) für Leukotrien-Rezeptorantagonisten. Dies bedeutet 1,29 bzw. 0,29 Asthma-Tode pro eine Million weniger für Pranlukast bzw. topische Steroide.
Die Hypothese der Autoren lautete, dass diese beiden antientzündlichen Prinzipien zu einer signifikanten Reduktion der Asthma-Mortalität junger Asthmatiker in Japan beigetragen haben.
Diese Ergebnisse müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Populations-bezogene epidemiologische Studien mit einem *ecological* Design können keine direkte Beziehung zwischen spezifischen Medikationen und Individuen – in diesem Fall antientzündlichen Prinzipien bei asthmatischen Patienten – herstellen. Die Effekte der Leukotrien-Rezeptorantagonisten ließen sich nicht von denen der inhalativen Corticosteroide separieren.
Deshalb sind die vorliegenden Ergebnisse in erster Linie als hypothesengenerierend auszulegen und müssen durch adäquate Kohorten- und Fall-Kontrollstudien validiert werden.

Fall-Kontrollstudien

- $\beta_{(2)}$-Sympathomimetika, auch in inhalierter Form, zeigen dosisabhängige systemische Effekte wie Fingertremor, eine Serum-Kaliumabsenkung, EKG-Veränderungen und Auswirkungen auf die kardiale Kontraktilität sowie die Herzfrequenz.[328-330] Es existieren Berichte über vermehrt auftretende kardiale Arrhythmien unter hochdosierter β_2-Agonisten-Inhalation,[331] die indirekt durch eine verstärkte Hypokaliämie nach Theophyllin- oder Corticosteroid-Einnahme potenziert werden könnten.[332]
Die Anwendung kurzwirksamer β_2-Agonisten mittels Dosieraerosolen war in einer 1996 veröffentlichten erneuten Analyse der Saskatchewan-Kohorte (vgl. weiter oben) jedoch nicht mit einem Risiko für kardiovaskulären Tod assoziiert.[333] Eine solche Beziehung wurde eher bei der Einnahme von Theophyllin, oralen β-Sympathomimetika und tendenziell bei vernebelten β_2-Agonisten beobachtet.

- Eine große Datenbank aus England (*General Practice Research Database*) wurde in einer 1997 erschienenen Publikation hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen dem Medikamenten-Gebrauch und pulmonalen Todesraten bei zunehmend symptomatischen Asthma-Patienten analysiert.[334] Die Evaluation verlief in Form einer offenen Kohortenuntersuchung mit inkorporiertem Fall-Kontrolldesign (*nested case-control*). Die Todesfälle aufgrund pulmonaler Ursachen wurden mit jeweils sechs Kontrollen hinsichtlich Alter, Geschlecht sowie Jahr der Erstverschreibung der Antiasthmatika gematcht und mittels einer bedingten logistischen Regression analysiert.
Patienten, die zum ersten Mal Salmeterol (n=8.386), Ipatropiumbromid (n=4.305) oder Theophyllin (n=4.305) innerhalb von im Mittel 40 Monaten einnahmen, wurden

identifiziert und über vier Monate beobachtet. Die Art des Medikamentenverbrauchs sowie Prädiktoren für eine respiratorische Mortalität und die Todesrate innerhalb dieser drei Gruppen wurden anschließend verglichen.
Die drei erwähnten Antiasthmatika wurden hauptsächlich an Patienten mit höherem Asthma-Schweregrad verschrieben. Als starke Asthma-Mortalitätsprädiktoren stellten sich Alter, gleichzeitige COPD-Diagnose, Anzahl der Hausarztbesuche und Hospitalisation innerhalb von 12 Monaten vor Initiierung einer neuen antiasthmatischen Therapie heraus.
Insgesamt nahmen 14.657 Patienten an der Studie teil, davon verstarben 28/70 (40%) innerhalb von drei Monaten nach Initiierung der antiasthmatischen Therapie an pulmonalen Ursachen.
Nach Adjustierung für verschiedene Risikofaktoren betrug das *odds ratio* eines respiratorischen Todesfalls für Ipatropiumbromid bzw. Theophyllin im Vergleich zu Salmeterol 1,8 (95% CI 0,4-9,6) bzw. 3,0 (95% CI 0,4-22,4). Nach Ansicht der Autoren war Salmeterol damit nicht mit einem Anstieg der Kurzzeit-Mortalität im Vergleich zu Ipatropium und Theophyllin assoziiert.
Diese Studie erfolgte unter anderem aufgrund des zwar nicht signifikanten, aber doch beunruhigenden Ergebnisses eines dreifach erhöhten Mortalitätsrisikos nach Salmeterol im *Serevent Nationwide Surveillance Project* (vgl. weiter oben). Diese Daten konnten nicht repliziert werden, es muß jedoch einschränkend darauf aufmerksam gemacht werden, dass der Untersuchungszeitraum mit vier Monaten knapp bemessen war und es nur insgesamt sieben Fälle mit der eigentlichen Diagnose Asthma bronchiale gab.

- In der fünften Fall-Kontrollstudie der Wellingtoner Arbeitsgruppe aus Neuseeland wurde 1998 die Hypothese untersucht, ob die Inhalation des langwirkenden β_2-Agonisten Salmeterol das Risiko lebensbedrohlicher Asthma-Attacken steigert.[335] Dazu wurde die Pharmakotherapie von 5-45jährigen Asthmatikern untersucht, die im Zeitraum 1991-92 wegen einer lebensbedrohlichen Atemnotsepisode auf der Intensivstation von 14 teilnehmenden, großen Hospitälern behandelt wurden. Für jeden dieser Fälle wurden vier Kontrollen gewählt, die aus demselben Krankenhaus mit der Diagnose Asthma bronchiale innerhalb desselben Monats der Fall-Aufnahme entlassen wurden. Die Kontrollen wurden nach Alter (Fünfjahresintervall) und Krankenhaus gematcht. Die Informationen bezüglich des Asthma-Schweregrades und der Medikationen wurden den Krankenhausaufzeichnungen entnommen.
Die statistische Berechnung der *odds ratios* erfolgte nach Mantel-Haenszel. Eine mögliche Effektmodifikation oder ein Confounding wurde durch Subgruppenanalysen nach verschiedenen Asthma-Schweregraden untersucht. Um zu ermitteln, ob Salmeterol speziell schwerer erkrankten Asthmatikern verschrieben wurde (*channeling*), wurden die Anteile der Salmeterol-Verschreibungen in den jeweiligen Schweregrad-Subgruppen der Kontrollen ermittelt.

Im Untersuchungszeitraum wurden 48 Fälle und 192 Kontrollen ermittelt. Das *odds ratio* lebensbedrohlicher Asthma-Anfälle bei Patienten mit Salmeterol-Verschreibung lag bei 2,32 (95% CI 1,05-5,16). Die kurzwirkenden β_2-Agonisten Salbutamol und Terbutalin zeigten kein erhöhtes Risiko. Weiterhin gab es für eine Reihe anderer Medikamente statistisch signifikante Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen: Die regelmäßige β_2-Agonisten-Verneblertherapie hatte ein *odds ratio* von 3,86 (95% CI 1,99-7,50), orales Theophyllin ein *odds ratio* von 2,45 (95% CI 1,26-4,78), und vernebelte wie per Dosieraerosol verabreichte vagolytische Bronchodilatatoren waren ebenfalls mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Kontinuierlich eingenommene orale Corticosteroide besaßen ein *odds ratio* von 3,37 (95% CI 1,48-7,66).
Ein Vergleich verschiedener Marker des Asthma-Schweregrades zwischen Fällen und Kontrollen ließ einen stärkeren Basis-Schweregrad bei den Fällen erkennen.
Um zu untersuchen, ob das mit verschiedenen Medikamenten assoziierte erhöhte Risiko durch den Confounder Asthma-Schweregrad beeinträchtigt wurde, d.h. ob das erhöhte Risiko infolge einer präferenziellen Pharmakotherapie für schwerer erkrankte Patienten auftrat, wurde das Risiko lebensbedrohlicher Episoden in nach Schweregrad definierten Subgruppen berechnet. Das *odds ratio* für Salmeterol fiel auf 1,42 (95% CI 0,49-4,10), wenn die Analyse bei Patienten erfolgte, die im Jahr vor dem Ereignis einen Krankenhausaufenthalt hatten. Weiterhin konnte eine präferenzielle Salmeterol-Verschreibung bei Kontrollen mit erhöhtem Asthma-Schweregrad nachgewiesen werden, z.B. wurde Salmeterol 20% der Kontrollen mit kontinuierlicher oraler Corticoidtherapie verschrieben – im Gegensatz zu 11% der Kontrollen, die kontinuierlich einzunehmende Corticosteroide nicht verschrieben bekamen.
Die relativen Risiken für vernebelte β_2-Agonisten und Theophyllin veränderten sich nicht oder stiegen nach Adjustierung für die Asthma-Schweregrade an. Für die inhalativen Corticosteroide fiel das *odds ratio* nach Adjustierung auf 0,48 (95% CI 0,16-1,44).
Die Autoren kamen zu dem Schluß, dass ihre Fall-Kontrollstudie eine Assoziation der Inhalation von Salmeterol mit dem erhöhten Risiko eines lebensbedrohlichen Asthma-Anfalls nicht nahelegt. Sie wiesen jedoch darauf hin, dass ein Confoundereffekt aufgrund des Schweregrades möglich ist, da die Intensivstation-Patienten eine höchst problematische Asthmatiker-Gruppe darstellen, die zahlreiche Medikamente benutzen sowie häufigere Krankenhausaufenthalte und größere psychosoziale Probleme haben als diejenigen mit einem unkomplizierten Krankenhausaufenthalt.[336] Andererseits scheint eine regelmäßige Salmeterol-Einnahme trotz ausgeprägter Symptomen- und Lungenfunktions-Verbesserung nicht gegen die Häufigkeit oder Stärke schwerer Asthma-Attacken zu schützen. Weitere Fall-Kontrollstudien müssen erfolgen, um zu untersuchen, ob Salmeterol das Asthma-Todesrisiko vergrößert.

- Die Saskatchewan-Datenbank aus Kanada (vgl. weiter oben) wurde im Jahre 2000 mittels einer weiteren *nested case-control* Studie ausgewertet.[337] In der aus

insgesamt 30.569 Personen bestehenden Kohorte traten 562 Todesfälle auf, von denen 77 als asthmatisch bedingt klassifiziert wurden. Vollständige Daten wiesen 66 Fälle auf, die mit 2.681 Kontrollen verglichen werden konnten. Das Verhältnis Fälle zu Kontrollen war variabel und wurde in einer bedingten logistischen Regression berücksichtigt.
Die Fälle benutzten zu 53% und die Kontrollen zu 46% inhalative Corticosteroide im Jahr vor dem Indexereignis. Die mittlere Anzahl an Dosieraerosolen betrug 1,18 für die verstorbenen Patienten und 1,57 für die Kontrollen. Auf der Basis einer kontinuierlichen Dosis-Wirkungsanalyse konnte die Asthma-Todesrate um 21 Relativprozent mit jedem zusätzlichen Steroid-Dosieraerosol gesenkt werden (adjustiertes relatives Risiko 0,79; 95% CI 0,65-0,97). Die Asthma-Todesrate von Patienten, die innerhalb der ersten drei Monate topische Steroide absetzten, war höher als die von Personen, die diese Medikation kontinuierlich einnahmen (adjustiertes relatives Risiko 4,6; 95% CI 1,1-19,1).
Die Autoren zogen den Schluß, dass der regelmäßige Gebrauch inhalativer Corticosteroide mit einem herabgesetzten Todesrisiko für Asthma verbunden ist.

- Eine 2001 publizierte australische Fall-Kontrollstudie identifizierte 89 Asthma-Todesfälle aufgrund von Todesbescheinigungen im Staate Victoria, die im Zeitraum 1994-96 beobachtet wurden.[338]
In Australien war die standardisierte jährliche Mortalitätsrate für Asthma auf 5,8 pro 100.000 im Jahre 1989 angestiegen und auf 3,0 im Jahre 1996 wieder abgefallen. Die krankheits- und medikamentenbezogene Daten von 51 Fällen wurden von Verwandten und den behandelnden Allgemeinärzten erhoben. Die Kontrollgruppe rekrutierte sich aus Patienten, die aufgrund eines schweren akuten Asthma bronchiale in den Notfallambulanzen von vier teilnehmenden Krankhäusern aus Melbourne zwischen 1994-96 behandelt wurden. Insgesamt 202 Kontrollen und 92 betreuende Allgemeinärzte erhielten denselben Fragebogen, der bei der Evaluation der Fälle verwandt wurde, wobei 79/202 (39%) Kontrollen aus diversen Gründen ausfielen. Verschiedene Asthma-Schweregradmarker sowie die Blutspiegel der benutzten β_2-Agonisten wurden untersucht.
Die Abschätzungen des Todesrisikos wurden durch eine multiple logistische Regression adjustiert. Alle Modelle beinhalteten demographische Variablen (Alter, Geschlecht, Geburtsland, Beschäftigungsstatus, Wohnadresse), den Rauchstatus und psychosoziale Faktoren (Alkoholkonsum und familiäre Probleme).
Nikotin- und Alkoholkonsum sowie familiäre Probleme wurden bei den Fällen signifikant häufiger beobachtet. Die beiden Gruppen waren einigermaßen bezüglich des Asthma-Schweregrades vergleichbar. Die Asthma-Todesfälle benutzten signifikant seltener als die Kontrollen ein *Peakflow*-Messgerät. Schriftliche Behandlungspläne für das Asthma-Management wurden mit einer 70%igen Reduktion im Todesrisiko assoziiert (*odds ratio* 0,29; 95% CI 0,09-0,93). Der Gebrauch vernebelter β_2-Agonisten und oraler Steroide im letzten Monat vor dem finalen Ereignis war mit einem etwa vierfach erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden.

Die geometrischen mittleren Salbutamol-Blutspiegel lagen bei den Fällen 2,4mal höher als bei den Kontrollen (95% CI 1,35-4,30). Der Einsatz oraler Corticosteroide bei einem Asthma-Anfall war mit einer 90%igen Reduktion des Mortalitätsrisikos verbunden (für demographische, psychosoziale und Krankheitsschwere-Marker adjustiertes *odds ratio* 0,09; 95% CI 0,02-0,33).
Die Schlußfolgerung der Autoren war, dass eine weit verbreitete Integration schriftlicher Asthma-Managementpläne, ein sich geringeres Verlassen auf die Effektivität von β_2-Agonisten seitens der Patienten sowie engmaschigere medizinische Überwachungen die Asthma-Mortalität absenken müßten. Dennoch erscheinen randomisierte Studien selektierter Komponenten derartiger Interventionspläne bei Hochrisiko-Patienten als unabdingbar.
Eine Diskussion dieser Fall-Kontrollstudie muß beachten, dass ein eventuelles Confounding aufgrund einer schlechten Asthma-Kontrolle vorlag. Die Relation zwischen dem Gebrauch inhalativer β_2-Agonisten und einer erhöhten Mortalität würde in diesem Falle eher eine Unterbehandlung mit inhalativen Corticosteroiden anzeigen als eine Überbehandlung mit β_2-Agonisten.
Die Differenzen in den Interpretationen dieser und anderer Fall-Kontrollstudien beziehen sich auf die Kausalkette von der abgegebenen Medikation über den Gebrauch von Asthma-Medikamenten (chronisch und akut) bis zum Todesfall. Asthma-Mortalität könnte aus der Kombination eines schlechten Managements mit inadäquat eingenommener präventiver Medikation und einem exzessiven Gebrauch selbstverabreichter β_2-Agonisten während einer lebensbedrohlichen Attacke resultieren, was zwei Seiten derselben Medaille darstellen würde.

- Obgleich inhalative Corticosteroide nach Analysen retrospektiver Kohortenstudien mit einem herabgesetzten Hospitalisierungsrisiko bei Asthma bronchiale assoziiert sind,[339] ist der Einfluß der topischen Steroide auf lebensbedrohliche Asthma-Exazerbationen weniger klar. Mit Hilfe der Datenbank einer kalifornischen Krankenkasse (*Health Maintenance Organization - HMO*) erfolgte 2001 eine Evaluation der Beziehung dispensierter inhalativer Corticosteroide sowie kurzwirkender β_2-Agonisten und einem Intensivstationsaufenthalt als Surrogatmarker für eine lebensbedrohliche Asthma-Exazerbation.[340] Eine Kohorte von 2.344 erwachsenen Asthmatikern wurde in einer Zweijahresperiode mittels einer Datenbank identifiziert und mit computerisierten Apothekendaten bezüglich der abgegebenen Asthma-Medikation drei, sechs und zwölf Monate vor dem Indexereignis abgeglichen. Insgesamt 309/2344 Patienten waren auf einer Intensivstation behandelt worden. In einer multiplen logistischen Regressionsanalyse waren hohe Mengen (vier oder mehr Dosieraerosole in den drei Monaten vor der Krankenhausaufnahme) inhalativer β_2-Agonisten nicht-signifikant mit einem höheren Risiko (*odds ratio* 1,4; 95% CI 1,0-2,0) eines Intensivstationsaufenthaltes nach Kontrolle des Asthma-Schweregrades assoziiert. Andererseits waren hohe Einnahmemengen topischer Steroide (vier oder mehr Dosieraerosole in den drei Monaten vor der Krankenhausaufnahme) mit einem signifikant reduziertem Risiko

(*odds ratio* 0,7; 95% CI 0,4-0,96) einer Intensivaufnahme assoziiert. Dies deutet an, dass inhalative Corticosteroide bei Patienten mit mäßiggradigem bis schwerem Asthma lebensbedrohliche Exazerbationen reduzieren können.

- Eine im Jahre 2002 veröffentlichte *nested case-control study* untersuchte vornehmlich bei COPD-Patienten den Zusammenhang zwischen akuten koronaren Ereignissen und einer inhalativen β_2-Agonisten-Therapie.[341] Diese Studie war Teil eines größeren Projektes zur Qualitätsverbesserung in den allgemeinmedizinischen Zentren von sieben Kliniken. In einem Zeitraum von drei Jahren wurden 630 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt oder einer instabilen Angina pectoris identifiziert und mit 10.486 Kontrollen für das jeweilige Krankenhaus gematcht. Die kardiovaskulären Risikofaktoren wurden mittels Fragebögen und Abfragen in elektronischen Patientenakten ermittelt und umfaßten Diagnosen, Medikationen sowie Laborbefunde.
Im Vergleich mit Patienten ohne β_2-Agonisten-Verschreibung innerhalb drei Monate vor dem Indexereignis offenbarte ein logistisches Regressionsmodell ein erhöhtes Risiko für koronare Ereignisse bei Patienten mit Verschreibung inhalativer β_2-Sympathomimetika. Nach Adjustierung für Alter und kardiovaskuläre Risikofaktoren (inklusive Hypertonie, Diabetes, Rauchgewohnheiten) ergab sich eine Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer *odds ratio* von 1,57 (95% CI 1,01-2,46) für 3-4 Dosieraerosole bzw. 1,93 (95% CI 1,23-3,03) für sechs und mehr Dosieraerosole innerhalb von drei Monaten. Patienten, die sowohl β-blockierende Substanzen als auch β_2-Agonisten erhalten hatten, wiesen kein erhöhtes Risiko für akute koronare Ereignisse auf, falls sie nicht sechs und mehr Dosieraerosole konsumierten.
Die Autoren zogen den Schluß, dass eine Verschreibung inhalativer β_2-Agonisten das Risiko eines Myokardinfarktes und einer instabilen Angina pectoris bei COPD-Patienten erhöhen kann. In einer vorherigen Fall-Kontrollstudie mit einem ähnlichen Patientenklientel hatten die Autoren bereits den Zusammenhang zwischen einer β_2-Agonisten-Neuverschreibung und einem erhöhten Myokardinfarkt-Risiko beschrieben.[342]
Wie bei allen Fall-Kontrollstudien kann aufgrund des Beobachtungscharakters dieser Studie keine Ursachen-Wirkungsbeziehung definitiv extrapoliert werden, da auch hier z.B. ein Confounding nach Indikationsstellung für β_2-Agonisten aufgrund der Krankheitsschwere nicht auszuschließen ist. Die Implikationen dieser Studie sollten jedoch zur Vorsicht gemahnen, wenn β_2-Agonisten (vor allem in hoher Dosis) an (COPD-)Patienten mit einem erhöhten Risiko für Myokardischämien verschrieben werden. Die Myokardischämie selbst sollte differentialdiagnostisch als Ursache einer Dyspnoe bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen berücksichtigt werden.

Kohortenstudien

Die ersten drei Fall-Kontrollstudien aus Wellington, Neuseeland bezogen sich auf Individuen, die entweder Fenoterol oder Salbutamol inhalierten, so dass nur das relative Risiko des einen Medikamentes gegen das andere abgeschätzt werden konnte und nicht das jeweils substanzbezogene. Die kanadische Fall-Kontrollstudie aus Saskatchewan mit ihrem *nested case-control* Design stellte zwar ein effizientes Mittel zur Analyse der Kohorte dar, hatte aber gegenüber der Auswertung der ganzen Kohorte gewisse Nachteile: Zuerst konnte diese Untersuchung nur Abschätzungen des relativen Risikos der beiden untersuchten inhalativen β_2-Agonisten mittels *odds ratios* ermitteln. Dieser Ergebnisparameter ist für die Untersuchung des Risikoausmaßes auf einem Populationsniveau suboptimal. Direkte, für individuelle und Public Health relevante Entscheidungsprozesse wichtige Inzidenzraten oder Risiken bzw. Risikodifferenzen oder Exzeßrisiken können damit nicht berechnet werden.
Eine weitere potenzielle Limitierung dieses Modells ist die Voraussetzung einer strikt exponentiell verlaufenden Dosis-Wirkungskurve für das relative Risiko. So wurde in der kanadischen Fall-Kontrollstudie ein Anstieg des relativen Risikos eines Asthma-Todesfalls von 2,6 pro zusätzlich inhaliertem Dosieraerosol pro Monat postuliert. Zwar können auch hier mathematische Transformationen angewandt werden, was aber nichts daran ändert, dass mit dem relativen Risikomaß absolute Risiken nur unvollständig abgebildet werden können. Letztere erfordern eine direkte Analyse der gesamten Kohorte.
Zuletzt konnte durch die Fall-Kontrollstudien nicht geklärt werden, inwieweit ein potenzielles Risiko inhalativer β_2-Agonisten jenseits von (nahezu) fatalen Asthma-Verläufen besteht. Die Frage z.B. einer nicht-asthmabezogenen, kardiovaskulären Mortalitäts-Beeinflussung durch β_2-adrenerge Medikamente oder ihre Treibmittel wurde in den bisherigen Studien nicht untersucht.

- In einer 1994 publizierten Analyse der gesamten kanadischen Ursprungskohorte (vgl. weiter oben) von 12.301 Asthmatikern im Zeitraum 1980-87 wurden 46 asthmakorrelierte und 134 nicht-asthmakorrelierte Todesfälle ermittelt.[343] Die gesamte Asthma-Todesrate betrug 9,6 pro 10.000 Asthmatiker und Jahr. Diese Zahl variierte signifikant unter Berücksichtigung der Fenoterol- oder Salbutamol-Inhalation, der Einnahme oraler Corticoide in den dem Indexereignis vorangegangenen 12 Monaten und der Anzahl der Krankenhausaufenthalte aufgrund von Asthma in den beiden vorherigen Jahren. Die asthmabezogene Todesrate stieg signifikant unter Berücksichtigung aller inhalativen β_2-Agonisten (ausgeprägter für Fenoterol, obgleich dies partiell auf die Dosis-Inäquivalenz gegenüber dem Salbutamol zurückzuführen war). Das Risiko stieg ab einer Menge von etwa 1,4 Dosieraerosol-Kanistern pro Monat (starke Erhöhung ab zwei Dosieraerosol-Kanistern).
  Die nicht-asthmabezogene Mortalität, inklusive kardiovaskulärer Ursachen, betrug 28 pro 10.000 Asthmatiker pro Jahr und zeigte keine Korrelation zur Einnahme inhalativer β_2-Agonisten.
  Die *Tabelle 12* legt dar, dass die adjustierten Asthma-Todesrisiken signifikant mit der Dosishöhe des applizierten inhalativen Salbutamols und Fenoterols anstiegen.

Selbst nach Dosiskorrektur blieb die Differenz zwischen den beiden Substanzen für die Hochdosis-Gruppe mit 25 und mehr Dosieraerosolen signifikant (p=0,003). Die durchschnittliche Dosieraerosol-Anzahl pro Jahr betrug für Salbutamol rund 36 und für Fenoterol rund 38 (52 gewichtsäquivalente) Dosieraerosole.

Tabelle 12. Risiko und Risikodifferenzen der Asthma-Mortalität nach ordinaler Expositions-Klassifikation (Anzahl der dispensierten Dosieraerosol-Kanister pro Jahr)

	A s t h m a – T o d			
			Adjustierte Risikodifferenz[1]	
	Todesfälle	Rate[2]	Schätzwert[3]	(95% CI)
Fenoterol				
0	23	5,2	-	-
1-12	5	19,6	0,02	(-0,7 bis 0,8)
13-24	4	56,6	41,1	(-12,1 bis 94,2)
≥ 25	14	288,1	265,0	(116,6 bis 413,4)
Salbutamol				
0	17	9,3	-	-
1-12	13	6,1	1,7	(-0,3 bis 3,8)
13-24	8	14,4	10,5	(1,1 bis 19,8)
≥ 25	8	30,9	20,3	(1,3 bis 39,4)
Fenoterol (½ Dosis)[4]				
0	23	5,2	-	-
1-12	3	15,8	0,01	(-2,2 bis 2,3)
13-24	2	30,9	10,9	(-18,4 bis 40,1)
≥ 25	18	151,0	129,8	(61,9 bis 197,8)

[1] Adjustierung für Fenoterol und Salbutamol nach oraler Corticosteroid-Einnahme und Anzahl der Hospitalisationen in den vergangenen zwei Jahren
[2] pro 10.000 Asthmatiker und Jahr
[3] Anzahl der Todesfälle x beobachtete Personen-Monate
[4] Fenoterol (½ Dosis) adjustiert nach: Salbutamol, oralen Corticosteroiden und Anzahl der Hospitalisationen in den vergangenen zwei Jahren

Die Risiken von Fenoterol und Salbutamol verhielten sich nach Analyse verschiedener Dosis-Wirkungskurven nicht – wie die Fall-Kontrollstudie nahelegte – multiplikativ sondern additiv als Summe der unabhängigen Effekte dieser beiden Substanzen. Fenoterol wurde zwar mit einem höheren Todesrisiko als Salbutamol

assoziiert, dies allerdings nur in der Hochdosis-Subgruppe mit 25 und mehr Dosieraerosolen pro Jahr. Im Gegensatz zur Fall-Kontrollstudie blieb die Differenz allerdings auch nach Adjustierung aufgrund der Dosis-Inäquivalenz dieser beiden Substanzen signifikant. Diese Disparität könnte einen realen Effekt darstellen oder das Ergebnis einer differentiellen Indikationsstellung (*channeling*), wobei Fenoterol eventuell schwerer erkrankten Asthmatikern verschrieben wurde, die nicht mehr auf Salbutamol reagierten.[344]
Die Kalkulation verschiedener Dosis-Wirkungskurven legte nahe, dass der inhalative β_2-Agonisten-Gebrauch nicht das untere Konfidenzintervall von 1,7 oder 1,4 Dosieraerosolen pro Monat überschreiten sollte, was in etwa 10 Hüben pro Tag entspricht.
Die Autoren schlußfolgerten, dass die starke Assoziation zwischen dem Gebrauch inhalativer β_2-Agonisten und der Asthma-Mortalität primär mit einem exzessiven Gebrauch dieser Medikamente zusammenhängt. Die vorliegende Analyse konnte allerdings auch nicht definitiv beweisen, dass die starke Assoziation hoher Dosen inhalativer β_2-Agonisten mit einer erhöhten Asthma-Mortalität einen kausalen toxischen Effekt bedeutet.
Die Alternative, dass ein exzessiver β_2-Agonistengebrauch ein Marker eines schweren, insgesamt schlecht kontrollierten Asthma ist, blieb bestehen und wurde auch von den Autoren favorisiert.

- Eine retrospektive Kohortenstudie, 1996 veröffentlicht, untersuchte 6.555 Patienten mit Asthma in einem Altersbereich von 15-55 Jahren, die ein einziges Krankenhaus in Auckland, Neuseeland wegen einer akuten Asthma-Episode aufgesucht hatten.[345] Die Patienten wurden für das Ereignis Tod oder Intensivstations-Aufenthalt für etwa zwei Jahre nachverfolgt. Die Daten bezüglich der Medikation und des Asthma-Schweregrades wurden den Krankenhausunterlagen entnommen.
Insgesamt gab es 15 Asthma-Todesfälle und 90 Aufnahmen auf die Intensivstation. Das unadjustierte relative Risiko eines lebensbedrohlichen Asthma-Anfalls lag für inhalativ verwandtes Fenoterol im Vergleich zu Salbutamol bei 2,1 (95% CI 1,4-3,1). Nach Adjustierung für zwei Marker des Asthma-Schweregrades (Hospitalisation im vergangenen Jahr, Verschreibung oraler Corticosteroide) fiel das relative Risiko auf 1,5 (95% CI 1,0-2,3). Nach Adjustierung für weitere Risikomarker (Anzahl der Krankenhausaufenthalte während der Untersuchungsperiode, kontinuierliche Corticoid-Einnahme, Schwere der vorherigen Atemnotsepisode, die zu einer Krankenhausbehandlung führte und ethnische Gruppe) war Fenoterol nicht mehr signifikant mit dem Auftreten einer lebensbedrohlichen Asthma-Attacke assoziiert (relatives Risiko = 1; 95% CI 0,6-1,7).
Die Autoren kamen zu dem Schluß, dass Fenoterol häufiger von Patienten mit schwerem Asthma benutzt wurde. Nach Adjustierung für die Differenzen im Basisrisiko, steigerte es jedoch nicht das Risiko einer lebensbedrohlichen Asthma-Episode. Sie merkten weiterhin an, dass zusätzliche Informationen zum Asthma-

Schweregrad die Validität der Untersuchung verbessert hätten, wie z.B. periodische, objektive Messungen der Lungenfunktion, Symptomenhäufigkeit, psychosoziale sowie sozioökonomische Faktoren und Messungen der bronchialen Hyperreagibilität.
Eine methodologische Schwierigkeit bei dieser retrospektiven Kohortenstudie war, dass eine spärliche Datenlage bestand. Beim Versuch, die Analyse für mehrere Risikomarker zu adjustieren, konnte der Zufallsfehler potenziell aufgrund der wenigen Daten die Anstrengungen der Adjustierung konterkarieren.

- Eine weitere retrospektive Kohortenstudie aus dem Jahre 1997 analysierte, ob inhalative Steroide das Hospitalisationsrisiko für Asthma bronchiale beeinflussen können.[339] Von 16.941 Mitgliedern einer *HMO* in Massachusetts, USA wurden die aus einer zentralen Datenbank gewonnen Informationen von 742 Patienten ermittelt, die innerhalb von drei Jahren wegen Asthma stationär behandelt werden mußten.
Das relative Risiko einer Hospitalisation derjenigen, die inhalative Corticoide benutzen, war auf 0,5 (95% CI 0,4-0,6) nach Adjustierung für β_2-Agonisten-Verschreibung reduziert. Zusätzliche Adjustierungen hinsichtlich des Alters, der ethnischen Zugehörigkeit, anderer Asthma-Medikationen sowie Häufigkeit und Art der ambulanten Betreuung zeigten keine substanziellen Auswirkungen auf das inverse Verhältnis von topischen Steroiden und Krankenhausaufenthalten. Bei Kindern waren Cromone mit ähnlichen Risikoreduktionen verbunden (relatives Risiko 0,8; 95% CI 0,7-0,9). Demgegenüber war der adjustierte ansteigende β_2-Agonisten-Verbrauch mit einem erhöhten Hospitalisationsrisiko assoziiert. Der mit der Steroideinnahme zusammenhängende Schutzeffekt war am stärksten in der Gruppe mit den höchsten Einnahmen inhalativer β_2-Adrenergika zu beobachten.
Die Autoren schlußfolgerten, dass insbesondere inhalative Steroide einen signifikanten Schutz gegenüber zu Krankenhausaufnahmen führenden Asthma-Exazerbationen verleihen. Patienten, die häufiger β_2-Agonisten zur Kontrolle ihres Asthmas verwenden, sollten zusätzlich inhalative Steroide einnehmen.
Die Untersucher mußten Verschreibungsdaten als Surrogat für den tatsächlichen Arzneimittelverbrauch verwenden. Da anzunehmen ist, dass nicht alle verschriebenen Medikamente auch tatsächlich eingenommen wurden, erscheint der Gebrauch insbesondere der inhalativen Steroide als überschätzt, was die realen Schutzeffekte vermutlich eher minimierte.

Randomisierte kontrollierte klinische Studien

- Mehrere internationale Leitlinien empfahlen in der Evaluationsdekade 1993-2002 den Einsatz zusätzlicher antiinflammatorischer Medikamente, falls ein verstärkter Bedarf an Bronchodilatatoren erkennbar wird. Die Frage, ab welcher Dosis eine antiinflammatorische Medikation initiiert werden sollte, wurde in einer 1995 publizierten Re-Analyse einer randomisierten Studie (vgl. weiter oben) zur

bedarfsweisen versus regelmäßigen β_2-Agonisten-Therapie[235] von van Schayck et al untersucht.[346]
Die Autoren analysierten jetzt die Korrelation zwischen einer bestimmten inhalativen Salbutamol-Dosis und dem Abfall der Lungenfunktion. Vierunddreißig Asthmatiker benutzten 400µg Salbutamol null- bis viermal täglich. Nur Personen, die durchschnittlich mehr als 400µg Salbutamol inhalierten, wiesen einen Abfall der Lungenfunktion auf (durchschnittliche FEV_1-Reduktion 110ml pro Jahr).
Damit wurden Empfehlungen unterstützt, eine zusätzliche antiinflammatorische Medikation zu benutzen, falls die Betroffenen ein gewisses Maß an inhalativen Bronchodilatatoren zur Bekämpfung ihrer Atemwegsobstruktion benötigen. Die Erkenntnisse müssen allerdings aufgrund des re-analytischen Charakters der Untersuchung und der geringen Fallzahl als primär hypothesengenerierend interpretiert werden.
Weiterhin unternahmen van Schayck et al eine vierjährige Nachfolge-Untersuchung der ursprünglich in eine kontinuierlich versus bedarfsweise mit Salbutamol oder Ipatropium-Dosieraerosol randomisierten Gruppe asthmatischer sowie COPD-Patienten[347] Siebenundzwanzig Asthmatiker und 56 COPD-Patienten beendeten die vierjährige Studienphase. Nach Korrektur für potenzielle Confounder und *regression to the mean* Effekte betrug die Reduktion der Lungenfunktion 49 im Vergleich zu 51ml pro Jahr in der kontinuierlich respektive bedarfsweise inhalierenden Gruppe. Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede wurden im morgendlich gemessenen *Peakflow*, der bronchialen Reagibilität und den Asthma-Exazerbationsraten gemessen. Damit ließ sich über einen Zeitraum von vier Jahren bei Patienten mit leichtem Asthma kein Unterschied für die Therapieart der untersuchten Bronchodilatatoren hinsichtlich wesentlicher Parameter der Asthma-Kontrolle feststellen.

- Wenn der regelmäßige β_2-Agonistengebrauch – wie in einigen Untersuchungen angedeutet - zu einer Verschlechterung der Asthma-Kontrolle führt, sollte eine Dosisreduktion bei Patienten, die β_2-Agonisten regelmäßig und in hoher Dosis inhalieren zu einer Verbesserung führen. In zwei unkontrollierten Studien in den 60er Jahren war beobachtet worden, dass Patienten, die sehr hohe Dosen an Isoprenalin einnahmen, nach einer Dosisreduktion klinische Verbesserungen und eine erhöhte FEV_1 aufwiesen.
Eine 1999 durchgeführte, randomisierte, placebo-kontrollierte sowie doppel-blinde Studie untersuchte die Fragestellung, ob eine Dosisreduktion inhalativer β_2-Agonisten zu einer verbesserten Asthma-Kontrolle führt.[348] Zwei Wochen nach Umstellung auf Terbutalin/Placebo mittels Turbohaler® (250µg pro Hub) und gleichzeitiger Erhöhung der inhalativen Corticosteroid-Dosis zur Kupierung eventueller transienter Lungenfunktions-Verschlechterungen wurden die 33 Teilnehmer in wöchentlichem Abstand für insgesamt sechs Wochen nachuntersucht. Bei Bedarf konnte Terbutalin aus einem Standard-Turbohaler® zusätzlich inhaliert werden.

Es erfolgten Messungen der FEV_1 und der Methacholin-Bronchoprovokationsdosis, die einen 20%igen Abfall in der FEV_1 bewirkte (PD_{20}). Der morgendliche und abendliche *Peakflow* sowie ein Symptomenscore wurden zweimal täglich während der ganzen Studie protokolliert. Vor und sechs Wochen nach erfolgter β_2-Agonistenreduktion wurden die Asthma-Exazerbationen, die Lungenfunktion, die bronchiale Hyperreagibilität, die Reaktion auf einen Bronchodilatator, die Symptome und der β_2-Agonistenverbrauch der beiden Gruppen verglichen.
Fünfundzwanzig der 33 Teilnehmer schlossen die Studie ab, drei Patienten aus jeder Gruppe mußten die Untersuchung vorzeitig aufgrund einer akuten Asthma-Exazerbation beenden. Die mediane Terbutalindosis fiel von 2500 auf 500µg pro Tag in der Reduktionsgruppe und von 3000 auf 2250µg pro Tag in der Kontrollgruppe. Es zeigten sich außer einer verbesserten FEV_1-Reaktion auf einen β_2-Agonisten in der Reduktionsgruppe keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Therapieschemata.
Die Autoren zogen den Schluß, dass Asthma-Patienten mit hohem β_2-Agonistengebrauch die Anzahl der inhalierten Dosen ohne signifikante Veränderung in ihrer Asthma-Kontrolle reduzieren können. Es ergaben sich keine Hinweis auf eine verbesserte Asthma-Kontrolle nach der Dosisreduktion. Allerdings wurden Patienten mit schwerem und instabilem Asthma ausgeschlossen, die vielleicht am ehesten von einer Dosisreduktion hätten profitieren könnten. Diese Befunde unterstützten die Strategien, kurzwirkende β_2-Agonisten nur bedarfsweise und symptomorientiert einzusetzen.

- Im Jahre 2000 erfolgte die Veröffentlichung einer randomisierten, doppelblinden und placebo-kontrollierten Untersuchung an 983 Patienten mit Asthma bronchiale aus 115 Allgemeinarztpraxen in England.[349] Die Patienten erhielten für 12 Monate entweder regelmäßig 4x400µg Salbutamol pro Tag oder Placebo. Insgesamt 90% der Patienten benutzten eine gleichzeitige inhalative Corticosteroid-Therapie. Der primäre *Outcome*-Parameter war die Anzahl an Asthma-Exazerbationen, die vor allem durch den Einsatz oraler oder der Steigerung inhalativer Corticosteroide definiert wurden. Die Randomisierung erfolgte in einer dreifachen Stratifizierung (keine inhalativen Corticosteroide, bis 800µg/die und 801-2000µg/die). Weiterhin erfolgte eine *intention-to-treat* Analyse der Ergebnisse sowie ein Powerangabe allerdings ohne Fallzahlberechnung. Insgesamt bestand eine hohe Ausfallsquote von 34% in der Placebo-Gruppe und 32% in der kontinuierlich mit Salbutamol inhalierenden Gruppe.
Es wurden keine statistisch signifikanten Differenzen in der Anzahl, der Dauer oder dem zeitlichen Auftreten der Exazerbationsraten zwischen den Gruppen festgestellt. Der mittlere morgendliche *Peakflow* unterschied sich nicht signifikant, wohingegen der abendliche *Peakflow*, aber auch die tageszeitlichen Schwankungen in der regelmäßig therapierten Salbutamol-Gruppe größer waren. Die im Methodikteil erwähnten Lebensqualitätsdaten wurden nicht veröffentlicht.

Die Autoren zogen aus ihrer Studie den Schluß, dass 4x400µg täglich inhaliertes Salbutamol nicht die Exazerbationsrate in dem untersuchten Asthmatiker-Kollektiv steigert.
In einem Editorial zu dieser Studie merken Fowler und Lipworth an,[350] dass eine Symptomenverbesserung durch regelmäßig inhaliertes Salbutamol eine nach wie vor bestehende Atemwegsentzündung verbergen könne, wenn man die Verbesserung der Asthma-Kontrolle lediglich auf *Peakflow*-Messungen, Symptomatik und den β_2-Agonistenverbrauch bezieht. Auch eine regelmäßige Salmeterol-Inhalation führte in einer Studie zu einer Maskierung der eosinophilen Atemwegsentzündung bei Patienten, die gleichzeitig suboptimale inhalative Corticosteroid-Mengen eingenommen hatten.[351]
Weiterhin erscheint ungeklärt, ob der primäre Ergebnisparameter „Exazerbationsrate" dieser Studie, der eine multifaktorielle Ätiologie widerspiegelt, ein reliabler Surrogatparameter für die zugrunde liegende Inflammation ist. Ein scheinbar neutraler Salbutamol-Effekt könnte dennoch mit einer verstärkten Atemwegsentzündung oder bronchialen Hyperreagibilität verbunden sein, die beide nicht in der Studie überprüft wurden. Zudem erreichten lediglich 53% in der Placebo- und 54% in der Salbutamol-Gruppe den primären Endpunkt, wobei die Gründe für diese hohe *drop-out* Rate insuffizient beschrieben wurden.

- In einer 2001 publizierten Studie erfolgte bei 362 Patienten ein randomisierter kontrollierter, doppel-blinder Parallelgruppen-Vergleich einer bedarfsweisen Therapie mit dem kurzwirkenden β_2-Agonisten Terbutalin und dem langwirksamen Foromoterol.[352] Die Patienten nahmen für insgesamt drei Monate gleichzeitig ein inhalatives Corticosteroid ein.
Der Hintergrund dieser Untersuchung bestand darin, dass zweimal täglich verabreichte langwirkende β_2-Agonisten beim Asthma Symptome und Exazerbationen reduzieren sowie die Lebensqualität bei Patienten verbessern können, die trotz inhalativer Corticosteroide noch Symptome aufweisen.[132,353-355] Dies war einer der Gründe, warum in vielen Asthma-Leitlinien empfohlen wurde, langwirkende β_2-Agonisten regelmäßig sowie zweimal täglich und nicht bedarfsweise, wie kurzwirksame Sympathomimetika einzunehmen.
Diejenigen Patienten, die Formoterol inhalierten, hatten ein längeres Zeitintervall bis zur ersten schweren Asthma-Exazerbation (relatives Risiko 0,55 mit 95% CI 0,34-0,89), inhalierten weniger Sympathomimetika, hatten einen stärkeren FEV_1-Anstieg und höhere morgendliche sowie abendliche *Peakflow*-Werte (mittlere Differenz des Anstieges 11L/min bzw. 8L/min).
Obgleich Formoterol im Gegensatz zu Salmeterol einen schnellen Wirkungseintritt im Falle akuter Atemnotsepisoden aufweist, gibt es Bedenken, dass eine Pharmakotherapie mit dieser Substanz langfristig unerwünschte Effekte hervorrufen könnte. Derartige sicherheitsrelevante Daten waren in der kurzfristigen Untersuchung von Tattersfield et al nicht zu klären. Es blieb weiterhin unklar, ob die Studienergebnisse

auch auf Patienten mit stärkeren Ausprägungsgraden und häufiger β_2-Agonisten-Einnahme übertragbar sind.

- Die Sicherheit einer bedarfsweisen Formoterol- versus Terbutalin-Therapie auf der Grundlage einer kontinuierlichen topischen Corticosteroid- und Formoterol-Therapie wurde in einer im Jahre 2002 publizierten Veröffentlichung evaluiert.[356] An dieser randomisierten kontrollierten, im Doppel-Blind-Design für drei Monate laufenden Studie nahmen insgesamt 357 Patienten teil. Zur Kupierung von Atemnotsepisoden benutzte die Formoterol-Gruppe im Mittel 2,2 Inhalationen pro Tag, die Terbutalin-Gruppe verwandte 2,3 Inhalationen. Es ergaben sich keine relevanten klinischen Differenzen bezüglich einer Anzahl von Sicherheitsparametern (EKG, Serumkalium, Lungenfunktion). Unter Formoterol traten insgesamt 44 und unter Terbutalin 52 schwere Asthma-Exazerbationen auf, mit keinen signifikanten Unterschieden hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Eintreten einer Exazerbation.
  Damit erschien das als Bronchodilatator verwandte Formoterol zumindest bei stabilen Asthma-Patienten als genauso sicher und effektiv wie Terbutalin.

- Die langwirksamen β_2-Agonisten werden in zahlreichen Leitlinien als Zusatztherapie zu inhalierten Corticosteroiden bei Patienten mit mittelgradigem bis schwerem Asthma empfohlen, da sie zu einer Verbesserung der Asthma-Symptomatik und der Lungenfunktion beitragen. Einige *in vitro* Untersuchungen wiesen antientzündliche Effekte dieser Substanzgruppe nach, die durch *in vivo* Testungen jedoch nicht voll bestätigt wurden. Daraufhin erfolgte in einer 2002 veröffentlichten Studie die Evaluation der Effekte von Beclomethason und Salmeterol auf Marker der eosinophilen Inflammation mittels induzierter Sputum-Messungen bei mittelgradig schweren, steroid-naiven Asthma-Patienten.[357] Jeweils 15 Patienten wurden in einer parallelen, randomisierten und doppel-verblindeten Studie mit entweder 500µg Beclomethason-Dipropionat oder 50µg Salmeterol zweimal täglich für vier Wochen behandelt. Unter Beclomethason, aber nicht nach Salmeterol, verbesserten sich die verschiedenen Inflammations-Marker, die FEV_1 und der morgendlich gemessene *Peakflow*. Die bronchiale Hyperreagibilität zeigte nach beiden Therapiearmen keine signifikanten Veränderungen.
  Die Autoren schlußfolgerten, dass - im Gegensatz zu Salmeterol – Beclomethason die Atemwegsentzündung beim Asthma substanziell verbessert und auch zu insgesamt besseren klinischen Effekten führt.

Systematische Reviews und Meta-Analysen

Die im Untersuchungszeitraum beobachtete Informationsflut in Form zahlreicher Publikationen selbst von Studien mit geringem Biasrisiko, wie randomisierten kontrollierten Studien, führte zu der Notwendigkeit der Erstellung systematischer Reviews und Meta-Analysen. Bezüglich der Thematik der vorliegenden Arbeit erschienen einige interessante systematische Reviews/Meta-Analysen, die es ermöglichten, nicht jede einzelne Studie

einzeln darstellen zu müssen. Diese Arbeiten, die häufig zahlreiche Studien integrieren, sollen im folgenden schwerpunktmäßig dargestellt werden:

- Die 1992 veröffentlichte Fall-Kontrollstudie von Spitzer et al erfuhr ein großes mediales Interesse.[252] Der Präsident des amerikanischen Nationalen Allergie- und Asthma-Netzwerkes, das innerhalb von zwei Wochen nach Erscheinen diverser Zeitungsleitartikel 1.500 Anrufe erhielt, summierte die öffentliche Reaktion:[358] „Es machte den Leuten Angst. Die Botschaft, die beim Konsumenten hängen blieb, war: „Diese Bronchodilatatoren töten mich oder mein Kind."
  Da es bis zur Veröffentlichung dieser Publikation keine integrative Übersicht des beträchtlichen Erkenntnisstandes der Assoziation zwischen β_2-Agonistengebrauch und Asthma-Mortalität gab, nahmen sich Mullen et al 1993 der Aufgabe an, eine Meta-Analyse der bestehenden Fall-Kontrollstudien zu erstellen.[359] Als die Analyse komplizierende Faktoren wurde von den Autoren die Art der Verabreichung von β_2-Agonisten (z.B. Verneblerapplikation für die vermeintlich Schwersterkrankten) und das Patientenalter genannt.
  Zunächst erfolgte eine - nach Angaben der Autoren – extensive Suche in Medline® nach Fall-Kontrollstudien und den Begriffen „β-agonist" und „asthma" sowie die Verwendung des *Science Ctation Index* zum Aufspüren von Untersuchungen, die bestimmte Schlüsselpublikationen zitierten. Insgesamt sechs Studien wurden meta-analytisch integriert.
  Der methodische Ansatz der statistischen Aggregation bestand in der Datenextraktion von Studien, die den β_2-Agonistengebrauch für die Fälle und Kontrollen wiedergaben. Dazu wurden Vierfeldertafeln konstruiert und die jeweiligen unkorrigierten χ^2-Statistiken berechnet. Daraus ermittelten die Autoren anschließend p-Werte und Effektgrößen in Art eines Korrelationskoeffizienten. Die Signifikanzniveaus und Effektgrößen wurden kombiniert und die Anpassung an prädiktive Modelle überprüft.
  Eine Kombination der Signifikanzniveaus und der Korrelationskoeffizienten erfolgte nach Wichtung der Einzelstudien gemäß ihrer Stichprobengröße. Die Assoziation zwischen β_2-Agonistengebrauch und Asthma-Mortalität erschien signifikant (p=0,000032). Die Größe dieser Assoziation war jedoch äußerst schwach (mittleres *r*=0,055). Das kombinierte *odds ratio* lag bei 1,28. Eine signifikante Heterogenität (p=0,0221) zwischen den Einzelstudien wurde ermittelt. Die Untergruppe der vernebelten β_2-Agonisten wies einen Korrelationskoeffizienten von 0,103 (p=0,000038) und ein *odds ratio* von 2,47 auf. Die Untergruppe der mittels Dosieraerosol applizierten β_2-Agonisten zeigte keine signifikante Korrelation und ein *odds ratio* von 1,28. Orale β_2-Agonisten waren mit einem nicht-signifikanten *odds ratio* von 1,22 assoziiert. Weiterhin ergab sich eine signifikante Korrelation der Asthma-Mortalität mit dem Lebensalter, d.h. Erwachsene unter inhalativen β_2-Agonisten hatten ein größeres Risiko als Adoleszenten.
  Im Allgemeinen sind randomisierte kontrollierte Studien das methodisch valideste Studiendesign in der Evaluation medizinischer Interventionen und insbesondere bei

pharmakotherapeutischen Fragstellungen. Aetiologische Hypothesen können jedoch meist nicht mit randomisierten Experimenten überprüft werden. Studien alltäglicher Lebensrisiken wie z.B. passiver Nikotinkonsum erfordern in der Regel Observationsstudien. Zwar sind die in diesen Situationen involvierten Risiken meist gering, können sich bei Exposition großer Bevölkerungsanteile und kausaler Assoziation jedoch schnell zu einem relevanten Public Health Problem entwickeln. Aufgrund der limitierten Fallzahl klinischer Untersuchungen können seltenere unerwünschte Wirkungen von Medikamenten wie den kurzwirkenden inhalativen β_2-Agonisten meist nur in Fall-Kontrollstudien oder durch Untersuchungen von Datenbanken im Rahmen eines *postmarketing surveillance* Schemas analysiert werden. Es ist immer wünschenswert und zweckmäßig eine vorhandene Datenlage systematisch und nach Möglichkeit unabhängig vom Design und der Art der Untersuchungen zu evaluieren. Die statistische Kombination der Ergebnisse verschiedener Studien in einer Meta-Analyse kann manchmal aber ungeeignet sein. Die Möglichkeit einer zweifelhaft präzisen, aber in die Irre führenden summatorischen Abschätzung einer Assoziation oder eines Interventionseffektes ist ein der Meta-Analyse inhärentes Problem, diese Gefahr ist bei der Kombination von Beobachtungsstudien aber ausgesprochen groß.

Eine Würdigung der Meta-Analyse von Mullen et al muß zunächst darauf verweisen, dass die Suche nach Primärpublikationen in praktisch nur einer Datenbank nicht ausführlich genug war; so hätte z.B. die Studie von Woodmann[254] eingeschlossen werden müssen. Vergleicht man die in den Tabellen angegeben Werte mit den Originaldaten der Primärpublikationen, so fallen diverse Inkonsistenzen auf (z.B. keine Angaben der in einigen Publikationen dargelegten Zahlen für β_2-Dosieraerosol-Agonisten). Die Studie von Strunk et al[278] setzte sich des weiteren primär mit psychologischen Charakteristika auseinander, die bei kindlichen Asthma-Todesfällen erhoben wurden.

Die Meta-Analyse randomisierter Studien basiert auf der Annahme, dass jede Studie eine nicht-gebiaste Abschätzung des Interventionseffektes vermittelt, wobei die Variabilität der Ergebnisse zwischen den Studien der Zufallsvariation zugeschrieben wird. Im Falle von Beobachtungsstudien gibt es jedoch einen fundamentalen Unterschied: Diese Studien erstellen Schätzwerte einer Assoziation, die von der wahren zugrunde liegenden Beziehung mehr als zufällig abweichen kann. Dies kann aufgrund der Effekte von Confoundern, Bias oder beidem eintreten. Auch wenn in einer Analyse Adjustierungen für Confounder vorgenommen werden, bleibt bei Beobachtungsstudien das so genannte *residual confounding* ein ernstes Problem. Diese Confounderart entsteht, wenn der Confounder nicht direkt mit hinreichender Präzision gemessen werden kann, was in epidemiologischen Studien häufig zu beobachten ist. Confounding ist bei Kohortenstudien die größte Bedrohung für die Validität der Ergebnisse, während bei Fall-Kontrollstudien noch zahlreiche andere Probleme auftauchen können, insbesondere Selektionsbias. Bias und Confounding sind speziell bei Untersuchungen ein Problem, bei denen eine bestimmte ärztliche

Behandlung selektiven Gruppen an Patienten (z.B. schwerer Erkrankte erhalten eher Fenoterol als Salbutamol) verschrieben wird.
Weiterhin ist die Aggregation von Studien mit unterschiedlichen klinischen Fragestellungen fragwürdig. Die drei berücksichtigten Fall-Kontrollstudien aus Neuseeland verglichen Fenoterol mit Salbutamol, wohingegen die von Spitzer et al publizierte Untersuchung eine Dosis-Wirkungs-Analyse inhalativer β_2-Agonisten darstellte. Mullen et al berichteten in ihrer Meta-Analyse von einer statistisch signifikanten (p=0,0221) Heterogenität zwischen den berücksichtigten Studien, ohne jedoch mögliche Einflußgrößen (z.B. Qualität der Studien, Methodik, Unterschiede in den Untersuchungsgruppen, verschiedene Bias und Confounder) mittels Subgruppen- und Sensitivitäts-Analysen weiter abzuklären.
Die statistische Aggregation von Daten aus Observationsstudien mittels meta-analytischer Techniken sollte nicht das primäre Anliegen eines Untersuchers sein, sondern die transparente Darlegung der Datenbasis mittels eines systematischen Reviews. Die sorgfältige Beachtung möglicher Heterogenitäts-Quellen zwischen den einzelnen Beobachtungsstudien wird häufig bessere Einblicke ermöglichen als die mechanische Kalkulation einer summatorischen Effektgröße, die oft gebiast ist.
Unter Berücksichtigung all dieser Aspekte kann die Meta-Analyse von Mullen et al nicht als valide angesehen werden. Interessanterweise wurden aber die Hauptaussagen dieser Studie praktisch vollständig sowohl in entsprechenden Pressemitteilungen[360] als auch in einem Editorial zu den Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga 1994 übernommen.[361]

- Ein 1999 erstellter systematischer Cochrane-Review überprüfte die *evidence* aufgrund klinischer kontrollierter Studien einer regelmäßigen im Vergleich zu einer bedarfsweisen Inhalation von β_2-Agonisten.[362] Es wurden primär Ergebnisparameter der Asthma-Kontrolle und Lungenfunktion, der Asthma-Symptome, der bronchialen Hyperreagibilität, der Asthma-Exazerbationsraten und der Lebensqualität untersucht. Die Autoren benutzten in erster Linie eine spezielle, von der *Cochrane Airways Group* erstellte Datenbank, die die Suchergebnisse in mehreren medizinischen Datenbanken (unter anderem Medline® sowie Embase®) sowie die Resultate einer extensiven Handsuche in zahlreichen pneumologischen Fachzeitschriften nach kontrollierten klinischen Studien umfaßt. Weiterhin wurden die Bibliographien der ermittelten Studien durchsucht sowie die Erstautoren und pharmazeutische Firmen speziell bezüglich unpublizierter Daten kontaktiert.
Die Selektionskriterien der eingeschlossenen Studien umfaßten randomisierte kontrollierte Studien, die kurzwirkende inhalative β_2-Agonisten einer Interventionsgruppe regelmäßig zusammen mit einer je nach Atemnot notwendigen weiteren Dosis applizierten. Die Kontrollgruppe sollte ein identisch erscheinendes Placebopräparat inhalieren und ebenfalls anfallsweise auftretende Atemnotsepisoden mit kurzwirkenden β_2-Agonisten behandeln.
Die Datenextraktion und deren Qualitätsanalyse erfolgte durch zwei Reviewer. Parallel und Crossover-Studien wurden separat analysiert. Falls möglich, wurde als

statistisches Aggregationsverfahren das *fixed effect model* [(11)] benutzt. Die Resultate wurden in wesentlichen Teilen für die Studien mit parallelem Design berichtet.

Die Suchstrategie erfaßte 800 Abstracts, die nach Sichtung durch die beiden Reviewer ultimativ in 34 Studien mündete, welche in 30 Publikationen beschrieben wurden. Es konnten insgesamt Daten von 31 *outcomes* analysiert werden; vollständig jedoch nur aus sieben Publikationen. Für fast alle Ergebnisparameter ergaben sich keine klinisch relevanten Differenzen. In den Crossover-Studien wurde ein verbesserter abendlicher *Peakflow* nach regelmäßiger inhalativer Therapie mit kurzwirkenden β_2-Agonisten festgestellt (gewichtete mittlere Differenz 13L/min; 95% CI 2-24). Demgegenüber war die FEV_1 in der symptomorientiert behandelten Gruppe besser (gewichtete mittlere Differenz 157ml; 95% CI 123-192). Die bronchiale Hyperreagibilität erschien in der bedarfsweise inhalierenden Gruppe etwas niedriger (standardisierte mittlere Differenz 0,23; 95% CI 0,52-1,12). Dieser Befund war jedoch gegenüber der Verwendung unterschiedlicher statistischer Modelle sensibel und zeigte zudem eine signifikante Heterogenität zwischen den Studien.

Die Hauptschlußfolgerung der Autoren lautete, dass die Ergebnisse dieses systematischen Reviews die gegenwärtigen Leitlinien unterstützen. Laut den Autoren, gibt es kaum einen Vorteil und möglicherweise einige Nachteile in der regelmäßigen Anwendung kurzwirkender inhalativer β_2-Agonisten.

Aufgrund der großen Anzahl verschiedener *outcomes* in zahlreichen Subgruppen berichteten die Autoren nur signifikante bzw. relevant erscheinende „negative" Ergebnisse. Da es zahlreiche Ergebnisparameter gab, müssen auch signifikante Befunde mit großer Vorsicht interpretiert werden, weil rein zufällige Signifikanzen bei einem solchen Vorgehen nicht ausgeschlossen werden können. Desweiteren teilten die Autoren ihre 31 Ergebnisparameter nicht in primäre und sekundäre *outcomes* ein und untersuchten damit – im strengen Sinne - auch keine eigentliche Ausgangshypothese.

Bei der Analyse der statistischen Heterogenität zwischen den Studien wurde ein p-Wert kleiner 0,05 angesetzt, der sich – abgesehen von dem Problem, dass eher das Ausmaß der Heterogenität untersucht werden müßte, denn ihre rein statistische Signifikanz – für einen Test mit bekannt geringer Power eher auf Werte kleiner 0,1 beziehen müßte.

In einem in der *Cochrane Library* im Jahre 2003 erschienen *Update* dieser Arbeit wurden zusätzlich 15 Studien für die Fragestellung analysiert. Keine klinischen oder statistisch signifikanten Differenzen konnten für Messungen der Atemwegsweite festgestellt werden. Die Gruppe der regelmäßig β_2-Agonisten inhalierenden Patienten bedurfte seltener einer zusätzlichen Inhalation eines β_2-Sympatho-

[(11)] Das *fixed effect* und *random effects model* sind die beiden prinzipiellen statistischen Verfahren einfacher Meta-Analysen. Im wesentlichen geht das *fixed effect model* davon aus, dass Effekt-Variationen nur innerhalb der verschiedenen Studien auftreten, während das *random effects model* eine zusätzliche Variabilität zwischen den Untersuchungen zuläßt. Beide Untersuchungsarten haben gewisse Vor- und Nachteile, so dass im allgemeinen beide Verfahren im Sinne einer Sensitivitäts-Analyse benutzt werden, um zu überprüfen, ob die aggregierte Effektgröße robust gegenüber einer Variation des Analysemodells ist.

mimetikums für den Fall einer Atemnotsepisode (-0,80 Hübe/24h; 95% CI -0,07 bis -1,30) und wies weniger Tage mit Asthma-Symptomen auf (-6,7%; 95% CI -2,7 bis -10,7). Bezüglich der *odds ratios* einer schweren Asthma-Exazerbation ergaben sich keine signifikanten Differenzen.
Wiederum schlossen die Autoren, dass ihre Ergebnisse die gegenwärtigen Leitlinien unterstützen, obgleich damit gleichzeitig auch Bedenken gegenüber dem regelmäßigen Gebrauch kurzwirkender inhalativer β_2-Agonisten zerstreut wären.

- Eine Übersichtsarbeit bezüglich der Rolle langwirkender β_2-Agonisten beim Asthma-Management von Kindern wurde im Jahre 2000 veröffentlicht.[363] Inhalatives Formoterol oder Salmeterol, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit topischen Steroiden, wurde mit Placebo, Salbutamol, Cromonen oder inhalativen Steroiden verglichen. Die Dauer der Studien rangierte von Einzeldosen bis zu einer 12monatigen kontinuierlichen Einnahme, und es wurden Kinder sowie Adoleszenten im Alter von 4-17 Jahren untersucht. Die Einschlußkriterien für das Studiendesign waren randomisierte kontrollierte, doppel-verblindete Studien mit den folgenden *outcomes*: FEV_1, *Peakflow*, Bronchoprotektion gegenüber Methacholin, anstrengungsinduziertes Asthma bronchiale und der Gebrauch an kurzwirksamen β_2-Agonisten zur Bekämpfung von Atemwegsobstruktionen. Drei Datenbanken (Medline®, Embase®, Current Contents®) wurden nach entsprechenden Publikationen durchsucht.
Die Autoren berichteten nicht, wie die Selektion der einzuschließenden Studien oder die Datenextraktion erfolgte und gaben keine formale Überprüfung der Studienqualität bekannt. Insgesamt 30 randomisierte kontrollierte Studien wurden eingeschlossen.
Die Resultate zeigten, dass Einzeldosen inhalierten Salmeterols oder Formoterols zu einer prolongierten (mehr als 12 Stunden anhaltenden) Bronchodilatation führten und einen langwirksamen Schutz gegenüber dem anstrengungsinduzierten Asthma bewirkten, wobei letzteres ausgeprägt variabel verlief. Der Beginn der Bronchodilatation von Formoterol war dem des Salbutamols vergleichbar. Die Autoren verzeichneten die Entwicklung einer partiellen Toleranz bei kontinuierlichem Einsatz der langwirkenden β_2-Agonisten, die auch zu einer Kreuztoleranz gegenüber den kurzwirkenden β_2-Sympathomimetika führte. Die regelmäßige Therapie mit Salmeterol führte zu signifikanten Bronchodilatationen, der Grad der Lungenfunktions-Verbesserung oder die Bronchoprotektion gegenüber körperlicher Belastung und unspezifischen Irritanzien war jedoch bei dieser Therapieart gering. Einen Hinweis auf antiinflammatorische Effekte der langwirkenden β_2-Agonisten gab es nicht, was mit unveränderter oder erhöhter bronchialer Hyperreagibilität und unverminderten Exazerbationsraten assoziiert wurde. Die vorhandene *evidence* ließ keinen Vorteil einer regelmäßig durchgeführten Monotherapie mit inhalativen langwirkenden β_2-Agonisten erkennen, noch wurde ein genereller Einsatz als regelhaft durchgeführte Zusatztherapie unterstützt.

Die Autoren schlußfolgerten, dass weitere Studien die Rolle der bedarfsweise applizierten langwirkenden β_2-Sympathomimetika anstatt kurzwirkender β_2-Agonisten und mögliche Einspareffekte topischer Steroide unter pädiatrischen Einsatzbedingungen untersuchen sollten.
Dieser Review gab weder eine Suchstrategie noch die Methode der Studienselektion an und beschränkte sich auf eine Evaluation von in englischer Sprache publizierten Studien. Eine formale Validitätsanalyse und die Angabe von Konfidenzintervallen der Ergebnisse erfolgte nicht. Da die Interventionen ausgesprochen heterogen waren, wurde korrekterweise auf eine statistische Aggregation verzichtet. Die Daten wurden allerdings nicht z.B. in Form von *Evidence*-Tabellen dargestellt, was eine weitergehende Untersuchung des Heterogenitätsausmaßes und der zugrunde liegenden Ursachen gestattet hätte. Insgesamt müssen die Ergebnisse dieses Reviews vorsichtig interpretiert werden.

- Ein weiterer Cochrane-Review von Walters et al wurde 2002 in seiner aktuellsten Version in der Cochrane Library veröffentlicht.[305] Diese Meta-Analyse setzte sich mit einem Vergleich der Vor- und Nachteile regelmäßig eingenommener, kurzwirkender versus langwirkender β_2-Agonisten bei asthmatischen Kindern und Erwachsenen auseinander. Die Suche, Selektionskriterien, Datenextraktion und Analyse verliefen im wesentlichen analog dem ersten systematischen Review (vgl. weiter oben).
Es wurden insgesamt 31 randomisierte Studien mit mindestens zweiwöchiger Interventionsdauer eingeschlossen, 24 davon hatten ein Parallel- und sieben ein Crossover-Design. Die Resultate wurden in wesentlichen Teilen für die Studien mit parallelem Design berichtet.
Salmeterol wurde in 22 Studien und Formoterol in neun Untersuchungen benutzt. Bei den kurzwirkenden β_2-Agonisten wurde Salbutamol in 27 Studien am häufigsten eingesetzt, gefolgt von fünf Untersuchungen mit Terbutalin. Die Behandlungsdauer betrug über zwei Wochen in 29 und mehr als drei Monate in 20 Studien. Medikamentöse Co-Interventionen, meist topische Steroide oder Cromone, ließen sich aus 25 Publikationen entnehmen. Die meisten Studien (n=23) schlossen Patienten mit einem leichten bis mäßiggradigem Asthma bronchiale ein.
Die langwirksamen β_2-Agonisten zeigten gegenüber den kurzwirkenden folgende Verbesserungen:
  - Morgendlicher *Peakflow*; gewichtete mittlere Differenz 33L/min (95% CI 25-42).
  - Abendlicher *Peakflow*; gewichtete mittlere Differenz 26L/min (95% CI 18-33).
  - Signifikant geringere Symptomenscores für nächtliche sowie tagsüber eintretende Atemnot.
  - Signifikant mehr Tage und Nächte ohne Asthma-Symptomatik.
  - Niedrigerer Verbrauch an kurzwirkenden β_2-Agonisten über Tag und Nacht zur Befreiung von Atemnot.

Das Exazerbationsrisiko unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden β_2-Agonisten-Formen, die meisten Studien hatten jedoch eine nur kurze Beobachtungsdauer.
Die drei Studien, die die Lebensqualität der Patienten untersuchten, erbrachten Hinweise auf einen Vorteil der lang- gegenüber den kurzwirkenden β_2-Agonisten, ließen jedoch auch eine ausgeprägte Heterogenität zwischen den Studien erkennen.
Ebenfalls drei Untersuchungen widmeten sich der Analyse der bronchialen Hyperreagibilität, die im wesentlichen keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden β_2-Sympathomimetika-Gruppen erkennen ließen. Eine regelmäßige Therapie war auch nicht mit einer signifikanten Steigerung der bronchialen Empfindlichkeit assoziiert.
Nach Ansicht der Autoren konnte die Frage einer Kosten-Nutzen-Analyse bei relativ geringen klinischen Unterschieden zugunsten der langwirkenden β_2-Agonisten und deren höherer Kosten aufgrund fehlender valider Daten nicht beantwortet werden.
Als Forschungsaktivitäten werden Untersuchungen mit und ohne topische Steroide vorgeschlagen, um eventuelle antiinflammatorische Wirkungen der langwirkenden β_2-Agonisten zu überprüfen.

5.4.3 Zusammenfassende kritische Wertung

Im Untersuchungszeitraum 1993 bis 2003 erfolgte eine Vielzahl an Studien mit unterschiedlichstem Design, was sich in ebenfalls zahlreichen, relevanten Leitlinien dieser Zeitepoche widerspiegelte.
Praktisch alle Leitlinien empfahlen den Einsatz kurzwirkender β_2-Agonisten nach Bedarf. Allerdings benannte noch nicht einmal ein Fünftel in ihren Empfehlungen einen maximalen Verbrauch β-adrenerger Inhalativa pro Monat bzw. erwähnten lediglich rund 40% der Leitlinien eine Maximaldosis pro Tag, so dass dem Anwender die Interpretation dieser symptomorientierten Therapie überlassen wurde. Andererseits wiesen 56% der Leitlinien insgesamt, sowie ab 2001 alle, auf den Zusammenhang eines gesteigerten β_2-Agonisten-Gebrauches und eines sich verschlechternden Asthmas hin.
Die Rolle der langwirkenden β_2-Sympathomimetika Salmeterol und Formoterol wurde von praktisch allen Leitlinien positiv eingeschätzt; eine einigermaßen korrekte Wiedergabe der durchaus kritisch verlaufenden Diskussion des adäquaten Platzes dieser Medikamente in der Stufentherapie des Asthma bronchiale fand sich lediglich in den neuesten Leitlinien der Jahre 2002-3.
Die eigentliche Qualität der Empfehlungen hinsichtlich einer β-adrenergen inhalativen Therapie sowie die Methodik der Leitlinien-Erstellung waren stark heterogen, in der ersten Hälfte des Untersuchungszeitraums ungenügend und mit einer Verbesserungstendenz zu Ende der Dekade.
Der Transfer der etwa bis zum Zeitpunkt oder ein Jahr vor der Publikation der entsprechenden Leitlinie maßgebenden, akkumulierten wissenschaftlichen *evidence* in die Leitlinien-Empfehlungen muß als unzureichend beschrieben werden:
Insgesamt ließen nur rund 60% der Leitlinien eine Verknüpfung zwischen ihren Kernaussagen und diversen Referenzen erkennen, und lediglich 44% erstellten eine Assoziation zwischen spezifischen Empfehlungen sowie einer vorher festgelegten Hierarchiegüte der *evidence* aufgrund des für die Fragestellung wichtigen Studiendesigns. Obwohl bereits im Jahre 1999 ein hochqualitativer systematischer Cochrane-Review für das Problem der bedarfsweisen versus regelmäßigen kurzwirkenden β_2-Agonisten-Inhalation vorlag, zitierten nur zwei von acht nach 1999 publizierte Leitlinien diese wichtige Veröffentlichung.[304,307] Damit erscheint die Untermauerung der eigenen Aussagen mit der zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Datensubstanz als selektiv und subjektiv, was sich auch daran erkennen läßt, dass weniger als ein Drittel der Leitlinien der Untersuchungsperiode Angaben zu Suchstrategien und Datenbanken zur Verfügung stellte. Die eigentliche Verbindung zwischen der jeweiligen Studieninformation und der entsprechenden Empfehlung war häufiger aufgrund des Nichtbenennens bestimmter, vorliegender Studiendaten oder wegen fehlerhafter inhaltlicher Zuweisungen hinsichtlich ihrer Validität unbefriedigend. So findet sich beispielsweise in der *SIGN* Leitlinie aus dem Jahre 2003[307] bei der Formulierung, dass der Gebrauch von zwei oder mehr Dosieraerosolen an β_2-Agonisten pro Monat oder mehr als 10-12 Hübe pro Tag ein Marker eines schlecht kontrollierten Asthmas ist, der Hinweis auf eine sich im Anhang befindende *Evidence*-Tabelle. Diese benennt den Cochrane-Review randomisierter Studien[362] und eine weitere große randomisierte

kontrollierte Studie[349] als Referenz. Diese Publikationen hatten aber nicht die Assoziation zwischen der Höhe der applizierten β_2-Sympathomimetika-Dosis und einer Verschlechterung der Asthma-„Kontrolle“ untersucht. Eine korrekte Verknüpfung der diesbezüglichen Empfehlung des zweiten Expertenberichtes der *NAEPP* [292] („Die Häufigkeit des β_2-Agonisten-Gebrauches kann als Barometer der Erkrankungsaktivität klinisch nützlich sein, da der steigende Verbrauch an β_2-Agonisten mit einem erhöhten Risiko für (Nahezu)Todesfälle bei Patienten mit Asthma assoziiert wurde“) erfolgte mit der Fall-Kontrollstudie von Spitzer et al.[252] Davon unabhängig müssen natürlich die Ergebnisse und Implikationen der Untersuchung von Spitzer et al kritisch hinterfragt werden.
Ein Positivum der neuesten englischen sowie amerikanischen Leitlinien von *SIGN* [307] und *NAEPP*[72] ist, dass diese – zwar nicht durchgängig und auch nicht konsequent für die kurzwirkenden β_2-Adrenergika – *Evidence*-Tabellen anführen, denen sich unter anderem die Teilnehmerzahlen der Studien entnehmen lassen. Ausschließlich in diesen beiden Fällen ist der Leitlinien-Konsument in der Lage, nicht nur die Verknüpfung zwischen der *evidence* und der Referenz bzw. Qualität der Information aufgrund der *Evidence*-Hierarchie gemäß dem Studiendesign transparent vermittelt zu bekommen, sondern er kann auch die zahlenmäßige Grundlage der Empfehlungen beurteilen. In Verbindung mit zukünftig mitzuteilenden Konfidenzintervallen, sowie allen relevanten zahlenmäßigen Angaben (vor allem absolutes und relatives Risiko, *NNT* und *NNH*) für die Effektparameter, wäre dann zum ersten Mal tatsächlich eine Beurteilung der objektiv dargestellten Datenlage für den Leser möglich.

Gegenüber den mehr oder minder eindeutigen Leitlinien-Empfehlungen einer bedarfsweisen Inhalation kurzwirkender β_2-Agonisten und dem mehrheitlich immer früher in der Stufentherapie des Asthma bronchiale empfohlenen Einsatz der langwirkenden β_2-Sympathomimetika, steht der eher heterogene Gesamteindruck der Ergebnisse der relevanten Studien-*evidence*:
Zunächst deuteten diverse Mortalitätsuntersuchungen der Untersuchungsperiode 1993-2003 auf einen Zusammenhang zwischen erhöhter Asthma-Todesrate und z.B. exzessivem β_2-Agonisten- sowie niedrigem topischen Steroidverbrauch als Marker eines Asthma-Mißmanagements hin. Andere Publikationen machten allerdings komplexere Zusammenhänge mit Asthma-Todesereignissen deutlich, etwa in Form des Risikofaktors einer niedrigeren Sozialschicht-Zugehörigkeit. Zudem konnte zumindest der Verdacht einer unter Salmeterol-Gabe erhöhten Mortalität nicht vollständig ausgeräumt werden, da bis heute keine adäquate Fall-Kontrollstudie zu dieser Thematik erstellt wurde, welche als einziges praktikables Studiendesign eine derart seltene, postulierte Assoziation überprüfen könnte.

Die durch Fall-Kontrollstudien der Untersuchungsperiode vermittelte Informationslage ergab ein ebenfalls divergentes Bild:
Einerseits konnten kurzwirkende inhalative β_2-Agonisten nicht mit kardiovaskulären Todesfällen assoziiert werden und zeigten keinen Bezug zu vermehrten Intensivstations-Aufenthalten, andererseits wurde zumindest bei *COPD*-Patienten ein Zusammenhang mit akuten koronaren Ereignissen beobachtet.

Salmeterol schien keine lebensbedrohlichen Asthma-Attacken zu induzieren, wurde aber präferenziell Patienten mit erhöhtem Asthma-Schweregrad verschrieben, was die Aussagekraft dieser Fall-Kontrollstudie sehr einschränkte. Die Kurzzeit-Mortalität von Salmeterol war zumindest im Vergleich zu Theophyllin und Ipatropium nicht erhöht.
Immer wieder gab es Hinweise auf komplexe Zusammenhänge in der Pharmakotherapie des Asthma bronchiale, die eine Analyse einzelner Behandlungsaspekte erschwerten. Zwar gab es keine alleinige Assoziation zwischen kurzwirksamen β_2-Agonisten und Intensivstations-Aufnahmen, jedoch eine solche mit in höheren Dosen inhalierten Corticoid-Mengen, die lebensbedrohliche Exazerbationen und auch das Todesrisiko insgesamt zu reduzieren schienen. Weiterhin wiesen Untersuchungen auf die Notwendigkeit hin, selektive Komponenten bei Risikopatienten zu untersuchen sowie die Aufforderung, eine enge Kooperation mit den Betroffenen zu evaluieren.

Die Fall-Kontrollstudie bei Asthma-Todesfällen untersucht alle Fälle mit einem (hier) seltenen unerwünschten Ereignis und versucht, einen repräsentativen Anteil an Kontrollen mit - in diesem Fall - schwerem Asthma zu finden, bei denen das zu untersuchende Ereignis nicht eingetreten ist. Bei den meisten Fall-Kontrollstudien bezüglich schwerer Asthma-Verläufe wurden lebensbedrohliche oder tödliche Asthma-Ereignisse untersucht. Dabei wurde vorausgesetzt, dass z.B. ein Medikament, welches die Todesrate erhöht, sich entsprechend auf die Anzahl lebensbedrohlicher Attacken auswirkt. Im letzteren Fall wurde dieses Ereignis als Zwischenschritt zu dem ultimativen Ereignis des Todes angesehen. Zwar müssen Studienergebnisse unter diesen Voraussetzungen vorsichtig interpretiert werden, der Vorteil des Endpunktes lebensbedrohliche Attacken liegt jedoch in seinem häufigeren Auftreten. Weiterhin können die Fälle meist durch Analyse der medizinischen Aufzeichnungen identifiziert werden, die auch genauere Auswertungen der verschriebenen Medikation gestatten.
Die Differenzen in den Interpretationen diverser Fall-Kontrollstudien bezogen sich meist auf die Kausalkette von der abgegebenen Medikation über den Gebrauch von Asthma-Medikamenten (chronisch und akut) bis zum Todesfall. Asthma-Mortalität könnte primär aus der Kombination eines schlechten Managements mit inadäquat eingenommener präventiver Medikation und einem exzessiven Gebrauch selbstverabreichter β_2-Agonisten während einer lebensbedrohlichen Attacke resultieren, was vermutlich zwei Seiten derselben Medaille darstellt.

Einige wenige Kohortenstudien untersuchten den Zusammenhang zwischen einer erhöhten Asthma-Mortalität und spezifischen β_2-Agonisten-Dosierungen, was zu Empfehlungen von weniger als 1,7 (bzw. 1,4) Dosieraerosolen pro Monat oder etwa 10 Hüben pro Tag führte. Als wesentliche Erkenntnis dieser Untersuchung galt die Empfehlung, einen ansteigenden Verbrauch kurzwirkender β_2-Agonisten als Marker eines schlecht kontrollierten Asthma bronchiale zu betrachten. Fenoterol schien aufgrund seiner Wirkpotenz häufiger von Patienten mit schwerem Asthma bronchiale benutzt zu werden, induzierte hier aber kein erhöhtes Risiko lebensbedrohlicher Atemnotsepisoden. Topische Steroide wiederum übten

eine Schutzwirkung auf das Risiko einer Hospitalisation aufgrund eines sich verschlechternden Asthmas aus.

In der Zeitperiode 1993-2003 erschienen zahlreiche Publikationen randomisierter kontrollierter Studien zur β-adrenergen Asthma-Therapie, die zum großen Teil in systematischen Reviews und Meta-Analysen aggregiert wurden.
Es konnte nachgewiesen werden, dass zumindest bei leichtgradigem Asthma eine Dosisreduktion zuvor regelmäßig konsumierter inhalativer β_2-Agonisten möglich war, ohne jedoch von einer klinischen Verbesserung begleitet zu werden.
Das im Gegensatz zu dem langwirksamen β_2-Sympathomimetikum Salmeterol schneller zu einer Bronchodilatation führende Formoterol wurde mit kurzwirkenden β_2-Adrenergika verglichen und scheint auch als Bedarfsmedikation einsetzbar zu sein.
Vergleiche der immer wieder postulierten antiinflammatorischen Eigenschaften der langwirksamen β_2-Agonisten mit topischen Steroiden zeigten eine deutliche diesbezügliche Überlegenheit der inhalativen Corticosteroide, so dass eine Monotherapie mit Salmeterol oder Formoterol bei mittelgradigem bis schwerem Asthma nicht empfohlen werden konnte.
Systematische Reviews über langwirkende β_2-Agonisten wiesen zwar bei Kindern Einspareffekte von topischen Steroiden nach, konnten hier ihre Effektivität in Bezug auf eine Dauertherapie aber nicht etablieren; entsprechende Befunde bei Erwachsenen gegenüber kurzwirkenden β_2-Sympathomimetika zeigten zwar eine verbesserte Symptomatik, nicht jedoch einen signifikanten Unterschied in den Asthma-Exazerbationsraten.
Die neueste Revision des Cochrane-Reviews von Walters et al[362] wies weder eine klinisch relevante Asthma-Verbesserung noch eine -Verschlechterung aufgrund einer bedarfsweisen oder regelmäßigen kurzwirksamen β_2-Agonisten-Inhalation nach. Da sich die Therapieprinzipien nicht klinisch relevant unterschieden, wurde die bedarfsorientierte Einnahme empfohlen, verbunden mit dem Hinweis, dass die Bedenken hinsichtlich eines regelmäßigen Therapieansatzes keine eigentliche Basis mehr hätten.

Abschließend und in einem übergreifenden Vergleichsansatz für die untersuchte Zeitepoche muß resümiert werden, dass die angeführten Leitlinien – vielleicht mit Ausnahme der jüngsten *SIGN*-Publikation – die vorhandene Studien*evidence* weder in ihrem Gehalt noch in ihrer Informationsfülle adäquat inkorporierten. Es wurde zwar versucht, einen konservativen Interpretationsansatz einzuführen, der zu einem verminderten Gebrauch inhalativer β_2-Agonisten und zu einer vermehrten Konsumption topischer Steroide aufrief, jedoch erfolgte weder ein transparenter Bezug zur *Evidence*-Basis noch eine Diskussion der Variabilität der Ergebnisse. Die globalen Auswirkungen dieser ungenauen Therapieratschläge an Betroffene und Betreuer, mußten zumindest zu Verunsicherungen führen.

Fazit: Alle Leitlinien des Untersuchungszeitraums empfahlen die bedarfsweise Anwendung der kurzwirksamen β_2-Agonisten-Inhalation und interpretierten einen steigenden Verbrauch an β-Sympathomimetika als Hinweis auf eine Verschlechterung des Asthma bronchiale. Immer noch überließen die meisten Leitlinien dem Anwender die Ausgestaltung und Interpretation der symptomorientierten Therapie ohne genaue Anleitungen hinsichtlich des Dosierungsschemas (Häufigkeit und Flexibilität der Applikationen, Maximaldosis) zu vermitteln. Tendenziell neigten die meisten Empfehlungen in Bezug auf die langwirkenden β_2-Agonisten zu einer immer früheren Plazierung dieser Substanzgruppe in der Stufentherapie des Asthma; nur die beiden neuesten Leitlinien reflektieren allerdings in adäquater Weise die diesbezüglich durchaus kontrovers verlaufende wissenschaftliche Diskussion. Generell muß der Transfer der Primär*evidence* in die Leitlinien als unbefriedigend angesehen werden, was sich insbesondere in häufig nicht-erfolgten Verknüpfungen zwischen Studieninformationen und Empfehlungen, unzureichenden Darstellungen der Leitlinien-Methodik sowie mangelhaften Diskussionen der Variabilität der Ergebnisse manifestierte. Andererseits konnte ein positiver Einfluß der Klinischen Epidemiologie und *evidence-based medicine* konstatiert werden, da sich eine kontinuierliche Verbesserung der Validität der verschiedenen Leitlinien im Zeitverlauf abzeichnete, exemplarisch erkennbar an der Erstellung von *Evidence*-Tabellen, die in übersichtlicher Art dem Benutzer ein zumindest annäherndes Abwägen der dargebotenen Information gestatten.
Erneut stellte sich die eigentliche Studienbasis komplexer dar als in den Leitlinien erörtert. Das Wechselspiel zwischen der protektiven Wirkung topischer Steroide, der exzessiven Benutzung inhalativer kurzwirkender β-Adrenergika als Indikator eines insgesamt schlechten Asthma-Managements und neuer Risikofaktoren wie Sozialschicht-Zugehörigkeit fand sich zwar in einzelnen Abschnitten mancher Leitlinien wieder, eine umfassende Darstellung dieser Zusammenhänge konnte der Benutzer jedoch meist nur schwer oder gar nicht entdecken. Die beste Studien*evidence* unter anderem in Form hochwertiger Cochrane-Reviews, die keinen relevanten Unterschied zwischen einer regelmäßigen und bedarfsweisen Inhalation kurzwirkender β-Sympathomimetika feststellten, wurde entweder nicht wahrgenommen oder überinterpretiert. Die wenigsten Leitlinien benutzten die für die Fragestellung wichtigen Informationen von Kohortenstudien, die ein relativ genaues Assoziationsmaß zwischen der β_2-Agonisten-Konsumption (1,4 Dosieraerosole pro Monat bzw. etwa 10 Hübe pro Tag) und einer anwachsenden Gefährdung des Patienten ermittelten, sondern diskutierten nur unspezifisch das potenzielle Problem „zu häufiger“ Anwendungen kurzwirksamer β-Adrenergika. Andererseits muteten die Empfehlungen hinsichtlich der langwirkenden β_2-Agonisten nicht selten als euphemistisch an, was keine hinreichende Reflektion der Studienbasis offenbarte.
Die Rolle des aktiven Patienten im Management seiner chronischen Erkrankung als unverzichtbarer Bestandteil im Umgang mit der komplexen Krankheits-Entität Asthma bronchiale erfuhr eine immer stärkere Betonung in den Leitlinien des Evaluationszeitraums.

6. Zusammenfassende Diskussion und Ausblick

Dimension des Problems Asthma bronchiale und psychosoziale Faktoren

Asthma bronchiale ist eine Public Health relevante Erkrankung. Im Jahre 2001 zeigte die Datenerhebung des *Behavioral Risk Factor Surveillance System* der *Centers for Disease Control and Prevention*, dass in den USA 14,7 Millionen erwachsener Menschen an Asthma bronchiale leiden.[368] Die indirekten und direkten ökonomischen Folgen, die mit Asthma assoziiert wurden, betrugen 1998 etwa 12,7 Milliarden US-Dollar.[369]
Die größte Studie, die bis dato gesundheitsbezogene Lebensqualitäts-Parameter beim selbstberichteten Asthma untersuchte, war eine Querschnittsuntersuchung in 50 US-Staaten und publizierte Ergebnisse von 163.773 Erwachsenen.[370] Dabei zeigten sich trotz Adjustierungen für zahlreiche Faktoren beim Asthma-Klientel im Vergleich zur Normalpopulation mehr körperlich und psychisch „unglückliche Tage“ sowie Zeiträume reduzierter Aktivitäten. Die Ergebnisse waren über alle Altersgruppen, die beiden Geschlechter und alle ethnischen Kollektive konsistent.

Eine Fall-Kontrollstudie aus England untersuchte die Relation zwischen psychologischen, sozialen sowie Gesundheitsverhaltens-Risikofaktoren und der Asthma-Mortalität.[379] Sowohl die Fälle als auch die Kontrollen wiesen eine hohe Belastung mit psycho-sozialen Problemen auf. Die Assoziationen dieser Faktoren mit der Asthma-Mortalität und untereinander waren komplex und von ausgesprochen heterogener Natur. Die Schlußfolgerung dieser Untersuchung war, dass ein hohes Maß an psycho-sozialen Problemen vermutlich ein Merkmal des schweren Asthmas ist.
Zudem sind soziale Faktoren für das Asthma-Management von großer Bedeutung. Laut dem nationalen Zentrum für Gesundheitsstatistiken der *Centres for Disease Control (CDC)* erhöhte sich die Asthma-Prävalenzrate in den USA zwischen 1980 und 1996.[380] Seit 1995 steigerte sich die Anzahl der ambulanten Betreuungen und Notfallbehandlungen für Asthma bronchiale, wohingegen die Hospitalisierungen und Todesfälle abfielen. Menschen mit schwarzer Hautfarbe suchen nach wie vor häufiger die Notaufnahmen auf und zeigen eine höhere Hospitalisierungs- wie Mortalitätsrate als Menschen mit weißer Hautfarbe.

Eine wichtige Intervention zur Verbesserung der Therapie-Compliance wie auch zur Etablierung neuer kommunikativer Strukturen zwischen Patient und Arzt sind edukative Anstrengungen in Form strukturierter Therapieprogramme. Die Ergebnisse eines kanadischen Survey deuteten an, dass ein Großteil der Asthma-Patienten nicht den Wirkmechanismus inhalativer Corticosteroide versteht und diffuse Ängste bezüglich möglicher unerwünschter Wirkungen bestehen.[364] Neuere Untersuchungen deuten zudem darauf hin, dass eine direkte Arzt-Patienten-Kommunikation über inhalative Steroide die Kurzzeit-Compliance bei Patienten mit hohem Risiko für eine Non-Compliance verbessert.[381]

Asthma ist eine schwere chronische Erkrankung, die nach wie vor auch in Westeuropa suboptimal therapiert wird.[371] Demzufolge wurden vor allem in den letzten 10 Jahren

zahlreiche Praxisleitlinien entwickelt, um den Ärzten bei einer besseren Betreuung der Patienten durch Verbreitung optimalisierter Management-Praktiken zu helfen, die insbesondere auf systematischen Reviews der gegenwärtigen *evidence* beruhen. Eine jüngere Publikation aus dem Jahre 2002 untersuchte die Versorgungsdaten aus sieben europäischen Ländern (Deutschland, England, Frankreich, Holland, Italien, Schweden und Spanien).[372] Die Praktiken des Asthma-Managements und der Asthma-Kontrolle von Erwachsenen und Kindern waren dabei in allen sieben Ländern suboptimal.
Damit hatte sich – zumindest in Westeuropa - im Prinzip gegenüber einer ähnlichen, vor fast 20 Jahren stattgefundenen Untersuchung,[187] keine substanzielle Verbesserung hinsichtlich der Therapievariationen beim Asthma bronchiale ergeben. Offensichtlich war es nicht gelungen, auf breiter internationaler Ebene für eine Vereinheitlichung des Asthma-Managements durch eine Verbreitung von Leitlinien zu sorgen.

Andererseits weisen britische Untersuchungen auf eine Veränderung der Therapiegewohnheiten der Allgemeinärzte hin: Die Asthma-Leitlinie der *British Thoracic Society*, welche 1990 publiziert und 1993 revidiert wurde, empfahl den Allgemeinärzten, inhalative Steroide häufiger im Asthma-Management einzusetzen. Die nächste Revision der Leitlinie 1997 verstärkte diese Empfehlung insbesondere für das Patientenklientel mit mittelgradigem bis schwerem Asthma bronchiale. Diese Leitlinien wurden vor allem wegen der besorgniserregenden, zunehmenden Asthma-Morbidität formuliert. Sowohl die Krankenhausaufnahmedaten wie auch die Asthma-Todesfälle stiegen in den 80er Jahren an, obgleich effektive Therapieverfahren für das Asthma den Allgemeinärzten zur Verfügung standen. In einer 1999 durchgeführten Observationsstudie untersuchten die Autoren den Einfluß der Leitlinien der *British Thoracic Society* und anderer Edukationsmaßnahmen während der 90er Jahre auf das Verschreibungsverhalten bei Asthma und chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen in der Allgemeinarztpraxis:[373] Dabei stieg die Anzahl der definierten täglichen Dosierungen (*defined daily doses* – DDD) der im Quartal verschriebenen β_2-Agonisten um 20% an, und zwar von 142 Millionen auf 170 Millionen im Zeitraum 1992-98. Die Anzahl der definierten täglichen Dosierungen der im Quartal verschriebenen inhalativen Corticosteroide stieg in derselben Periode von 69,9 auf 124,7 Millionen um 78% an. Das Verhältnis inhalative Steroide zu β_2-Agonisten erhöhte sich damit von 0,49 auf 0,73. Obwohl das Verhältnis inhalative Corticosteroide zu Bronchodilatatoren ein valider Indikator der Verschreibungsqualität bei individuellen Patienten sein kann, muß es bei aggregierten Verhältniszahlen auf Populationsebene vorsichtig interpretiert werden (z.B. wegen unterschiedlicher Asthma-Schweregrade oder alternativer COPD-Diagnosen).[374] Dieses veränderte Verschreibungsverhalten schien dennoch eine Anlehnung an die Leitlinien-Empfehlungen der *British Thoracic Society* anzudeuten.

Da Asthma bronchiale eine komplexe chronische Erkrankung darstellt, deren optimalisierte Behandlung einer Vielzahl interagierender Elemente des Managements umfaßt, und gleichzeitig eine Unzahl an Publikationen alleine für diese Erkrankung monatlich erscheinen, ist der betreuende Arzt auf valide und in ihren Empfehlungen auf solide *evidence* beruhende Leitlinien angewiesen, die ihm eine Orientierung geben.

Leitlinien-Analyse

Die in der vorliegenden Arbeit evaluierten Leitlinien bis 1992 zeigten ein stark heterogenes Bild. Im Prinzip fand sich in den Leitlinien über die Jahre eine immer stärkere Orientierung auf inhalative Corticosteroide, da zunehmend von dem pathophysiologischen Primat der reinen Atemwegsobstruktion auf das neue Konstrukt der schwelenden, permanenten Atemwegsinflammation fokussiert wurde. Andererseits divergierten die Empfehlungen bezüglich der β_2-Agonisten-Einnahme stark. Weder die Art der Therapie mit inhalativen β_2-Agonisten noch die Menge der zu applizierenden Dosen konnte in den dargestellten Leitlinien dieser Epoche als standardisiert bezeichnet werden. Die bis zum Zeitpunkt der Publikation der Empfehlungen vorliegende wissenschaftliche *evidence* aufgrund randomisierter Studien ließ keinen relevanten Vorteil einer regelmäßigen β_2-Agonistentherapie erkennen. Dies bedeutet, dass alle Leitlinien, die im Untersuchungszeitraum eine regelmäßige Benutzung der inhalativen Bronchodilatatoren empfahlen, auf mehr oder minder subjektiven Interpretationen einer äußerst schmalen Datenbasis beruhten.
Ein direkter Einfluß der Klinischen Epidemiologie konnte zumindest tendenziell bis Ende 1992 beobachtet werden, als immer deutlicher wurde (zumindest bei den englischsprachigen Leitlinien), dass subjektive Interpretationen der Datenbasis von mehr oder minder zufällig zusammengestellten Leitlinien-Produzenten keine rationale Empfehlungsbasis für ein adäquates Asthma-Management darstellen konnten. Die Notwendigkeit eines transparenten Entwicklungsprozesses trat in den Vordergrund, der wenigstens eine Assoziation der Handlungsempfehlungen mit der publizierten wissenschaftlichen *evidence* offenbarte.
Ein Positivum der zu diesem Zeitpunkt methodisch führenden amerikanischen Leitlinie[375] des Jahres 1992 war, dass hier zum ersten Mal ein Bezug auf die Involvierung des Patienten in das gesamttherapeutische Konzept erschien. Non-Compliance wurde als ein wichtiger Faktor identifiziert, der mit irrationalen Therapieschemata, realen oder befürchteten Nebenwirkungen und der Furcht vor Corticosteroiden assoziiert wurde. Weiterhin erschienen die Unterschätzung des Schweregrades der Erkrankung durch Arzt und Patient, generelle Gesundheitshaltungen, kulturelle Faktoren, Stigmatisierung und eine schlechte Arzt-Patienten-Beziehung als compliance-beeinflussende Faktoren. Diese Erkenntnisse konnten zwar noch nicht mit wissenschaftlicher *evidence* höheren Hierarchiegrades wie durch randomisierte kontrollierte Studien belegt werden, es war aber der Grundstein gelegt für eines der Hauptelemente der späteren *evidence-based medicine*, der Integration von Patientenpräferenzen und -Vorstellungen in das therapeutische Betreuungskonzept. Dieses neue Konstrukt führte später bei den relevanten Leitlinien zur Etablierung der Begriffe „Partnerschaft“ und „Patientenedukation“ als selbstverständlichem Anteil eines adäquaten Asthma-Managements.

Die Qualität der Leitlinien zwischen 1993 und 2003 bezüglich einer β-adrenergen inhalativen Therapie sowie die Methodik der Leitlinien-Erstellung waren zwar ebenfalls ausgeprägt heterogen, zeigten aber eine Tendenz zur qualitativen Verbesserung gegen Ende der Dekade. Die inhalativen langwirksamen β_2-Agonisten Formoterol und Salmeterol erfuhren eine immer stärkere Betonung in der Stufentherapie des Asthma bronchiale. Dies wurde in

den Leitlinien unter anderem damit begründet, dass langwirkende β_2-Agonisten vermutlich besser als kurzwirksame die Bindung von Glucocorticoiden an ihren Rezeptor mit konsekutiv erhöhter antiinflammatorischer Potenz verstärken.[376] In einigen Studien war eine Corticosteroid-Dosisreduktion unter langwirksamer β_2-Agonisten-Therapie möglich.[377] In diesem Sinne wurden langwirkende β_2-Agonisten als „steroidverstärkende" Mittel bezeichnet.
Der Transferprozeß der wissenschaftlichen *evidence* in die Leitlinien-Empfehlungen war jedoch noch immer unzureichend. Obwohl beispielsweise bereits im Jahre 1999 ein hochqualitativer systematischer Cochrane-Review für das Problem der bedarfsweisen versus regelmäßigen kurzwirkenden β_2-Agonisten-Inhalation vorlag, zitierten nur zwei im Jahre 2002/3 erschienene Leitlinien diese wichtige Veröffentlichung.[304,307] Leitlinien, die vorhandene Cochrane-Reviews nicht erwähnen, müssen insofern als suspekt gelten, als dass bei einem solchen Vorgehen zumindest selektiv auf Studien zugegriffen wird und umfaßende Darstellungen eines systematischen Reviews nicht berücksichtigt werden. Nach der vorliegenden Datenlage benennt vermutlich nur etwa die Hälfte der Leitlinien-Empfehlungen eine Assoziation zu publizierten systematischen Reviews und Meta-Analysen.[378]

Insgesamt erschien ein wesentlicher Anteil der Leitlinien-Aussagen auch der Periode 1993-2003 in Bezug auf die zur Verfügung stehende wissenschaftliche Datensubstanz als selektiv und subjektiv, zumindest was die Therapie mit inhalativen β-Adrenergika betrifft. Weniger als ein Drittel der Leitlinien machte z.B. Angaben zu Suchstrategien und den benutzten Datenbanken. Dabei stellten die analysierten Leitlinien die besten und relevantesten Produkte einer insgesamt größeren Masse dar.
Andererseits läßt sich ein zunehmend positiver Einfluß der Methodik der Klinischen Epidemiologie und *evidence-based medicine* bei den neuesten englischen sowie amerikanischen Leitlinien von *SIGN* [307] und *NAEPP* [72] erkennen: So werden hier beispielsweise *Evidence*-Tabellen hinterlegt, denen sich unter anderem die Teilnehmerzahlen der Studien, die Studiendauer und -Art entnehmen lassen. Auf diese Weise wird es dem Leitlinien-Konsumenten ermöglicht, nicht nur die Verknüpfung zwischen *evidence* und Referenz bzw. Qualität der Information aufgrund der *Evidence*-Hierarchie nach dem Studiendesign zu erkennen, sondern es läßt sich auch die zahlenmäßige Grundlage der Empfehlungen beurteilen. In Verbindung mit zukünftig mitzuteilenden, weiteren Angaben wie Konfidenzintervallen, sowie allen relevanten zahlenmäßigen Parametern (vor allem absolutes und relatives Risiko, *NNT* und *NNH*) für die Effektvariablen könnte dann zum ersten Mal tatsächlich eine Beurteilung einer objektiv dargestellten Datenlage erfolgen.

Alle Leitlinien der neueren Zeit betonen die Wichtigkeit einer antiinflammatorischen Therapie als Basisbehandlung des Asthma bronchiale. Gleichzeitig wiesen mehrere Untersuchungen auf das Faktum hin, dass diese Empfehlungen in der Therapierealität nur unvollkommen umgesetzt werden. Eine adäquate Diskussion dieses Problems erfolgte bis dato in den Leitlinien nicht, wobei aber seit 1992 auf die Notwendigkeit der Patientenedukation als integraler Bestandteil des Asthma-Managements hingewiesen wurde. Dieser unmittelbar evidente Hinweis auf die Notwendigkeit einer aktiven Partizipation der

Betroffenen im alltäglichen Umgang mit ihrer chronischen Erkrankung wird durch den historisch-emotional überfrachteten Komplex „Cortison“ schlaglichtartig in seiner Wichtigkeit für eine rationale Asthma-Therapie beleuchtet.
Der Einfluß einer der wichtigsten Partialaspekte der *evidence-based medicine* auf den Leitlinien-Prozeß, der Berücksichtigung von Patienten-Präferenzen, ist insbesondere bei der Integration des Modells „Patient als Partner“ sichtbar. Keine neuere relevante Leitlinie kommt ohne Betonung der Notwendigkeit, die Betroffenen als aktives Agens in dem Management ihrer eigenen Erkrankung wahrzunehmen, mehr aus.

Ergebnisparameter und Endpunkte beim Asthma bronchiale

Ein wichtiges Ziel des Asthma-Managements ist, eine Kontrolle der Erkrankung zu erreichen. Nationale und internationale Leitlinien definieren die Asthma-Kontrolle über ein Bündel an Behandlungszielen, das Asthma-Symptome, β_2-Agonisten-Verbrauch, Exazerbationen, objektive Lungenfunktions-Messungen, Limitierungen von Aktivitäten und unerwünschte Medikamenteneffekte umfaßt.[382]
Während konsensuale Übereinstimmungen für klinisch wichtige Parameter der „Asthma-Kontrolle“ existieren, besteht derzeit keine objektive Definition einer Reaktion auf die Asthma-Behandlung und von Parametern für die Vorhersage auf den Verlauf der Erkrankung. Die Beziehung zwischen verschiedenen Asthma-Endpunkten ist komplex und es ist schwierig, zuverlässig die Langzeiterfolge mit den gebräuchlichen Surrogatmarkern der Asthma-Kontrolle wie FEV_1, morgendlichem *Peakflow*, Symptomenscores und β_2-Agonisten-Verbrauch abzuschätzen. Die Korrelation zwischen der klinischen Schweregrad-Einschätzung und der Lungenfunktion gemäß diverser Leitlinien muß vermutlich re-evaluiert werden. Eine solche Assoziation konnte nur für das mäßig ausgeprägte Asthma bronchiale nachgewiesen werden, nicht jedoch für intermittierende oder leichtere Asthma-Formen.[383]

Die weitverwandten *NAEPP*-Leitlinien und die globale Initiative für Asthma-Leitlinien gebrauchen Lungenfunktionsmessungen, das nächtliche Asthma, den Verbrauch an β_2-Agonisten und die tägliche Symptomatik als Basis der Schweregrad-Einschätzung des Asthma bronchiale sowie als Therapie-Reaktionsmessung.[292,382] Im Bemühen, mehrere Endpunkte zur Ermittlung des Asthma-Schweregrades vorzugeben, versuchten diese Leitlinien den komplexen physiologischen, genetischen und Umweltfaktoren gerecht zu werden, die dem Asthma bronchiale zugrunde liegen. Eine Untersuchung der oben erwähnten Parameter zeigte zunächst starke Variationen zwischen verschiedenen Patienten und deutete an, dass die Beziehung zwischen der bisherigen Definition der Asthma-„Kontrolle“ und den individuellen Verläufen komplex ist.[384]
Patienten, die Verbesserungen in der Lungenfunktion zeigten, hatten nicht notwendigerweise dementsprechende Veränderungen in ihren täglichen Symptomverläufen oder dem β_2-Agonisten-Verbrauch. Die Lungenfunktionsmessungen, die als objektiv angesehen werden, korrelierten nur schlecht mit den subjektiven Patienten-Berichten ihrer Asthma-Kontrolle. Keine einzige Variable vermochte den Krankheitszustand ausreichend zu beschreiben. Diese

unklaren Beziehungen zwischen verschiedenen Endpunkten und der Schwierigkeit, reliable Abschätzungen eines Langzeiterfolges aufgrund der allgemein gebräuchlichen Effektparameter vorzunehmen, deutet darauf hin, dass diese Parameter unterschiedliche Aspekte des Asthmas erfassen. Dies sollte Anlaß geben, die klinische Relevanz publizierter Endpunkt-Veränderungen hinsichtlich der Identifizierung klinisch wichtiger *outcomes* zu hinterfragen und weiter zu beforschen.

Eine in diesem Rahmen wichtige Frage der Asthma-Therapie ist die Ungewißheit darüber, ob bei leichten bis mäßiggradigen persistierenden Verlaufsformen eine Langzeit-Therapie mit inhalativen Corticosteroiden die Progression des Asthma bronchiale positiv beeinflussen kann. Zwar ist die Effektivität inhalierter Corticosteroide in der „Kontrolle“ und Prävention der Asthma-Symptomatik und bezüglich einer Verbesserung der Lungenfunktion nachgewiesen, aber die Frage bleibt, ob die inhalierten Corticosteroide auch eine Modifikation des natürlichen Krankheitsverlaufes bewirken. Falls die Asthma-Progression von einer Atemwegsentzündung zu einem Atemwegsumbau und damit einem gewissen Grad an Irreversibilität in der Bronchialobstruktion führt, dann könnten theoretisch früh im Krankheitsverlauf verabreichte antiinflammatorische Medikamente diesen Prozeß unterbrechen und einem permanenten Abbau der Lungenfunktion entgegenwirken.
Die gegenwärtige *evidence* des möglichen Nutzen einer solchen Behandlung reicht zur Beantwortung dieser Frage nicht aus. Die verfügbare Datenlage läßt nicht erkennen, dass bei z.B. 5-12jährigen Kindern mit leichtem bis mäßiggradig persistierendem Asthma eine progressive Verschlechterung der Lungenfunktion eintritt. Weiterhin zeigen die vorhandenen Studien an, dass, obwohl inhalative Corticosteroide eine bessere Kontrolle und Prävention der Asthma-Symptome während der Behandlung beim kindlichen Asthma ermöglichen, die Symptomatik und bronchiale Hyperreagibilität bei Absetzen der Therapie sich wieder verschlechtert. Dies deutet darauf hin, dass die Therapie zwar die Kontrolle verbessert, nicht jedoch den Erkrankungsverlauf in dieser Altergruppe modifiziert. Studien bei Kindern unter drei Jahren und Erwachsenen dokumentieren andererseits eine Reduktion der Lungenfunktion im Verlauf des Asthma bronchiale. Untersuchungen darüber, ob eine Therapie diese Verschlechterung der Lungenfunktion oder Symptomenschwere vorbeugen kann, sind bei Kleinkindern noch nicht durchgeführt worden und bei Erwachsenen derzeit nicht schlüssig. Eine neuere Publikation einer randomisierten, doppel-blinden und placebo-kontrollierten multizentrischen Studie bei 7.241 Patienten mit mildem persistierendem Asthma und Budesonid-Inhalation erbrachte keine sicheren Hinweise auf einen erkrankungs-modellierenden Effekt durch inhalative Corticosteroide.[385]
Zukünftige Forschungen müssen versuchen, den eventuellen Vorteil einer frühen Intervention sowie den besten Zeitpunkt für ein aktives Vorgehen, den natürlichen Krankheitsverlauf des Asthmas und die Wirksamkeit der Pharmakotherapie in der Progressions-Prävention zu definieren. Dazu bedarf es Langzeituntersuchungen für jede relevante antiinflammatorische Medikationsklasse inklusive der β_2-Agonisten, um deren Einfluß auf den Krankheitsverlauf zu erfassen. Weiterhin muß die Relevanz der Verschlechterung der Lungenfunktion in Bezug auf andere Langzeiteffekte wie Lebensqualität und Symptomenschwere (akute Exazerbationen, nächtliches Aufwachen wegen Luftnot, allgemeine Atemnot) überprüft werden. Der

beste Lungenfunktions-Meßparameter im Monitoring des kindlichen Lungenwachstums und der Funktionsverschlechterung bei Erwachsenen muß identifiziert werden. Es bedarf zusätzlich weiterer Studien zur Ermittlung der Atemwegs-Umbauprävalenz und Klärung, ob diese durch einen Asthma-Phänotyp und -Genotyp vorhergesagt werden kann. Auch die Validierung von Vorhersagen des persistierenden Asthmas und der Art des Asthma-Schweregrades ist noch ungeklärt. Die Krankheitsprogression definierende relevante *outcomes* müssen identifiziert sowie verglichen werden, und es müssen Messungen der Effekte von Interventionen vor allem im primärmedizinischen Bereich erfolgen, die diese Prozesse am ehesten verändern können. Ob der frühe Versuch von Umwelt-Kontrollmaßnahmen mit und ohne Pharmakotherapie einen Einfluß auf die Progression der Krankheit hat, werden zukünftige Forschungsarbeiten klären müssen.

Die angeführten Überlegungen bezüglich der relevantesten Ergebnisparameter beim Asthma bronchiale sowie der Unsicherheit über die Rolle der inhalativen Corticosteroid-Basistherapie, deren unvollkommener Einsatz als Grund häufiger und teilweise exzessiver inhalativer β_2-Sympathomimetika-Inhalationen angesehen wird, erfolgt in den bis heute publizierten Leitlinien – mit Ausnahme des *NAEPP*-Updates - kaum. Die bisherige Datenlage weist aber deutlich darauf hin, dass die beiden Therapiearten der präventiven antiinflamatorischen Steroid-Inhalation und der bronchodilatatorischen β_2-Agonisten-Therapie letztendlich als eine Einheit betrachtet werden müssen. Die einseitige, auch in den Leitlinien auftauchende Fokussierung der wissenschaftlichen und nicht-wissenschaftlichen Öffentlichkeit auf den „schlechten“ Anteil der β_2-Agonisten und den „guten“ Anteil der topischen Steroide beim Asthma-Management, ließ fast den Blick verlieren für die bis heute ungeklärte Frage der Beeinflussung des Krankheitsverlaufes und der Notwendigkeit, reliable Endpunktmessungen unter Involvierung der Patientenseite zu etablieren.

Leitlinien-Clearingverfahren

Im Rahmen einer Kooperation des Deutschen Cochrane Zentrums mit der Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin wurde die Validität von insgesamt 13 Leitlinien und länderübergreifenden Empfehlungen des Zeitraums nach 1990 bis 1998 evaluiert.[308] Dabei erfolgte eine Analyse nach 13 Einzelkriterien der Punkte „Inhalt und Format der Leitlinie“, „Methodische Qualität der Leitlinienerstellung“ und „Anwendbarkeit der Leitlinie“. Das Ergebnis war dergestalt, dass die deutschen, schweizerischen und einige amerikanische Leitlinien die definierten Kriterien in vielen entscheidenden Punkten nicht erfüllten. Zwei Leitlinien aus Großbritannien[289,386] und mit Einschränkungen die Leitlinien des *NHLBI* [292] wurden als valide eingestuft und als positive Beispiele für *evidence*-basierte Leitlinien angesehen.

Der Leitlinien-Clearingbericht zur Etablierung einer Datenbasis für eine nationale Asthma-Versorgungsleitlinie der Ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung (jetzt: *Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin*) untersuchte die Qualität von Asthma-Leitlinien der

Jahre 1995-2000. Lediglich drei Leitlinien erfüllten mehr als die Hälfte der maximal 40 erreichbaren Qualitätspunkte.[293,303,387] Die Definition der Qualität von Leitlinien ist nicht unkompliziert. Im Prinzip zielt eine gute Leitlinie auf eine Verbesserung von Patienten-*Outcomes*. Die entsprechende Leitlinie muß dabei wissenschaftlich valide, benutzbar und reliabel sein. Zur kritischen Evaluation der Leitlinien-Entwicklung und -Berichterstattung wurde das sogenannte AGREE-Instrument (*Appraisal of Guidelines, REsearch and Evaluation*) geschaffen.[388] Der klinische Inhalt der Leitlinie oder die den Empfehlungen zugrunde liegende Qualität der *evidence* wird damit aber nicht analysiert.

In einer kritischen Würdigung der oben dargestellten beiden Analyse-Ansätze muß beachtet werden, dass ein solches Vorgehen zwar als vollkommen rational und auch notwendig erscheint, es aber auch gewisse Limitierungen beinhaltet:
Die Beurteilung der Validität einer Leitlinie bezog sich im Kooperationsprojekt explizit auf einen Vergleich relevanter deutscher Leitlinien mit denen anderer Länder, insbesondere hinsichtlich der Inhalte, Formate, methodischen Qualität und Anwendbarkeit der Leitlinien. Das Ziel bestand nicht in einem inhaltlichen Vergleich oder gar einer Bewertung der empfohlenen Maßnahmen.
Das Leitlinien-Clearingverfahren der Ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung geht nach einem ähnlichen Procedere vor. Hier werden alle relevanten Leitlinien eines bestimmten Untersuchungszeitraums meist jüngeren Datums zunächst analog dem oben beschriebenen Verfahren miteinander verglichen. Eine interdisziplinär zusammengesetzte Expertengruppe erstellt anschließend anhand richtungsweisender Beispiele einzelner Leitlinien ein Management-Gesamtpaket an Problemen und Vorschlägen, nach denen sich konsekutiv zu erstellende nationale Leitlinien richten sollten. Zudem können die Experten eigene inhaltliche und methodische Vorschläge in den Leitlinien-Report integrieren.
Damit wird deutlich, dass selbst ein methodisch so ausgereiftes und transparentes Instrument wie das deutsche Leitlinien-Clearingverfahren, das weltweit nur wenige Entsprechungen hat, sich mit der inhaltlichen Konsistenz des Informationstransfers zwischen Primär*evidence* und Leitlinienempfehlung nicht auseinandersetzt. Dies ist derzeit auch nur schwer vorstellbar, da eine entsprechende Evaluation fast dem Erstellen einer eigenen Leitlinie entsprechen würde. Zwar könnte ein minutiöser Vergleich der inhaltlichen Qualität der Leitlinien-Empfehlungen weiterhelfen (in semi-strukturierter Weise erfolgt dies durch die integrierte Expertengruppe, die die ihrer Meinung nach validesten Beispiele zitiert), die eigentliche kritische Analyse der vorhandenen und eine Suche nach eventuell übersehener Studien*evidence* findet damit aber nicht statt.

International scheinen ähnliche Probleme zu bestehen. Im *Lancet* erschien 1993 ein diesbezüglicher Hinweis in Form eines Leserbriefes:[389] Einundzwanzig Asthma-Leitlinien des Zeitraums 1989-1993 wurden in *evidence*-basierter Art hinsichtlich ihres Einflusses auf den klinischen Entscheidungsprozeß analysiert. Diese Kurzübersicht zeigte große Defizite in der Zusammenstellung der *Evidence*-Basis, die das Fundament des Asthma-Managements in den Leitlinien formte. Obwohl die meisten Leitlinien medikamentöse Therapieempfehlungen abgaben, berichteten sie nur selten über die Größe des Therapieeffektes oder potenzielle

unerwünschte Wirkungen der Intervention (59% respektive 29%). Kostenimplikationen wurden in keiner Leitlinie berücksichtigt. Die Angaben über Methoden, die *evidence* zusammenzustellen, zu selektieren und zu kombinieren waren mit 43%, 29% und 19% eher dürftig. Nur 14% der Leitlinien ließ erkennen, auf welche Weise den Ergebnisparametern Relevanz verliehen wurde.
Eine weitere Publikation aus dem Jahre 1996 verwies auf die Notwendigkeit „Leitlinien für Leitlinien" zu schaffen:[390] Mittels einer Querschnittsuntersuchung wurden 34 Leitlinien verschiedener australischer Fachdisziplinen einer Qualitätsanalyse zugeführt. Keine davon erfüllte alle Qualitätskriterien oder beschrieb Kostenaspekte. Keine Leitlinie beschrieb den Prozeß der *Evidence*-Ermittlung und -Synthese. Lediglich 18% (6/34) beschrieben explizit die zu erwartenden Gesundheitsparameter und 21% (7/34) Kontroversen sowie potenzielle Konflikte mit anderen Leitlinien.

Dies wiederum bedeutet, dass sich von wissenschaftlicher Seite eigentlich niemand mit dem Transfer und der Beurteilung von Studien*evidence* auf Leitlinien-Empfehlungen systematisch auseinandersetzt, da die Stärke der *Evidence*-Graduierung primär aufgrund des Studiendesigns (z.B. „randomisierte kontrollierte Studie") erfolgt.
Der Hinweis auf die Notwendigkeit eines systematischen *critical appraisal* im Leitlinien-Erstellungsprozeß, im Sinne der *evidence-based medicine* und am exemplarischen Beispiel einer Millionen Patienten betreffenden medikamentösen Therapie, ist demzufolge ein wesentliches Resultat der vorliegenden Arbeit. An dieser Stelle soll erneut darauf verwiesen werden, dass eine eventuell inadäquate Richtungsvorgabe einer Leitlinie immense Folgen für die Betroffenen und die Sozietät haben kann und nach Publikation bzw. Dissemination nur schwer zu korrigieren ist.

Ausblick

Die Analyse des Transfers wissenschaftlicher Erkenntnisse auf Leitlinien-Empfehlungen mit Hilfe der Klinischen Epidemiologie und der *evidence-based medicine* - am Beispiel der inhalativen β_2-agonistischen Therapie des Asthma bronchiale - spiegelt das Ringen um die Erstellung und Bewertung wissenschaftlicher Daten und Informationen in der Humanmedizin wider.
Zunächst mußte die Bedeutsamkeit systematischer Untersuchungen gegenüber Einzelfallbeobachtungen herausgearbeitet werden. Kasuistiken und andere Observationen sind zwar nach wie vor ein unverzichtbarer Bestandteil im medizinischen Erkenntnisprozeß, weisen jedoch nicht zu leugnende methodologische Defizite auf, wenn die dabei gewonnenen Ergebnisse auf andere Individuen extrapoliert werden sollen. Der in den 90er Jahren von der EbM-Bewegung kreierte Begriff der „bestverfügbaren externen Forschungs*evidence*“ verdeutlicht die Bemühungen, eine Systematik medizinischer Beobachtungen zu erstellen, die nicht ausschließlich auf einige wenige Individuen rekurriert, sondern das kollektive Wissen aller in der Medizin tätigen, erkenntnisgenerierenden Menschen wahrnimmt. Dazu bedurfte es in erster Linie der durch die Klinische Epidemiologie entwickelten Verfahren und Instrumentarien, die unter Minimierung systematischer Fehler und Zufallseffekte reliable Antworten auf klinische Fragestellungen gaben. Im Bereich therapeutischer Entscheidungsprozesse war dies beispielsweise die randomisierte kontrollierte Studie, für den Fall seltener unerwünschter Effekte und Risiken die Fall-Kontrollstudie. Die Methodik und Qualität des Studiendesigns für die unterschiedlichsten Probleme verfeinerte sich immer mehr und stellt einen fortlaufenden Prozeß dar, der auch nach Etablierung von *good clinical practice* Studienelementen bei weitem nicht abgeschlossen ist.

Die frühen Jahre pharmakotherapeutischer Untersuchungen beim Asthma bronchiale waren noch stark vom pathophysiologischem Denken geprägt und es bedurfte Jahrzehnte, bis die alte Schlüsselfrage der Medizin, *warum* eine Therapie wirksam ist durch die neue Formulierung, *ob* eine Therapie effektiv ist, substituiert wurde.
In den Jahren nach dem 2.Weltkrieg erfuhr die wissenschaftliche Basis der Medizin einen enormen Aufschwung, der sich auch in der Publikation einer zunehmenden Anzahl unterschiedlichster Studien niederschlug. Die zunehmende Verwissenschaftlichung der Humanmedizin hat sicherlich zu ihren Erfolgen der letzten Jahrzehnte beigetragen; andererseits bestehen nach wie vor nicht primär auf naturwissenschaftliche Modelle zurückführbare Notwendigkeiten und Fähigkeiten praktizierender Ärzte, wie dem Beziehungsaufbau zu den Patienten und ihren Familien, der Integration von Patientenfragen in deren Lebenskontext und der Versuch der Linderung, wenn Wissenschaft nicht heilen kann. Leider führte der stetige Erkenntniszuwachs nicht zu einer immer breiteren Anwendung immer besserer Therapieprinzipien, sondern vielmehr zu ausgeprägten Behandlungs-Variationen innerhalb der medizinischen Profession selbst bei nahezu identischen Krankheitsbildern.[391] Die Hinweise auf ungeklärte Praxis-Variationen und Sicherheitsprobleme der Pharmakoüber- und Untertherapie – nicht nur beim Asthma bronchiale - verdichteten sich und wurden zu einem Problem der ganzen Profession.[392]

Die Defizite in der Wissensbasis sowohl der Primärärzte als auch der Asthma-Spezialisten führten im Zeitverlauf zu der Notwendigkeit der Entwicklung von Leitlinien, wobei diese als systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Leistungserbringer und Patienten über die angemessene Vorgehensweise bei speziellen Gesundheitsproblemen definiert werden.[393] Die *evidence-based medicine* trug maßgeblich zur Etablierung medizinischer Informationstechnologien bei, die es gestatteten, in zeitkritischer Art die Informationsentropie einzudämmen und weltweit für praktisch jede Fragestellung die entsprechende *evidence* z.B. für ein Leitlinienprojekt aufzufinden. Darüber hinaus wurden Methoden des *critical appraisal* der Primärinformationen entwickelt, wodurch sich die Validität von Handlungsempfehlungen durch diverse Fehlerreduktion erhöhen ließ.
Aus einer ethischen Perspektive ist das stärkste Argument für die EbM, dass hiermit eine Identifikation der bestevaluierten Methoden in der Gesundheitsversorgung (sowie unnütze oder schädliche Methoden) erfolgen kann und somit Ärzten und Patienten informierte Entscheidungsprozesse ermöglicht.[394]

1991 erschien der erste Expertenbericht des *NIH*. Dieses Dokument diente als wichtige Brücke zwischen den Fortschritten in den Grundlagenwissenschaften sowie den Behandlungsoptionen und deren Translation in die klinische Praxis. Zusätzlich erfolgte eine Ausweitung dieser Leitlinien-Bemühungen auf internationaler Ebene in Form der *Global Initiative for Asthma* (GINA), mit weiteren lokalen Adaptationen.
Seit der zweiten Auflage der *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma* 1997 konnte ein wachsendes Interesse an der Etablierung der wissenschaftlichen Basis für die therapeutischen Empfehlungen beim Asthma bronchiale verzeichnet werden. Hier erfolgten Klassifizierungen der *evidence*, die auf dem Niveau der zugrunde liegenden wissenschaftlichen Information beruhten und dem Benutzer die Stärke der *evidence* in Bezug auf die jeweilige Handlungsempfehlung erkennen ließen. Demzufolge konnte spätestens jetzt die EbM als integraler Bestandteil jedes Asthma-Leitlinien-Berichtes betrachtet werden.
In erster Linie müssen Leitlinien-Empfehlungen wissenschaftlich solide sein und die gegenwärtig beste *evidence* wiedergeben. *Evidence*-Graduierungen halten fest, auf welchem methodischen Niveau die Erkenntnisse gewonnen wurden und weisen darauf hin, wie „robust“ die gewonnenen Ergebnisse sind. Der *Evidence*-Stärke wird eine bestimmte Empfehlungsklasse zugewiesen, wobei Auf- und Abwertungen aufgrund methodischer Stärken oder Mängel, Prinzipien des Bedarfs sowie der Anwendbarkeit oder der Kosteneffektivität möglich sind.
Nur die Gesamtschau von Studienkonzept (und dessen Angemessenheit zur Beantwortung klinischer Fragestellungen) und Studienqualität läßt die Verläßlichkeit des Effektes einer medizinischen Intervention aufgrund der Größe des beobachteten Effektes und seiner klinischen Relevanz abschätzen. Das *Evidence*-Niveau beleuchtet dabei nur einen, wenn auch wichtigen Aspekte der Wertigkeit von Studienergebnissen. Falls die *evidence* für eine abschließende, *evidence-based* Empfehlung nicht ausreicht, ist eine konsentierte Expertenmeinung notwendig, die auch als solche klar deklariert werden muß. Asthma-Leitlinien sollten demzufolge den behandelnden Ärzten solide Informationen über Kernareale des Managements vermitteln.

Dabei muß konstatiert werden, dass am Beispiel der inhalativen β_2-Agonisten-Therapie aus Sicht der Klinischen Epidemiologie und *evidence-based medicine* der Transfer der wissenschaftlichen Primär*evidence* in die untersuchten Leitlinien nur unvollständig erfolgte. Ein wirklich valider und transparenter Bezug zur *Evidence*-Basis erfolgte bis dato bei der überwiegenden Mehrheit der Asthma-Leitlinien nicht und auch keine Diskussion der Effektgrößen sowie deren Variabilität in den diversen Studien. Scheinbar fühlen sich die meisten Leitlinien-Produzenten verpflichtet, simplifizierte Botschaften niederzulegen, was einerseits positiv für standardisierte Management-Bemühungen ist, andererseits erscheint ein solches Vorgehen zumindest bei wissenschaftlich umstrittenen Fragestellungen als nicht ungefährlich. Die globalen Auswirkungen ungenauer Empfehlungen z.B. bezüglich der β_2-adrenergen Inhalations-Behandlung konnten keine Therapiesicherheit bewirken und verdeutlichten damit indirekt die Notwendigkeit einer aktiven Involvierung der Patienten und damit grundlegend neue Asthma-Managementkonzepte.

Ärzte sollten demzufolge nicht nur die Art und Stärke der Symptome ihrer Patienten eruieren, sondern auch den Einfluß diese Symptome auf das Leben der Betroffenen berücksichtigen. Die Patientenedukation ist dabei eine traditionelle Methode, um die Patienten in medizinische Entscheidungsprozesse zu involvieren.[395] Obgleich diese Herangehensweise in der rationalen Entscheidungstheorie gut verankert ist, erscheint ein solches Vorgehen (noch) vielen Patienten und Ärzten als fremd. Eine Einbeziehung des Patienten in medizinische Entscheidungsprozesse ist aber ein Schlüsselelement der Patientenpartizipation im Gesundheitswesen.[396] Jüngere Ergebnisse der qualitativen Forschung innerhalb eines großen Spektrums von Patienten- und Consumer-Gruppen deuten an, dass es gegenüber einer Teilhabe am Entscheidungsprozeß nur wenige Vorbehalte gibt, vorausgesetzt, dass der Prozeß sich zu allen Zeitpunkten sensibel gegenüber individuellen Präferenzen zeigt.[397] Die Patienten äußerten den Wunsch, dass Ärzte definitiv Informationen über Behandlungsoptionen erläutern, aber den Wunsch der Betroffenen nach Teilhabe am Entscheidungsprozeß ernst nehmen sollten. Studienergebnisse bei niedergelassenen Praktikern in England zeigten allerdings nur niedrige Übereinstimmungen zwischen den Vorstellungen der Patienten und denen der behandelnden Ärzte.[398] Vielleicht waren hierbei die wirklich limitierenden Faktoren strukturelle Hemmnisse, wie Zeitnot und die Notwendigkeit, schnell auf relevante Informationen über Nutzen-Risiko-Effekte bei Gesundheitsinterventionen Zugriff zu bekommen. Eine erfolgreiche Patienten-Partizipation erfordert definitiv mehr Zeit, als momentan in einer Konsultation zur Verfügung steht. Auch computerisierte *evidence-based* Leitlinien übten keinen relevanten Einfluß auf das Management erwachsener Patienten mit Angina pectoris oder Asthma bronchiale in der Primärversorgung aus. Die Inkorporation von Software-Lösungen in klinische Begegnungen, die durch Zeitnot und komplexe, multi-morbide Bedingungen gekennzeichnet sind, bedeutet nach wie vor eine große Herausforderung.[399]

Die zuverlässige Anwendung gesicherter Erkenntnisse trifft auf zahlreiche Barrieren: Ungewißheiten in der Medizinwissenschaft, variable Qualitäten von Leitlinien, unzureichende wissenschaftliche Kenntnisse bei Praktikern und Klinikern, diagnostisch-therapeutische

Variationen in der täglichen Praxis und mangelhafte computerisierte Unterstützungssysteme. Unabhängig davon kann die offenbar immer angestrebte individuelle klinische Autonomie selbst bei optimalen Basisbedingungen den Anwendungsprozeß neuer Erkenntnisse konterkarieren,[400] weshalb zumindest die Qualität von Leitlinien so weit wie möglich optimalisiert werden sollte.

Aus den bisher dargelegten Überlegungen lassen sich die folgenden Verbesserungsvorschläge für den Transfer von Primärinformationen in den Leitlinien-Prozeß ableiten:

- Zukünftige Leitlinien-Produzenten sollten sich verstärkt um transparentere Angaben bezüglich der *Evidence*-Suche und -Synthese bemühen sowie Studienreferenz-Verknüpfungen zwischen Kernaussagen und Leitlinien-Empfehlungen nachvollziehbar gestalten.
- Alle publizierten Studien für eine bestimmte Fragestellung müssen detailliert auf ihre ordnungsgemäße Durchführung und qualitative Wertigkeit geprüft werden.
- *Evidence*-Tabellen sollten wesentliche Merkmale der untersuchten Publikationen und die Größe der Effektparameter in Form von absoluten und relativen Maßzahlen sowie der *NNT* und *NNH* inklusive der dazugehörigen Konfidenzintervalle enthalten.
- *Evidence*-Graduierungen reflektierten zwar die Stärke der *evidence*, aber nicht notwendigerweise die Wichtigkeit der Empfehlungen. Einer der herausragenden Sekundär-Nutzeffekte bei der Erstellung formaler EbM-Leitlinien ist der Hinweis auf weiter ungeklärte Forschungsareale. Die intensive Auseinandersetzung mit der Literatur im Rahmen einer *evidence*-basierten Leitlinie offenbart regelhaft zahlreiche Wissenslücken, deren Kenntnis von großer Wichtigkeit vor allem für Patienten und Gesundheitspolitiker ist. Deshalb sollte jede Leitlinie explizit auf den jeweiligen Forschungsbedarf hinweisen.
- Die Inkorporation von Patienten-Sichtweisen in alle Phasen des Entwicklungs-Prozesses sowie insbesondere bezüglich der adäquaten Umsetzung von Handlungsempfehlungen der Leitlinien muß konstanter Bestandteil jeder Leitlinie werden.
- Die Stärkung der Patienten-Zentrierung in der EbM durch Inklusion von Patienten-Präferenzen innerhalb randomisierter kontrollierter Studien wird helfen, die ethische Spannung zu reduzieren, die Studienärzte als einerseits Wissenschaftler und andererseits Betreuer von Patienten verspüren.[401] Die damit auch inhaltlich verbesserte Primär*evidence* wird zu einer späteren Optimalisierung von Leitlinien beitragen.
- Unter Berücksichtigung der Wichtigkeit verschiedener Symptom-Gewichtungen und des Blickwinkels der Betroffenen sollten klinische Leitlinien eine Individualisierung der Therapie ermöglichen. Dies trifft

insbesondere für Entscheidungsalternativen mit ähnlichen Ergebnissen hinsichtlich beispielsweise der Morbidität und Mortalität zu.

— Entwickler von Leitlinien sollten nicht nur Empfehlungen für den Durchschnitts-Patienten abgeben, sondern auch die Variation innerhalb der Betroffenen beachten sowie die klinischen und persönlichen Charakteristika der Betroffenen, die eine Modifikation der Handlungsanleitungen bewirken könnten. Leitlinien, die den Grund für spezifische Empfehlungen detaillieren, werden Ärzten in der Individualisierung der Therapie helfen.

Will man zu tatsächlich *evidence*-basierten Leitlinien gelangen, wird zukünftigen Leitlinien-Erstellern nicht erspart bleiben, die vorhandene Studien*evidence* einem kontinuierlichen *critical appraisal* zu unterziehen. Dazu bedarf es gewaltiger Anstrengungen, damit bisher nicht geklärte Forschungsareale sichtbar und neue Tatbestände offenkundig werden und es zu einer qualitativen Weiterentwicklung der bisherigen Prozesse unter Involvierung der Betroffenenseite kommen kann.

Bei Fokussierung auf anfänglich wesentliche Problemareale in der Gesundheitsversorgung müsste es möglich sein, öffentlich zugängliche Datenbanken kritisch evaluierter Primärliteratur inklusive des Analyseprocedere zu erstellen, die permanent aktualisiert werden könnten. Zur Abschätzung potenzieller Nutzen-Risiko-Effekte wären dafür unabhängige Zentren notwendig, die systematisch die umfangreiche *evidence* ermitteln, aggregieren und analysieren. Zukünftige Anstrengungen sollten zudem nicht ausschließlich auf therapeutische Interventionen fokussieren, sondern auch die Rolle *evidence-based* präventiver Maßnahmen erforschen.[402]

Auf jeden Fall muß verstärkt in der medizinischen Profession und der Allgemeinheit das hohe Gut valider Information erkannt und zu deren Bearbeitung konsekutiv von der Sozietät die dafür notwendigen Strukturen bereitgestellt werden, welche eine langfristige und ernsthafte Auseinandersetzung mit dem alle betreffenden Problem der Informationsfreiheit, des Informationszugangs und der Bewertung von Daten ermöglichen.

7. Literaturverzeichnis

(1) Mahapatra P, Murray JL.
Global burden of asthma, an estimate of incidence, remission, and prevalence.
Report prepared for World Development Report 1993. Investigating in Health ed.
New York: Oxford University Press, 1993.

(2) Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines IoM.
Clinical Practice Guidelines: Directions of a New Program.
Washington, DC: National Academy Press, 1990.

(3) Medical Research Council MRC.
A framework for development and evaluation of RCTs for complex interventions to improve health.
www.mrc.ac.uk (letzter Zugriff am 01.05.03)

(4) Sackett DL, Wennberg JE.
Choosing the best research design for each question.
BMJ 1997; 315:1636.

(5) Ierodiakonou K, Vandenbroucke JP.
Medicine is a stochastic art.
Lancet 1993; 341:542-3.

(6) Wulff HR.
Comments on Cullen's lecture on method of study.
Proc R Coll Phys Ed 1988; 18:204-9.

(7) Martini P.
Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung.
Berlin: Springer, 1953.

(8) Paul JR.
Clinical epidemiology.
J Clin Invest 1938; 17:539-41.

(9) Paul JR.
Clinical epidemiology. Revised Edition ed.
Chicago: University of Chicago Press, 1966.

(10) Chalmers TC, Eckhardt RD, Reynold WE et al.
The treatment of acute infectious hepatitis. Controlled studies of the effects of diet, rest, and physical reconditioning on the acute course of disease and on the incidence of relapses and residual abnormalities.
J Clin Invest 1955; 34(1163):234.

(11) Sackett DL.
Clinical epidemiology.
Am J Epidemiol 1969; 89(2):125-8.

(12) Sackett DL, Winkelstein W Jr.
The relationship between cigarette usage and aortic atherosclerosis.
Am J Epidemiol 1967; 86(264):70.

(13) Feinstein AR.
Clinical epidemiology: The architecture of clinical research.
Philadelphia: Saunders, 1985.

(14) Feinstein AR.
Clinical epidemiology. III. The clinical design of statistics in therapy.
Ann Intern Med 1968; 69(6):1287-1312.

(15) Feinstein AR.
Clinical epidemiology. I. The populational experiments of nature and of man in human illness.
Ann Intern Med 1968; 69(4):807-20.

(16) Ransohoff DF, Feinstein AR.
Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests.
N Engl J Med 1978; 299(926):30.

(17) Feinstein AR.
An additional basic science for clinical medicine: IV.the development of clinimetrics.
Ann Intern Med 1983; 99(843):8.

(18) Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al.
A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.
J Chronic Dis 1987; 40(373):83.

(19) Sackett DL, Gent M.
Controversy in counting and attributing events in clinical trials.
N Engl J Med 1979; 301:1410-2.

(20) Guyatt G, Sackett DL, Taylor DW et al.
Determining optimal therapy-randomized trials in individual patients.
N Engl J Med 1986; 314:889-92.

(21) Sackett DL, Haynes RB, editors.
Compliance with therapeutic regimens.
Baltimore: John Hopkins University Press, 1976.

(22) Holland W.
Inappropriate terminology.
Int J Epidemiol 1983; 12:5-7.

(23) Sackett DL.
Three cheers for clinical epidemiology.
Int J Epidemiol 1984; 13(1):117-9.

(24) Spitzer WO.
Clinical epidemiology.
J Chronic Dis 1986; 39(6):411-5.

(25) McKibbon KA, Wilczynski NC, Haynes RB.
Where are high quality clinically relevant studies published?
International Congress on Peer Review in Biomedical Publications. Barcelona, 2001.

(26) Ramsey PG, Carline JD, Inui TS et al.
Changes over time in the knowledge base of practicing internists.
JAMA 1991; 266:1103-7.

(27) Mulrow CD.
The medical review article: state of the science.
Ann Intern Med 1987; 106:485-8.

(28) Schmitz H.
Neue Grundlagen der Erkenntnistheorie.
Bonn: Bouvier, 1994.

(29) Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA et al.
Evidence based medicine: what it is and what it isn't.
BMJ 1996; 312(7023):71-2.

(30) Silvermann WA.
Where's the Evidence? Debates in Modern Medicine.
Oxford: Oxford University Press, 1998.

(31) Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis.
BMJ 1948; ii:769-82.

(32) Davidoff F, Case K, Fried PW.
Evidence-based medicine: why all the fuss?
Ann Intern Med 1995; 122(9):727.

(33) Kunitz SJ.
Classifications in medicine. Grand Rounds: One Hundred Years of Internal Medicine.
Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1988.

(34) Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS.
An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment.
N Engl J Med 1988; 318:1728-33.

(35) Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine.
Evidence-Based Medicine Working Group.
JAMA 1992; 268(17):2420-5.

(36) Fowler PB.
Evidence-based medicine.
Lancet 1995; 346(8978):838.

(37) Paterson C.
Problem setting and problem solving: the role of evidence-based medicine.
J R Soc Med 1997; 90(6):304-6.

(38) Davidoff F.
The Voytovich solution. Who has seen a blood sugar? Reflections on medical education.
Philadelphia: American College of Physicians, 1996.

(39) Sackett D, Straus SE, Richardson WS et al.
Evidence-based Medicine. How to Practice and Teach EBM.
London: Churchill Livingstone, 2000.

(40) Van Andel P, Fatovic-Ferencic S, Holubar K.
"Evidence Based Medicine" - how it relates to knowledge, wisdom and serendipity.
Wien Klin Wochenschr 2002; 114:468-70.

(41) Van Andel P.
Anatomy of the unsought finding, serendipity: origin, history, domains, traditions, appearances, patterns and programmability.
Br J Phil Sci 1994; 45:631-48.

(42) Users' guides to the medical literature.
Chicago: AMA Press, 2002.

(43) Covell DG, Uman GC, Manning PR.
Information needs in office practice: are they being met?
Ann Intern Med 1985; 103:596-9.

(44) Antmann EM, Klau J, Kupelnick B et al.
A comparison of the results of meta-analyses of randomised control trials and recommendations of clinical experts.
JAMA 1992; 268:240-8.

(45) Davis DA, Thomson MA, Oxman AD et al.
Changing physician performance: a systematic review of the effect of continuing medical education strategies.
JAMA 1997; 274:700-5.

(46) Sackett DL.
Using evidence-based medicine to help physicians keep up-to-date.
Serials 1997; 9:178-81.

(47) Haynes RB.
Where's the meat in clinical journals?
ACP Journal Club 1993; 119:A22-3.

(48) Sackett DL, Straus SE.
Finding and applying evidence during clinical rounds: the "evidence cart".
JAMA 1998; 280(15):1336-8.

(49) Cher DJ, Miyamoto J, Lenert LA.
Incorporating risk attitude into Markov-process decision models: importance for individual decision making.
Med Decis Making 1997; 17:340-50.

(50) Montgomery AA, Fahey T.
How do patients' treatment preferences compare with those of clinicians?
Qual Health Care 2001; 10 (suppl I):i39-43.

(51) Braddock CH, Edwards KA, Hasenberg NM et al.
Informed decision making in outpatient practice: time to get back to basics.
JAMA 1999; 282:2313-20.

(52) Straus SE.
Individualizing treatment decisions: the likelihood of being helped versus harmed.
Eval Health Prof 2002; 25:210-24.

(53) Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung.
Checkliste „Methodische Qualität von Leitlinien".
Dtsch Ärztebl 2000; 97:A-1170.

(54) Murphy MK, Black NA, Lamping DL et al.
Consensus development methods and their use in clinical guideline development.
Health Technology Assessment 1998; 2(3):1-88.

(55) Helou A, Lorenz W, Ollenschlager G et al.
Methodological standards of the evidence-based approach of clinical guidelines development in Germany. Consensus between the scientific community, self-governed bodies and practice.
Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2000; 94(5):330-9.

(56) Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG et al.
The relation between systematic reviews and practice guidelines.
Ann Intern Med 1997; 127(3):210-6.

(57) Margolis CZ.
Methodology matters - VII Clinical Practice Guidelines: methodological considerations.
Int J Qual Health Care 1997; 9(4):303-6.

(58) Antmann EM, Lau J, Kupelnick B, et al.
A comparison of results of meta-analyses of randomized controlled trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction.
JAMA 1992; 268:240-8.

(59) Hadorn DC, Baker D, Hodges JS et al.
Rating the quality of evidence for clinical practice guidelines.
J Clin Epidemiol 1996; 49:749-54.

(60) Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC et al.
Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group.
JAMA 1995; 274(22):1800-4.

(61) Harbour R, Miller J.
A new system for grading recommendations in evidence based guidelines.
BMJ 2001; 323(7308):334-6.

(62) Schwartz FW.
Gesellschaftliches Interesse und Gruppenegoismen im Gesundheitswesen. In: Nagel E, Fuchs C, editors. Leitlinien und Standards im Gesundheitswesen: Fortschritt in sozialer Verantwortung oder Ende der ärztlichen Therapiefreiheit?
Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 1997: 35-42.

(63) Grimshaw J, Eccles M, Russell I.
Developing clinically valid practice guidelines.
J Eval Clin Pract 1995; 1(1):37-48.

(64) Murphy MK, Black NA, Lamping DL et al.
Consensus development methods, and their use in clinical guideline development.
Health Technol Assess 1998; 2(3):1-88.

(65) Oxman AD, Guyatt G.
The science of reviewing research.
Ann N Y Acad Sci 1993; 703:125-34.

(66) Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J.
Are guidelines following guidelines?
JAMA 1999; 281:1900-5.

(67) Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS.
Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry.
JAMA 2002; 287:612-7.

(68) Asher MI, Pattemore PK, Harrison AC et al.
International comparison of the prevalence of asthma symptoms and bronchial hyperresponsiveness.
Am Rev Respir Dis 1988; 138(3):524-9.

(69) Woolcock AJ, Peat JK, Salome CM et al.
Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult population.
Thorax 1987; 42(5):361-8.

(70) Woolcock AJ.
Epidemiologic methods for measuring prevalence of asthma.
Chest 1987; 91(6 Suppl):89S-92S.

(71) Jackson R, Sears MR, Beaglehole R et al.
International trends in asthma mortality: 1970 to 1985.
Chest 1988; 94(5):914-8.

(72) National Institutes of Health.
Guidelines for the Diagnosis and management of Asthma - Update on Selected Topics 2002.
Bethesda, MD. National Institutes of Health pub no 02-5075 (2002).

(73) Janson C, Chinn S, Jarvis D et al.
Physician-diagnosed asthma and drug utilization in the european community respiratory health survey.
Eur Respir J 1997; 10(8):1795-802.

(74) Strachan D, Sibbald B, Weiland S et al.
Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC).
Pediatr Allergy Immunol 1997; 8(4):161-76.

(75) Weinberg EG.
Urbanization and childhood asthma: an african perspective.
J Allergy Clin Immunol 2000; 105(2 Pt 1):224-31.

(76) Björkstén, B, Dumitrascu, D, Foucard, T et al.
Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe.
Eur Respir J 1998; 12:432-7.

(77) Dodge RR, Burrows B.
The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample.
Am Rev Respir Dis 1980; 122(4):567-75.

(78) Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G et al.
Factors in childhood as predictors of asthma in adult life.
BMJ 1994; 309(6947):90-3.

(79) Lange, P, Parner, J, Vestbo, J et al.
A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma.
N Engl J Med 1998; 339:1194-200.

(80) Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et al.
Asthma and wheezing in the first six years of life. The group health medical associates.
N Engl J Med 1995; 332(3):133-8.

(81) Rona RJ.
Asthma and poverty.
Thorax 2000; 55(3):239-44.

(82) Chen KK, Schmidt CF.
The action of ephedrine, the active principle of the Chinese drug Ma Huang.
J Pharmacol Exp Ther 1925; 24:339-57.

(83) Hess O.
Über Ephedrin.
Muench Med Wochenschr 1926; 73:1691-3.

(84) Kämmerer H, Dorrer R.
Kurze Mitteilung über die Wirkung des Ephedrin-Merck auf Asthmakranke.
Muench Med Wochenschr 1926; 73:1739-40.

(85) McDermont HE.
The use of ephedrine in bronchial asthma.
Can Med Assoc J 1926; 16:422-3.

(86) Ahlquist RP.
A study of the adrenotropic receptors.
Am J Physiol 1948; 153:586-600.

(87) Lands AM, Arnold A, McAuliff JP et al.
Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines.
Nature 1967; 214:597-8.

(88) Wjst, M, Fisher, G, Immervoll, T.
A genome wide search for linkage to asthma.
Genomics 1999; 58:1-8.

(89) Fenech A, Hall IP.
Pharmacogenetics of asthma.
Br J Clin Pharmacol 2002; 53(1):3-15.

(90) Priftanji A, Strachan D, Burr M et al.
Asthma and allergy in Albania and the UK.
Lancet 2001; 358(9291):1426-7.

(91) Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W et al.
Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey.
Lancet 2001; 358(9288):1129-33.

(92) Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J et al.
Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study.
BMJ 2000; 320(7238):827-32.

(93) Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. J Allergy Clin Immunol 2001; 108:516-20.

(94) Strachan DP, Harkins LS, Johnston IDA et al.
Childhood antecedents of allergic sensitization in young British adults.
J Allergy Clin Immunol 1997; 99:6-12.

(95) Linneberg, A, Nielsen, NH, Madsen, F et al.
Smoking and the development of allergic sensitisation to aeroallergens in adults: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study.
Allergy 2001; 56:328-32.

(96) Bousquet, Jeffery, Busse et al.
Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling.
Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:1720-45.

(97) Woodruff PG, Khashayar R, Lazarus SC et al.
Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness, and obstruction in asthma.
J Allergy Clin Immunol 2001; 108(5):753-8.

(98) Lieberman P, Yates SW, Welk K.
Pulmonary remodeling in asthma.
J Investig Allergol Clin Immunol 2001; 11(4):220-34.

(99) Elias JA.
Airway remodeling in asthma. Unanswered questions.
Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(3 Pt 2):168-71.

(100) Hogg JC.
Pathology of asthma.
J Allergy Clin Immunol 1993; 92(1 Pt 1):1-5.

(101) Lundgren JD, Vestbo J.
The pathophysiological role of mucus production in inflammatory airway diseases.
Respir Med 1995; 89(5):315-6.

(102) McFadden ER.
Fatal and near-fatal asthma.
N Engl J Med 1991; 324(6):409-11.

(103) McFadden ER, Gilbert IA.
Asthma.
N Engl J Med 1992; 327(27):1928-37.

(104) Greenberger PA.
Immunotherapy update: mechanisms of action.
Allergy Asthma Proc 2002; 23(6):373-6.

(105) Romanet-Manent S, Charpin D, Magnan A et al.
Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference?
Allergy 2002; 57(7):607-13.

(106) Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, Romppanen J et al.
Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: the risk for asthma in later childhood.
Pediatrics 2003; 111(3):e255-e261.

(107) Zimmerman B, Feanny S, Reisman J et al.
Allergy in asthma. I. The dose relationship of allergy to severity of childhood asthma.
J Allergy Clin Immunol 1988; 81(1):63-70.

(108) Busse WW, Rosenwasser LJ.
Mechanisms of asthma.
J Allergy Clin Immunol 2003; 111(3 Suppl):S799-S804.

(109) Fireman P.
Understanding asthma pathophysiology.
Allergy Asthma Proc 2003; 24(2):79-83.

(110) Bradding P.
The role of the mast cell in asthma: a reassessment.
Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003; 3(1):45-50.

(111) Brightling CE, Bradding P, Pavord ID et al.
New insights into the role of the mast cell in asthma.
Clin Exp Allergy 2003; 33(5):550-6.

(112) Trautmann A, Schmid-Grendelmeier P, Kruger K et al.
T cells and eosinophils cooperate in the induction of bronchial epithelial cell apoptosis in asthma.
J Allergy Clin Immunol 2002; 109(2):329-37.

(113) Wardlaw AJ, Brightling C, Green R et al.
Eosinophils in asthma and other allergic diseases.
Br Med Bull 2000; 56(4):985-1003.

(114) Kips JC.
Cytokines in asthma.
Eur Respir J Suppl 2001; 34:24s-33s.

(115) Saetta M, Turato G.
Airway pathology in asthma.
Eur Respir J Suppl 2001; 34:18s-23s.

(116) Holt PG, Sly PD, Björksten B.
Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance?
Pediatr Allergy Immunol 1997; 8:53-8.

(117) Corrigan CJ, Hartnell A, Kay AB.
T lymphocyte activation in acute severe asthma.
Lancet 1988; 1(8595):1129-32.

(118) Ray A, Cohn L.
Th2-cells and GATA-3 in asthma.
New insights into the regulation of airway inflammation.
J Clin Invest 1999; 104:985-93.

(119) Douwes J, Pearce N.
Asthma and the westernization 'package'.
Int J Epidemiol 2002; 31:1098-1102.

(120) Strachan DP.
Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis".
Thorax 2000; 55 (suppl):S2-10.

(121) Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB et al.
Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau.
Clin Exp Allergy 2000; 30(5):644-650.

(122) Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L et al.
Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus.
BMJ 1997; 314(7086):999-1003.

(123) Matricardi PM, Ronchetti R.
Are infections protecting from atopy?
Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001; 1(5):413-9.

(124) Matricardi PM, Bjorksten B, Bonini S et al.
Microbial products in allergy prevention and therapy.
Allergy 2003; 58(6):461-71.

(125) McKeever TM, Lewis SA, Smith C et al.
Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database.
J Allergy Clin Immunol 2002; 109(1):43-50.

(126) Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ et al.
Cell mediated immunity after measles in Guinea-Bissau: historical cohort study.
BMJ 1996; 313(7063):969-74.

(127) Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S et al.
The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder.
Science 1997; 275(5296):77-9.

(128) Wjst M, Hoelscher B, Frye C et al.
Early antibiotic treatment and later asthma.
Eur J Med Res 2001; 6(6):263-71.

(129) Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebenigus M et al.
Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in ethiopia: a nested case-control study.
Lancet 2001; 358(9292):1493-9.

(130) van den Biggelaar AHJ, van Ree R, Rodrigues LC, et al.
Decreased atopy in children infected with Schistosoma haematobium: a role for parasite-induced interleukin-10.
Lancet 2000; 356:1723-7.

(131) Greening AP, Ind PW, Northfield M et al.
Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group.
Lancet 1994; 344(8917):219-24.

(132) Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS et al.
Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and corticosteroids establishing therapy (FACET) international study group.
N Engl J Med 1997; 337(20):1405-11.

(133) Sullivan, P, Bekir, S, Jaffar, Z et al.
Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma.
Lancet 1994; 343:1006-8.

(134) Torphy, TJ.
Phosphdiesterase isoenzymes.
Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:351-70.

(135) Walsh LJ, Wong CA, Pringle M et al.
Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study.
BMJ 1996; 313(7053):344-6.

(136) Hill JM, Tattersfield AE.
Corticosteroid sparing agents in asthma.
Thorax 1995; 50(5):577-82.

(137) Horwitz RJ, McGill KA, Busse WW.
The role of leukotriene modifiers in the treatment of asthma.
Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:1363-71.

(138) Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, et al.
Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics.
Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:1187-94.

(139) Newton R.
Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important?
Thorax 2000; 55(7):603-13.

(140) Belvisi, MG, Wicks, SL, Battram, CH et al.
Therapeutic benefit of a dissociated glucocorticoid action: what is important? J Immunol 2001; 166:1975-82.

(141) Huizenga, NA, Koper, JW, De Lange, P et al.
A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with an increased sensitivityto glucocorticoids in vivo.
J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:144-51.

(142) Knox AJ, Zhu YM, Pang L.
Do long-acting beta2-adrenoceptor agonists enhance the anti-inflammatory effect of glucocorticoids in asthma? [
Eur Respir J 2001; 17(6):1059-61.

(143) Hansel TT, Barnes PJ.
Novel drugs for treating asthma.
Curr Allergy Asthma Rep 2001; 1(2):164-73.

(144) Barnes PJ.
Cytokine modulators as novel therapies for asthma.
Annu Rev Pharmacol Toxicol 2002; 42:81-98.

(145) Pauwels RA, Brusselle GG, Tournoy KG et al.
Cytokines and their receptors as therapeutic targets in asthma.
Clin Exp Allergy 1998; 28 Suppl 3:1-5.

(146) Berger WE.
Monoclonal anti-IgE antibody: a novel therapy for allergic airways disease.
Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 88(2):152-60.

(147) Felix TR, Negro Alvarez JM, Miralles Lopez JC.
A review of the new treatment of allergic asthma and seasonal allergic rhinitis.
Allergol Immunopathol 2002; 30(2):94-9.

(148) Soler M, Matz J, Townley R et al.
The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics.
Eur Respir J 2001; 18(2):254-61.

(149) Blumchen K, Kallinich T, Hamelmann E.
Interleukin-5: a novel target for asthma therapy.
Expert Opin Biol Ther 2001; 1(3):433-53.

(150) Shi HZ, Deng JM, Xu H et al.
Effect of inhaled interleukin-4 on airway hyperreactivity in asthmatics.
Am J Respir Crit Care Med 1998; 157(6 Pt 1):1818-21.

(151) Smith D, Riel J, Tilles I et al.
Intravenous epinephrine in life-threatening asthma.
Ann Emerg Med 2003; 41(5):706-711.

(152) Tye A, Baldesberger R, Lapidus JB et al.
Steric aspects of adrenergic drugs VI. Beta adrenergic effects of ephedrine isomers.
J Pharmacol Exp Ther 1967; 157:356-62.

(153) Boerth JM, Caley CF.
Possible case of mania associated with ma-huang.
Pharmacotherapy 2003; 23(3):380-3.

(154) Eggert HC.
Psychoses in chronic ephedrine addiction.
Nord Med 1968; 80(46):1545-9.

(155) Herridge CF, a'Brook MF.
Ephedrine psychosis.
BMJ 1968; 2(598):160.

(156) Kurland G, Williams J, Lewiston NJ.
Fatal myocardial toxicity during continuous infusion intravenous isoproterenol therapy of asthma.
J Allergy Clin Immunol 1979; 63(6):407-11.

(157) Anderson GP.
Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective beta 2-adrenoceptor agonist bronchodilator.
Life Sci 1993; 52(26):2145-60.

(158) Lötvall J.
Pharmacological similarities and differences between beta2-agonists.
Respir Med 2001; 95 Suppl B:7-11.

(159) Brogden RN, Faulds D.
Salmeterol xinafoate. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in reversible obstructive airways disease.
Drugs 1991; 42(5):895-912.

(160) Barnes PJ.
Beta-adrenergic receptors and their regulation.
Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(3):838-60.

(161) Marinissen MJ, Gutkind JS.
G-protein-coupled receptors and signaling networks: emerging paradigms.
Trends Pharmacol Sci 2001; 22:368-76.

(162) Salathe M.
Effects of beta-agonists on airway epithelial cells.
J Allergy Clin Immunol 2002; 110(6 Suppl):S275-S281.

(163) Lazaar AL, Panettieri RA Jr.
Airway smooth muscle as an immunmodulatory cell: a new target for pharmacotherapy?
Curr Opin Pharmacol 2001; 1:259-64.

(164) Johnson M.
Combination therapy for asthma: complementary effects of long-acting beta2-agonists and corticosteroids.
Curr Allergy Clin Immunol 2002; 15(16):22.

(165) Larj MJ, Bleecker ER.
Effects of beta2-agonists on airway tone and bronchial responsiveness.
J Allergy Clin Immunol 2002; 110(6 Suppl):S304-S312.

(166) Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP et al.
Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta(2) adrenoceptor polymorphism.
Thorax 2000; 55(9):762-7.

(167) Bolli G, de Feo P, Cartechini MG et al.
Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus: interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion.
Diabetes 1983; 32:134-41.

(168) Cryer PE.
Glucose counterregulation: prevention and correction of hypoglycemia in humans.
Am J Physiol 1993; 264:E149-55.

(169) Lipworth BJ.
Clinical pharmacology of beta3-adrenoreceptors.
Br J Clin Pharmacol 1996; 42:291-300.

(170) Stiles GL, Taylor S, Lefkowitz RJ.
Human cardiac beta adrenergic receptors: Subtype heterogeneity delineated by direct ligand binding.
Life Sci 1983; 33:467.

(171) Tandon MK.
Cardiopulmonary effects of fenoterol and salbutamol aerosols.
Chest 1980; 77(3):429-31.

(172) Finn AF, Thompson CM, Banov CH, et al.
Beta2-agonist induced ventricular dysrhythmias secondary to hyperexcitable conduction system in the absence of a long QT syndrome.
Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 78:230-2.

(173) Selroos O, Lofroos AB, Pietinalho A et al.
Comparison of terbutaline and placebo from a pressurised metered dose inhaler and a dry powder inhaler in a subgroup of patients with asthma.
Thorax 1994; 49(12):1228-30.

(174) Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD.
Prior treatment with diuretic augments the hypokalemic and electrocardiographic effects of inhaled albuterol.
Am J Med 1989; 86:653-7.

(175) Kraan J, Koeter GH, van der Mark ThW, et al.
Changes in bronchial hyperreactivity induced by 4 weeks of treatment with antiasthmatic drugs in patients with allergic asthma: a comparison between budesonide and terbutaline.
J Allergy Clin Immunol 1985; 76:628-36.

(176) Hancox RJ, Subbarao P, Kamada D et al.
Beta2-agonist tolerance and exercise-induced bronchospasm.
Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(8):1068-70.

(177) Swystun VA, Gordon JR, Davis EB et al.
Mast cell tryptase release and asthmatic responses to allergen increase with regular use of salbutamol.
J Allergy Clin Immunol 2000; 106(1 Pt 1):57-64.

(178) Nelson HS.
Clinical experience with levalbuterol.
J Allergy Clin Immunol 1999; 104(2 Pt 2):77-84.

(179) Simons FE.
A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. Canadian Beclomethasone Dipropionate-Salmeterol Xinafoate Study Group.
N Engl J Med 1997; 337(23):1659-65.

(180) Simons FE, Gerstner TV, Cheang MS.
Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment.
Pediatrics 1997; 99(5):655-9.

(181) Verberne AA, Frost C, Roorda RJ et al.
One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. The Dutch Paediatric Asthma Study Group.
Am J Respir Crit Care Med 1997; 156(3 Pt 1):688-95.

(182) Cheung D, Timmers MC, Zwinderman AH et al.
Long-term effects of a long-acting beta 2-adrenoceptor agonist, salmeterol, on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma.
N Engl J Med 1992; 327(17):1198-203.

(183) Grootendorst DC, Sterk PJ, Heijermann HGM.
Effect of oral prednisolone on the bronchoprotective effect of formoterol in patients with persistent asthma.
Eur Respir J 2001; 17:374-9.

(184) British Thoracic Association.
Death from asthma in two regions of England.
BMJ 1982; 285(6350):1251-5.

(185) Stableforth D.
Death from asthma.
Thorax 1983; 38(11):801-5.

(186) Vermeire PA, Wittesaele WM, Janssens E et al.
European audit of asthma therapy.
Chest 1986; 90(5 Suppl):58S-61S.

(187) Asthma - a time for change?
London: Update Publications, 1984.

(188) Hodgkin JE.
United States audit of asthma therapy.
Chest 1986; 90(5 Suppl):62S-66S.

(189) Clark TJ.
Asthma therapy in Great Britain.
Chest 1986; 90(5 Suppl):67S-70S.

(190) Canny GJ, Levison H.
Management of asthma. A Canadian perspective.
Chest 1986; 90(5 Suppl):46S-52S.

(191) Miyamoto T.
Treatment of bronchial asthma in Japan.
Chest 1986; 90(5 Suppl):71S-73S.

(192) Carrasco E.
Treatment of bronchial asthma in Latin America.
Chest 1986; 90(5 Suppl):74S-77S.

(193) Gandevia B.
Historical review of the use of parasympatholytic agents in the treatment of respiratory disorders.
Postgrad Med 1975; 51 (suppl 7):13-20.

(194) Persson G.
On the medical history of xanthines and other remedies for asthma: a tribute to H.H. Salter.
Thorax 1985; 40:881-6.

(195) Altounyan REC.
Review of clinical activity and mode of action of sodium cromoglycate.
Clin Allergy 1980; 10:481-9.

(196) Bates WH.
The use of extract of suprarenal capsule in the eye.
NY Med J 1896; 63:647-50.

(197) Solis-Cohen S.
A preliminary note on the treatment of hay-fever with suprarenal substance: with a report of personal experience.
Philadelphia Med J 1898; 2:341-3.

(198) Solis-Cohen S.
The use of adrenal substance in the treatment of asthma.
J Asthma 1990; 27(6):401-6.

(199) Wilson JD.
Clinical notes on adrenalin.
Laryngoscope 1901; July:63-6.

(200) Bullowa JGM, Kaplan DM.
On the hypodermatic use of adrenalin chloride in the treatment of asthmatic attacks.
Med News 1903; 83:787-90.

(201) Bosworth FH.
A new therapeutic use of cocaine.
Med Rec 1884; 26(533):4.

(202) Camps PWL.
A note on the inhalation treatment of asthma.
Guy's Hosp Rep 1929; 79:496-8.

(203) Benson RL.
Clinical effects of epinephrine by inhalation.
J Allerg 1948; 19:129-40.

(204) Persson CGA.
A cornucopia of drug discovery.
Nature Med 1996; 2:5-6.

(205) Marchand F.
Beitrag zur Pathologie und pathologischen Anatomie des Bronchialasthma.
Beitr Pathol Anat 1916; 61:251-324.

(206) Swineford O.
Arizona, the asthma state; Therapeutic guidelines for students, residents and primary physicians.
Ariz Med 1971; 28(8):586-91.

(207) Heel RC, Brogden RN, Speight TM et al.
Fenoterol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma.
Drugs 1978; 15(1):3-32.

(208) Guy H.
Errors in the treatment of asthma.
Drugs 1980; 19(2):141-5.

(209) Hoffbrand BI, Hoffbrand MI, Hill ID et al.
Trial of bronchodilator drugs given by metered aerosol with a comparison of two bedside methods of estimating airway resistance.
BMJ 1966; 5494:1014-6.

(210) Keighley JF.
Iatrogenic asthma associated with adrenergic aerosols.
Ann Intern Med 1966; 65(5):985-95.

(211) Lockett MF.
Dangerous effects of isoprenaline in myocardial failure.
Lancet 1965; 2:104.

(212) Gandevia B, Robertson M.
Asthma and aerosol sprays.
Med J Aust 1967; 1(3):136-7.

(213) Richards W, Patrick JR.
Amer J Dis Child 1965; 110:4.

(214) Smith JM.
Lancet 1966; 1:1042.

(215) Speizer FE, Doll R, Heaf P.
Observations on recent increase in mortality from asthma.
BMJ 1968; 1(5588):335-9.

(216) Speizer FE, Doll R.
A century of asthma deaths in young people.
BMJ 1968; 3(612):245-6.

(217) Alexander HL.
A historical account of death from asthma.
J Allerg 1963; 34:305-13.

(218) Speizer FE, Doll R, Heaf P et al.
Investigation into use of drugs preceding death from asthma.
BMJ 1968; 1(5588):339-43.

(219) Gandevia B.
The changing pattern of mortality from asthma in Australia. 2. Mortality and modern therapy.
Med J Aust 1968; 1(21):884-91.

(220) Inman WH, Adelstein AM.
Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurised aerosols.
Lancet 1969; 2(7615):279-85.

(221) Herxheimer H.
Death from asthma.
Lancet 1968; 2(7561):216.

(222) Arndt H.
Danger of asthma therapy with adrenergic aerosols.
Internist 1969; 10(5):205.

(223) Stolley PD, Schinnar R.
Association between asthma mortality and isoproterenol aerosols: a review.
Prev Med 1978; 7(4):519-38.

(224) WHO Epidem Vital Statistic Rep 1966; 19:525.

(225) American Academy of Pediatrics. Section on allergy and immunology.
Management of asthma.
Pediatrics 1981; 68(6):874-9.

(226) Committee on Drugs: The American Academy of Allergy and Immunology.
Adverse effects and complications of treatment with beta-adrenergic agonist drugs.
J Allergy Clin Immunol 1985; 75(4):443-9.

(227) American Thoracic Society.
Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma.
Am Rev Respir Dis 1987; 136(1):225-44.

(228) Deutsche Liga zur Bekämpfung der Atemwegserkrankungen.
Empfehlungen für ein Stufenschema der medikamentösen Langzeittherapie obstruktiver Atemwegserkrankungen.
Dtsch Med Wochenschr 1988; 113:1609-12.

(229) Warner JO, Gotz M, Landau LI et al.
Management of asthma: a consensus statement.
Arch Dis Child 1989; 64(7):1065-79.

(230) Hargreave FE, Dolovich J, Newhouse MT.
The assessment and treatment of asthma: a conference report.
J Allergy Clin Immunol 1990; 85(6):1098-111.

(231) Statement by the British Thoracic Society, Research Unit of the Royal College of Physicians of London, King's Fund Centre, National Asthma Campaign.
Guidelines for management of asthma in adults: I--Chronic persistent asthma.
BMJ 1990; 301(6753):651-3.

(232) Statement by the British Thoracic Society, Research Unit of the Royal College of Physicians of London, King's Fund Centre, National Asthma Campaign.
Guidelines for management of asthma in adults: ii--acute severe asthma.
BMJ 1990; 301(6755):797-800.

(233) International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma.
Eur Respir J 1992; 5:601-41.

(234) Sears MR, Taylor DR, Print CG et al.
Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma.
Lancet 1990; 336(8728):1391-6.

(235) van Schayck CP, Dompeling E, van Herwaarden CL et al.
Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A randomised controlled study.
BMJ 1991; 303(6815):1426-31.

(236) Arzneimittel-Schnellinformationen des Bundesgesundheitsamtes.
Arzneimittel, Therapie-Kritik 1989;145.

(237) Fenoterol and asthma deaths.
Drug & Therapeutics Bulletin 1990; 28(25):65-6.

(238) Wong CS, Pavord ID, Williams J et al.
Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalaemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma.
Lancet 1990; 336(8728):1396-9.

(239) Fenoterol (BEROTEC)-Dosieraerosol richtig dosieren.
Arznei-Telegramm 1991; 7:62.

(240) Wettengel R.
Therapie mit Beta2-Adrenergika - Neubewertung.
Dtsch Ärztebl 1991; 16:C773-4.

(241) Committee on the Safety of Medicines. Report of the Beta Agonist Working Party. 1992.
London, Medicines Control Agency.

(242) Johnson AJ, Nunn AJ, Somner AR et al.
Circumstances of death from asthma.
BMJ 1984; 288(6434):1870-2.

(243) Sears MR, Rea HH, Beaglehole R et al.
Asthma mortality in New Zealand: a two year national study.
N Z Med J 1985; 98(777):271-5.

(244) Wilson JD, Sutherland DC, Thomas AC.
Has the change to beta-agonists combined with oral theophylline increased cases of fatal asthma?
Lancet 1981; 1(8232):1235-7.

(245) Grant IW.
Asthma in New Zealand.
N Z Med J 1983; 96(734):491-2.

(246) Woolcock AJ.
Worldwide differences in asthma prevalence and mortality. Why is asthma mortality so low in the USA?
Chest 1986; 90(5 Suppl):40S-45S.

(247) Sears MR, Rea HH, Fenwick J, et al.
Seventy-five deaths in asthmatics prescribed home nebulisers.
BMJ 1987; 249:477-80.

(248) Rea HH, Scragg R, Jackson R et al.
A case-control study of deaths from asthma.
Thorax 1986; 41(11):833-9.

(249) Crane J, Pearce N, Flatt A et al.
Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case-control study.
Lancet 1989; 1(8644):917-22.

(250) Pearce N, Grainger J, Atkinson M et al.
Case-control study of prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1977-81.
Thorax 1990; 45(3):170-5.

(251) Grainger J, Woodman K, Pearce N et al.
Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-7: a further case-control study.
Thorax 1991; 46(2):105-11.

(252) Spitzer WO, Suissa S, Ernst P et al.
The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma.
N Engl J Med 1992; 326(8):501-6.

(253) Ernst P, Spitzer WO, Suissa S et al.
Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use.
JAMA 1992; 268(24):3462-4.

(254) Woodman K, Pearce N, Beasley R et al.
Albuterol and deaths from asthma in New Zealand from 1969 to 1976: a case-control study.
Clin Pharmacol Ther 1992; 51(5):566-71.

(255) Shepherd GL, Hetzel MR, Clark TJ.
Regular versus symptomatic aerosol bronchodilator treatment of asthma.
Brit J Dis Chest 1981; 75(2):215-7.

(256) Beswick KB, Pover GM, Sampson S.
Long-term regularly inhaled salbutamol.
Curr Med Res Opin 1986; 10(4):228-34.

(257) Zellweger JP, Clottu R, Crittin A et al.
Comparative study of the effects of regular or on-demand salbutamol inhalation in the treatment of asthma.
Schweiz Med Wochenschr 1986; 116(37):1260-3.

(258) Taylor DR, Sears MR, Herbison GP et al.
Regular inhaled beta agonist in asthma: effects on exacerbations and lung function.
Thorax 1993; 48(2):134-8.

(259) Rees J.
ABC of asthma. General management.
BMJ 1984; 288(6430):1595-7.

(260) Reed CE.
Aerosol steroids as primary treatment of mild asthma.
N Engl J Med 1991; 325(6):425-6.

(261) Rees J.
Beta 2 agonists and asthma.
BMJ 1991; 302(6786):1166-7.

(262) Richter B.
Asthma and regular beta agonist treatment.
BMJ 1991; 303(6803):648.

(263) Larsson S, Svedmyr N.
Bronchodilating effect and side effects of beta2- adrenoceptor stimulants by different modes of administration (tablets, metered aerosol, and combinations thereof). A study with salbutamol in asthmatics.
Am Rev Respir Dis 1977; 116(5):861-9.

(264) Bloomfield P, Carmichael J, Petrie GR et al.
Comparison of salbutamol given intravenously and by intermittent positive-pressure breathing in life-threatening asthma.
BMJ 1979; 1(6167):848-50.

(265) Page CP.
One explanation of the asthma paradox: inhibition of natural anti-inflammatory mechanism by beta 2-agonists.
Lancet 1991; 337(8743):717-20.

(266) Lundgren R, Soderberg M, Horstedt P et al.
Morphological studies of bronchial mucosal biopsies from asthmatics before and after ten years of treatment with inhaled steroids.
Eur Respir J 1988; 1(10):883-9.

(267) Haahtela T, Nyberg A, Laurikainen K et al.
Dose of inhaled beta 2-agonists in asthma.
Lancet 1991; 337(8742):684.

(268) Twentyman OP, Finnerty JP, Harris A et al.
Protection against allergen-induced asthma by salmeterol.
Lancet 1990; 336(8727):1338-42.

(269) Page C, Costello J.
Controversies in respiratory medicine: regular inhaled beta-agonists-clear clinical benefit or a hazard to health? (2). Why beta-agonists should not be used regularly.
Respir Med 1992; 86(6):477-9.

(270) Cox B, Elwood M.
The effect of the stratum-specific odds ratios of nondifferential misclassification of a dichotomous covariate.
Am J Epidemiol 1991; 133:202-7.

(271) Sears MR.
Prescribing of fenoterol and severity of asthma.
N Z Med J 1990; 103(882):21-2.

(272) Jackson GP.
Asthma mortality by neighbourhood of domicile.
N Z Med J 1988; 101(854):593-5.

(273) Sackett DL, Shannon HS, Browman GW.
Fenoterol and fatal asthma.
Lancet 1990; 335(8680):45-6.

(274) Walter SD, Sackett DL, Shannon HS et al.
Fenoterol and fatal asthma.
Lancet 1991; 337(8734):186-7.

(275) Mao Y, Semenciw R, Morrison H et al.
Increased rates of illness and death from asthma in Canada.
CMAJ 1987; 137(7):620-4.

(276) Petri H, Urquhart J.
Channeling bias in the interpretation of drug effects.
Stat Med 1991; 10(4):577-81.

(277) Taylor DR, Sears MR.
Regular beta-adrenergic agonists. Evidence, not reassurance, is what is needed.
Chest 1994; 106(2):552-9.

(278) Strunk RC, Mrazek DA, Fuhrmann GS , et al.
Physiologic and psychological characteristics associated with deaths due to asthma in childhood. A case-controlled study.
JAMA 1985; 254(9):1193-8.

(279) Tattersfield AE.
Tolerance to beta-agonists.
Bulletin Europeen de Physiopathologie Respiratoire 1985; 21(5):1s-5s.

(280) Ullman A, Svedmyr N.
Salmeterol, a new long acting inhaled beta 2 adrenoceptor agonist: comparison with salbutamol in adult asthmatic patients.
Thorax 1988; 43(9):674-8.

(281) Becker AB, Simons FE.
Formoterol, a new long-acting selective beta 2-adrenergic receptor agonist: double-blind comparison with salbutamol and placebo in children with asthma.
J Allergy Clin Immunol 1989; 84(6 Pt 1):891-5.

(282) Vathenen AS, Knox AJ, Higgins BG et al.
Rebound increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline.
Lancet 1988; 1(8585):554-8.

(283) Sears MR, Taylor DR.
Regular beta-agonist therapy-the quality of the evidence.
Eur Respir J 1992; 5(7):896-7.

(284) Lofdahl CG, Svedmyr N.
Beta-agonists-friends or foes?
Eur Respir J 1991; 4(10):1161-5.

(285) British Thoracic Society and others.
Guidelines on the management of asthma.
Thorax 1993; 48(2 Suppl):1-24.

(286) British Thoracic Society and others.
Guidelines for the management of asthma: a summary.
BMJ 1993; 306(6880):776-82.

(287) Wettengel R, Berdel D, Cegla U et al.
Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zum Asthmamanagement bei Erwachsenen und bei Kindern.
Med Klin 1994; 89(2):57-67.

(288) Committee on the definition, treatment and management of asthma of the Japanese Society for Allergology.
Guidelines for the diagnosis and management of bronchial asthma.
Allergy 1995; 50(27 Suppl):1-42.

(289) North of England Asthma Guideline Development Group.
North of England evidence based guidelines development project: summary version of evidence based guideline for the primary care management in adults.
BMJ 1996; 312(7033):762-6.

(290) Canadian Task Force.
Can Med Assoc J 1979; 121:1193-1254.

(291) British Thoracic Society.
The British Guidelines on Asthma Management 1995 Review and Position Statement.
Thorax 1997; 52 (Suppl 1):S1-21.

(292) National Asthma Education and Prevention Program.
Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.
Bethesda, MD. National Institutes of Health pub no 97-4051 (1997).

(293) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).
Primary care management of asthma. A national clinical guideline.
www.show.scot.nhs.uk/sign/ (letzter Zugriff am 01.05.03).

(294) Wettengel R, Berdel D, Hofmann D et al.
Asthmatherapie bei Kindern und Erwachsenen. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie.
Med Klin 1998; 93(11):639-50.

(295) Aigner K, Block LH, Kneussl M et al.
Österreichische Gesellschaft für Lungenerkrankungen und Tuberkulose: Konsensus zur Diagnose und Therapie von Asthma bronchiale bei Erwachsenen.
Wien Klin Wochenschr 1999; 111(24):1044-7.

(296) North of England Evidence Based Guideline Development Project.
The primary care management of asthma in adults.
Newcastle upon Tyne: Centre for Health Services Research. Evidence Based Clinical Practice Guideline (97.1999)

(297) Lalloo UG, Motala C.
Guidelines for the management of chronic asthma in children and adults.
S Afr Med J 2000; 90(5):488.

(298) Lalloo UG, Bateman ED, Feldman C et al.
Guideline for the management of chronic asthma in adults-2000 update. South African Pulmonology Society Adult Asthma Working Group.
S Afr Med J 2000; 90(5 Pt 2):540-1.

(299) Dahl R, Bjermer L.
Nordic consensus report on asthma management. Nordic asthma consensus group.
Respir Med 2000; 94(4):299-327.

(300) Boulet LP, Bai TR, Becker A et al.
What is new since the last (1999) Canadian Asthma Consensus Guidelines?
Can Respir J 2001; 8 Suppl A:5A-27A.

(301) Boulet LP, Becker A, Berube D et al.
Canadian Asthma Consensus Report, 1999. Canadian Asthma Consensus Group.
CMAJ 1999; 161(11 Suppl):S1-61.

(302) Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft.
Empfehlungen Asthma bronchiale - zur Therapie des Asthma bronchiale im Erwachsenenalter.
AVP-Sonderheft Therapieempfehlungen, 1.Auflage. 2001.

(303) Institut for Clinical Systems Improvement.
Diagnosis and management of asthma.
www.icsi.org (letzter Zugriff 01.05.03).

(304) National Asthma Council Australia.
The asthma management handbook 2002.
www.nationalasthma.org.au (letzter Zugriff 01.05.03).

(305) Walters EH, Walters JA, Gibson PW.
Regular treatment with long acting beta agonists versus daily regular treatment with short acting beta agonists in adults and children with stable asthma.
Cochrane Database Syst Rev 2002;(4):CD003901.

(306) National Asthma Education and Prevention Program.
Expert panel report: Guidelines for the diagnosis and management of asthma.
Update on selected topics-2002.
J Allergy Clin Immunol 2002; 110(5 (part 2)):S141-219.

(307) Scottish Intercollegiate Guidelines Network & The British Thoracic Society.
British guideline on the management of asthma.
Thorax 2003; 58 (Suppl I):i1-94.

(308) Bassler D, Antes G, Forster J.
Leitlinienbericht „Asthma bronchiale“.
Ärztliche Zentralstelle für Qualitätssicherung (editor 1998).

(309) US Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research.
Acute Pain Management: operative or medical procedures and trauma. Clinical Practice Guideline No.1.
AHCPR Publication No. 92-0023 (1993). Rockville (MD): The Agency.

(310) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).
SIGN 50: a guideline developers' handbook.
www.show.scot.nhs.uk/sign/ (letzter Zugriff am 01.05.03).

(311) Boulet LP, Becker A, Berube D et al.
Summary of the recommendations of the Canadian Consensus Conference on Asthma 1999. Canadian Asthma Consensus Group.
CMAJ 1999; 161(11 (Suppl)):S1-14.

(312) Aldridge RE, Hancox RJ, Taylor DR, et al.
Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness.
Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:1459-64.

(313) Israel E, Drazen JM, Liggett SB et al.
The effect of polymorphisms of the beta(2)-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma.
Am J Respir Crit Care Med 2000; 162(1):75-80.

(314) Tattersfield AE, Lofdahl CG, Postma DS et al.
Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial.
Lancet 2001; 357(9252):257-61.

(315) Campbell AH.
Mortality from asthma and bronchodilator aerosols.
Med J Aust 1976; 1(12):386-91.

(316) Jadad AR, Moher M, Browman GP et al.
Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation.
BMJ 2000; 320(7234):537-40.

(317) Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft.
Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II.
Deutsch Ärztebl 1993; 90:C139.

(318) Wooltorton E.
Salmeterol (Serevent) asthma trial halted early.
CMAJ 2003; 168(6):738.

(319) Castle W, Fuller R, Hall J et al.
Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment.
BMJ 1993; 306(6884):1034-7.

(320) Bunney R.
Bronchodilator treatment in asthma. Study too small to detect increase in deaths.
BMJ 1993; 306(6892):1610.

(321) Mann RD, Kubota K, Pearce G et al.
Salmeterol: a study by prescription-event monitoring in a uk cohort of 15,407 patients.
J Clin Epidemiol 1996; 49(2):247-50.

(322) Martin RM, Shakir S.
Age- and gender-specific asthma death rates in patients taking long-acting beta2-agonists: prescription event monitoring pharmacosurveillance studies.
Drug Saf 2001; 24(6):475-81.

(323) Dunn N, Freemantle S, Mann R.
Nicorandil and diabetes: examination of an hypothesis generated by prescription-event monitoring.
Pharmacoepidemiol Drug Saf 1998; 7 (Suppl 2):S100-1.

(324) Anis AH, Lynd LD, Wang XH et al.
Double trouble: impact of inappropriate use of asthma medication on the use of health care resources.
CMAJ 2001; 164(5):625-31.

(325) Blais R, Gregoire JP, Rouleau R et al.
Ambulatory use of inhaled beta(2)-agonists for the treatment of asthma in Quebec : a population-based utilization review.
Chest 2001; 119(5):1316-21.

(326) Connolly CK, Alcock SM, Prescott RJ.
Mortality in asthmatics over 15 yrs: a dynamic cohort study from 1983-1998.
Eur Respir J 2002; 19:593-8.

(327) Suissa S, Ernst P.
Use of anti-inflammatory therapy and asthma mortality in Japan.
Eur Respir J 2003; 21:101-4.

(328) Pearce N, Crane J, Burgess C et al.
Beta agonists and asthma mortality: deja vu.
Clin Exp Allergy 1991; 21(4):401-10.

(329) Robin ED, McCauley R.
Sudden cardiac death in bronchial asthma, and inhaled beta-adrenergic agonists.
Chest 1992; 101(6):1699-702.

(330) Tattersfield AE.
Use of beta 2 agonists in asthma: much ado about nothing? Still cause for concern.
BMJ 1994; 309(6957):794-5.

(331) Higgins RM, Cookson WO, Lane DJ et al.
Cardiac arrhythmias caused by nebulised beta-agonist therapy.
Lancet 1987; 2:863-4.

(332) Whyte KF, Reid C, Addis GJ et al.
Salbutamol-induced hypokalaemia: the effect of theophylline alone and in combination with adrenaline.
Br J Clin Pharmacol 1988; 25:571-8.

(333) Suissa S, Hemmelgarn B, Blais L et al.
Bronchodilators and acute cardiac death.
Am J Respir Crit Care Med 1996; 154(6 Pt 1):1598-602.

(334) Meier CR, Jick H.
Drug use and pulmonary death rates in increasingly symptomatic asthma patients in the UK.
Thorax 1997; 52(7):612-7.

(335) Williams C, Crossland L, Finnerty J et al.
Case-control study of salmeterol and near-fatal attacks of asthma.
Thorax 1998; 53(1):7-13.

(336) Beasley R, Pearce N, Crane J.
Use of near fatal asthma for investigating asthma deaths.
Thorax 1993; 48(11):1093-4.

(337) Suissa S, Ernst P, Benayoun S et al.
Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma.
N Engl J Med 2000; 343(5):332-6.

(338) Abramson MJ, Bailey MJ, Couper FJ et al.
Are asthma medications and management related to deaths from asthma?
Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(1):12-8.

(339) Donahue JG, Weiss ST, Livingston JM et al.
Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma.
JAMA 1997; 277(11):887-91.

(340) Eisner MD, Lieu TA, Chi F et al.
Beta agonists, inhaled steroids, and the risk of intensive care unit admission for asthma.
Eur Respir J 2001; 17(2):233-40.

(341) AU DH, Curtis R, Every NR et al.
Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction.
Chest 2002; 121:846-51.

(342) AU DH, Lemaitre RN, Curtis JR et al.
The risk of myocardial infarction associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists.
Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:827-30.

(343) Suissa S, Ernst P, Boivin JF et al.
A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists.
Am J Respir Crit Care Med 1994; 149(3 Pt 1):604-10.

(344) Petri H, Naus J, Urquhart J.
Channeling of aerosol beta-agonists and the interpretation of a concomitant adverse event.
J Clin Res Drug Dev 1989; 3:224.

(345) Garrett JE, Lanes SF, Kolbe J et al.
Risk of severe life threatening asthma and beta agonist type: an example of confounding by severity.
Thorax 1996; 51(11):1093-9.

(346) van Schayck CP, Cloosterman SG, Hofland ID et al.
How detrimental is chronic use of bronchodilators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease?
Am J Respir Crit Care Med 1995; 151(5):1317-9.

(347) van Schayck CP, Dompeling E, van Herwaarden CL et al.
Continuous and on demand use of bronchodilators in patients with non-steroid dependent asthma and chronic bronchitis: four-year follow-up randomized controlled study.
Br J Gen Pract 1995; 45(394):239-44.

(348) Harrison TW, Oborne J, Wilding PJ et al.
Randomised placebo controlled trial of beta agonist dose reduction in asthma.
Thorax 1999; 54(2):98-102.

(349) Dennis SM, Sharp SJ, Vickers MR et al.
Regular inhaled salbutamol and asthma control: the TRUST randomised trial.
Therapy Working Group of the National Asthma Task Force and the MRC General Practice Research Framework.
Lancet 2000; 355(9216):1675-9.

(350) Fowler SJ, Lipworth BJ.
Regular use of salbutamol in asthma.
Lancet 2000; 356(9232):853.

(351) Mcivor RA, Pizzichini E, Turner MO et al.
Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma.
Am J Respir Crit Care Med 1998; 158(3):924-30.

(352) Tattersfield AE, Lofdahl CG, Postma DS et al.
Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial.
Lancet 2001; 357(9252):257-61.

(353) Juniper EF, Johnston PR, Borkhoff CM et al.
Quality of life in asthma clinical trials: comparison of salmeterol and salbutamol.
Am J Respir Crit Care Med 1995; 151(1):66-70.

(354) van der Molen T, Postma DS, Turner MO et al.
Effects of the long acting beta agonist formoterol on asthma control in asthmatic patients using inhaled corticosteroids. The Netherlands and Canadian formoterol study investigators.
Thorax 1997; 52(6):535-9.

(355) Wilding P, Clark M, Coon JT et al.
Effect of long-term treatment with salmeterol on asthma control: a double blind, randomised crossover study.
BMJ 1997; 314(7092):1441-6.

(356) Ind PW, Villasante C, Shiner RJ et al.
Safety of formoterol by Turbuhaler(r) as reliever medication compared with terbutaline in moderate asthma.
Eur Respir J 2002; 20:859-66.

(357) Bacci E, Franco AD, Bartoli ML et al.
Comparison of anti-inflammatory and clinical effects of beclomethason dipropionate and salmeterol in moderate asthma.
Eur Respir J 2002; 20:66-72.

(358) Lyons S.
Death of a scare.
Air Currents 1992;4.

(359) Mullen M, Mullen B, Carey M. The association between beta-agonist use and death from asthma. A meta-analytic integration of case-control studies. JAMA 1993; 270(15):1842-5.

(360) R.W.
Asthmabehandlung ohne Angst: Todesgefahr durch Betamimetika offenbar äußerst gering.
FAZ 1993; 10.11.1993.

(361) Nolte D.
Asthmatherapie:
Ringen nach Luft, Ringen nach Konsens.
Med Klin 1994; 89(2):95-6.

(362) Walters EH, Walters J.
Inhaled short acting beta2-agonist use in asthma: regular vs as needed treatment.
Cochrane Database Syst Rev 2000;(4):CD001285.

(363) Shrewsbury S, Pyke S, Britton M.
Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA).
BMJ 2000; 320(7246):1368-73.

(364) Boulet L.
Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids among asthmatic patients.
Chest 1998; 113:587-92.

(365) Beasley R, Crane, Burgess C et al.
Fenoterol and severe asthma mortality.
N Z Med J 1989;294-5.

(366) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften und Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung.
Das Leitlinien Manual von AWMF und ÄZQ.
ZaeFQ 2001;95 (Suppl.I):1-84.

(367) Kaptchuk TJ.
Effect of interpretive bias on research evidence.
BMJ 2003;326:1453-5

(368) Centers for Disease Control and Prevention.
Self reported asthma prevalence among adults.
MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50:682-6.

(369) Weiss KB, Sullivan SD.
The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact.
J Allergy Clin Immunol 2001; 107(1):3-8.

(370) Ford ES, Mannino DM, Homa DM et al.
Self-reported asthma and health-related quality of life.
Chest 2003; 123:119-27.

(371) Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB et al.
Clinical management of asthma in 1999: the asthma insights and reality in Europe (AIRE) study.
Eur Respir J 2000; 16(5):802-7.

(372) Vermeire PA, Rabe KF, Soriano JB.
Asthma control and differences in management practices across seven European countries.
Respir Med 2002; 96(3):142-9.

(373) Majeed A, Ferguson J, Field J.
Prescribing of beta-2 agonists and inhaled steroids in England: trends between 1992 and 1998, and association with material deprivation, chronic illness and asthma mortality rates.
J Public Health Med 1999; 21(4):395-400.

(374) Shelley M, Croft P, Chapman S, Pantin C.
Is the ratio of inhaled corticosteroid to bronchodilator a good indicator of the quality of asthma prescribing? Cross sectional study linking prescribing data to data on admissions.
BMJ 1996; 313(7065):1124-6.

(375) National Heart Lung and Blood Institute.
International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma.
Bethesda, MD. National Institutes of Health pub no 92-3091 (1992).

(376) Eickelberg O, Roth M, Lorx M et al.
Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells.
J Biol Chem 1999; 274:1005-10.

(377) Ekstrom T, Ringdal N, Tukiainen P et al.
A 3-month comparison of formoterol with terbutaline via turbuhaler.
Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81:225-30.

(378) Silagy CA, Stead LF, Lancaster T.
Use of systematic reviews in clinical practice guidelines: case study of smoking cessation.
BMJ 2001; 323(7317):833-6.

(379) Sturdy P, Victor C, Anderson H, Bland J et al.
Psychological, social and health behaviour risk factors for deaths certified as asthma: a national case-control study.
Thorax 2002; 57:1034-9.

(380) Mannino D, Homa D, Akinbami L et al.
Surveillance for asthma-United States, 1980-1999.
MMWR Surveill Summ 2002; 51:1-13.

(381) Onyirimba F, Apter A, Reisine S et al.
Direct clinician-to-patient feedback discussion of inhaled steroid use: its effect on adherence.
Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90(4):411-5.

(382) Bateman ED, Frith LF, Braunstein GL.
Achieving guideline-based asthma control: does the patient benefit?
Eur Respir J 2002; 20(3):588-95.

(383) Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML.
Correlation between clinical classification, PEF and FEV1: guidelines and reality.
Allerg Immunol (Paris) 2003; 35(4):130-2.

(384) Zhang J, Yu C, Holgate S, Reiss T.
Variability and lack of predicitve ability of asthma end-points in clinical trials.
Eur Respir J 2002; 20:1102-9.

(385) Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW et al.
Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial.
Lancet 2003; 361(9363):1071-6.

(386) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).
Hospital in-patient management of acute asthma attacks.
www.show.scot.nhs.uk/sign/ (letzter Zugriff am 01.05.03).

(387) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).
Emergency management of acute asthma.
www.show.scot.nhs.uk/sign/ (letzter Zugriff am 01.05.03).

(388) The AGREE Collaboration.
Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project.
Qual Saf Health Care 2003; 12:18-23.

(389) Gibson P.
Asthma guidelines and evidence-based medicine.
Lancet 1993; 342(8882):1305.

(390) Ward JE, Grieco V.
Why we need guidelines for guidelines: a study of the quality of clinical practice guidelines in Australia.
Med J Aust 1996; 165(10):574-6.

(391) Wennberg J, Gittelsohn A.
Variations in medical care among small areas.
Sci Am 1982; 246(4):120-34.

(392) Chassin MR, Galvin RW.
The urgent need to improve health care quality. Institute of Medicine National Roundtable on Health Care Quality.
JAMA 1998; 280(11):1000-5.

(393) Europarat.
Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis.
CoE Rec 2002; (2001)13.

(394) Kerridge I, Lowe M, Henry D.
Ethics and evidence based medicine.
BMJ 1998; 316(7138):1151-3.

(395) Hlatky MA.
Patient preferences and clinical guidelines.
JAMA 1995; 273(15):1219-29.

(396) Stewart M.
Towards a global definition of patient centred care.
BMJ 2001; 322(7284):444-5.

(397) Edwards A, Elwyn G, Smith C et al.
Consumers' views of quality in the consultation and their relevance to 'shared decision-making' approaches.
Health Expect 2001; 4(3):151-61.

(398) Elwyn G, Edwards A, Wensing M et al.
Shared decision making: developing the OPTION scale for measuring patient involvement.
Qual Saf Health Care 2003; 12:93-9.

(399) Eccles M, McColl E, Steen N et al.
Effect of computerised evidence based guidelines on management of asthma and angina in adults in primary care: cluster randomised controlled trial.
BMJ 2002; 325(7370):941.

(400) Reinertsen JL.
Zen and the art of physician autonomy maintenance.
Ann Intern Med 2003; 138(12):992-5.

(401) Torgerson DJ, Sibbald B.
Understanding controlled trials. What is a patient preference trial?
BMJ 1998; 316(7128):360.

(402) Woolf SH.
The need for perspective in evidence-based medicine.
JAMA 1999; 282(24):2358-65.

8. Anhang: Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr.med. Drs.h.c.mult. Michael Berger† für seine langjährige Begleitung meiner wissenschaftlichen Karriere und unvergessene medizinisch-ethische Diskussionen, die dazu beitrugen, die Basis meiner ärztlichen Tätigkeit zu formen.

Ich danke Herrn Prof. Dr.med. Heinz-Harald Abholz für seine stets geduldige, freundliche und äußerst inspirierende Betreuung dieser Arbeit.

Ganz besonders bin ich meiner Frau Elke zu Dank verpflichtet, die über viele Jahre Zustände ausgeprägter sozialer Deprivation ihres Ehemannes ertrug und mich dennoch immer wieder ermunterte, den eingeschlagenen Weg weiter zu verfolgen.