

Medizinische Klinik und Poliklinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. W. Scherbaum

**Bronchiale Hyperreaktivitätsänderung unter bedarfsweiser
versus regelmäßiger β_2 -agonistischer Therapie**

DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Andreas Richter

2005

**Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine Universität
Düsseldorf**

gez.: Prof. Dr. W.H.M. Raab (Dekan)

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. B. Richter

Koreferent: Prof. Dr. med. H.-H. Abholz

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2
2. Fragestellung der Studie.....	9
3. Methoden, Studienaufbau und -durchführung	11
3.1 Auswahl des Patientenkollektivs	12
3.2 Zeitlicher Ablauf der Studie	13
3.3 Durchführung der Bronchoprovokation	17
3.4 Berechnung der Methacholin-Provokationsdosen	22
3.5 Durchführung der Lungenfunktionsmessung	24
3.6 Anamnesebögen und körperliche Untersuchung	26
3.7 Laboruntersuchungen und Blutgasanalyse	27
3.8 Asthma-Tagebuch	27
3.9 Statistische Analyse und Fallzahlabeschätzung	28
4. Ergebnisse	30
5. Diskussion	41
Abkürzungsverzeichnis	49
Literaturverzeichnis	50
Appendix	54
Lebenslauf	56
Zusammenfassung	57

1. Einleitung

Epidemiologisch betrachtet gehört Asthma bronchiale mit zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Zur Zeit sind in Deutschland etwa 4–5% der Bevölkerung betroffen.^{1,2} Hinzu kommt eine insgesamt zunehmende Inzidenz besonders des gemischtförmigen und infektbedingten Asthma bronchiale. Die Prävalenz bei Kindern liegt mittlerweile bei 10–15%.³

Somit gehört Asthma bronchiale, neben dem Diabetes mellitus und der arteriellen Hypertonie, zu den unmittelbar beeinflussbaren chronischen Erkrankungen, bei denen nur durch eine sachgerechte und regelmäßige Therapie schwere Komplikationen und Folgeschäden vermieden werden können. Um eine Therapie als Prophylaxe späterer systemischer Veränderungen zu nutzen, bedarf es einer optimalen Aufklärung nicht nur gegenüber dem Patienten, sondern auch gegenüber den Angehörigen sowie eine Involvierung der behandelnden Ärzte. Damit eine optimale Behandlung gewährleistet werden kann, stellt sich im Hinblick auf die Anwendung eines Sympathomimetikums bei Asthma bronchiale die Frage nach der besten Therapieform.

Definition des Asthma bronchiale

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 substantiellen 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) lautet:⁴

„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.“

Beim Asthma bronchiale kommt es im Anfallsfalle durch Kontraktion der Bronchialmuskulatur, einer Verdickung der die Atemwege auskleidenden Schleimhaut und durch Verlegung des Lumens mit Schleim zu einer Verengung der Atemwege. Bei dieser anfallsweise auftretenden Symptomatik spielen mehrere individuelle Ursachen eine Rolle. Ungeachtet der Ursachen handelt es sich aber in den meisten Fällen um eine Hyperreaktivität des Bronchialsystems.

Unter einer Hyperreaktivität versteht man dabei eine gesteigerte Reaktionsbereitschaft der Bronchien gegenüber potentiell bronchokonstriktorsch

wirkenden exogenen (z.B. Kälte, Änderung von Luftdruck oder Luftfeuchtigkeit, chemische Irritantien, Tabakrauch, bakterielle und virale Infekte) und endogenen Reizen („irritant receptors“, psychologische Faktoren) infolge chronischer Entzündungsprozesse durch die verschiedenen Noxen.

Die weiter oben angeführte 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 darüber hinaus 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.⁵

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.⁶ Eine Behandlung mit anti-entzündlichen Substanzen kann manche dieser Prozesse umkehren, 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.⁷ Demzufolge wurde das Konzept des Asthma bronchiale als bronchospastischer Zustand mit begleitender Atemwegsentzündung auf Umbauvorgänge in den Atemwegen bei manchen Betroffenen ausgeweitet.⁸ 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.

Klinisch manifestiert sich das Asthma bronchiale in Form von Reizhusten, Hyper- und Dyskrinie und unterschiedlichen Dyspnoegraden bis hin zum Laryngospasmus. Zur diagnostischen Absicherung werden vor allem Lungenfunktionsprüfungen und inhalative Provokationstests mit Cholinergika (Carbachol, Methacholin, Acetylcholin) oder Histamin eingesetzt.

Asthmathherapie

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. 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.

β_2 -Agonisten in der Therapie des Asthma bronchiale

Die kurzwirkenden $\beta_{(2)}$ -Agonisten (oder β -Sympath(ik)omimetika oder β -Adrenergika) wie Salbutamol sind sehr effektiv in der Behandlung des belastungsinduzierten Asthma bronchiale und zur Bekämpfung akuter Atemnotepisoden. 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.

Die meisten kontemporären Leitlinien empfehlen die Einnahme langwirkender β_2 -Agonisten wie Salmeterol und Formoterol zu einem frühen Zeitpunkt im Asthma-Management (z.B. wenn die Patienten trotz inhalativer Kortikoidgaben normaler Dosierung symptomatisch bleiben). Für beide β_2 -Agonisten gibt es inzwischen fixe Kombinationen mit inhalativen Corticosteroiden.

Effekte der β_2 -Agonisten 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. Die verschiedensten Mechanismen können dabei die klinischen Reaktionen auf β_2 -Agonisten modulieren:⁹ Genetische Variationen, die Rezeptorfunktion und Signalübertragung am Rezeptor, die gleichzeitig bestehende bronchiale Inflammation, pharmakologische Besonderheiten wie Potenz und Wirkdauer der β_2 -Agonisten 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 klinisch vermutlich eher gering.

Stufentherapie des Asthma bronchiale und ABUS (Asthma-Behandlungs- und Scgulungsprogramm)

Die 1994 von der Deutschen Atemwegsliga publizierte Stufentherapie sieht unter anderem - abhängig von der Schwere des Asthma bronchiale - eine

bedarfsweise Inhalation mit β_2 -Agonisten vor.¹⁰ Ältere Therapieformen, so auch der Schulungsinhalt des ABUS, empfahlen dahingegen die regelmäßige, prophylaktische Anwendung, um einen zuverlässigen Schutz gegen Atemnotanfälle zu verleihen.

Das Asthma-Behandlungs- und -Schulungsprogramm (ABUS) wurde entwickelt, um Asthmapatienten und deren Angehörige besser über die Erkrankung zu informieren, nachdem Analysen von Asthma-Todesfällen bekannt wurden, dass wahrscheinlich fast 90 % der Todesfälle unter anderem durch adäquate Patienten-Edukationen hätten vermieden werden können.¹¹

2. Fragestellung der Studie

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit die bronchiale Hyperreaktivität hinsichtlich zweier hier untersuchter inhalativer Therapieformen mit β_2 -Agonisten beeinflussbar ist. Dabei wurde die regelmäßige, prophylaktische Nutzung eines inhalativen β_2 -Sympathomimetikums mit der bedarfsweisen Nutzung an einem ausgewählten Kollektiv erwachsener Asthmatiker verglichen. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Veränderung des FEV₁-Wertes gelegt, der – so belegen frühere Studien – die bronchiale Hyperreaktivität in der Lungenfunktionsmessung bei Bronchoprovokation gut widerspiegelt.¹²⁻¹⁵

Hintergrund dieser Arbeit sind zahlreiche Veröffentlichungen und Diskussionen hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen der regelmäßigen Nutzung eines β_2 -Agonisten und einer zunehmenden bzw. sich in vielen Ländern nicht verbessernden Mortalität und Morbidität von Patienten mit Asthma bronchiale.¹⁶⁻²³

Während der 1960er-Jahre wurde ein Anstieg der Mortalität des Asthma bronchiale in Großbritannien zeitweise mit dem weit verbreiteten Gebrauch von Dosieraerosolen assoziiert, die das hoch potente Isoproterenol freisetzen.²⁴ In den 70er-Jahren wurde ein Asthma-Mortalitätsanstieg in Neuseeland mit dem verstärkten Gebrauch von Fenoterol in Zusammenhang gebracht.²⁵⁻²⁷

Andere Untersucher folgerten demgegenüber, dass dieser Effekt eher eine Folge des übermäßigen Verlassens der Patienten auf die β_2 -Agonisten sei, denn ein direkt-toxischer Effekt der Medikation. In einer Studie, die eine regelmäßige mit

einer bedarfsweise orientierten Therapie verglichen, zeigte sich jedoch nach 24 Wochen eine verstärkte Hyperreaktivität unter einer regelmäßigen Fenoterol-Inhalation.¹⁴

Sollte sich eine bedarfsweise Einnahme positiv auf die Hyperreaktivität auswirken, so würde dies – eine gute Patienten-Compliance vorausgesetzt - zu einer stärkeren Einsparung von β_2 -Agonisten führen und könnte womöglich in Bezug auf die Mortalität/Morbidität positive Veränderungen bewirken.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass bezüglich einer der (bisherigen) Säulen prophylaktischer Asthma-Therapie nach wie vor große Unsicherheiten - insbesondere im Hinblick auf eine dem Schweregrad der Erkrankung angepassten Therapie - existieren. So ist nicht bekannt, ob ein Absetzen der Medikation mit β_2 -Agonisten bei diesen Patienten überhaupt möglich ist und ob ein solches Procedere langfristig zu positiven Ergebnissen für den Patienten führt. Erste Ergebnisse bei Studien mit leichteren Asthma-Formen deuten zumindest darauf hin, dass eine regelmäßige Nutzung inhalativer β_2 -Agonisten zu häufigeren Exazerbationen, einer verschlechterten Lungenfunktion und einer stärkeren bronchialen Hyperreaktivität führt.²⁸

3. Methoden, Studienaufbau und -durchführung

Voraussetzung zum Studieneinschluss war die vorangegangene Teilnahme am Asthma-Behandlungs- und -Schulungsprogramm (ABUS) der Klinik für Stoffwechselkrankheiten und Ernährung an der Heinrich-Heine-Universität. Da es sich bei den Studienteilnehmern ausnahmslos um Patienten handelte, die über die Wirkungen und Nebenwirkungen (z.B. Tremor oder Steigerung der Herzfrequenz nach β_2 -Agonisten) der einzelnen Therapieformen genau informiert waren, schied ein verblindetes Studiendesign aus. Stattdessen wurde ein randomisiertes kontrolliertes Crossover-Design gewählt, das hinsichtlich der Dateneingabe und Auswertung der Ergebnisse der Studienleitung gegenüber verblindet wurde.

Nach einer zweiwöchigen *run-in* Phase mit einer regelmäßigen Betasympathikomimetika- und Cortison-Inhalation zur Stabilisierung der Ausgangslage, wurden die Patienten im Rahmen des Crossover-Designs in einen 24wöchigen Therapiearm mit bedarfsweiser oder regelmäßiger β_2 -Agonisten-Inhalation randomisiert. Nach Ablauf dieser Phase kreuzten die Teilnehmer in das jeweils andere Therapieschema. Als inhalativer kurzwirksamer Bronchodilatator wurde entweder Fenoterol oder Salbutamol verwandt. Alle anderen anti-asthmatisch wirkenden Medikamente (z.B. Chromoglykat als Dosieraerosol, Theophyllin-Kapseln und -Tabletten) sollten in möglichst unveränderter Dosis weiter eingenommen werden.

Die Studie wurde der Ethik-Kommission der Heinrich-Heine-Universität vorgelegt und von dieser genehmigt. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde nach vorheriger ausführlicher Aufklärung von jedem Patienten eingeholt.

3.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Die Partizipation am ABUS-Programm der Klinik für Stoffwechselkrankheiten und Ernährung war Voraussetzung für die Studienteilnahme. Damit konnte einerseits bei den Teilnehmern von einem hohen Motivationsgrad ausgegangen werden, da es nicht zuletzt im Interesse jedes Einzelnen lag, seine persönliche Therapieform zu überprüfen. Andererseits konnte ein solides Grundwissen über die Erkrankung vorausgesetzt werden, welches sich unter anderem in der sicheren Selbstbeobachtung und gegebenenfalls eigenständigen Therapieadaptation widerspiegelte. So bestand von Anfang an ein selbstbewusstes und ausgezeichnet instruiertes Patientenkollektiv, das nicht nur im Hinblick auf die Studiendurchführung selbst, sondern auch hinsichtlich der Compliance für unterschiedliche Therapieformen generell als zuverlässig anzusehen war.

Ein weiteres Teilnahme Kriterium bestand in der bisher regelmäßigen inhalativen Therapie mit einem β_2 -Agonisten und einem inhalativen Kortikoid. Bei der zu Beginn der Studie im Rahmen der Basisuntersuchung durchgeführten Lungenfunktionsmessung durfte eine Einsekundenkapazität (FEV₁-Wert) von mindesten 60% nicht unterschritten werden (nach einer mindestens achtstündigen Karenz für den jeweils benutzten inhalativen β_2 -Agonisten und einem 24-stündigen Absetzen oraler β_2 -Agonisten sowie von Theophyllin-Präparaten).

3.2 Zeitlicher Ablauf der Studie

Die Studie erstreckte sich über einen Zeitraum von 48 Wochen (Abb. 1).

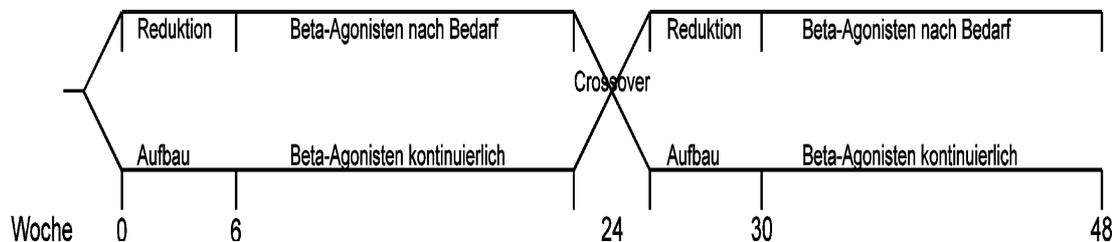


Abbildung 1. Zeitlicher Ablauf der Studie

In diesem Zeitraum wurden alle Studienteilnehmer fünf Untersuchungen (U) in der Klinik unterzogen, die im Folgenden mit U1 bis U5 (siehe Tab. 1 weiter unten) bezeichnet werden: U1 zu Beginn der Studie (Woche 0), U2 nach sechs Wochen, U3 nach 24 Wochen, U4 nach 30 Wochen und U5 am Ende der Studie nach 48 Wochen.

Im Rahmen der einzelnen Untersuchungstermine erfolgten die in Tab. 1 aufgeführten Untersuchungen und Testverfahren. Sie werden an dieser Stelle der Vollständigkeit halber aufgeführt. Die ermittelten Daten dieser Untersuchungen und Tests werden in der vorliegenden Arbeit nicht weiter evaluiert.

Während der gesamten Zeitspanne wurde jeder der Patienten regelmäßig telefonisch kontaktiert, um so den Kontakt zwischen den einzelnen Untersuchungsterminen aufrecht zu erhalten und eventuell entstandene Fragen oder Probleme zu beantworten bzw. zu lösen.

Tabelle 1. Untersuchungen und Testverfahren während der Untersuchungstermine U1 bis U5

Untersuchungen	U1	U2	U3	U4	U5
Lungenfunktionsmessung	X	X	X	X	X
Bronchoprovokation	X	X	X	X	X
Anamnesebogen	X	X	X	X	X
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X
Testverfahren					
Wissenstest	X		X		X
Lebensqualität-Kurzfragebogen	X	X	X	X	X
Lebensqualität-Langfragebogen	X		X		X
Patienten-Selbsteinschätzung			X		X
Medikamentenwissen	X		X		X
Laboruntersuchungen	X	X	X	X	X

Untersuchung U1

(Eingangsuntersuchung mit Ermittlung der basalen bronchialen Reaktivität)

Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch unterzogen sich alle Patienten einer Basisuntersuchung, die Anamnese, körperliche Untersuchung, Spirometrie und eine Bronchoprovokation beinhaltet. Weiterhin wurden klinische Laborparameter bestimmt, sowie ein Blutbild und eine Immunelektrophorese (hier insbesondere Immunglobulin E als Anhalt einer allergischen Diathese) angefertigt. Die durch das ABUS gewonnenen Kenntnisse wurden mit einem Wissenstest überprüft. Mit zwei verschiedenen, validierten Lebensqualitäts-Fragebögen wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität jedes Einzelnen ermittelt.

Nach Vorliegen aller Befunde wurde mittels computergesteuerter Zufallsermittlung entschieden, mit welcher Therapieform (bedarfsweise oder regelmäßig-prophylaktisch) die Patienten bis zum Crossover nach 24 Wochen behandelt werden sollten. Die Patienten, die regelmäßig ein β_2 -Mimetikum einnehmen sollten, steigerten die Anzahl der tägliche einzunehmenden Hübe – falls notwendig - nach dem folgendem Aufbauschema (siehe Tab. 2) auf maximal 4x2 Hübe pro die:

Tabelle 2. Aufbauschema mit der Anzahl der regelmäßig einzunehmenden Hübe des Dosieraerosols

	Morgens	Mittags	Abends	Spät
1. Woche	1	0	0	0
2. Woche	1	0	0	1
3. Woche	1	0	1	1
4. Woche	1	1	1	1
5. Woche	2	1	1	1
6. Woche	2	1	1	2
7. Woche	2	2	2	2

Die Patienten der „bedarfsweise“ behandelten Gruppe bauten je nach Randomisierung am Anfang der Studie oder nach dem Crossover die Anzahl ihrer Hübe wie folgt ab (siehe Tab. 3):

Tabelle 3. Reduzierschema mit der Anzahl der regelmäßig einzunehmenden Hübe des Dosieraerosols

	Morgens	Mittags	Abends	Spät
1. Woche	2	1	1	2
2. Woche	2	1	1	1
3. Woche	1	1	1	1
4. Woche	1	0	1	1
5. Woche	1	0	0	1
6. Woche	1	0	0	0
7. Woche	0	0	0	0

Anzumerken ist, dass Patienten, die eine bedarfsweise Therapie durchführten, durchaus einen so hohen Bedarf haben konnten, dass dieser einer regelmäßigen Einnahme nahe kam.

Untersuchung U2

Nach Ablauf von sechs Wochen erfolgte eine erneute Untersuchung. Außer dem Wissenstest wurden alle in U1 durchgeführten Teiluntersuchungen wiederholt. Über den anschließenden Zeitraum von 18 Wochen behielten die Patienten ihre randomisiert zugewiesene Therapieform bei.

Untersuchung U3

Vierundzwanzig Wochen nach der Randomisierung bzw. 18 Wochen nach konsequenter Beibehaltung und Stabilisierung der zugewiesenen Therapieform erfolgte eine erneute Durchführung der Bronchoprovokation. Nach Abschluss aller Teiluntersuchungen erfolgte dann konsekutiv das Crossover, dem sich eine sechswöchige Auf- bzw. Abbauphase des inhalierten β_2 -Mimetikum anschloss.

Untersuchung U4

Weitere sechs Wochen nach dem Crossover wurden die in U2 durchgeführten Untersuchungen wiederholt.

Untersuchung U5

Vierundzwanzig Wochen nach dem Crossover bzw. 18 Wochen nach Beibehaltung der neuen Therapieform wurde eine erneute Bronchoprovokation durchgeführt. U3 und U5 bildeten aufgrund des vorherigen langen Behandlungsintervalls die primären Vergleichstermine.

3.3 Durchführung der Bronchoprovokation

Bei der Auswahl der Methode zur Durchführung der Bronchoprovokation standen folgende Kriterien im Vordergrund:

- Das Verfahren sollte eine ambulante Durchführung zulassen.
- Die Substanz, mit der bronchoprovoziert wurde, sollte von der Pharmakodynamik her eine kurze Halbwertszeit aufweisen und relativ schnell inaktiviert werden.
- Die Wirkung der Substanz sollte möglichst auf den Ort der Freisetzung begrenzt sein, um so eventuelle systemische Nebenwirkungen zu reduzieren.
- Weiterhin mussten alle Maßnahmen für den Patienten tolerabel sein.

Für die Bronchoprovokation wurde Methacholin verwendet – ein Parasympathomimetikum aus der Stoffklasse der Cholinester, das diese Anforderungen erfüllt. Methacholin führt zu einer schnellen Repolarisation der postsynaptischen

Membran, vergleichbar mit der Wirkung des Acetylcholins. Im Unterschied zum Acetylcholin, dessen Wirkung nach i.v.-Gabe nur wenige Sekunden anhält, wirkt Methacholin kumulativ, da es durch die unspezifische Cholinesterase nicht und durch die Acetylcholinesterase nur langsam hydrolysiert wird. Dies bedeutet, dass im Verlaufe einer Bronchoprovokation mit Methacholin die einzelnen Dosierungen (μg) kumulativ eingesetzt (Dosimetrie) und nicht lediglich Konzentrationsschritte (mg/dl) verwandt werden können.

Die Gewährleistung einer optimalen Durchführung im Sinne der Reproduzierbarkeit durch unterschiedliche Mitglieder des Studienteams wurde durch ein standardisiertes Protokoll und den vorher sowie regelmäßig trainierten Ablauf der Untersuchung gewährleistet.

Nach einer mindestens achtstündigen Karenz für den jeweils benutzten inhalativen β_2 -Agonisten und einem 24-stündigen Absetzen oraler β_2 -Agonisten sowie von Theophyllin-Präparaten, erfolgte die Bronchoprovokation an einem speziell eingerichteten Messplatz.

Das eingesetzte Asthma-Provokations-System APS[®] ermöglichte dabei eine dosimetrische Durchführung der Hyperreagibilitätstestung mittels eines Inhalations-Aerosol-Dosimeters.

Über zwei getrennt voneinander arbeitende Richtungsventile wurde der Inspirationsluft das Aerosol beigemischt und die Expirationsluft über einen Bakterienfilter abgeleitet, um eine Kontamination der Umgebungsluft mit Methacholin zu vermeiden. Die Vernebelung wurde dabei über einen Drucksensor

vom Patienten selbst getriggert. Nur bei einem durch das Einatmen erzeugten Unterdruck wurde eine Vernebelung ausgelöst. Eine Vernebelung dauerte 0,6 Sekunden und setzte eine Menge zwischen 4,7 und 5,8 μl (Werte der Verneblereichung bei U3 und U5) frei.

Für das Eichverfahren stand eine Präzisionswaage (Analysenwaage AE166 Delta Range der Firma Mettler Toledo, Gießen) zur Verfügung. Dabei wurde ein Verneblerbecher mit 5 ml Aqua destillata gefüllt und komplett mit dazugehörigem Deckel gewogen. Anschließend wurde bei einem konstanten Vernebelungsdruck von 1,6 bar eine bestimmte Anzahl von Vernebelungen durchgeführt. Durch anschließendes Wiegen wurde die exakte zu vernebelnde Menge bestimmt. Dieses Vernebelungsmanöver wurde nach jeder Vernebelung durchgeführt. Das so entstandene Wiegeprotokoll diente zur späteren Berechnung der PD_{20} (akkumulierte Methacholin-Provokationsdosis, die zu einem Abfall der FEV_1 um 20% führt – vgl. 3.4 Berechnung der Methacholin-Provokationsdosen).

Um Druckschwankungen über den Nasopharynx zu reduzieren, wurden den Probanden während der Vernebelungsphasen Nasenklammern aufgesetzt. Es wurden immer Doppelmessungen der FEV_1 durchgeführt, die der Überprüfung der Messgenauigkeit und der Patienten-Compliance dienten. Nach einer durchgeführten Startmessung zeigte sich, ob die Patienten an der Bronchoprovokation teilnehmen konnten. Aktuelle Lungenfunktionswerte mit einem FEV_1 -Prozentwert von weniger als 60 % schlossen eine Bronchoprovokation aus.

Auf die Startmessung der U1 folgte wie bei allen weiteren Untersuchungsterminen eine Eingangsmessung der bronchialen Reaktivität, ohne dass hier den Patienten ein β_2 -Agonist verabreicht wurde. Diese Gabe entfiel bei der

U1, da zuerst die Basis-Hyperreagibilität und nicht die bronchoprotektive β_2 -agonistische Wirkung ermittelt werden sollte. Erst nach Ablauf der 6-wöchigen Auf- bzw. Abbauphase und des sich anschließenden 12-wöchigen Behandlungsintervalls konnte eine konkrete Aussage hinsichtlich der bronchialen Hyperreaktivität getroffen werden. An allen folgenden Untersuchungsterminen (U2 bis U5) inhalierte der Patient zuvor zwei Hübe (zwei Mal 100 μg) des β_2 -Agonisten Salbutamol, an die sich eine 10-minütige Wartezeit anschloss.

Die Basismessung dokumentierte bei der U2 somit zum Ersten, inwieweit eine zusätzliche Dilatation der Atemwege möglich war (Bronchospasmolyse) und zum Zweiten, wie gut der durch Salbutamol vermittelte bronchoprotektive Effekt gegenüber der nachfolgenden Provokation auf dem Boden einer regelmäßigen oder bedarfsweisen β_2 -Agonistentherapie aufgebaut werden konnte.

Für die nach der Basismessung durchgeführte erste „Provokation“ wurde eine sterile physiologische (0,9%ige) Kochsalzlösung verwendet. Patienten mit extrem labilen Atemwegen, die alleine auf den Reiz „Feuchtigkeit“ reagiert hätten, konnten so erkannt und vor der eigentlichen Provokation geschützt, d.h. ausgeschlossen werden. Der bei diesen Messungen gewonnene FEV₁-Wert diente als Ausgangswert zur Berechnung des PD₂₀-Wertes (aktuell gemessener Wert minus 20 Prozent). Es wurde dabei aus Sicherheitsgründen jeweils der niedrigere Wert der Doppelmessung zur Berechnung herangezogen. Bei allen anderen Messungen wurde jeweils der höhere FEV₁-Wert zur späteren Analyse ausgewertet.

Die durch dieses Verfahren gewonnene 20%-Grenze, stellte das Provokationsmaximum dar, welches nach Möglichkeit nicht wesentlich unterschritten werden sollte.

Nach der NaCl-Vernebelung und der Berechnung des 20%igen FEV₁-Reduktionswertes, erhielt jeder Patient über das druckgetriggerte Vernebelungsgerät in fünf aufeinander folgenden Inspirationen eine Dosis von jeweils 0,1 mg/ml Methacholin. Dreißig und 90 Sekunden nach Abschluss der Provokation wurde eine erneute Spirometrie durchgeführt.

In 3-minütigen Abständen folgten erneut fünf Inhalationen mit jeweils der doppelten Konzentration an Methacholin bis zu einer Maximalkonzentration von 60 mg/ml. Die jeweiligen Applikationen beinhalteten dabei eine Konzentration von 0,1, 0,2, 0,6, 2, 6, 20 und 60 mg/ml Methacholin.

Die Provokation wurde abgebrochen, sobald der FEV₁-Wert den graphisch dargestellten und rechnerisch ermittelten 20%-FEV₁-Reduktionswert unterschritt. Es folgte dann die sofortige Gabe eines β_2 -Agonisten (Bronchospasmolyse) und eine abschließende spirometrische Messung. Beendet wurde die Untersuchung erst, nachdem der Patient die 20%-Grenze wieder deutlich überschritten hatte und sich subjektiv wohl fühlte.

3.4 Berechnung der Methacholin-Provokationsdosen

Methacholin (Methacholin-Chlorid = beta-methyl Homolog des Acetylcholins; 1-Propanaminium, 2-(acetyloxy),-NNN-trimethyl-chlorid = $C_8H_{18}ClNO_2$ mit einem Molekulargewicht von 195,69) ist ein (cholinerg) parasymphomimetischer Bronchokonstriktor, der über eine Vagusstimulierung wirkt.

Bei Bronchoprovokationen ohne Dosimeter erfolgen herkömmlicherweise die Einzelapplikationen in Konzentrationsschritten von x mg/ml. Zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie wurde die Verneblerleistung bei 0,6 s Verneblung geeicht und erbrachte einen Verneblerausstoß pro Aktivierung von 4,7 μ l bis 5,8 μ l.

Beispielsweise erfolgte eine fünfmalige Verabreichung (fünf Aktivierungen) einer Methacholin-Konzentration von 0,1 mg/ml. Vor der Verneblung wog der Verneblerkopf 26,4177 g und nach der erfolgten Provokation 26,3720 g, was einer Differenz von 0,0457 g entspricht. Pro Konzentrationsstufe (jede Konzentrationsstufe hatte einen eigenen, zu wiegenden Verneblerkopf) wurde somit die abgegebene Verneblerleistung pro Inhalation berechnet.

Die Verneblerleistung wurde mit der entsprechenden Konzentrationsstufe multipliziert, um die jeweilige (kumulative) Provokationsdosis zu berechnen. Bei einem Vernebler-Output von z.B. 5 μ l werden bei einer Konzentration von 0,1 mg/ml der 200ste Teil der Gesamtlösung vernebelt, d.h. 1/200stel von 0,1mg = 0,0005 mg = 0,5 μ g. Bei fünf Aktivierungen ergibt dies 0,5 μ g * 5 = 2,5 μ g. Damit lassen sich die folgenden kumulativen Dosen (siehe Tab. 4) berechnen:

Tabelle 4. Kumulative Dosis in μg in Bezug auf die verabreichte Methacholin-Konzentrationsapplikation (auf 5μ Vernebler-Output berechnet)

mg/ml	mg	μg bei 5 Aktivierungen	Kumulative Dosis in μg
0,1	0,0005	$0,5 * 5 = 2,5$	2,5
0,2	0,001	$1 * 5 = 5$	7,5
0,6	0,003	$3 * 5 = 15$	22,5
2,0	0,01	$10 * 5 = 50$	72,5
6,0	0,03	$30 * 5 = 150$	222,5
20,0	0,1	$100 * 5 = 500$	722,5
60,0	0,3	$300 * 5 = 1500$	2222,5

Im Anschluss an die Ermittlung der kumulativen Dosis des jeweiligen Provokations-Schrittes und dem damit assoziierten FEV_1 -Abfall wurde ein xy-Diagramm mit dem FEV_1 -Verlauf auf der y-Achse und den Provokationsdosen auf der x-Achse erstellt und die FEV_1 20% mittels linearer Interpolation berechnet.

Weiterhin erfolgte eine Berechnung derjenigen Methacholin-Konzentration, die zu einem FEV_1 -Abfall um 20% führte. Die Formel für die lineare Interpolation der PC_{20} von einer "linear dose reponse curve" ergab sich wie folgt:

C_1 = Konzentration, die einen 20%igen Abfall der FEV_1 bedeutet

C_2 = Konzentration, die einen Abfall der FEV_1 um mehr als 20% bewirkt

R_1 = FEV_1 , die durch C_1 produziert wird

R_2 = FEV_1 , die durch C_2 produziert wird

$$PC_{20} = \frac{(20 - R1)(C2 - C1)}{(R2 - R1)} + C1$$

Für die lineare Interpolation der PC_{20} mittels einer "log dose reponse curve" kam die folgende Formel zum Einsatz:

$$PC_{20} = \text{Anti log} \left[\frac{(20 - R1)(\log C2 - \log C1)}{(R2 - R1)} + \log C1 \right]$$

Beispielsweise hätte sich ein niedrigster FEV_1 -Wert bei Doppelmessung nach NaCl-Provokation von 4,0 Litern ergeben. Dies führt rechnerisch zu einer FEV_1 minus 20% von 3,20 Litern. Eine Methacholin-Bronchoprovokation mit einer Konzentration ($C1$) von 0,2 mg/ml bewirke eine FEV_1 von 3,4 L ($R1$) und die nächste Provokationsstufe von 0,6 mg/ml ($C2$) eine FEV_1 von 3,0 L ($R2$). Dann ergibt sich eine linear berechnete PC_{20} von 0,40 mg/ml und eine logarithmisch ermittelte PC_{20} von 0,35 mg/ml.

3.5 Durchführung der Lungenfunktionsmessung

Die Lungenfunktionsmessung wurde mit einem offenen System mit Atemrohr (APS[®] der Firma Jäger, Würzburg) durchgeführt. Über einen Handstutzen, an dem ein Mundstück mit einem nachgeschalteten Flussdetektor angebracht ist, kann der Patient frei und räumlich uneingeschränkt den Zeitpunkt der Messung bestimmen. Im Anschluss an einige ruhige In- und Expirationsmanöver wurden die Messungen durchgeführt. Folgende Parameter wurden dabei ermittelt (siehe Tab. 5):

Tabelle 5. Lungenfunktions-Parameter²⁹

Direkt gemessene Parameter		
FVC	l	Forcierte Vitalkapazität; Luftvolumen, das nach tiefster Einatmung vollständig und so schnell wie möglich (forciert) ausgeatmet werden kann
FEV ₁	l/s	Forciertes Expirationsvolumen in einer Sekunde
VC _{in}	l	Inspiratorische Vitalkapazität
MEF ₇₅	l/s	Maximaler expiratorischer Fluss bei 75 % der VC _{max} oder FVC
MEF ₅₀	l/s	Maximaler expiratorischer Fluss bei 50 % der VC _{max} oder FVC
MEF ₂₅	l/s	Maximaler expiratorischer Fluss bei 25 % der VC _{max} oder FVC
PEF	l/s	Maximaler expiratorischer Fluss („Peak-Flow“)
Berechnete Parameter		
FEV ₁ (% _{soll})	%	Über Körpergewicht, Körpergröße, Geschlecht und Alter errechneter Sollwert des forcierten Expirationsvolumens in einer Sekunde
FEV ₁ (%FVC)	%	FEV ₁ in Prozent der forcierten Vitalkapazität (FVC) = relative Sekundenkapazität
FVC (% _{soll})	%	Über Körpergröße, Gewicht, Alter und Geschlecht errechneter Sollwert der forcierten Vitalkapazität
VC _{max}	l	Maximale Vitalkapazität
VC _{ex}	l	Expiratorische Vitalkapazität

3.6 Anamnesebögen und körperliche Untersuchung

Während jedes Untersuchungstermins wurden sowohl eine genaue Anamnese (siehe Tab. 6) als auch eine körperliche Untersuchung durchgeführt (bezogen auf den Vormonat bzw. das Zeitintervall vor der entsprechenden Untersuchung). Der Anamnesebogen beinhaltete die folgenden Angaben:

Tabelle 6. Inhalt des Anamnesebogens

Erkrankungsschwere	Anzahl schwerer Asthma-Anfälle Bewusstlosigkeiten aufgrund von Atemnot Intensivstations-Aufenthalte Anzahl nächtlicher Atemnot Atemnot tagsüber
Angaben zu krankheitsbedingten Fehltagen	Krankenhaustage Krankenhausaufenthalte Arbeitsunfähigkeit (Anzahl)
Medikamente	Anzahl der antiasthmatischen Medikamente Dosisangaben der jeweiligen Medikamentengruppen Zusätzliche Medikamente
Allgemeines	Befinden Probleme Probleme mit dem Asthma-Tagebuch Bevorzugung (bedarfswise vs. regelmäßige Therapie) Anzahl der Atemwegsinfekte

Die körperliche Untersuchung beschränkte sich auf eine ausgiebige Auskultation, auf das Messen des Blutdrucks und des Pulses sowie auf den klinischen Gesamteindruck (Luftnot beim Sprechen, Belastungsdyspnoe, subjektive Befindlichkeit etc.).

3.7 Laboruntersuchungen und Blutgasanalyse

Folgende Laboruntersuchungen wurden im Rahmen jedes Untersuchungstermins durchgeführt: Klinische Chemie; Blutbild; Differenzial-Blutbild; Immunelektrophorese; Immunglobulin E; Theophyllin-Plasmaspiegel, falls möglich; Blutgasanalyse (pH, pO₂, pCO₂, HCO₃, BE (base excess), O₂-Sättigung).

Die Blutgasanalyse (BGA) wurde mit Hilfe des Blutgasanalysators ABL 300 (Radiometer, Kopenhagen) durchgeführt. Die Bestimmung von pH, pO₂, pCO₂, HCO₃, BE (base excess) und der O₂-Sättigung erfolgte dabei in Kapillarblutproben des hyperämisierten Ohrläppchens. Die Blutgasanalyse wurde vor Beginn der Spirometrie und der sich daran anschließenden Bronchoprovokation durchgeführt. Um ein aktuelles Zustandsbild zu erhalten und die Risiken von Komplikationen zu vermindern, wurde ein pO₂ von mehr als 60 mm Hg als Minimum zur Provokationsteilnahme vorausgesetzt.

3.8 Asthma-Tagebuch

Jeder Studienteilnehmer erhielt zu Beginn ein eigenes Asthma-Tagebuch in Form eines 16 Tage umfassenden Leporellos. In diesem dokumentierten die Patienten folgende Daten (vgl. Appendix):

- Peakflow-Werte (vor β_2 -Agonist-Dosieraerosoleinnahme)
- Dosieraerosol-Hübe (Gesamtzahl; nächtliche Einnahme; Notfall-Medikation)
- Mit β_2 -Agonisten behandelbare Atemnot (Atemnotattacken über Tag/Nacht)
- Befinden insgesamt (kategoriale Skala)
- Husten/Auswurf

- Infektzeichen
- Cortisoneinnahme (oral) in mg
- Körperliche Aktivität (eingeschränkt – nicht eingeschränkt; nominale Skala)
- Exazerbationen (Asthma-Exazerbationen, Infekt-Exazerbationen)
- Besonderes

3.9 Statistische Analyse und Fallzahlabstimmung

Demographische und Baseline-Charakteristika wurden deskriptiv analysiert. Täglich gemessene Variablen, wie die maximale Atemflussstärke (engl. *peak expiratory flow*, PEF, oder kurz Peakflow), Asthma-Symptome, Atemnots-Exazerbationen und Medikamentenverbrauch laut Patienten-Tagebücher, wurden über jeweils einen Monat gemittelt. Bronchiale Provokationsparameter (PD₂₀, PC₂₀), Lungenfunktionsparameter (FEV₁, FVC, PEF, MEF₂₅₋₇₅), die spirometrisch ermittelten Reaktionen auf einen inhalativen Bronchodilatator und Indices der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden bei den Untersuchungen U1 bis U5 miteinander verglichen.

Zur Evaluation statistischer Signifikanzen wurden Methoden zur Analyse von Crossover-Untersuchungen angewandt, die Behandlungs- und Periodeneffekte überprüfen.³⁰ Kontinuierliche Variablen mit einer Normalverteilung wurden mittels einer Varianzanalyse (ANOVA) für Crossover-Studien analysiert. Falls notwendig, erfolgte für nicht normal verteilte Variablen eine logarithmische Transformation vor der Anwendung weiterer statistischer Verfahren.

Für ordinale und kontinuierliche, aber nicht-normal verteilte Variablen wurden nicht-parametrische, auf Wilcoxon basierende Tests verwendet. Binäre Variablen wurden mittels des Mainland-Gart-Tests analysiert. Für „Überlebensdaten“ wurde ein stratifiziertes Cox-Modell angewandt.³¹

Alle statistischen Testungen erfolgten zweiseitig. Ein p-Wert kleiner als 5 % wurde als signifikant definiert. Da es einen primären Ergebnisparameter gab (Anzahl der akuten Asthma-Episoden), wurde keine Adjustierung für multiple Testungen vorgenommen. Für die statistischen Kalkulationen wurden die SAS-Prozeduren GLM, NPAR1WAY, FREQ und PHREH benutzt.^{32,33}

Berechnung der statistischen Aussagekraft (Power) der Untersuchung

Die Anzahl akuter asthmatischer Episoden, die sich durch Inhalation eines β_2 -Agonisten behandeln ließen, wurde als primärer Ergebnisparameter benutzt. In dieser Patientenkohorte war aufgrund früherer Untersuchungen bekannt, dass Individuen mit einer regelmäßigen inhalativen β_2 -Agonisteinnahme im Mittel 0,8 asthmatische Episoden pro Tag mit einer einfachen Standardabweichung von 1,1 hatten.^{34,35} Falls eine bedarfsweise inhalative Einnahme von β_2 -Agonisten zu einer Reduktion von 50% der asthmatischen Episoden pro Tag führen würde, benötigt man $n = 82$ Patienten, um ein statistisch signifikantes Ergebnis mit einem α -Niveau von 0,05, einem β_2 -Fehler von 10% und einer statistischen Trennschärfe (*Power*) von 90% zu erhalten.

4. Ergebnisse

Das Patientenkollektiv aus 80 Teilnehmern [21 (= 26%) männlich; 59 (= 74%) weiblich], deren Alter zwischen 18 und 73 Jahren lag, wurde in anfänglich 45 regelmäßige und 35 bedarfsweise inhalierende Teilnehmer randomisiert. Sieben Patienten (8,8%) schieden im Verlauf der Studie aus. Den Wirkstoff Fenoterol inhalierten 32 Patienten, Salbutamol 41 Teilnehmer. Den Verlauf der Studie zeigt Abbildung 2:

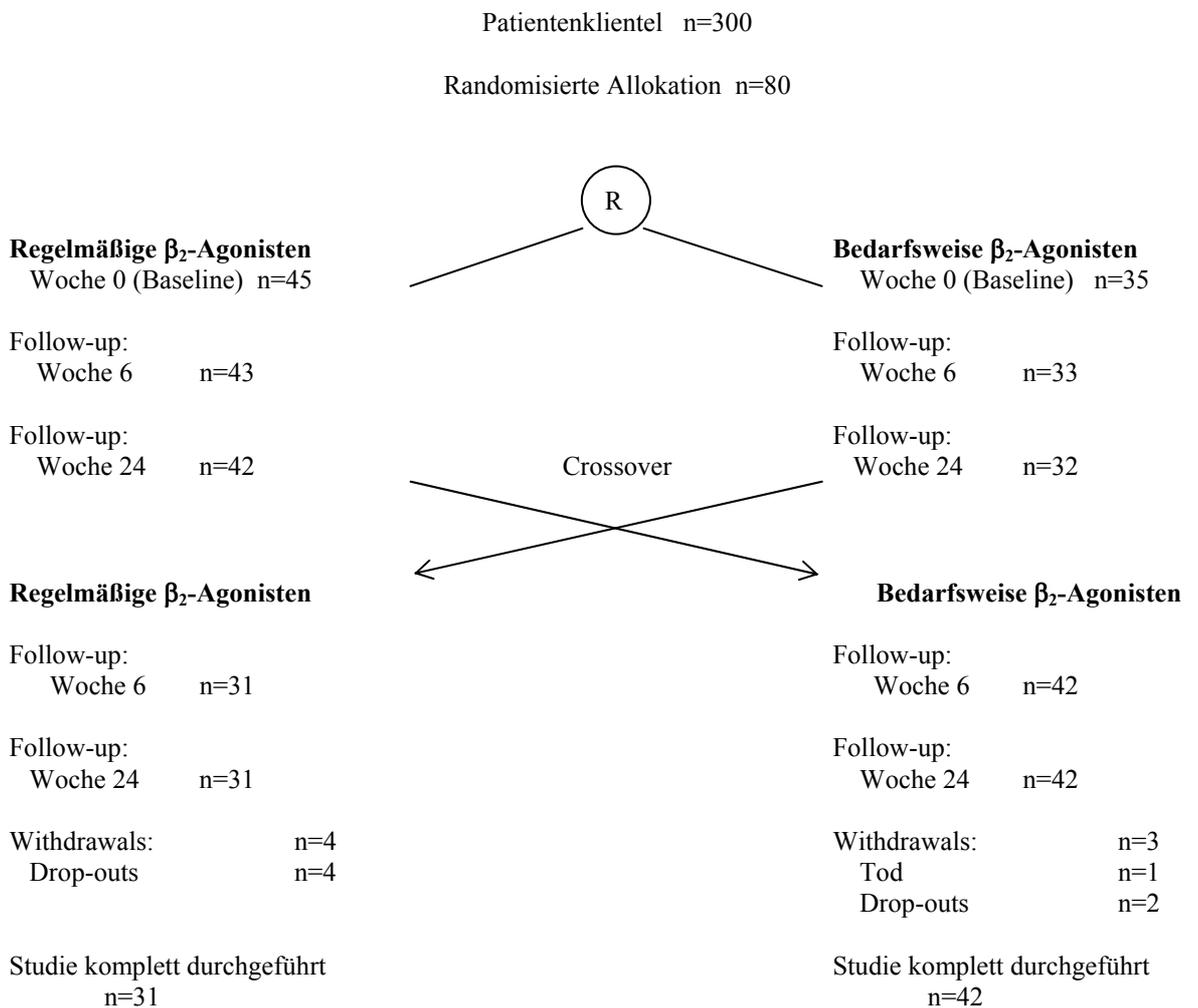


Abbildung 2. Flussdiagramm der Patientenein- und ausschüsse

In der jeweiligen kontinuierlichen Behandlungsphase inhalierten die mit Fenoterol therapierten Patienten im Mittel 1,42 mg/die (200 µg Applikation pro Hub) und die mit Salbutamol behandelten Teilnehmer im Mittel 0,78 mg (100 µg Applikation pro Hub).

Mehr als 80% der Patienten waren in der Lage, die β_2 -Agonisten-Dosierung um mindesten 50% zu reduzieren. Etwa der Hälfte der Patienten gelang eine 100%ige Reduktion. Die Zeit bis zum Erreichen dieser Reduktion betrug im Durchschnitt 42 (SD 25) Tage. Von den 13 in der jeweiligen Periode bedarfsmässig β_2 -Agonisten inhalierenden und kontinuierlich mit oralen Steroiden behandelten Patienten waren 10 in der Lage, den β_2 -Agonisten-Verbrauch um mehr als 50% zu senken.

Die Anzahl der täglichen Hübe in der Phase der regelmäßigen Anwendung sank von im Mittel 7,9 auf 3,3 in der Phase der bedarfsweisen Inhalation ($p = 0,0001$).

Die Fähigkeit, β_2 -Agonisten zu vermindern, wurde signifikant durch die Peakflow-Variabilität, die Anzahl der asthmatischen Episoden, nächtliches Asthma und die Einsekundenkapazität beeinflusst. Eine bessere Asthma-Kontrolle bewirkte dabei eine stärkere Reduktion der inhalativen β_2 -Agonisten. Zusätzliche antiasthmatische Medikamente beeinflussten weder die Möglichkeit β_2 -Agonisten zu reduzieren noch irgendeinen der Hauptergebnis-Parameter in einer statistisch signifikanten Art (Sekundäranalysen, daher keine Angabe von p-Werten).

Die Tabelle 7 vermittelt einen Überblick der Asthma-Kontrolle, gemessen an asthmatischen Atemnots-Episoden und schweren Exazerbationen:

Tabelle 7. Asthma-Kontrolle, gemessen an asthmatischen Episoden und schweren Exazerbationen, Symptomenhäufigkeit, β_2 -Agonisten-Gebrauch und verschiedenen Schweregradmarkern bei Patienten mit regelmäßiger versus bedarfsweise β_2 -Agonisten-Inhalation*

Ergebnisparameter	Regelmäßige β_2 -Agonisten der	Bedarfsweise β_2 -Agonisten	<i>p</i> -Wert für
			den Effekt der Behandlung†
Asthmaepisoden (Anzahl pro Tag)‡	0,58 ± 0,86	0,45 ± 0,64	0,38
Nächtliches Aufwachen (Anzahl pro Nacht)	0,15 ± 0,25	0,09 ± 0,22	0,098
Asthma-Exazerbationen (Anzahl pro Tag)§	0,16 ± 0,21	0,14 ± 0,21	1,0
Systemische Steroide (Anzahl Prednison-Einsätze pro Patient)	1,1 ± 2,7	0,8 ± 1,2	0,75
Symptomenscore	1,4	1,4	0,52
β_2 -Agonisten, tagsüber (Anzahl Hübe pro Tag)	7,9 ± 2,6	3,3 ± 2,9	0,0001
β_2 -Agonisten, nachts (Anzahl Hübe pro Nacht)	0,34 ± 0,57	0,26 ± 0,47	0,80
Eingeschränkte Aktivitäten (% der tage)	21,8	21,1	0,98
Schul-/Arbeitsfehlzeiten (Anzahl)¶	16	9	0,29
Hospitalisierungen (Anzahl)¶	2	2	0,77
Notaufnahme-Behandlungen (Anzahl)¶	12	5	0,08

* Mittelwerte ± SD der zwei 24-Wochen Crossover-Perioden.

† *p*-Werte wurden für den Behandlungseffekt nach Methoden für Crossover-Studien berechnet.

‡ Asthmatische Episoden = Durch Betamimetika behandelbare Asthma-Attacken.

§ Asthma-Exazerbationen = Auftreten von zwei oder mehr der folgenden Kriterien:

(1) Auftreten/Verschlimmerung des nächtlichen Hustens (2) Abfall des morgendlichen *Peakflows* < 70% des Richtwertes (3) Vermehrter Bedarf zusätzlicher Bronchodilatoren auf > 6 Hübe/Tag mehr als normal (4) Auftreten/Verschlimmerung des Hustens und der Sputum-Produktion (5) Erhöhte Dyspnoe mit eingeschränkter Aktivität (6) Notwendigkeit/Erhöhung der oralen Corticosteroid-Einnahme.

|| Asthma-Symptome wurden von dem Patienten jeden Tag notiert, die Skala reichte von 0 für keine Symptome bis to 3 für schwere Symptome.

¶ Asthma-induziert.

Die asthmatischen Episoden und Exazerbationen unterschieden sich nicht signifikant. Während der 24-Wochen-Periode verliefen 62% im Vergleich zu 66% der Tage symptomfrei in der regelmäßig respektive der bedarfsweise inhalierenden Gruppe. Eine kontinuierliche β_2 -Agonisten-Inhalation war mit 16% und eine bedarfsweise mit 14% nächtlicher Symptomatik assoziiert.

Eine post-hoc Analyse zeigte, dass es im Median 20 Tage bzw. 25 Tage bis zur ersten Asthma-Exazerbation unter regelmäßiger respektive bedarfsweiser Therapie dauerte ($p = 0,057$). Regelmäßig inhalierende Patienten benötigten im Mittel 52 Prednison-Tage für diese Exazerbationen im Vergleich zu 44 Tagen während einer symptomorientierten Therapie ($p = 0,001$).

Um den dynamischen Verlauf der Lungenfunktionsdaten zu beschreiben, wurden nach sechs Wochen in der jeweiligen Periode die Veränderungen vom Anfang zum Ende der Therapie untersucht, also U2 oder U4 – und nach 24 Wochen in der jeweiligen Periode U3 oder U5.

Eine deutliche Zunahme der FEV₁-Werte veranschaulichen die Abbildungen 3 und 4. So lagen die FEV₁-%-Werte in der bedarfsweise therapierten Gruppe im Mittel bei 85,2% versus 81,2% in der regelmäßigen mit β_2 -Agonisten therapierten Gruppe (FEV₁ = 2,52 L versus 2,42 L, $p = 0,0076$).

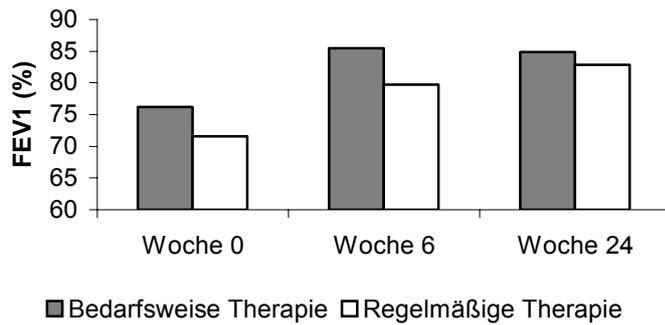


Abbildung 3. FEV₁ (in %) – Vergleich der beiden Therapieschemata über die Zeit

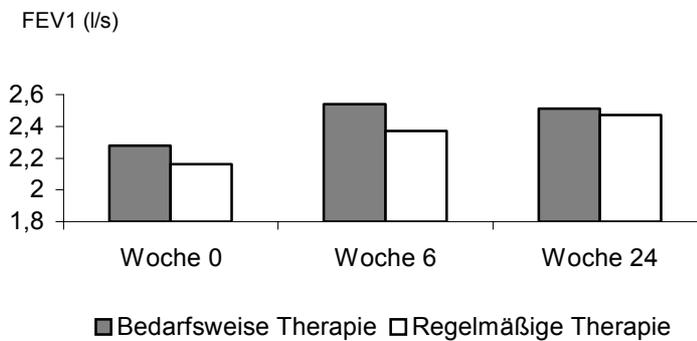


Abbildung 4. FEV₁ (in L/s) – Vergleich der beiden Therapieschemata über die Zeit

Die Werte verdeutlichen die Stärke des protektiven Schutzes des β_2 -Mimetikums.

Ein nicht signifikante Differenz ergab sich für die nach der Bronchospasmodolyse ermittelten FEV₁-Werte (Abb. 5 und 6). Die FEV₁-Werte lagen bei der bedarfsweise therapierten Gruppe im Mittel bei 96 % versus 92 % bei der regelmäßig therapierten Gruppe (FEV₁ = 2,85 L/s versus 2,75 L/s, p = 0,27).

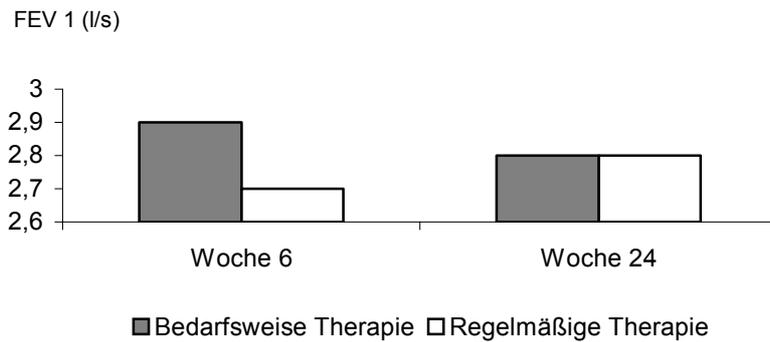


Abbildung 5. FEV₁ (in L/s) nach Bronchospasmolyse – Vergleich der beiden Therapieschemata über die Zeit

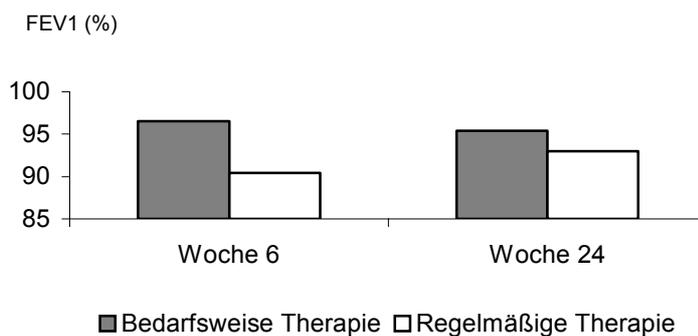


Abbildung 6. FEV₁ (in %) nach Bronchospasmolyse – Vergleich der beiden Therapieschemata über die Zeit

Bezüglich der von den Patienten selbst gemessenen Peakflow-Werten zeigte die bedarfsweise Therapie nur einen geringen Vorteil gegenüber der regelmäßigen β_2 -Agonisteneinnahme (siehe Abb. 7 und 8).

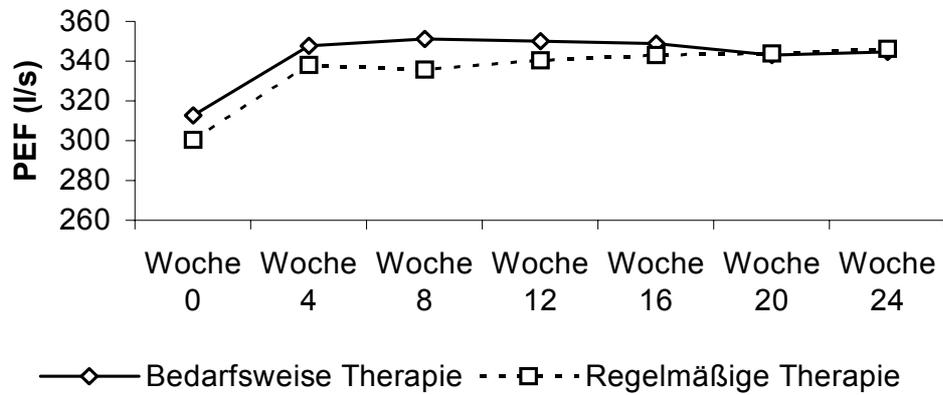


Abbildung 7. Am Morgen gemessene PEF-Werte (in L/s) – Vergleich der beiden Therapieschemata über die Zeit

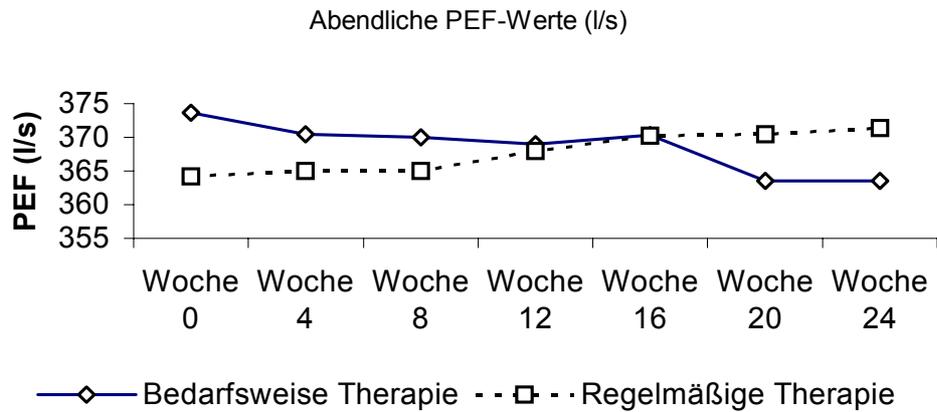


Abbildung 8. Am Abend gemessene PEF-Werte (in L/s) – Vergleich der beiden Therapieschemata über die Zeit

Der mittlere morgendliche Peakflow war während einer bedarfsweisen Benutzung inhalativer β_2 -Agonisten tendenziell höher als unter einer regelmäßigen

Therapie (349 vs 341 L/min; $p = 0,052$). Der abendlich gemessene Peakflow unterschied sich mit 369 L/min nicht.

Die Peakflow-Variabilität im Verlaufe der 24-Wochen-Perioden ist in der Abbildung 9 ersichtlich:

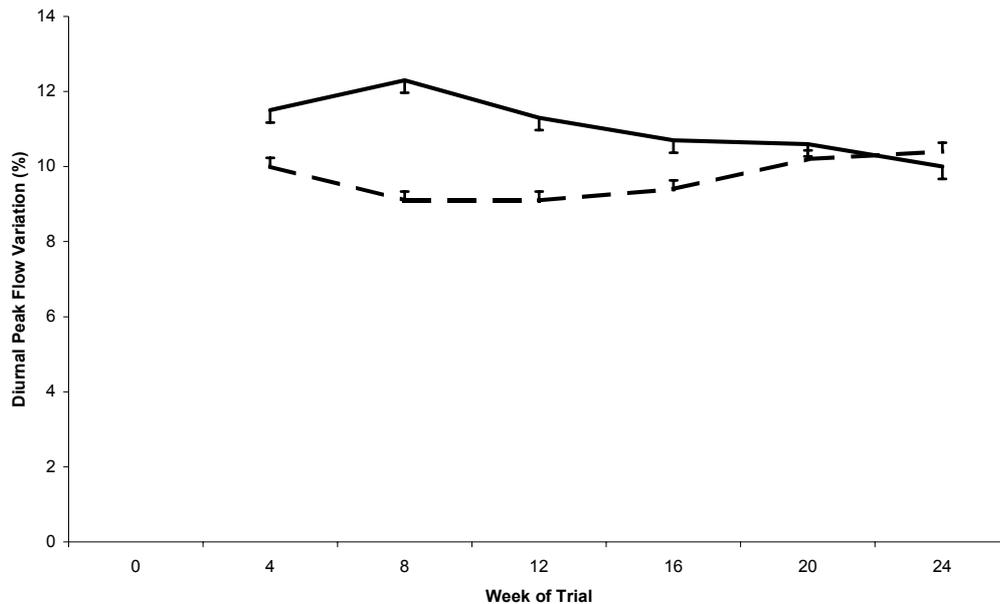


Abbildung 9. Mittlere Peakflow-Variabilität im Verlaufe einer bedarfsweisen versus regelmäßigen β_2 -Agonisten-Inhalation

- Durchschnittswerte von 4-Wochen-Perioden; die Striche entsprechen den Mittelwerten \pm SE.
- Die Peakflow-Variabilität wurde wie folgt berechnet:
([Abendlicher Peakflow – morgendlicher Peakflow] / abendlicher Peakflow) * 100%.
- Die durchgezogene Linie entspricht der regelmäßigen und die unterbrochene Linie der bedarfsweisen β_2 -Agonisten-Inhalation.

Die mittlere Peakflow-Schwankung im Tagesverlauf war während der regelmäßigen Inhalationsphase mit 11.3% im Vergleich zu 9.8% der bedarfsweisen Therapiephase signifikant höher ($p = 0,003$).

Unter regelmäßiger β_2 -Agonisten-Inhalation war die bronchiale Hyperreaktivität ausgeprägter als unter einer bedarfsweisen Therapie.

Die Abbildung 10 zeigt die kumulative Methacholin-Dosis, mit der die Patienten an den Untersuchungsterminen U2 bis U5 – nach einer Inhalation von zwei Hüben (insgesamt 200 μg) Salbutamol – bronchoproviziert wurden.

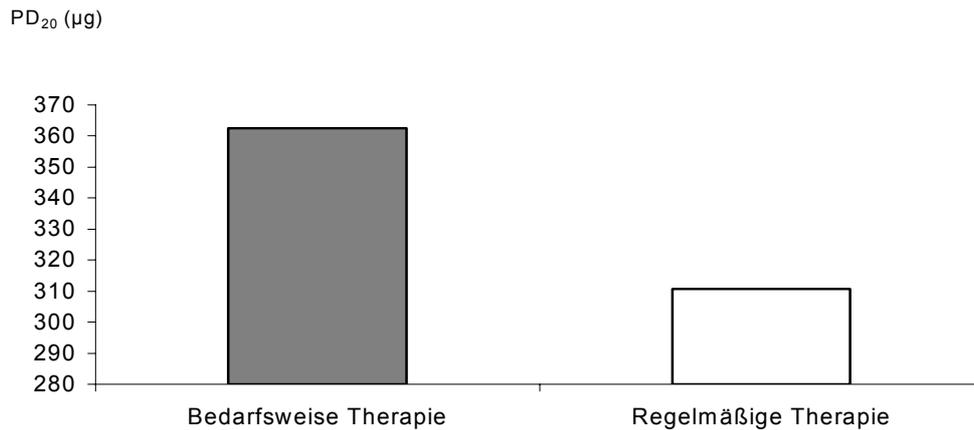


Abbildung 10. Kumulative Methacholin-Dosis (in μg)

Die Höhe der maximal verabreichbaren Konzentration PC₂₀ ist in Abbildung 11 dargestellt. Höhere Werte bedeuten damit eine geringere Hyperreaktivität der Atemwege.

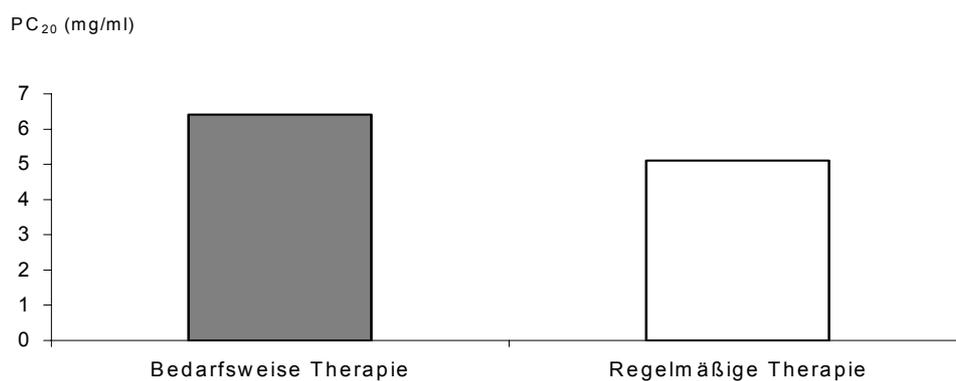


Abbildung 11. Maximal verabreichbare Methacholin-Konzentration (in mg/ml)

In der Tabelle 8 werden noch einmal die wesentlichen Ergebnisse der spirometrischen Messungen und der Überprüfung der bronchialen Reagibilität berichtet:

Tabelle 8. Spirometrische Indices und bronchiale Hyperreagibilität bei Patienten mit regelmäßiger versus bedarfsweise β_2 -Agonisten-Inhalation*

Ergebnisparameter	Regelmäßige β_2 -Agonisten der	Bedarfsweise β_2 -Agonisten	p-Wert für den Effekt Behandlung†
FEV ₁ (L)	2,42 ± 0,82	2,53 ± 0,78	0,008
FVC (L)	3,54 ± 1,00	3,66 ± 0,93	0,003
PEF (L/sec)	6,4 ± 2,5	6,6 ± 2,4	0,14
FEF _{25-75%} (L/sec)	1,74 ± 0,99	1,85 ± 1,00	0,02
FEV ₁ Veränderung nach Salbutamol-Inhalation (% im Vergleich zur Basismessung)‡	15,0 ± 14,7	13,7 ± 10,5	0,27
Geometrischer <i>mean</i> (log SD) PD ₂₀ (µg)§	358,5 ± 2,5	306,2 ± 2,6	0,02

* Prä-bronchodilatatorische Mittelwerte ± SD der fünf ambulanten Termine

FEV₁ = *forced expiratory volume in one second*; FVC = *forced vital capacity*; PEF = *peak expiratory flow rate*; FEF_{25-75%} = *forced expiratory flow*, mittlere exspiratorische Phase; PD₂₀ = Methacholindosis, die einen 20%igen Abfall der FEV₁ bewirkt.

† p-Werte wurden für den Behandlungseffekt nach Methoden für Crossover-Studien berechnet.

‡ 10 Minuten nach zwei Inhalationen (200 µg) Salbutamol.

§ Kumulative Methacholindosis der fünf ambulanten Termine, die einen ≥ 20%igen Abfall der FEV₁ nach Inhalation von 200 µg Salbutamol bewirkt.

Das bedarfsweise Therapieschema führte zu signifikant höheren prozentualen FEV₁-Werten vor Beginn der Bronchoprovokation (85,2% versus 81,2%, p = 0,003). Die im Verlaufe der 24wöchigen Therapiephasen beobachtete FEV₁-Differenz zwischen den beiden Inhalationsformen zeigte einen Anstieg um 0,15 L (95% CI 0,04-0,27; p = 0,001) zugunsten der bedarfsweisen Behandlung.

Die bronchiale Hyperreagibilität verbesserte sich innerhalb der symptomorientierten Therapiephase. Die Provokationsdosis PD₂₀ zum Erzielen eines 20%igen Abfalls der FEV₁ betrug 358,5 µg bzw. 306,2 µg für die bedarfsweise

respektive regelmäßige β_2 -Agonisten-Inhalation. Eine höhere Dosis bedeutet hier eine verminderte bronchiale Empfindlichkeit, da mit höheren Methacholin-Dosen provoziert werden konnte.

Insgesamt waren von den 73 die Studie beendenden Patienten 81% in der Lage, ihren β_2 -Agonisten-Verbrauch um mehr als 50% zu senken. Eine 100%ige Reduktion erreichten 34/73 (47%) der Patienten, d.h. sie hatten Phasen ohne jegliche Einnahme inhalativer β_2 -Sympathomimetika. Am Ende der Studie präferierten 20% der Patienten die regelmäßige und 80% die symptomorientierte Therapieform.

5. Diskussion

Das primäre Ziel der medikamentösen Asthma-Therapie besteht nach einmütiger Darstellung aller Leitlinien-Empfehlungen in der Suppression der asthmatischen Entzündung und in der Verminderung der bronchialen Hyperreagibilität sowie der Atemwegsobstruktion. Die Medikamente für die Therapie obstruktiver Ventilationsstörungen werden in die beiden grundlegenden Gruppen der Bronchodilatoren und der antiinflammatorisch wirkenden Medikamente eingeteilt. Bronchodilatatorisch wirkende Medikamente (vor allem β_2 -Agonisten) werden auch als „Reliever“, entzündungshemmende Medikamente (vor allem topische Steroide) auch als „Controller“ bezeichnet.

Als Klasse sind die inhalativen kurzwirkenden β_2 -Agonisten bei der Notfall-Behandlung wegen ihres raschen Wirkungseintrittes und geringen Nebenwirkungsprofils am effektivsten. Beim akuten, schweren Asthma sind β_2 -Agonisten lebensrettend. Auch beim belastungsinduzierten Asthma bronchiale sind die β_2 -Agonisten unbestritten. Ein hoher β_2 -Agonisten-Verbrauch ist jedoch ein Marker für ein sich verschlechterndes Asthma. Die behandelnden Ärzte sollten aufmerksam bzw. benachrichtigt werden, wenn die Patienten mehr als ein Dosieraerosol pro Monat verbrauchen.³⁸⁻⁴⁰

In der Literatur wurden sechs vergleichbare randomisierte kontrollierte Studien publiziert:

Sears¹⁴ untersuchte 64 Patienten mit einem milden bis mittelgradig ausgeprägten Asthma bronchiale in einem einfach-blinden 2x24 Wochen Crossover-

Design, wobei die letzten 16 Wochen der jeweiligen Therapiephase analysiert wurden. Achtundsiebzig Prozent der Patienten nahmen kontinuierlich topische Steroide ein. In der regelmäßig, den β_2 -Agonisten Fenoterol (4x400 $\mu\text{g}/\text{die}$) inhalierenden Gruppe lag die tagsüber inhalierte Dosis bei 10 Hüben und in der bedarfsmäßig therapierten Gruppe bei 2,9 Hüben. Die bronchiale Hyperreaktivität war mit einer Provokationskonzentration (PC_{20}) unter einer Bedarfstherapie mit 1,53 mg/dl etwas geringer im Vergleich zu 1,03 mg/dl unter einer kontinuierlichen Behandlung ausgeprägt. Die Autoren schlußfolgerten, dass die regelmäßige Einnahme höherer Dosen inhalativer Betasympathomimetika bzw. eine längerfristige kontinuierliche Inhalation zu einer erhöhten Asthma-Morbidität führen könne.

Dieselbe Arbeitsgruppe²⁸ re-analysierte diese Studie einige Jahre später und publizierte neue Daten: Der morgendliche Peakflow war in der bedarfsmäßig therapierten Gruppe mit 402 L/min im Vergleich zu 392 L/min in der regelmäßig inhalierenden Gruppe statistisch signifikant erhöht. Der abends gemessene Peakflow war mit 432 L/min versus 446 L/min unter einer Bedarfstherapie signifikant niedriger, die diurnale Peakflow-Variation mit 9,8% versus 17,5% jedoch geringer ausgeprägt. Bezüglich der Asthma-Exazerbationen wurden keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Inhalations-Schemata verzeichnet (regelmäßige Inhalation 4,1 Exazerbationen/Monat, bedarfsmäßige Inhalation 3,1 Exazerbationen/Monat). Orale Steroide mussten in beiden Behandlungsphasen der Crossover-Studie etwa gleich häufig eingenommen werden. Erneut schlußfolgerten die Autoren, dass regelmäßig inhalierte β_2 -Agonisten in der Langzeit-Kontrolle beim Asthma schädlich seien.

Van Schayck³⁸ untersuchte eine gemischt asthmatisch-bronchitische Gruppe in einer einfach-blinden, randomisierten kontrollierten Studie, die sowohl ein paralleles Design (Salbutamol-Gabe) als auch eine Crossover-Komponente (Ipratropiumbromid-Gabe) enthielt. Insgesamt 51 primär an leichtem Asthma leidende Personen nahmen an der jeweils ein Jahr andauernden Crossover-Phase teil. Eine Ko-Medikation mit inhalierten Steroiden erfolgte nicht. Der β_2 -Agonist Salbutamol wurde in der kontinuierlich applizierten Phase in einer Dosis von 4x400 μg täglich inhaliert. Die asthmatischen Exazerbationen unterschieden sich in den beiden Crossover-Phasen nicht signifikant (regelmäßige Inhalation über ein Jahr durchschnittlich 0,85 Exazerbationen/Patient, bedarfsmäßige Inhalation über ein Jahr durchschnittlich 0,73 Exazerbationen/Patient). Die Autoren resümierten, dass eine kontinuierliche Bronchodilatation ohne anti-inflammatorische Zusatztherapie zu einem Abnehmen der ventilatorischen Funktion führen könne.

Chapman³⁶ publizierte eine doppel-blinde, randomisierte kontrollierte Studie in einem 2x2 Wochen Crossover-Design an 313 Patienten mit einem mittelgradig ausgeprägtem Asthma bronchiale. Die Patienten inhalierten topische Steroide und das antiallergisch wirkende Chromoglykat. Die regelmäßig applizierte β_2 -Agonist Salbutamol-Dosis bestand aus 4x200 $\mu\text{g}/\text{die}$. Bezüglich der morgens und abends gemessenen Peakflow-Werte zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Morgenmessung: regelmäßige Inhalation 335 L/min, bedarfsweise Inhalation 336 L/min; Abendmessung: regelmäßige Inhalation 377 L/min, bedarfsweise Inhalation 373 L/min). Signifikante Vorteile zeigte die regelmäßige β_2 -Agonistengabe allerdings bezüglich der Asthma-Exazerbationen (1,39 Exazerbationen/Patient versus 2,44 Exazerbationen/Patient in der Phase der

bedarfsweisen Inhalation). Auch das Auftreten nächtlicher Asthmaepisoden war nach regelmäßiger im Vergleich zu bedarfsweiser Inhalation geringer ausgeprägt (0,50 versus 0,65 Attacken/Nacht), als auch der damit assoziierte nächtliche Einsatz des β_2 -Agonisten zur Symptombefreiung/Bronchodilatation (0,45 versus 0,64 Hübe/Nacht). Auch die tagsüber inhalierten, zusätzlich bei Atemnot notwendigen β_2 -Agonisten-Dosen waren unter regelmäßiger im Vergleich zu nach Bedarf eingesetzter Therapie vermindert (1,1 versus 2,4 Hübe tagsüber). Die Patienten gaben zudem eine verbesserte Symptomenlage im Verlauf der kontinuierlichen Dosisphase an. Die Autoren fassten ihre Ergebnisse dergestalt zusammen, dass bei einem mittelgradig ausgeprägtem Asthma bronchiale regelmäßig inhaliertes Salbutamol zu keiner Verschlechterung hinsichtlich der Peakflow-Werte führe und weniger Asthma-Symptome produziere.

Apter⁴¹ führte eine randomisierte kontrollierte, doppel-blinde Crossover-Studie über 2x15 Wochen an 17 Patienten mit einem mittel- bis schwerergradigen Asthma bronchiale durch. Falle alle Betroffenen inhalierten gleichzeitig Steroide. Die regelmäßig applizierte Salbutamol-Dosis bestand aus 4x2 Hüben pro Tag. Die Einsekundenkapazität war zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (regelmäßige Therapiephase 2,6 L, bedarfsweise Therapiephase 2,4 L). Statistisch signifikante Vorteile für die regelmäßige Therapieform zeigten sich jedoch bezüglich der Peakflow-Werte (morgendliche Messung: 382 L/min versus 359 L/min nach bedarfsweiser β_2 -Agonisten- im Vergleich zu kontinuierlicher β_2 -Agonisten-Inhalation; abendliche Messung: 415 L/min versus 385 L/min). Die nächtlichen, zusätzlichen Betasympathomimetika-Inhalationen unterschieden sich nicht signifikant (0,21 versus 0,31 Hübe/Nacht bei regelmäßiger im Vergleich zu bedarfsweiser

Inhalation). Tagsüber mußten bei Inhalation nach Bedarf mehr Hübe zusätzlich eingenommen werden (3,3 versus 2,1 Hübe im Tagesverlauf), allerdings lag die durchschnittliche inhalierte Dosis insgesamt dennoch niedriger (296 µg versus 702 µg bei Inhalation nach Bedarf im Vergleich zu kontinuierlicher Applikation). Die bedarfsweise Therapiephase war zudem mit einem signifikant höheren Gebrauch an oralen Steroiden assoziiert. Die Zusammenfassung der Studienergebnisse laut den Autoren wies darauf hin, dass eine regelmäßige Salbutamol-Einnahme nicht zu einer Verschlechterung der Asthma-Kontrolle führen würde.

Drazen³⁷ veröffentlichte eine randomisierte kontrollierte, doppel-blind und in einem Parallel-Design durchgeführte Studie bei insgesamt 230 an einem milden Asthma erkrankten Personen. Die Patienten nahmen keine zusätzliche anti-asthmatische Medikation ein. In der regelmäßig inhalierenden Gruppe (n = 126) wurde mittels einer Salbutamol-Dosis von 4x2 Hüben/die therapiert. Die vor Bronchoprovokation ermittelte Einsekundenkapazität war zwischen den beiden Untersuchungsgruppen statistisch nicht signifikant different (3,04 L versus 3,12 L in der regelmäßig im Vergleich zur bedarfsweise inhalierenden Gruppe). Die Peakflow-Werte in beiden Therapieschemata unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant (Morgendlicher Peakflow: 414 L/min versus 424 L/min in der regelmäßig im Vergleich zur bedarfsweise therapierten Gruppe; abendlicher Peakflow: 441 L/min versus 445 L/min). Die täglich inhalierte Salbutamol-Dosis in der kontinuierlichen im Vergleich zur bedarfsweisen Behandlungsgruppe zeigte einen erwartungsgemäßen, statistisch signifikanten Unterschied mit 9,3 versus 1,6 Hüben. Weiterhin zeigte sich keine signifikante Unterschied bei der zu einem 20%igen Abfall der Einsekundenkapazität führenden Provokationskonzentration PC₂₀ (regelmäßige im

Vergleich zur bedarfsweisen Therapiephase 0,56 mg/dl versus 0,72 mg/dl). Die Autoren resümierten, dass eine regelmäßige β_2 -Agonisten-Inhalation weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung der Asthma-Kontrolle bewirke.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen verschiedener β_2 -agonistischer Therapiearten auf die Hyperreagibilität der Atemwege untersucht. Dabei war in den meisten Fällen unter einer bedarfsweisen im Vergleich zu einer kontinuierlichen inhalativen β -sympathomimetischen Therapie sowohl eine Reduktion der β_2 -Agonisten möglich als auch eine (geringfügig) verminderte Hyperreaktivität der Atemwege zu beobachten.

Die Untersuchungen dokumentieren darüber hinaus die Möglichkeit, Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma eine Dosisreduktion zu ermöglichen. Insgesamt waren mehr als 80% der erwachsenen Asthmatiker, unter ihnen cortison-, „abhängige“ Personen (orale Steroide), in der Lage, ihre regelmäßige β_2 -Agonisten-Konsumption um mehr als 50% zu senken, was darauf hindeutet, dass in der Personengruppe mit mittlegradigem bis schwerem Asthma eine Übertherapie mit β_2 -Agonisten vorlag.

Aus klinischer Sicht ergaben sich einige Vorteile des symptomorientierten Therapieschemas (verbesserte FEV₁, geringerer oraler Steroidbedarf, verbesserte bronchiale Hyperreagibilität, verbesserte Vitalkapazität, geringere tageszeitliche Peakflow-Schwankungen). Das Ausmaß dieser Verbesserungen muß jedoch im klinischen Kontext als gering eingeschätzt werden.

Insgesamt stimmten die Ergebnisse damit mit den hauptsächlichen

Publikationen ähnlicher Fragestellungen überein, die vorliegende Arbeit zeichnet sich jedoch dadurch aus, dass schwerer erkrankte Asthmatiker untersucht wurden und alle Personen eine antientzündliche Kortikosteroid-Inhalation über längere Zeit erhielten.

Eine mögliche Limitierung dieser Studie ist das offene Design. Die vorhandenen Veröffentlichungen mit z.B. Doppel-Blind-Bedingungen überprüften jedoch nicht das Einhalten dieses Procedere oder wiesen patientenseitige Erkennungsraten von 55% und mehr des Therapiemodus auf, was angesichts der physiologischen Auswirkungen der β -Adrenergika nicht verwundert.

Im Rahmen der Anamneseerhebung und aus zahlreichen Gesprächen mit den Studienteilnehmern ging hervor, dass viele der Probanden unter der regelmäßigen β_2 -Agonisten-Einnahme im Sinne einer (psychischen) Abhängigkeit litten. Eine Patientin brach beispielsweise eine begonnene Zugfahrt ab, um ihr zu Hause vergessene Dosieraerosol in der nächstgelegenen Apotheke zu besorgen, allein aus der Angst heraus, durch die einmalige Nichteinnahme etwas falsch zu machen. In diesem Fall war nicht alleine die Angst, im Notfall kein Spray zur Verfügung zu haben, entscheidend, sondern vielmehr die Angst vor einem nicht dauerhaft bestehenden Schutz durch β_2 -Agonisten.

Wenn auch im Einzelnen die (positiven) Differenzen im Vergleich zu einer regelmäßigen Therapie gering waren, so stellt sich die Frage, inwieweit eine regelmäßige Therapie noch gerechtfertigt werden kann beziehungsweise inwieweit diese Therapieform einen Vorteil für den Patienten darstellt. Als Schlußfolgerung

erscheint die bedarfsweise Inhalation mit β_2 -Agonisten zumindest der regelmäßigen Verwendung als ebenbürtig und in manchen Ergebnisparametern als überlegen, so dass die symptomorientierte Einnahme kurzwirkender β_2 -Sympathomimetika bei Patienten nach einer Edukationsintervention die Therapie der Wahl darstellt.

Abkürzungsverzeichnis

ABUS	Asthma-Behandlungs- und -Schulungsprogramm
ACh	Acetylcholin
FEV ₁	Forciertes Expirationsvolumen in einer Sekunde
FEV ₁ (%FVC)	FEV ₁ in Prozent der FVC = relative Sekundenkapazität
FEV ₁ (% _{soll})	Sollvolumen bei forcierter Expiration in einer Sekunde (über Körpergewicht, Körpergröße, Geschlecht und Alter errechnet)
FVC	Forcierte Vitalkapazität (engl. <i>forced vital capacity</i>)
FVC (% _{soll})	Sollwert der forcierten Vitalkapazität (über Körpergröße, Gewicht, Alter und Geschlecht errechnet)
MEF _{25/50/75}	Maximaler expiratorischer Fluss bei 25%, 50% oder 75% der VC _{max} oder FVC
PC ₂₀	Provokationskonzentration, die einen 20%igen Abfall der FEV ₁ verursacht
PD ₂₀	Kumulative Provokationsdosis, die einen 20%igen Abfall der FEV ₁ verursacht
PEF	Atemflussstärke / Peakflow (engl. <i>peak expiratory flow</i>)
VC _{ex}	expiratorische Vitalkapazität (engl. <i>expiratory vital capacity</i>)
VC _{in}	inspiratorische Vitalkapazität (engl. <i>inspiratory vital capacity</i>)
VC _{max}	maximale Vitalkapazität (engl. <i>maximum vital capacity</i>)

Literaturverzeichnis

1. Mühlhauser I. Verbesserung der Behandlungsqualität der chronischen Krankheiten Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Asthma bronchiale. Urban&Schwarzenberg 1993.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Prävention, Standards und zukünftige Entwicklungen in den medizinischen Spezialgebieten; http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/gb/e_pneumo.htm.
3. Kuehni CE, Sennhauser FH. Astma-Epidemiologie. Prävalenz, zeitliche Trends, natürlicher Verlauf. Schweiz Med Forum Nr. 18 1. Mai 2002. http://www.medicalforum.ch/pdf_d/2002/2002-18/2002-18-380.PDF.
4. 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).
5. Bousquet, Jeffery, Busse et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:1720-45.
6. 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.
7. Lieberman P, Yates SW, Welk K. Pulmonary remodeling in asthma. J Investig Allergol Clin Immunol 2001; 11(4):220-34.
8. Elias JA. Airway remodeling in asthma. Unanswered questions. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(3 Pt 2):168-71.
9. Larj MJ, Bleecker ER. Effects of beta2-agonists on airway tone and bronchial responsiveness. J Allergy Clin Immunol 2002; 110(6 Suppl):S304-S312.
10. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zum Asthmamanagement bei Erwachsenen und bei Kindern. Medizinische Klinik 1994;89:57-67.
11. Mühlhauser I. Verbesserung der Behandlungsqualität der chronischen Krankheiten Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Asthma bronchiale. Urban & Schwarzenberg 1993.
12. Van Schayck CP, Dompeling E, Van Herwaarden CL, Folgering H, Verbeek, A, Van der Hoogen H, Van Weel C. Bronchodilator Treatment in moderate

- asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A randomised controlled study. *BMJ* 1991; 303: 1426–31.
13. McFadden ER. Perspectives in β_2 -agonist therapy: Vox clamantis in deserto vel lux in tenebris? *J Allergy Clin Immunol* 1995; 641–51.
 14. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li QQ, Flannery EM, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336: 1391–6.
 15. Cockcroft DW, McParland CP, Britto SA, Swystun VA, Rutherford BC. Regular inhaled salbutamol and airway responsiveness to allergen. *Lancet* 1993; 342: 833–8.
 16. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockroft D, Boivin JF, McNut M, Buist AS, Rebeck AS. The use of β -agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 501–6.
 17. Schulz V, Ulmer WT, Kleinsorge H. Nutzen-Risiko-Einschätzung und Stellenwert der β_2 -Agonisten in der Asthmatherapie. *Pneumologie* 46, 1992; 315–21.
 18. Crane J, Pearse N, Burgess C, Beasley R. Asthma and the β -agonist debate. *Thorax* 1995; 50 (Suppl 1): 5–10.
 19. McFadden ER. Perspectives in β_2 -agonist therapy: Vox clamantis in deserto vel lux in tenebris? *J Allergy Clin Immunol* 1995; 641–51.
 20. Mullen ML, Mullen B, Carey M. The association between β -agonist use and death from asthma *JAMA* 1993 Oct 20; 270: 1842–5.
 21. Sears MR. Is the routine use of inhaled beta-adrenergic agonists appropriate in asthma treatment? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 600–1.
 22. Barrett TE, Storm BL. Inhaled Beta-Adrenergic Receptor Agonists in Asthma: More Harm than Good? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 574–7.
 23. Giunitti CG, Paggiaro PL. Present state of the controversy about regular inhaled β -agonists in asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 673–68.
 24. Inman WHW, Adelstein AM. Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurized aerosols. *Lancet* 1969; ii: 279–285.
 25. Burrows B, Lebowitz MD. The β -agonist dilemma. *N Engl J Med* 1992; 326: 560–561.

26. Crane J, Flatt A, Jackson R, et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981–1983: case-control study. *Lancet* 1989; i: 917–922.
27. Grainger J, Woodmann K, Pearce N, Crane J, Burgess C, Keane A, Beasley R. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981–7: a further case-control study. *Thorax* 1991; 46: 105–111.
28. Taylor DR, Sears MR, Herbison GP, Flannery EM, Print CG, Lake DC, et al. Regular inhaled beta agonist in asthma: effects on exacerbations and lung function. *Thorax* 1993; 48: 134–8.
29. Sulyma MG. Lungenfunktion von A bis Z; Medikon 1987.
30. Jones B, Kenward MG. Design and analysis of cross-over trials. Chapman & Hall, London 1989.
31. Jones B, Kenward MG. Design and analysis of cross-over trials. Chapman & Hall, London 1989.
32. SAS: SAS/STAT guide for personal computers, version 6 edition. SAS Institute Inc., Cary, NC 1987.
33. SAS: SAS technical report P-217, SAS/STAT software: The PHREG procedure, version 6. SAS Institute Inc., Cary, NC 1991.
34. Mühlhauser I. Verbesserung der Behandlungsqualität der chronischen Krankheiten Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Asthma bronchiale. Urban&Schwarzenberg 1993.
35. Richter B, Bender R, Berger M. Effects of on-demand β_2 -agonist inhalation in moderate-to-severe asthma. A randomized controlled trial. *J Int Med* 2000; 247: 657–66.
36. Chapman KR, Kesten S, Szalai JP. Regular vs as-needed inhaled salbutamol in asthma control. *Lancet* 1994; 343: 1379–82.
37. Drazen JM, Israel E, Boushey HA, Chinchilli VM, Fahy JV, Fish JE, et al. Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. Asthma Clinical Research Network. *N Engl J Med* 1996; 335: 841–7.
38. Van Schayck CP, Dompeling E, van Herwaarden CL, Folgering H, Verbeek AL, van der Hoogen HJ et al. Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A randomised controlled study. *BMJ* 1991; 303(6815):1426-31.

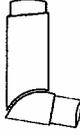
39. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326(8):501-6.
40. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, Cockcroft D, Habbick B, Horwitz RI et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992; 268(24):3462-4.
41. Apter AJ, Reisine ST, Willard A, Clive J, Wells M, Metersky M, et al. The effect of inhaled albuterol in moderate to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 295–301.

Appendix: Beispiel eines Leporello-Tagebuches

Datum: _____ Wochentag: _____

Peakflow  (ohne )

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	früh	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	spät
----------------------	----------------------	----------------------	------	----------------------	----------------------	----------------------	------

 (Anzahl) (nachts)

Nächtliche(r) Atemnot/Husten (Anzahl)

Befinden (insgesamt)

<input type="checkbox"/>	keine Beschwerden
<input type="checkbox"/>	leichte Atemnot
<input type="checkbox"/>	mittelgradige Atemnot
<input type="checkbox"/>	schwere Atemnot

Atemnotattacken (Anzahl: Tag + Nacht)

Husten/Auswurf nein ja

Infektzeichen nein ja

Cortison-Tabletten (mg)

Eingeschränkte körperl. Aktivität nein ja

Besonderes:

Ihr persönlicher Peakflow-"Schwellenwert":

--	--	--

Liter pro Minute

Betamimetika-Reduktionsschema:

	morgens	mittags	abends	spät
1. Woche	2	1	1	2
2. Woche	2	1	1	1
3. Woche	1	1	1	1
4. Woche	1	0	1	1
5. Woche	1	0	0	1
6. Woche	1	0	0	0
7. Woche	0	0	0	0

Betamimetika-Aufbauschema:

	morgens	mittags	abends	spät
1. Woche	1	0	0	0
2. Woche	1	0	0	1
3. Woche	1	0	1	1
4. Woche	1	1	1	1
5. Woche	2	1	1	1
6. Woche	2	1	1	2
7. Woche	2	2	2	2

Angabe in Hübchen des jeweiligen Dosieraerosols

bei Fragen: 0211/311 8773 (Dr. B.Richter)

Lebenslauf

Geburtsdatum: 09.04.1962
Geburtsort: Düsseldorf
Familienstand: ledig

Schulbildung: 1968 - 1972 Gemeinschaftsgrundschule in Düsseldorf
1972 - 1979 Städt. Realschule in Düsseldorf
1979 - 1982 Städt. Lessing Gymnasium in Düsseldorf.
Abschluß: Abitur

Zivildienst: 1982 - 1983 1. Med.-Klinik der Universität Düsseldorf

Berufsausbildung: 1984 - 1987 Staatlich anerkannte Krankenpflegeschule der Stadt Düsseldorf
Abschluß: Staatsexamen

Studium: 1987 - 1996 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Arzt im Praktikum: 1997 -1999 Klinik Flurstraße; Geronto-
psychiatrische Abteilung

Assistenzarzt: Ab 01/2000 in der Klinik Abteilung für
Stoffwechselkrankheiten und Ernährung und
später in der Klinik für Endokrinologie,
Diabetologie und Rheumatologie

Düsseldorf, den 16.September 2005

(Andreas Richter)

Bronchiale Hyperreaktivitätsänderung unter bedarfsweiser versus regelmäßiger β_2 -agonistischer Therapie

Andreas Richter

Zusammenfassung

Der Stellenwert und die Risiken einer β_2 -Agonistentherapie des Asthma bronchiale sind bis heute wissenschaftlich umstritten. Deshalb wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer regelmäßigen im Vergleich zu einer kontinuierlich applizierten, kurzfristigen β_2 -Agonisteninhalation an einem Patientenkollektiv mit mittelschwerem bis schwerem Asthma untersucht.

Die Anzahl der Atemnotanfälle, die subjektive Befindlichkeit sowie eine exakte, mit einer Bronchoprovokation kombinierte Lungenfunktionsmessung standen dabei im Mittelpunkt der Untersuchung. Dabei zeigte sich, dass mehr als 80% der Patienten ihre β_2 -Agonistendosierung um mindestens 50 % reduzieren konnten.

Die Anzahl der täglichen Dosieraerosolhübe konnte von 7,9 (bei regelmäßiger Anwendung) auf 3,3 Hübe (bei bedarfsweiser Anwendung) gesenkt werden. Einige, vom klinischen Ausmaß gesehen, geringfügige Vorteile des symptomorientierten Therapieschemas wie eine verbesserte bronchiale Hyperreagibilität und verminderte tageszeitliche Peakflow-Schwankungen wurden beobachtet.

Weder die bedarfsweise noch die regelmäßig durchgeführte β_2 -Agonisteninhalation war mit klinisch relevanten Nachteilen behaftet. Damit erscheint die bedarfsmäßige Inhalation mit β_2 -Agonisten als die Therapie der ersten Wahl beim Asthma bronchiale.

Referent:

(Priv.-Doz. Dr. B.Richter)