

# Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen

Aus dem  
Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftungslehrstuhl  
für  
Medizinmanagement

Nutzenbewertung der fixen Wirkstoffkombination aus Budesonid und Formoterol  
zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie bei Patienten mit Asthma bronchiale.  
Ein systematischer Review

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften in der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von  
Dipl. Sozialwirtin Dea Claudia Niebuhr  
aus Düsseldorf  
2008

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Karl-Heinz Jöckel  
1. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. rer. pol. Jürgen Wasem  
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Helmut Teschler

Tag der mündlichen Prüfung: 25. August 2008

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>5</b>
1.1	<i>Gesundheitspolitischer Hintergrund .....</i>	6
1.2	<i>Medizinischer Hintergrund von Asthma bronchiale .....</i>	7
1.2.1	Epidemiologie .....	8
1.2.2	Sozioökonomische Bedeutung .....	9
1.2.3	Diagnostik .....	10
1.2.4	Medikamentöse Therapien .....	12
1.3	<i>Zulassungsstatus der Wirkstoffe .....</i>	14
1.4	<i>Fragestellung .....</i>	16
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>18</b>
2.1	<i>Kriterien für den Einschluss von Studien .....</i>	18
2.1.1	Population .....	18
2.1.2	Interventionen und Vergleichsbehandlungen .....	18
2.1.3	Zielgrößen .....	19
2.1.4	Studientypen .....	19
2.1.5	Ein- und Ausschlusskriterien .....	20
2.2	<i>Informationsbeschaffung und Literaturselektion .....</i>	21
2.3	<i>Dokumentation, Bewertung und Synthese der Informationen .....</i>	25
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>
3.1	<i>Studiendesign und Studienpopulationen .....</i>	28
3.1.1	Studiendesign und Interventionen .....	28
3.1.2	Charakteristika der Studienpopulationen .....	31
3.2	<i>Ergebnisse zu patientenrelevanten Zielgrößen .....</i>	41
3.2.1	Ergebnisse zur Asthma-Symptomatik .....	41
3.2.1.1	Vergleich Budesonid/Formoterol SMART vs Kombination Budesonid/ Formoterol fix	42
3.2.1.2	Vergleich Budesonid/Formoterol SMART vs Kombination Salmeterol/Fluticason fix..	44
3.2.2	Ergebnisse zu Asthma-Exazerbationen .....	46
3.2.2.1	Vergleich Budesonid/Formoterol SMART vs Kombination Budesonid/Formoterol fix.	47
3.2.2.2	Vergleich Budesonid/Formoterol SMART vs Kombination Salmeterol/Fluticason fix..	52
3.2.3	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen .....	55
3.2.3.1	Vergleich Budesonid/Formoterol SMART vs Kombination Budesonid/Formoterol fix.	55

3.2.3.2	Vergleich Budesonid/Formoterol SMART vs Kombination Salmeterol/Fluticason fix..	57
3.2.4	Ergebnisse zur Lungenfunktion.....	59
3.2.4.1	Vergleich Budesonid/Formoterol SMART vs Kombination Budesonid/Formoterol fix..	60
3.2.4.2	Vergleich Budesonid/Formoterol SMART vs Kombination Salmeterol/Fluticason fix..	60
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>62</b>
4.1	<i>Diskussion der Methodik.....</i>	62
4.2	<i>Diskussion der Ergebnisse.....</i>	63
4.2.1	Methodische Qualität der identifizierten Studien.....	63
4.2.2	Interpretation der Ergebnisse.....	67
4.2.2.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	67
4.2.2.2	Analyse des Therapiekonzeptes zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie.....	70
4.2.3	Bedeutung der Ergebnisse für die externe Validität.....	73
4.3	<i>Weiterer Forschungsbedarf.....</i>	76
<b>5</b>	<b>Schlussfolgerungen .....</b>	<b>78</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>79</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>80</b>
<b>8</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>86</b>
(A)	<i>Abkürzungsverzeichnis.....</i>	86
(B)	<i>Tabellenverzeichnis.....</i>	88
(C)	<i>Literaturrecherche: Suchstrategie.....</i>	89
(D)	<i>Extraktionstabellen für randomisierte kontrollierte Studien.....</i>	91
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>115</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>116</b>

# 1 Einleitung

Systematische Reviews (auch Übersichtsarbeiten) stellen Informationen für die evidenzbasierte Entscheidungsfindung in allen Bereichen des Gesundheitswesens bereit. Sie unterstützen regelmäßig die Entscheidung von Leistungserbringern in der konkreten medizinischen Versorgungssituation und tragen unmittelbar zur Umsetzung evidenzbasierter Medizin (EbM) in der medizinischen Versorgung von Patienten bei. Im Rahmen eines Health Technology Assessments (HTA) gelten systematische Reviews im Hinblick auf die Generierung evidenzbasierter Informationen als „Goldstandard“.

Zu den methodischen Standards der Erstellung von systematischen Reviews gehören die präzise Formulierung einer Fragestellung, die Festlegung von Einschluss- und Ausschlusskriterien für die zu identifizierenden Primärstudien sowie Bestimmung der patientenrelevanten Endpunkte in einem Reviewprotokoll, eine auf Vollständigkeit zielende systematische Literaturrecherche, die detaillierte Extraktion der Studiendaten in Tabellen, die Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien und die Ableitung der Relevanz der Ergebnisse auf Basis der vorliegenden Evidenz. Neben der qualitativen Bewertung von Primärstudien können auch quantitative Analysen (Meta-Analysen) durchgeführt werden, um die Validität und Reproduzierbarkeit der gepoolten Ergebnisse besser abzuschätzen. Für eine solche statistische Zusammenfassung der Ergebnisse müssen die betrachteten Studien hinsichtlich der Fragestellung und anderen Angaben allerdings vergleichbar sein.

In dem vorliegenden systematischen Review wird die im Oktober 2006 im Rahmen eines europäischen Zulassungsverfahrens erteilte Zulassungserweiterung des Kombinationspräparates aus dem inhalativen Kortikosteroid Budesonid und dem lang wirksamen Beta-2-Rezeptor-Agonisten Formoterol zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie im Hinblick auf den patientenrelevanten Nutzen für Patienten mit Asthma bronchiale untersucht.

Die Zulassungserweiterung bezieht sich auf das Therapieschema SMART (Symbicort® Maintenance and Reliever Therapy = SMART™). Das Therapiekonzept Symbicort SMART® ist dadurch charakterisiert, dass eine fixe Kombination aus den Wirkstoffen Budesonid und Formoterol in einer niedrigen Dosierung – beispielsweise eine Inhalation am Morgen und am Abend – als Erhaltungstherapie angewendet wird. Bei Bedarf oder im Notfall können die Patienten weitere Hübe der fixen Kombination – anstatt des Gebrauchs anderer Bedarfsmedikation bzw. kurz wirksamer Bronchodilatoren – inhalieren. Erhaltungs- und Bedarfstherapie erfolgt nach diesem Schema aus einem Applikationsgerät.

## 1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in 2005 beauftragt, Nutzenbewertungen verschiedener medikamentöser Therapiestrategien bei chronischen Erkrankungen vorzunehmen. Unter anderem sollte eine Nutzenbewertung verschiedener Medikamentengruppen bei Patienten mit Asthma bronchiale erfolgen. Während der Bearbeitung des Vorberichts „Vergleichende Nutzenbewertung fixer Kombinationen aus Kortikosteroid und Beta-2-Rezeptor-Agonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale“ erfolgte eine Zulassungserweiterung für das fixe Kombinationspräparat aus Budesonid und Formoterol in einem Inhalationsgerät (Handelsname Symbicort® Turbohaler®), die das IQWiG unberücksichtigt ließ. Der G-BA beauftragte das IQWiG nach Veröffentlichung des Vorberichts erneut, auch diese Zulassungserweiterung zu überprüfen. Dieser Ergänzungsauftrag befindet sich derzeit in der Projektbearbeitung und soll im ersten Quartal 2008 veröffentlicht werden (IQWiG 2007a-d).

Bislang bewertete das IQWiG zwei fixe Kombinationspräparate aus Budesonid und Formoterol (Symbicort® Turbohaler®) bzw. aus Fluticason und Salmeterol (Viani® Diskus®) und konnte im Vergleich zur Gabe der jeweiligen Einzelsubstanzen, die kurz hintereinander in zwei Applikationsgeräten inhaliert werden, keinen Zusatznutzen feststellen. Auch zum direkten Vergleich der beiden fixen Kombinationstherapien wurde festgestellt, dass es keinen Unterschied im Nutzen zwischen den beiden Therapien gibt. Folgt der G-BA dieser empfehlenden Bewertung, dann werden fixe Kombinationspräparate zur Therapie von Asthma bronchiale nicht mehr in der Gesetzlichen Krankenversicherung erstattet.

Ein Entwicklungsschritt zum Therapiekonzept Symbicort SMART® war die Anpassung der Erhaltungstherapie (adjusted maintenance therapy = AMD) durch die direkte ärztliche Anweisung der symptomorientierten Dosisanpassung oder durch das Einhalten eines vom Arzt festgelegten Dosierungsplans (Stellungnahme vom Hersteller AstraZeneca in IQWiG 2007b). Das AMD-Konzept ist dadurch charakterisiert, dass die fixe Kombination aus Budesonid und Formoterol nach einem symptomadaptierten Dosierungsplan angewendet wird (Kardos et al. 2001). Im Gegensatz zur fixen bzw. konstanten Dosierung des Kombinationspräparates aus einem inhalativen Kortikosteroid (ICS) und einem lang wirksamen Beta-2-Rezeptor-Agonisten (LABA) können Patienten bei Verschlechterung des Asthmas die Erhaltungsdosis für einen festgelegten Zeitraum verdoppeln bzw. vervierfachen und bei guter Symptomkontrolle dementsprechend wieder reduzieren. Der Gebrauch von separater Notfall- bzw. Bedarfsmedikation ist gestattet. Diese symptomorientierte Dosisan-

passung der Erhaltungstherapie soll nicht von dem Patienten selbstständig durchgeführt werden.

Das IQWiG bewertete in einer „methodischen Nebenfragestellung“ auch das AMD-Konzept im Vergleich mit fixer Kombinationstherapie aus Budesonid und Formoterol. Die Untersuchung ergab, dass ein Vorteil im Hinblick auf die Reduktion der Anzahl von Asthma-Exazerbationen für die symptomorientierte Dosisadaption des AMD-Therapiekonzeptes nicht ausgeschlossen werden könne (IQWiG 2007a, b).

In 2006 wurde Symbicort SMART® in der Schweiz in die Positivliste aufgenommen und ist seit Mitte 2007 in Schottland sowie Australien als zusätzliches Therapieregime zu den bisherigen Standardtherapien erstattungsfähig (Scottish Medicines Consortium 2007; Australian Government Department of Health and Ageing 2007). Derzeit wird Symbicort SMART® in einigen anderen EU-Mitgliedstaaten (z.B. Frankreich, Spanien, Ungarn etc.), in Brasilien, Argentinien und in den USA etc. bewertet. Erst im Juli 2006 wurde die fixe Kombinationstherapie Symbicort auf dem amerikanischen Markt zugelassen, da lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika – so auch die Einzelsubstanz Formoterol – hinsichtlich ihres Risiko- bzw. Sicherheitsprofils von der US Federal Drug Administration (FDA) umfassend überprüft wurden (Gillissen et al. 2007). Es ist noch nicht abschließend geklärt worden, ob vor dem Hintergrund erhöhter Mortalitätsraten in einer klinischen Studie durch die Inhalation des Beta-2-Sympathomimetikums Salmeterol ein Klasseneffekt für Formoterol vorliegt.

## **1.2 Medizinischer Hintergrund von Asthma bronchiale**

Asthma bronchiale wird als eine chronische Entzündung der Atemwege definiert, die durch eine bronchiale Hyperreagibilität und durch eine variable Atemwegsobstruktion charakterisiert wird (Buhl et al. 2006). Histologisch ist Asthma u.a. durch die Gewebsinfiltration von T-Lymphozyten und eosinophilen Entzündungszellen sowie durch die Abschuppung und Zerstörung bronchialer Epithelien gekennzeichnet. Die chronische Entzündung führt zu einer Erhöhung der Überempfindlichkeit der Atemwege, wodurch es zu rezidivierenden Episoden von Atemnot, Husten, Giemen, Engegefühl in der Brust kommt, insbesondere in den frühen Morgenstunden und in der Nacht. Derartige Episoden sind häufig mit einer variablen, mehr oder weniger ausgeprägten Atemwegsobstruktion verbunden, die entweder spontan oder nach der Behandlung reversibel ist (BÄK, KBV, AWMF 2007a; Fabel, Konietzko 2006).

Die Limitierung des Atemflusses wird in der Regel durch vier Mechanismen verursacht (Buhl et al. 2006: 143):

- akute Bronchokonstriktion,
- Ödem und Schwellung der Atemwegswände,
- Verlegung der Atemwegswände durch ein hoch visköses Bronchialsekret,
- bindegewebiger Umbau der Atemwege (so genanntes Remodelling).

Ein weiteres Asthma-Symptom ist die vermehrte Sputum-Produktion, insbesondere nach akuten Exazerbationen bei chronisch persistierender Erkrankung. Akute Verschlechterungen des Asthmas können schnell oder schrittweise zu einer schwergradigen Beeinträchtigung des Patienten und ohne Behandlung zum Tode führen (Fabel, Konietzko 2005).

Unterschieden werden die allergische bzw. extrinsische Form und die nicht allergische bzw. intrinsische Form des Asthmas, wobei Mischformen möglich sind (Buhl et al. 2006). Ein exogen-allergisches Asthma, das häufig bei Kindern auftritt, geht oftmals mit zunehmender Verbreiterung des Allergenspektrums und auch durch die Einwirkung nicht allergener Noxen in ein intrinsisches Asthma mit weitgehender Triggerung durch Infekte über. Die bronchiale Hyperreagibilität erweist sich dabei als eine verstärkte Reaktion des Bronchialsystems auf unspezifische, also nicht allergene (auch chemische und physikalische) Stimuli. Im Erwachsenenalter ist die intrinsische Form des Asthmas bzw. das endogene Asthma überwiegend verbreitet (Keiner et al. 2005).

### **1.2.1 Epidemiologie**

Asthma bronchiale ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen, die bei ca. 5% der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland vorkommt. Im Kindesalter ist Asthma mit einer Prävalenz von 10% die häufigste chronische Erkrankung. Hochgerechnet sind demzufolge in Deutschland mindestens 4,5 bis 6 Mio. Menschen an Asthma erkrankt, wobei die Erkrankungsrate nach den Daten des Bundes-Gesundheitssurveys 1997/98 in den alten Bundesländern mit 6,1% fast doppelt so hoch war wie in den neuen Bundesländern mit 3,7% (SVRKAiG 2001). Der Anstieg der Prävalenz von Asthma bei Erwachsenen ist nicht so ausgeprägt wie bei Kindern und Jugendlichen. Aussagekräftige Studien zum Asthma im höheren Lebensalter fehlen allerdings. Eine hohe Dunkelziffer wird aufgrund der Unsicherheiten (vor allem vor Einführung von strukturierten Behandlungsprogrammen) in der Diagnostik und nach wie vor in der Differenzialdiagnostik gegenüber anderen kardinalen und obstruktiven Erkrankungen wie insbesondere der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) im höheren Lebensalter vermutet (Fabel, Konietzko 2005).

Veränderungen der Umwelt mit steigenden Konzentrationen inhalativer Noxen und genetische Faktoren haben einen wesentlichen Einfluss auf die Manifestation der Erkrankung. Nach der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma sind allergische Beschwerden der



Atemwege die stärksten Risikofaktoren für die Erkrankung. Das Zusammenspiel zwischen genetischer Prädisposition, weiteren prädisponierenden Faktoren in den ersten Lebensjahren, die schließlich zur Entstehung einer Entzündung der Atemwege und zu Asthma führen können, wird aber erst in Ansätzen verstanden (BÄK, KBV, AWMF 2007a; Buhl et al. 2006; National Institute of Health 2007).

Asthma ist ohne eine entsprechende Behandlung mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. Tendenziell ist die Mortalitätsrate in Deutschland rückläufig – auch bedingt durch die Markteinführung von neuen Wirkstoffen zu Beginn der 1990er Jahre (vgl. Abschnitt 1.3). Im früheren Bundesgebiet gingen die Todesfälle bei Patienten mit Asthma für alle Altersgruppen zwischen 1980 und 1997 von 5.229 auf 4.072 und für die neuen Bundesländer und Ost-Berlin von 892 auf 611 zurück (Fabel, Konietzko 2005). In Deutschland sind allerdings Untersuchungen zur Mortalität von Patienten mit Asthma bronchiale mit einem hohen Unsicherheitsfaktor behaftet.

### **1.2.2 Sozioökonomische Bedeutung**

Als so genannte Volkskrankheit weist Asthma eine erhebliche gesundheitspolitische Relevanz hinsichtlich sozioökonomischer Faktoren auf (SVR zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2005). In der Bundesrepublik Deutschland betragen 1992 die Gesamtaufwendungen für Asthma 2,55 Milliarden Euro. Bis 2002 konnten die Krankheitskosten auf 2,07 Milliarden Euro pro Jahr gesenkt werden. Diese Kostensenkung wurde durch die erhebliche Verminderung der Rentenfälle (insbesondere in der Frühverrentung), der Todesfälle, der Rehabilitationsverfahren und durch die Reduktion stationärer Behandlungen erreicht (Fabel, Konietzko 2005; Weißflog et al. 2001).

Bei der Behandlung von Asthma hat eine Verlagerung in den ambulanten Bereich stattgefunden. Ebenfalls erfolgte eine Verlagerung der Kosten für Arzneimittel in diesen Bereich. Angaben zu indirekten Kosten durch Produktivitätsausfall und zu direkten Kosten wie z.B. für ambulante ärztliche Leistungen, für stationäre Versorgung sowie für Arzneimitteltherapien bei Patienten mit Asthma bronchiale variieren erheblich (vgl. dazu auch Hessel et al. 2000). In einer Studie wurden die gesamten Krankheitskosten für Kinder und Erwachsene mit mittelschwerem allergischem Asthma mit 2.200 bzw. 2.700 Euro pro Jahr berechnet, bei Patienten mit schwergradigem allergischem Asthma wurden 7.900 bzw. 9.300 Euro pro Patient und Jahr ermittelt (Schramm et al. 2003). Angaben zu Kosten für schwerere Krankheitsverläufe, insbesondere der nicht-allergischen Asthmaformen, liegen nicht vor (BÄK, KBV, AWMF 2007a).

### 1.2.3 Diagnostik

Die Diagnose Asthma bronchiale wird in der Regel durch eine gezielte Anamnese, eine körperliche Untersuchung und eine Lungenfunktionsdiagnostik inklusive der einfachen Spirometrie bis hin zu komplexen Lungenfunktionsuntersuchungen gestellt. Zusätzlich können Blutuntersuchungen und Hauttests herangezogen werden. Anhand der Anamnese wird nach Häufigkeit der asthmatischen Episoden der Schweregrad der Erkrankung bestimmt. Ein weiteres Kriterium für diese Schweregradbestimmung ist das Ergebnis der Lungenfunktionsuntersuchung (Buhl et al. 2006; Kruschinski; Hummers-Pradier 2006). Eine wesentliche Rolle spielen das Ausmaß der chronischen Entzündung und Eosinophilie der Atemwege sowie die durch die bronchiale Entzündung ausgelöste bronchiale Hyperreagibilität (BÄK, KBV, AWMF 2007a). Zur Charakterisierung der Asthmaschweregrade (hier für Erwachsene) wird die Klassifikation der „Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma“ in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1 Klassifikation der Asthmaschweregrade (Erwachsene)**

Stufe	Symptome tagsüber	Symptome nachts	Exazerbationen	FEV <sub>1</sub> und PEF (% vom Sollwert)
I. Intermittierendes Asthma	< 1x/Woche	≤ 2x/Monat	kurz (Stunden bis wenige Tage)	≥ 80% PEF-Variabilität: < 20%
II. Persistierendes leichtes Asthma	< 1x/Tag	> 2x/Monat	Beeinträchtigung ADL und Schlaf	≥ 80% PEF-Variabilität: 20-30%
III. Persistierendes mittelschweres Asthma	täglich Gebrauch kurz wirksamer Bedarfsmedikation täglich	> 1x/Woche	Beeinträchtigung ADL und Schlaf	> 60 % bis < 80% PEF-Variabilität: > 30%
IV. Persistierendes schweres Asthma	ständig, körperliche Leistungsfähigkeit stark eingeschränkt	häufig	häufig Beeinträchtigung ADL	≤ 60% PEF-Variabilität: > 30%

Anmerkung: FEV<sub>1</sub> = Forced Expiratory Volume/Einsekundenkapazität; PEF = Peak Expiratory Flow, ADL: Aktivitäten des täglichen Lebens

Quelle: Darstellung nach BÄK, KBV, AWMF 2007a, S. 16.

Als kontrolliert gilt ein Asthma nach der Leitlinie der „Global Initiative for Asthma (GINA)“ nur dann (National Institute of Health 2007),

- wenn höchstens zweimal pro Woche tagsüber Symptome auftreten,
- höchstens zweimal pro Woche eine Bedarfsmedikation benötigt wird,
- die Alltagsaktivitäten durch das Asthma nicht beeinträchtigt sind,

- nachts keine Symptome auftreten,
- keine Exazerbationen auftreten und
- die Lungenfunktion normal ist.

Das Asthma ist nur teilkontrolliert und erfordert eine Optimierung der Therapie, wenn ein oder zwei der folgenden Merkmale vorliegen:

- mehr als zweimal pro Woche Asthmasymptome,
- mehr als zweimal pro Woche Bedarfsmedikation notwendig,
- asthmabedingte Aktivitätseinschränkungen,
- nächtliche Symptome,
- eine Lungenfunktion von weniger als 80 Prozent des Sollwertes,
- mindestens eine Exazerbation pro Jahr.

Das Asthma ist inadäquat kontrolliert bzw. unkontrolliert, wenn

- die Patienten häufig einen vermehrten Bedarf an schnell wirkenden Bronchodilatoren (SABA) pro Tag haben,
- mindestens einmal pro Woche eine Exazerbation oder
- häufig Symptome tagsüber aufweisen.

Besonders wichtige Indikatoren für ein schlecht oder unzureichend kontrolliertes Asthma sind Asthma-Beschwerden in der Nacht oder in den frühen Morgenstunden.

Circa 10-15% der erwachsenen Patienten weisen Anzeichen eines Asthma bronchiale und einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) auf (Worth 2004). International werden COPD und Asthma bronchiale als entzündliche Erkrankungen angesehen, deren zellulären, biochemischen und morphologischen Charakteristika der Entzündung überwiegend differieren. Es treten zunehmend Mischformen der Erkrankung auf, die eine Differenzierung häufig schwierig machen und weitere differentialdiagnostische Maßnahmen zur Abgrenzung erfordert (BÄK, KBV, AWMF 2007b:37).

Zur Diagnostik von Asthma und COPD wird in der Regel ein Reversibilitätstest mittels eines kurz wirksamen Beta-2-Mimetikums und/oder mit einem Parasympathikolytikum durchgeführt. Eine fehlende Reversibilität (Anstieg des FEV<sub>1</sub> < 200 ml und < 15 % vom Ausgangswert) erhärtet die Diagnose COPD (BÄK, KBV, AWMF 2007b).

Folgende tabellarische Übersicht zeigt die wesentlichen Kriterien der Differentialdiagnose Asthma gegenüber COPD.

**Tabelle 2 Differentialdiagnose zwischen Asthma und COPD**

<b>Merkmal</b>	<b>Asthma</b>	<b>COPD</b>
Alter bei Erstdiagnose	variabel, häufig Kindheit	> 40 Jahre
Tabakrauchen	kein direkter Kausalzusammenhang	direkter Kausalzusammenhang
Atemnot	Ruhedyspnoe, Anfälle	Belastungsdyspnoe, bei Exazerbation: Ruhedyspnoe
Verlauf	variabel, episodisch	progredient
Allergie	häufig	selten
Husten	trocken, oft nachts	oft produktiv, morgens
Sputum	Eosinophilie	Segmentkernige, Makrophagen
Obstruktion	variabel	persistierend
Reversibilität der Obstruktion	> 20 % FEV <sub>1</sub>	<15% FEV <sub>1</sub>
Bronchiale Hyperreagibilität	regelmäßig vorhanden	gelegentlich

Quelle: Darstellung nach Worth 2004 und BÄK, KBV, AWMF 2007b:16, 34ff.

#### **1.2.4 Medikamentöse Therapien**

Die Arzneimittelgruppe der Beta-2-Sympathomimetika stellt für die Therapie von Asthma bronchiale eine therapeutisch bedeutsame Substanzgruppe dar. Beta-2-Sympathomimetika wirken durch Stimulation der Beta-2-Rezeptor-Agonisten auf den glatten Muskelzellen der Atemwege bronchodilatatorisch. Sie unterstützen die mukoziliäre Clearance (das Entfernen von Schleim aus den Bronchien durch körpereigene Mechanismen) und vermindern die Freisetzung von Entzündungsmediatoren (Keiner et al. 2005).

Inhalative Glukokortikosteroide wirken als Entzündungshemmer direkt auf die Schleimhäute der Atemwege und gelten als wichtige antiinflammatorische medikamentöse Gruppe zur Erhaltungs- und Dauertherapie bei Asthma bronchiale.

Diese Substanzgruppen werden in so genannte *Reliever* (Bedarfsmedikation mit kurz wirksamen Beta-2-Rezeptor-Agonisten) und in so genannte *Controller* (Langzeitkontrolle mit Dauermedikation beispielsweise durch inhalative Kortikosteroide) unterteilt (BÄK, KBV, AWMF 2007a).

Das Ziel einer medikamentösen Therapie besteht in der Suppression der asthmatischen Entzündung und in der Verminderung der bronchialen Hyperreagibilität sowie der Obstruktion der Atemwege. Bei der Pharmakotherapie des Asthmas wird in der Regel ein Stufenplan eingesetzt. Die Dosierung, Applikation sowie Anzahl der Medikamente wird dem aktuellen Asthmaschweregrad angepasst (siehe oben).

Die Basis der Therapie bei persistierendem Asthma besteht in der regelmäßigen Anwendung eines antiinflammatorischen Medikaments. Bei Erfolglosigkeit einer entsprechenden Asthmakontrolle erfolgt der Übergang auf die nächst höhere Stufe. Eine adäquate Compliance des Patienten wird dabei vorausgesetzt. Im Anfangsstadium kann die Bronchokonstriktion nach Gabe eines Bronchodilatators, aber auch spontan, völlig reversibel sein. Für Patienten mit Asthma bronchiale werden folgende Stufentherapien gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma empfohlen (hier Empfehlungen für erwachsene Patienten) (BÄK, KBV, AWMF 2007a: 19):

- **Stufe 1 intermittierendes Asthma:** keine Dauertherapie, inhalatives rasch wirksames Beta-2-Sympathomimetikum als Bedarfstherapie,
- **Stufe 2 persistierendes geringgradiges Asthma:** inhalative Kortikosteroide in niedriger Dosis als Dauertherapie, inhalatives rasch wirksames Beta-2-Sympathomimetikum als Bedarfstherapie,
- **Stufe 3 persistierendes mittelgradiges Asthma:** inhalative Kortikosteroide in niedriger bis mittlerer Dosis plus inhalatives lang wirksames Beta-2-Sympatomimetikum (ggf. als feste Kombination) als Dauertherapie. Alternativ oder ggf. als zusätzliche Option: inhalative Kortikosteroide in hoher Dosis, Montelukast, retardiertes Theophyllin, retardiertes orales Beta-2-Sympathomimetikum. Inhalatives rasch wirksames Beta-2-Sympathomimetikum als Bedarfstherapie,
- **Stufe 4 persistierendes schwergradiges Asthma:** inhalative Kortikosteroide in hoher Dosis plus inhalatives lang wirksames Beta-2-Sympatomimetikum (ggf. als feste Kombination) als Dauertherapie und eine oder mehrere der zusätzlichen Optionen: retardiertes Theophyllin, systemische Kortikosteroide (intermittierend oder dauerhaft) in der niedrigsten noch effektiven Dosis. Inhalatives rasch wirksames Beta-2-Sympathomimetikum als Bedarfstherapie.

Demnach wird für Stufe 3 und Stufe 4 (mittel- und schwergradiges persistierendes Asthma) die freie Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid (ICS) und einem LABA (long-acting beta-2 agonist) und gegebenenfalls auch die fixe Kombination aus einem ICS und aus einem LABA für die Dauer- bzw. Erhaltungstherapie bei Erwachsenen empfohlen. Die verwendete Dosis von ICS wird mit zunehmendem Schweregrad gesteigert. Allerdings verläuft die Dosis-Wirkungskurve flach, d.h. mit zunehmender Dosierung kann der klinische Effekt abnehmen (Lötvall 2004).

Der Asthmaschweregrad (siehe Tabelle 1) und die Therapiestufe müssen nicht übereinstimmen, weil bei einem gut eingestellten Patienten in Therapiestufe 3 beispielsweise scheinbar ein Schweregrad I vorliegen kann.

Für die Bedarfstherapie symptomatischer Patienten stehen kurz wirksame, inhalative Bronchodilatoren an erster Stelle und werden aus Gründen der Verträglichkeit gegenüber der systemischen Einnahme bevorzugt. Als Bedarfsmedikation werden kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA) wie Salbutamol oder Terbutalin und/oder ein Anticholinergikum (z.B. Ipratropiumbromid), Antileukotriene, zuweilen auch (Retard-) Theophyllin, eingesetzt. Der Wirkungseintritt setzt innerhalb der ersten Minute (maximal nach fünf Minuten) ein und die Wirkdauer hält vier bis sechs Stunden an, deshalb sollte die inhalative Applikation von SABA auch bis zu viermal am Tag erfolgen (Buhl et al. 2006).

Lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika weisen sich durch eine Wirkdauer von mindestens zwölf Stunden aus und erreichen durch eine ein- bis zweimal tägliche Inhalation eine lang anhaltende konstante Bronchodilatation. Der Wirkungseintritt ist darüber hinaus bei dem Wirkstoff Formoterol schneller einsetzend im Vergleich zu einer Verzögerung von 10 bis 20 Minuten bei dem Wirkstoff Salmeterol (Keiner et al. 2005). Formoterol kann deshalb als einziges lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum bei einer bestehenden Dauertherapie mit einem inhalativen Kortikosteroid zusätzlich in akuten Situationen zur Bedarfstherapie eingesetzt werden.

In der Therapie für Asthmatiker werden lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika übereinstimmend in den nationalen und internationalen Leitlinien weder als Monotherapie noch für die alleinige Bedarfstherapie empfohlen (BÄK, KBV, AWMF 2007a; Buhl et al. 2006; National Institute of Health 2007). Beide lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika sollen entsprechend des Zulassungsstatus in der Langzeittherapie nur von Patienten mit einem mittelschwer persistierenden und schwergradigen Asthma und dann auch nur in Verbindung mit einem inhalativen Kortikosteroid inhaliert werden (Lemmer 2007).

### **1.3 Zulassungsstatus der Wirkstoffe**

Anfang der 1990er Jahre wurden die lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika Formoterol (Handelsnamen in Deutschland beispielsweise Foradil®, Oxis®) und Salmeterol (bsp. Serevent®) für die inhalativ angewendete Asthmatherapie zugelassen. Diese Einzelsubstanzen lösten eine erhebliche Erweiterung der Asthmatherapie aus, da nun die freie Kombination mit inhalativen Kortikosteroiden und mit lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika möglich wurde, die kurz hintereinander aus zwei Inhalationsgeräten

appliziert wird, um sowohl eine antiinflammatorische als auch bronchodilatatorische Wirkung zu erreichen.

Die Markteinführung des ersten fixen Kombinationspräparates in einem Inhalationsgerät erfolgte im Februar 1999 in Deutschland unter dem Handelsnamen Viani® durch das pharmazeutische Unternehmen GlaxoSmithKline (GlaxoSmithKline 2005). Diese fixe Kombination enthält Fluticason-17-propionat als inhalierbares Glukokortikosteroid und Salmeterol (Salmeterolxinafoat) als lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum. Viani® ist als Dosieraerosol (25 µg Salmeterol mit 50, 125 oder 250 µg Fluticason) und als Pulver zur Inhalation (50 µg Salmeterol mit 100, 250 oder 500 µg Fluticason) in Deutschland für Patienten ab vier Jahren zugelassen (GlaxoSmithKline 2005).

Unter dem Handelsnamen atmadisc® Dosieraerosol bzw. atmadisc® Diskus® vertreibt das Unternehmen Schwarz Pharma hinsichtlich der Indikationen und der quantitativen sowie qualitativen Zusammensetzung seit 1999 ein im Vergleich zu Viani® Dosieraerosol und Viani® Diskus® identisches Kombinationspräparat aus Salmeterol und Fluticason mit fixer Dosierung (Schwarz Pharma 2005).

Symbicort® Turbohaler® ist ein fixes Kombinationspräparat aus den Wirkstoffen Budesonid (inhalierbares Kortikosteroid) und Formoterol bzw. Formoterolhemifumarat (lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum), das durch die Firma AstraZeneca im Jahr 2001 auf dem deutschen Markt eingeführt wurde (AstraZeneca 2005). Symbicort® Turbohaler® ist als Pulver zur Inhalation in den Dosierungsstärken 4,5 µg Formoterol mit 80 µg Budesonid, 4,5 µg Formoterol mit 160 µg Budesonid und 9 µg Formoterol mit 320 µg Budesonid zur Anwendung bei Asthma bronchiale für die regelmäßige Behandlung ab sechs Jahren zugelassen (jeweils die freigesetzte Dosis Budesonid/Formoterol in µg). Das Anwendungsgebiet umfasst Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und mit inhalativen kurz wirksamen Beta-2-Sympathomimetika (SABA) nicht ausreichend eingestellt oder Patienten, die mit der (freien) Kombination von inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika bereits ausreichend eingestellt sind (AstraZeneca 2005).

Heranwachsende ab 12 Jahren und Erwachsene können das Präparat entweder zweimal täglich zwei Inhalationen in der Wirkstärke 160 µg Budesonid / 4,5 µg Formoterol oder zweimal täglich eine Inhalation 320 µg Budesonid / 9µg Formoterol einnehmen. Die Dosierung 80 µg Budesonid / 4,5 µg Formoterol eignet sich für Kinder ab sechs Jahren.

Als drittes inhalatives fixes Kombinationspräparat mit lang wirksamem Beta-2-Sympathomimetikum und inhalierbarem Glukokortikosteroid wurde Mitte 2006 die fixe Kombination aus Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat von den pharmazeuti-

schen Unternehmen Asche Chiesi (Handelsname Foster®) und Janssen-Cilag (Handelsname Inuvair®) auf den Markt gebracht (Asche Chiesi 2007, Janssen-Cilag 2007). Die beiden Präparate sind in einer fixen Dosierung von 100/6 µg/Dosis Beclometa-son/Formoterol für Erwachsene (ab 18 Jahren) indiziert.

Im Dezember 2006 erhielt die fixe Kombination Symbicort® Turbohaler® eine Zulassungserweiterung zur Bedarfstherapie (Symbicort® Maintenance and Reliever Therapy) für die Dosierungen 160 µg Budesonid / 4,5 µg Formoterol und 80 µg Budesonid / 4,5 µg Formoterol (AstraZeneca 2007). Die Anwendung zur täglichen Erhaltungstherapie und zusätzlich zur Bedarfstherapie bei Symptomen ist angezeigt, wenn Patienten eine unzureichende Asthmakontrolle aufweisen, einen hohen Bedarf an Bronchodilatoren haben und/oder in der Vergangenheit Exazerbationen mit medizinischen Interventionen erfuhren. In der Fachinformation wird eine engmaschige Überwachung von dosisabhängigen Nebenwirkungen bei Patienten empfohlen, die häufig eine hohe Anzahl an Symbicort® Turbohaler® 160/4,5 µg Dosis-Inhalationen im Bedarfsfall anwenden (AstraZeneca 2007). Als Tageshöchstdosis sollen deshalb nur für einen begrenzten Zeitraum bis zu 12 Inhalationen eingenommen werden, die mit einem Asthmakontrollplan und ärztlicher Überwachung einhergehen. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt zwei Inhalationen pro Tag oder für einige Patienten zwei Inhalationen zweimal täglich. Bei Symptomen wird einmal zusätzlich inhaliert. Eine weitere Inhalation soll erfolgen, wenn nach einigen Minuten die Symptome weiterhin bestehen. Insgesamt sollten nicht mehr als sechs Inhalationen pro Anlass angewendet werden. Eine Tagesgesamtdosis von mehr als acht Inhalationen wird nach Angaben in der Fachinformation normalerweise nicht benötigt. Das Therapieschema SMART wurde für Erwachsene (ab 18 Jahren) zugelassen und ist für Kinder und Heranwachsende nicht angezeigt.

#### **1.4 Fragestellung**

Für das Therapiekonzept SMART ist kennzeichnend, dass eine tagesaktuelle symptomgesteuerte – also bedarfsorientierte – Dosisanpassung mit dem inhalativen Kortikosteroid Budesonid in Kombination mit Formoterol inhaliert wird. Erhaltungs- und Bedarfstherapie wird mit diesen beiden Wirkstoffen bestritten.

Für die Beurteilung des Nutzens (Begriff des Nutzens hier in Übernahme des Ansatzes vom IQWiG als ein Überwiegen patientenrelevanter Vorteile gegenüber Risiken verstanden) der fixen Kombination aus Budesonid und Formoterol zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie von Patienten mit Asthma bronchiale wird folgende Fragestellung untersucht:



Unterscheidet sich der Nutzen des fixen Kombinationspräparates aus dem inhalativen Kortikosteroid Budesonid und dem lang wirksamen Beta-2-Rezeptor-Agonisten Formoterol mit dem Therapieschema zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie im Vergleich mit:

- a.) der fixen Kombination der korrespondierenden Einzelsubstanzen und dem Gebrauch von kurz wirksamen Beta-2-Rezeptor-Agonisten als Bedarfstherapie,
- b.) der fixen Kombination der nicht-korrespondierenden Einzelsubstanzen und dem Gebrauch von kurz wirksamen Beta-2-Rezeptor-Agonisten als Bedarfstherapie,
- c.) der freien Kombination der korrespondierenden Einzelsubstanzen und dem Gebrauch von kurz wirksamen Beta-2-Rezeptor-Agonisten als Bedarfstherapie,
- d.) der freien Kombination der nicht-korrespondierenden Einzelsubstanzen und dem Gebrauch von kurz wirksamen Beta-2-Rezeptor-Agonisten als Bedarfstherapie?

Als Therapieregime in den jeweiligen Kontrollgruppen ist sowohl eine unveränderte (fixe oder feste) Tagesdosierung als auch eine symptomadaptierte Dosistitration der jeweiligen Wirkstoffe denkbar, das sich dann nach der Asthmakontrolle des Patienten orientiert.

Die Fragestellung begründet sich aus den Therapieempfehlungen der Nationalen Versorgungs-Leitlinie Asthma entsprechend dem Stufenplan (vgl. Abschnitt 1.2.4). Aus versorgungsrelevanter Sicht ist von Interesse, welche positiven und negativen Effekte das Therapiekonzept zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie aus Budesonid und Formoterol

1. gegenüber denselben Einzelsubstanzen aus einem Applikationsgerät (fixe Kombination) oder aus zwei Applikationsgeräten (freie Kombination) aufweist – unter der Voraussetzung der Vergleichbarkeit von den in den Studien eingesetzten Inhalationssystemen. In diesem Fall wird der Nutzen von zwei verschiedenen Therapieregimes zu demselben Präparat und gegenüber der traditionellen Standardtherapie (freie Kombination) vergleichend untersucht.

2. gegenüber anderen Präparaten aus einem Applikationsgerät (fixe Kombination) bzw. anderen Einzelsubstanzen aus zwei Applikationsgeräten (freie Kombination) aufweist – unter der Voraussetzung der Vergleichbarkeit von den in den Studien eingesetzten Inhalationssystemen. In diesem Fall wird der Nutzen von zwei verschiedenen Arzneimittelpräparaten vergleichend untersucht.

## **2 Material und Methoden**

Systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten klinischen Studien (RCTs) stellen die höchste Stufe der Evidenz dar (Egger et al. 2001). Ein systematischer Review ist eine Übersicht zu einer klar formulierten Fragestellung, bei der nach einer umfassenden Literatursuche klinische Studien nach explizit definierten methodischen Kriterien ausgewählt, bewertet und zusammengefasst werden. Maßgeblich für die Vorgehensweise nach Standards der evidenzbasierten Methodik zur Erstellung eines systematischen Reviews sind in der vorliegenden Übersichtsarbeit das Cochrane Handbook 2006 und der Methodenbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Higgins, Green 2006; IQWiG 2007e).

### **2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien**

#### **2.1.1 Population**

Aufgrund des Zulassungsstatus der fixen Kombination aus Budesonid und Formoterol zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie werden Studien mit ausschließlich Kindern und Heranwachsenden nicht berücksichtigt.

#### **2.1.2 Interventionen und Vergleichsbehandlungen**

Die zu prüfende Intervention ist die inhalative Therapie mit der fixen Kombination aus Budesonid und Formoterol zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie bei Patienten mit Asthma bronchiale. Die fixen Kombinationstherapien aus einem ICS und einem LABA gelten entsprechend der Fragestellung in Abschnitt 1.4 als Kontrollgruppen wie auch die Standard- bzw. Basistherapie aus den jeweiligen Einzelsubstanzen gemäß der Therapiestufe 3 und 4 bei mittel- und schwergradig persistierendem Asthma. Eine symptomadaptierte Dosierung ist in den Kontrollgruppen zulässig und kurz wirksame Beta-2-Rezeptor-Agonisten (SABA) müssen als Bedarfs-/ Notfallmedikation in den Studien ausgewiesen sein.

Kein relevanter Komparator ist ein inhalatives Kortikosteroid als Monotherapie plus zusätzlichem SABA, da insbesondere ein ICS in hoher Dosierung – wie in der NVL Asthma empfohlen – nur für einen begrenzten Zeitraum bis zu maximal sechs Monaten eingesetzt werden soll, wenn eine Kontrolle durch ein mitteldosiertes inhalatives Kortikosteroid in Kombination mit einem LABA und ggf. einem weiteren Controller (z.B. Leukotrienhemmer oder retardiertes Theophyllin) nicht erreicht werden kann (Kroegel 2007). Aus Gründen der Vergleichbarkeit könnten gegenüber einer solchen Vergleichsgruppe keine Aussagen

zu einer Anwendung in einer Dauertherapie im Hinblick auf Nutzen und Schaden getroffen werden.

Auch die Monotherapie mit einem lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetikum plus zusätzlichem SABA ist kein relevanter Komparator. Die infrage kommenden Substanzen Salmeterol und Formoterol dürfen entsprechend des Zulassungsstatus nur in Kombination mit inhalativen und/oder oralen Kortikosteroiden bei den Asthmaschweregraden III und IV angewendet werden.

### **2.1.3 Zielgrößen**

Als Zielgrößen werden für diese Übersichtsarbeit folgende Parameter für die Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele definiert:

- a) Reduktion der Anzahl und Ausprägung der Symptome bei Asthma bronchiale (z.B. beschwerdefreie Intervalle, Reduktion nächtliches Erwachen etc.);
- b) Reduktion von Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten (ADL = „activities of daily living“) ggf. differenziert nach verschiedenen Erhebungsinstrumenten,
- c) Erhalt und Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ggf. differenziert nach verschiedenen Erhebungsinstrumenten,
- d) Reduktion der Häufigkeit von Exazerbationen mit und ohne Notfallbehandlung, ggf. differenziert nach verschiedenen Definitionen von Exazerbation,
- e) Reduktion des Schweregrads von Exazerbationen,
- f) Reduktion der stationären Aufenthalte bzw. Krankenhaus-/Notfalleinweisungen und/oder der Anzahl von Behandlungen im ambulanten Sektor,
- g) Reduktion der Bedarfs- bzw. Reservemedikation,
- h) Erhalt und Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit,
- i) Reduktion der Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen,
- j) Reduktion der Schwere unerwünschter Nebenwirkungen,
- k) Verbesserung der Lungenfunktion: Einsekundenausatemkapazität ( $FEV_1$ ) und/oder Atemflusslimitierung ( $FEV_1/FVC$ ),
- l) Reduktion der Letalität (und/oder Mortalität).

### **2.1.4 Studientypen**

Als relevante wissenschaftliche Literatur werden randomisierte klinische Studien (RCTs) eingeschlossen. RCTs liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Maß-

nahme die hinsichtlich der internen Validität zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie – sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt – mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind (IQWiG 2007e). RCTs weisen allerdings dann eine geringe externe Validität auf, wenn sie studieninduzierte Rahmenbedingungen bewirken, die in der Versorgungswirklichkeit in der Gesetzlichen Krankenversicherung nicht reproduziert werden können. In diesen Fällen können nicht-randomisierte Studiendesigns ergänzende Informationen beitragen. Erforderlich ist in diesen Fällen allerdings ein adäquates Studiendesign, das insbesondere die Identifikation von und die Adjustierung um möglichen Selektionsbias und Confoundingvariablen zulässt sowie ein klarer Nachweis der Beeinflussung der Outcomegröße durch das Design als RCT.

### **2.1.5 Ein- und Ausschlusskriterien**

Es werden in die Nutzenbewertung alle klinischen Studien der in 2.1.4 genannten Studientypen einbezogen, die die nachfolgenden Einschlusskriterien und keine der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

#### **Einschlusskriterien:**

- Interventions- und Vergleichsbehandlung entsprechend der Fragestellung,
- Behandlungs- und Beobachtungsdauer mindestens 3 Monate (12 Wochen),
- akzeptable Drop Out-Rate (mindestens 70% der Ausgangspopulation soll in die Auswertung eingeflossen sein),
- Mindestpatientenzahl pro Behandlungsarm N=10,
- Publikationssprache: Englisch, Deutsch.

#### **Ausschlusskriterien:**

- Alleinige Abstract-Publikationen,
- Doppelpublikationen ohne neuen Informationswert,
- Daten ausschließlich aus Reviews oder Metaanalysen,
- Modellierungen,
- tierexperimentelle Studien.

## 2.2 Informationsbeschaffung und Literaturselektion

Zur Identifikation von relevanten Publikationen für die Beantwortung der Forschungsfrage wurde eine breit angelegte Literaturrecherche in folgenden biomedizinischen Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE
- EMBASE
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), The Cochrane Database of Methodology Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) und Health Technology Assessment Database (INAHTA-Datenbank)
- Ergänzende Recherchen: nach nationalen und internationalen Leitlinien, narrativen Reviews und einfache Recherchen mit Suchmaschinen im Internet für ergänzende Informationen etwa zum Zulassungsstatus der Handelsnamen (Fachinformationen) sowie Recherchen in den Datenbanken bzw. Studienregistern wie [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) und [www.astrazenecaclinicaltrials.com](http://www.astrazenecaclinicaltrials.com) zur Identifizierung zusätzlicher Daten aus den klinischen Studien sowie Kontakte zur Herstellerfirma.

Abschließend wurden Referenzlisten vorliegender Zeitschriftenartikel, insbesondere auch der Reviews und anderer systematischer Sekundärliteratur auf Hinweise zu weiteren relevanten Publikationen überprüft.

Die Recherche in den biomedizinischen Datenbanken fand Anfang Juni 2007 (04./05.06.2007) statt. Die Recherche wurde auf die Sprachen englisch und deutsch begrenzt. Ein „Language Bias“ kann demnach nicht ausgeschlossen werden (vgl. Abschnitt 4.1). Die Literatursuche wurde aufgrund der weltweiten Zulassung der einzelnen Wirkstoffe auf Veröffentlichungen ab 1990 limitiert. Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, Meta-Analysen, HTA-Berichte) erfolgte parallel in den Datenbanken MEDLINE/EMBASE (integriert) und „The Cochrane Library“.

Es wurde eine Freitextsuche mit Schlagwörtern und deren Verknüpfungen mit AND/OR-Operatoren durchgeführt (siehe Übersichten 1 und 2 im Anhang). Die medizinischen Datenbanken sind durch so genannte Medical Subject Headings (MeSH) bzw. Emtree-Deskriptoren im Thesaurus indexiert. Diese werden jedem Artikel zugeordnet (hierarchischer Thesaurus). Die Benutzung von normierten Schlagwörtern ist wesentlicher Bestandteil der systematischen Literaturrecherche. Während die Treffermenge einer einfachen Stichwortsuche im Freitext auch Artikelzitate enthält, die häufig entfernt oder wenig mit

dem gesuchten Thema zu tun haben, verläuft eine Recherche über die MeSH-Schlagwörter gezielt. Für eine umfassende Suche sollte die MeSH-Suche mit einer Stichwortsuche im Freitext stets kombiniert werden, da nicht adäquat verschlagwortete Studien sonst übersehen werden könnten.

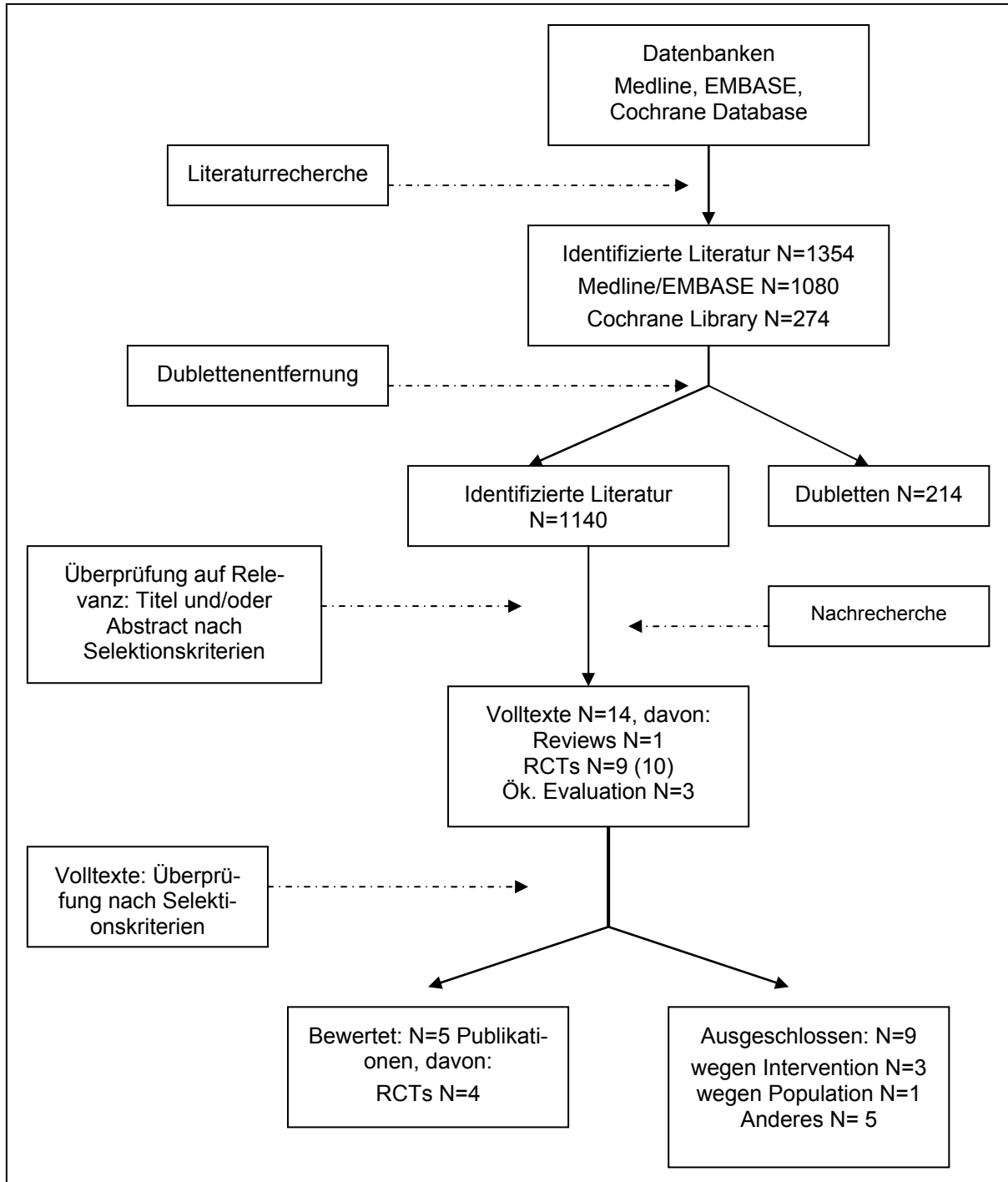
Die Schlagwörter sind hinsichtlich der Fragestellung gezielt angewendet worden: Der MeSH-Term „*asthma*“ wurde mit den Substanznamen „*formoterol and budesonide*“ sowie „*salmeterol and fluticasone*“ sowie mit weiteren Stichworten wie z.B. „*combination*“ verknüpft, um das Spektrum der fixen Kombinationstherapien zu erhalten (siehe Übersichten 1 und 2 im Anhang).

Aufgrund der Fragestellung, die einen Vergleich des fixen Kombinationspräparates zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie in einem Applikationsgerät gegenüber den dicht hintereinander inhalierten Einzelsubstanzen in zwei Applikationsgeräten impliziert, wurde auch nach anderen Studiendesigns wie beispielsweise nach Beobachtungsstudien hinsichtlich der Thematik zur Compliance von Patienten gesucht. Die Erweiterung des in Abschnitt 2.1.4 überwiegend geforderten Studientyps der randomisierten, kontrollierten Studie erfolgte mit der Verkettung von MeSH-Terms, wie folgt: *“randomized controlled trials OR controlled clinical trials OR random allocation OR random\* OR double blind method OR single blind method OR clinical trials OR control groups OR placebos OR placebo\* OR systematic review OR meta-analysis OR comparative study OR evaluation studies OR follow up studies OR prospective studies”*.

Die gefundenen Literaturstellen in den biomedizinischen Datenbanken wurden in das Literaturverwaltungsprogramm Reference Manager Version 10.0 (RefMan) importiert. Durch die beschriebene Suchstrategie konnten insgesamt 1354 Treffer identifiziert werden (1080 Treffer aus der MEDLINE/EMBASE-Recherche und insgesamt 274 Treffer aus den Datenbanken der Cochrane-Recherche). Von diesen Treffern sind 214 Duplikate gelöscht worden.

Die Suchstrategien und Anzahl der Treffer in den durchsuchten Datenbanken sind im Anhang dokumentiert. In Abbildung 1 wird in einem Flussdiagramm die Selektion der Literaturstellen aus den elektronischen Datenbanken dargestellt.

**Abbildung 1: Literaturselektion aus den elektronischen Datenbanken**



Im Juni 2007 wurden 1140 Treffer in der RefMan-Datenbank anhand von Titel und/oder Abstract entsprechend der Einschluss- und Ausschlusskriterien manuell selektiert. Die Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde dem Qualitätsstandard entsprechend von einem zweiten Reviewer unabhängig durchgeführt.

Falls die Titel oder Abstracts keine eindeutige inhaltliche Zuordnung ergaben, wurde der gesamte Artikel zur Überprüfung seiner Relevanz herangezogen. Insgesamt wurden 14 Publikationen hinsichtlich der betreffenden Fragestellung zur Durchsicht im Volltext ausgewählt.

Insgesamt neun Publikationen wurden nach Durchsicht der Volltexte ausgeschlossen (siehe ausgeschlossene Literatur im Literaturverzeichnis), weil

- in einer Studie (Bisgaard et al. 2006) ausschließlich Kinder im Alter von 4 bis 11 Jahren untersucht wurden und damit nicht dem deutschen Zulassungsstatus des Therapieschemas SMART entsprach,
- drei pharmakoökonomische Evaluationen (Johansson et al. 2006; Miller et al. 2007; Price et al. 2007) ohne neuen Informationsgehalt zum Nutzen des SMART-Therapieschemas waren,
- in zwei Studien (Rabe et al. 2006; Scicchitano et al. 2004) die fixe Kombinationstherapie aus Budesonid/Formoterol zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie gegen einen einzelnen Wirkstoff (hier: hoch dosiertes Budesonid und SABA) in einem zweiarmigen Studiendesign untersucht wurden,
- in einer Studie (Lundborg et al. 2006) die fixe Kombinationstherapie aus Budesonid/Formoterol zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie gegen die höhere Dosierung der fixen Kombination plus Formoterol als Bedarfstherapie untersucht wurde, Formoterol als zusätzliche Bedarfsmedikation aber in Deutschland nicht zugelassen ist.

Zwei Publikationen wurden in einer Nachrecherche Anfang November ermittelt: ein systematischer Review (McCormack, Lyseng-Williamson 2007) und entsprechend der Fragestellung in Abschnitt 1.4 eine relevante Studie zum Vergleich des Therapiekonzeptes SMART mit hoch dosierter fixer Kombinationstherapie aus Salmeterol und Fluticason bei unkontrolliertem Asthma, die im Oktober 2007 als Online-Version veröffentlicht wurde (Bousquet et al. 2007). Da diese Studie und auch die Übersichtsarbeit erst nach Redaktionsschluss publiziert wurden, konnten sie in der vorliegenden Arbeit nicht mehr berücksichtigt werden. Zur Übersichtsarbeit von McCormack, Lyseng-Williamson 2007 ist anzumerken, dass weder eine Fragestellung noch die methodische Vorgehensweise (z.B. die Spezifizierung der Suchstrategie, Formulierung von Einschluss- sowie Ausschlusskriterien) und die Bewertung der internen Validität der Studien beschrieben werden. Eingeschlossen wurden jegliche klinische Studien und pharmakoökonomische Evaluationen, in denen das Therapieschema Budesonid/Formoterol zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie



untersucht wurde. Für die vorliegende Arbeit konnten dem Review keine weiteren relevanten Informationen entnommen werden.

In Bezug auf die Fragestellung wurden vier randomisierte kontrollierte Studien bzw. fünf Publikationen eingeschlossen und folgende Interventionsvergleiche identifiziert (siehe auch Abschnitt 3):

- die fixe Kombination Budesonid/Formoterol zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie versus fixe Kombination Budesonid/Formoterol plus SABA,
- die fixe Kombination Budesonid/Formoterol zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie versus fixe Kombination Salmeterol/Fluticason. Davon wurde in einer Studie die fixe Kombination Salmeterol/Fluticason dosisadaptiert eingesetzt.

Studien zum Vergleich der Erhaltungs- und Bedarfstherapie aus Budesonid/Formoterol mit der freien Kombination der korrespondierenden Einzelsubstanzen und mit der freien Kombination der nicht-korrespondierenden Einzelsubstanzen wurden nicht gefunden. Auch konnten keine Studien mit einem anderen Studiendesign, das beispielsweise die Compliance der Patienten widerspiegelt, identifiziert werden.

## **2.3 Dokumentation, Bewertung und Synthese der Informationen**

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse der vier randomisierten kontrollierten Studien erfolgte anhand eines standardisierten Extraktionsbogens für randomisierte kontrollierte Studien, dessen grundsätzliche Struktur und Items auf den Internetseiten des IQWiG veröffentlicht sind (<http://iqwig.de/download/Extraktionsbogen.pdf>).

Allgemeine Studiencharakteristika wie zur Studienpopulation, zu Einschluss- und Ausschlusskriterien, untersuchten Interventionen (z.B. Behandlungsdosis, Behandlungsdauer, weitere Behandlungsformen etc.) und die relevanten Ergebnisse wurden extrahiert. Darüber hinaus wurden die in die Auswertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich ihrer methodischen Qualität, der Validität der Angaben und der Relevanz der berichteten Ergebnisse bewertet. Die Datenextraktion wurde unabhängig überprüft.

Anhand des Extraktionsbogens wurden folgende Fragen beantwortet:

- 1.a) War die Zuordnung zu den Gruppen randomisiert?
- 1.b) Erfolgte die Randomisierung verdeckt d.h. war nicht vorhersehbar, in welche Gruppe der nächste Patient kommen würde (Allocation Concealment)?
2. Waren die Gruppen zu Beginn der Studie vergleichbar?
3. Waren Patienten, Ärzte und Studienpersonal sowie die patientenrelevanten Endpunkte gegenüber der jeweiligen Behandlung verblindet?

4. Wurden alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, mitberechnet und im Ergebnis berücksichtigt und wurden die Patienten in der Auswertung der Gruppe berechnet, zu denen sie randomisiert worden waren (Intention-to-treat-Analyse)?

5. Wie kann insgesamt die biometrische Qualität der Studie bewertet werden?

Demnach wurden folgende Kriterien zur Bewertung der Publikationsqualität systematisch extrahiert:

- Randomisierungsprozess,
- Allocation Concealment (verdeckte Zuordnung der Gruppenzuteilung),
- Verblindung der Patienten, des Prüfarztes und der Zielgrößen,
- adäquate Fallzahlplanung,
- Transparenz der Ergebnisdarstellung,
- vollständige Beschreibung von Drop Outs und
- adäquate Darstellung des Intention-to-treat-Prinzips.

Die „biometrische Qualität“ der Publikationen ist mit einem umfassenden Begriff bewertet worden. Analog zur methodischen Vorgehensweise des IQWiG wurden die Studien mit „keine erkennbaren Mängel“, „leichte Mängel“ und „grobe Mängel“ klassifiziert. Bei einer Publikation mit „leichten Mängeln“ wird die interne Validität der Ergebnisse grundsätzlich nicht in Frage gestellt, weil diese Mängel auch bei deren Behebung die Aussagen nicht erheblich ändern würden. Bei einer Bewertung mit „grobe Mängel“ wird die interne Validität der Ergebnisse hingegen grundsätzlich in Frage gestellt (IQWiG 2007e). Die ausgefüllten Extraktionsbogen sind im Anhang zu finden.

Nach Abschluss der Dokumentation erfolgten die Synthese der Informationen in einem standardisierten Verfahren, die qualitative Analyse und die abschließende Bewertung der Validität der gefundenen Ergebnisse.

### 3 Ergebnisse

Anhand der systematischen Literaturrecherche wurden vier Studien (bzw. fünf Publikationen) zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit der fixen Kombinationstherapie aus Budesonid und Formoterol identifiziert (vgl. Abschnitt 2.2). Die Darstellung der eingeschlossenen Studien umfasst die beiden Vergleiche der fixen Kombinationstherapie aus Budesonid und Formoterol zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie (Symbicort® Maintenance and Reliever Therapy) mit:

1. der fixen Kombinationstherapie aus Budesonid und Formoterol plus zusätzlichem kurz wirksamen Beta-2-Sympathomimetikum als Notfall-/Bedarfsmedikation (O'Byrne et al. 2005; Rabe et al. 2006; Kuna et al. 2007) und
2. der fixen Kombinationstherapie aus Salmeterol und Fluticasonpropionat plus zusätzlichem kurz wirksamen Beta-2-Sympathomimetikum als Notfall-/Bedarfsmedikation (Vogelmeier et al. 2005; Kuna et al. 2007).

Die Publikation von Kuna et al. 2007 mit dem dreiarmligen Vergleich der SMART-Therapie mit der fixen Kombinationstherapie aus Budesonid und Formoterol und mit der fixen Kombinationstherapie aus Salmeterol und Fluticasonpropionat wird jeweils dem entsprechenden Interventionsvergleich zugeordnet (siehe Tabellen 3 und 4).

In drei Studien wurden heranwachsende und erwachsene Teilnehmer im Alter ab 12 Jahren eingeschlossen (Kuna et al. 2007; Rabe et al. 2006; Vogelmeier et al. 2005); in einer Studie Kinder im Alter ab vier Jahren, Heranwachsende und Erwachsene (O'Byrne et al. 2005). Der Anteil von Kindern im Alter von vier bis elf Jahren wurde in dieser Studie in den Behandlungsgruppen mit jeweils 13% angegeben, eine Extrapolierung bzw. Altersstratifizierung der Ergebnisdaten für diese Altersgruppe fand – bis auf wenige Ausnahmen – nicht statt.

In der Publikation von Buhl, Vogelmeier 2007 werden zu den Studien von Vogelmeier et al. 2005 (COSMOS) und von Kuna et al. 2007 (COMPASS) Ergebnisse zu den Erwachsenenpopulationen präsentiert, die auf Anfrage der Autoren von dem Hersteller AstraZeneca Lund, Schweden für diese Publikation zur Verfügung gestellt wurden. Der Anteil der Teilnehmer über 18 Jahren betrug in der COMPASS-Studie 80% und in der COSMOS-Studie 96% (Buhl, Vogelmeier 2007). Die Zulassungserweiterung für das Therapieschema SMART wurde in Deutschland ausschließlich für Erwachsene erteilt, so dass diese Studiendaten ergänzend zu den Ergebnissen der Originalstudien herangezogen werden. Für die Studie von Rabe et al. 2006 liegen keine Informationen zum Anteil der Erwachsenenpopulationen in den Behandlungsarmen vor.

Die Zuordnung der fünf Publikationen zu den beiden Interventionsvergleichen kann den Tabellen 3 und 4 entnommen werden.

**Tabelle 3 Vergleich Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol**

Studie	Zugeordnete Volltext-Publikationen	Design	In Nutzenbewertung
O'Byrne 2005 STAY	O'Byrne PM et al. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 129-136	RCT	Ja
Rabe 2006 SMILE	Rabe KF et al. Lancet 2006; 386: 744-753	RCT	Ja
Kuna 2007 COMPASS Buhl, Vogelmeier 2007	Kuna P et al. Int J Clin Pract 2007; 61 (5): 725-736 Buhl R, Vogelmeier C. Curr Med Res Opin 2007; 23: 1867-1878	RCT	Ja

**Tabelle 4 Vergleich Budesonid/Formoterol SMART vs Salmeterol/Fluticason**

Studie	Zugeordnete Volltext-Publikationen	Design	In Nutzenbewertung
Vogelmeier 2005 COSMOS Buhl, Vogelmeier 2007	Vogelmeier C et al. Eur Respir J 2005; 26 (5): 819-828 Buhl R, Vogelmeier C. Curr Med Res Opin 2007; 23: 1867-1878	RCT	Ja
Kuna 2007 COMPASS Buhl, Vogelmeier 2007	Kuna P et al. Int J Clin Pract 2007; 61 (5): 725-736 Buhl R, Vogelmeier C. Curr Med Res Opin 2007; 23: 1867-1878	RCT	Ja

### 3.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Von Tabelle 5 bis Tabelle 16 sind Angaben zum Design der eingeschlossenen Studien, zum jeweils betrachteten Patientenkollektiv, zu Einschluss- und Ausschlusskriterien, Angaben zur Art der Interventionen und zu den Basischarakteristika der eingeschlossenen Patientenpopulation aufgeführt.

#### 3.1.1 Studiendesign und Interventionen

Die eingeschlossenen Studien sind multizentrische, randomisierte Parallelgruppenstudien, von denen drei Studien (O'Byrne et al. 2005; Rabe et al. 2006; Kuna et al. 2007) doppelblind und eine Studie (Vogelmeier et al. 2005) nicht verblindet durchgeführt wurden. Die Behandlung erfolgte in allen Studien in einem ambulanten Setting. In drei Studien betrug die Beobachtungsdauer 12 Monate. Die Studie von Kuna et al. 2007 hatte eine Beobachtungsdauer von sechs Monaten. Die Anzahl der Zentren reichte von 235 in 16 Ländern (Kuna et al. 2007) bis 289 in 20 Ländern (Rabe et al. 2006). Nur bei Rabe et al. 2006

wurden die Länder und die Anzahl der Zentren in diesen Ländern genannt. In dieser Studie fanden die Rekrutierung und die Untersuchungen in Europa, Asien und in Südafrika statt. Die Rekrutierung der Patienten in Südafrika erfolgte an 30 Zentren und in den asiatischen Ländern an 32 Zentren. Die genaue Anzahl der rekrutierten Patienten in den jeweiligen Ländern wurde nicht angegeben.

Die Vergleichbarkeit der Studien zu den beiden Interventionsvergleichen SMART-Therapie vs fixe Kombination Budesonid/Formoterol und SMART-Therapie vs fixe Kombination Salmeterol/Fluticason wird durch die Tatsache eingeschränkt, dass Veränderungen der Zielparameter auch durch die Vormedikation beeinflusst werden. In den vier Studien wich die Anzahl der Patienten mit einer Vorbehandlung durch inhalative Kortikosteroide und vor Studieneintritt eingenommenen lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika erheblich voneinander ab (siehe Tabellen 14 bis 16). Insbesondere zum Vergleich Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol fix betrug der Anteil der Patienten bei Rabe et al. 2006 zu den vor Studieneintritt eingenommenen lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika (Einnahme  $\mu\text{g}/\text{Tag}$ ) in beiden Behandlungsarmen 59% gegenüber 29% in der fixen Kombinationsgruppe bzw. 27% in der SMART-Gruppe bei O'Byrne et al. 2005. Bei Kuna et al. 2007 lag der Anteil von erwachsenen Patienten, die mit lang wirksamen Beta-2-Agonisten vorbehandelt waren, im Durchschnitt bei 48% und in der Publikation von Vogelmeier et al. 2005 – nur bezogen auf die Erwachsenenpopulation – bei 38%. Aufgrund dieser prozentualen Unterschiede und der voneinander abweichenden Einnahme von ICS  $\mu\text{g}/\text{Tag}$  in den Interventionsgruppen zu Studienbeginn ist die Vergleichbarkeit der Publikationen nicht gewährleistet.

Nicht in die Untersuchung von Vogelmeier et al. 2005 wurden Patienten eingeschlossen, die in den letzten drei Monaten vor Studienbeginn die fixen Kombinationspräparate Budesonid/Formoterol oder Salmeterol/Fluticason eingenommen hatten. Bei Kuna et al. 2007 wurden Kombinationstherapien aus inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Agonisten 72 Stunden vor Studienbeginn abgebrochen und durch entsprechende Dosierungen inhalativer Kortikosteroide ( $\geq 500 \mu\text{g}$ ) ersetzt.

Die Dauer der Run-In-Phase variierte in einer Studie zwischen 14 und 18 Tagen (O'Byrne et al. 2005), in den anderen Untersuchungen betrug sie zwei Wochen. Eine Follow Up-Untersuchung nach Beendigung der Beobachtungsdauer wurde in keiner der Studien genannt.

Während der Run-In-Phase setzten die Patienten bei O'Byrne et al. 2005 und Kuna et al. 2007 ihre regulären Erhaltungstherapien mit inhalativen Kortikosteroiden fort. Die Therapie mit LABAs wurde bei O'Byrne et al. 2005 drei Tage vor Beginn des Run-In abgesetzt.

In der Studie von Rabe et al. 2006 erhielten die Patienten während der Run-In-Phase die fixe Kombination Budesonid/Formoterol mit einer Inhalation zweimal täglich. In den drei Studien konnten die Patienten Terbutalin als Bedarfsmedikation einnehmen. Bei Vogelmeier et al. 2005 setzten die Patienten die Therapie je nach Vorbehandlung mit ICS oder mit LABA fort und im Bedarfsfall war der Gebrauch eines kurz wirksamen Beta-2-Sympathomimetikums gestattet.

Zu Studienbeginn wurde in der Verumgruppe bei O'Byrne et al. 2005 Budesonid/Formoterol in der Dosis 80/4,5 µg eine Inhalation zweimal täglich als Erhaltungstherapie und zusätzlich 80/4,5 µg Budesonid/Formoterol als Bedarfsmedikation via „Turbuhaler“ eingenommen. Patienten im Alter von vier bis elf Jahren nahmen die halbe Dosis der Erhaltungstherapie mit einer Inhalation einmal am Abend ein. Als Maximum waren für Erwachsene zehn Hübe von Budesonid/Formoterol als Bedarfsmedikation und für Kinder sieben Hübe erlaubt. Wurde das Maximum überschritten, sollte der behandelnde Arzt kontaktiert werden. In der Kontrollgruppe wurde das fixe Kombinationspräparat in der Dosis 80/4,5 µg eine Inhalation zweimal täglich und zusätzlich 0,4 mg Terbutalin als Bedarfsmedikation eingesetzt. Kinder erhielten die halbe Dosis mit einer Inhalation einmal abends.

In der Studie von Rabe et al. 2006 bekamen Patienten in der Verumgruppe Budesonid/Formoterol in der Dosis 160/4,5 µg eine Inhalation zweimal täglich als Erhaltungstherapie und zusätzlich 160/4,5 µg Budesonid/Formoterol als Bedarfsmedikation via „Turbuhaler“ verabreicht. In der Kontrollgruppe nahmen die Patienten Budesonid/Formoterol eine Inhalation zweimal täglich und 0,5 mg (nominelle Dosis) Terbutalin als Bedarfsmedikation. Studien- und Bedarfsmedikation wurden mit identischen Inhalatoren („Turbuhaler“) eingenommen.

Beide Studien waren dreiarstig, der jeweilige dritte Behandlungsarm (siehe Tabelle 11) ist jedoch unter der gegebenen Fragestellung nicht relevant. Die unterschiedliche Dosierung von Budesonid/Formoterol lässt einen direkten Vergleich der beiden Studien nicht zu. Darüber hinaus ist die Dosis von 80/4,5 µg bid fraglich, denn obwohl sie bei schwerem Asthma nicht angezeigt ist (vgl. Fachinformation Symbicort® AstraZeneca 2005), waren in der Studie von O'Byrne et al. 2005 überwiegend Patienten mit den Schweregraden II, III und IV eingeschlossen. Das Untersuchungsziel dieser Studie waren aber gerade die Effekte einer niedrigen Dosierung der Erhaltungstherapie bei symptomatischen Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale.

In der Studie von Vogelmeier et al. 2005 nahmen die Patienten in der Verumgruppe Budesonid/Formoterol in der Dosis 160/4,5 µg zwei Inhalationen zweimal täglich als Erhal-

tungstherapie ein und zusätzliche Hübe als Bedarfsmedikation via „Turbuhaler“. Bei Symptomkontrolle erfolgte ab der vierten Woche eine Dosistitration der Erhaltungstherapie nach Rücksprache mit dem Prüfarzt von vier Hüben auf zwei Hübe pro Tag. Die Bedarfstherapie blieb bestehen. In der Kontrollgruppe erhielten die Patienten die fixe Kombination Salmeterol/Fluticason 50/250 µg eine Inhalation zweimal täglich und Salbutamol nach Bedarf via Trockenpulver-Inhalatoren oder Kompressionsvernebler. Eine Dosistitration wurde ebenfalls durchgeführt. Bei Symptomkontrolle konnten die Patienten die Dosis auf 50/100 µg eine Inhalation zweimal täglich senken und Salbutamol weiterhin nach Bedarf einnehmen. Bei einer Symptomverschlechterung konnte die Dosis bis zu 50/500 µg eine Inhalation zweimal täglich gesteigert werden – zusätzlich mit Salbutamol als Bedarfsmedikation.

Bei Kuna et al. 2007 wurden im Anschluss an die Run-In-Phase die Patienten folgenden drei Interventionen per Randomisierung mit Doppel-Dummy-Technik zugeteilt. In der Verumgruppe nahmen die Patienten 160/4,5 µg Budesonid/Formoterol eine Inhalation zweimal täglich als Erhaltungstherapie via „Turbuhaler“ und Placebo via Dosieraerosole (pMDI) sowie zusätzliche Inhalationen 160/4,5 µg Budesonid/Formoterol als Bedarfstherapie via „Turbuhaler“. In den beiden Kontrollgruppen wurden entweder 320/9 µg Budesonid/Formoterol eine Inhalation zweimal täglich als Erhaltungstherapie via „Turbuhaler“ und Placebo via pMDI oder 25/125 µg Salmeterol/Fluticason zwei Inhalationen zweimal täglich via pMDI (Seretide<sup>TM</sup>/Advair<sup>TM</sup> Evohaler<sup>TM</sup>) und Placebo mit einem „Turbuhaler“ verabreicht. Bei beiden fixen Kombinationstherapien konnte 0,4 mg Terbutalin via „Turbuhaler“ als Bedarfsmedikation eingenommen werden. In dieser Studie wurde die Reduktion von Exazerbationen im Vergleich zwischen einer niedrigen Dosierung der Erhaltungstherapie im Therapie-Konzept SMART® mit einer doppelten Dosierung der Erhaltungstherapie plus SABA in den beiden fixen Kombinationstherapien untersucht.

### **3.1.2 Charakteristika der Studienpopulationen**

In den Studien waren zwischen 1834 und 3335 Patienten – insgesamt 9566 Patienten – in den die Fragestellung betreffenden Behandlungsarmen eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag zwischen 35 und 46 Jahren. Der Anteil von Kindern im Alter von vier bis elf Jahren wurde in der Publikation von O'Byrne et al. 2005 in den Behandlungsgruppen mit jeweils 13% angegeben. Angaben zum Anteil der Heranwachsenden bis 18 Jahren wurden nicht gemacht. In der Publikation von Kuna et al. 2007 betrug der Anteil von erwachsenen Studienteilnehmern, die 18 Jahre oder älter waren, durchschnittlich 81% und der Anteil von heranwachsenden Patienten, die zwischen 12 und 17 Jahren alt waren, durchschnittlich 19%. In der Publikation von Vogelmeier et al. 2005 lag

der Anteil der jugendlichen Patienten bei 4% (Buhl, Vogelmeier 2007). Bei Rabe et al. 2006 wurden keine Angaben zu den Anteilen der Heranwachsenden und Erwachsenen in der Studienpopulation genannt. Der Anteil von Frauen und Mädchen in den jeweiligen Behandlungsgruppen reichte in den Studien von 55 bis 65%.

Die Dauer der Asthmaerkrankung variierte zwischen neun und zehn Jahren im Median bei O'Byrne et al. 2005 und Rabe et al. 2006. In den Erwachsenenpopulationen betrug die Dauer der Erkrankung bis zum Studieneintritt im Median 13 Jahre bei Vogelmeier et al. 2005 und in der Publikation von Kuna et al. 2007 10 bis 11 Jahre (Buhl, Vogelmeier 2007). Bezogen auf diese Angaben waren die Patienten in einer Spannweite von weniger als einem Jahr bis 75 Jahren Asthmatiker. In den Studien von Vogelmeier et al. 2005 und von Kuna et al. 2007 wurde auch der Raucherstatus mit dem Ergebnis erhoben, dass 63 bis 76% der erwachsenen Patienten niemals geraucht hatten, durchschnittlich 18 bis 24% ehemalige Raucher und 6 bis 13% der erwachsenen Teilnehmer in den jeweiligen Behandlungsarmen aktive Raucher waren (Buhl, Vogelmeier 2007).

Die demographischen Daten und Ausgangswerte der einzelnen Patientenpopulationen waren innerhalb der Studien insgesamt ausgewogen und vergleichbar. Die durchschnittliche Einsekundenkapazität (vor Bronchodilatation) lag bei den Patienten in allen Studien zu Studienbeginn bei über 70% des Sollwertes und entspricht damit einem mittelgradig persistierenden Asthmaschweregrad ( $FEV_1 > 60\%$  bis  $< 80\%$  des Sollwertes), für das eine Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Agonisten – nur charakterisiert durch die Einsekundenkapazität – gemäß dem Stufenplan der NVL Asthma angezeigt sein kann.

Die Einteilung in Asthmaschweregrade richtet sich aber auch nach dem Ausmaß und der Häufigkeit der Asthmabeschwerden (vgl. Abschnitt 1.2.3). In drei von vier Studien erfolgte der Einschluss von symptomatischen Patienten aufgrund einer Diagnose (mindestens sechs Monate vor Studienbeginn) nach Kriterien der American Thoracic Society (ATS) aus 1987 (Kuna et al. 2007; Rabe et al. 2006; Vogelmeier et al. 2005). Dazu ist zu berücksichtigen, dass international konsentiertere Kriterien für die Diagnostik, Schweregradeinteilung und Therapie von Patienten mit Asthma bronchiale in der Leitlinie der „Global Initiative for Asthma“ bestehen. Im Vergleich zur GINA-Leitlinie sind die ATS-Kriterien weniger präzise gefasst (National Institute of Health 2007).

Die Anteile der Patienten in den Behandlungsgruppen mit leichtem, mittelgradig persistierendem und auch schwergradig persistierendem Asthma können nicht eindeutig bestimmt werden. Ein Grund ist, dass nach den Einschlusskriterien überwiegend vorbehandelte, aber symptomatische Patienten rekrutiert wurden, so dass nach Studienbeginn schnell



Verbesserungen erzielt wurden. Die in den letzten 10 Tagen der Run-In-Phase erhobenen durchschnittlichen Ausgangsdaten geben darüber hinaus nur eingeschränkt Informationen über die Asthmakontrolle der Patienten durch die medikamentöse Einstellung vor Studienbeginn (O'Byrne et al. 2005; Rabe et al. 2006; Vogelmeier et al. 2005).

Die Angaben zur Reversibilität wichen insbesondere in der Publikation von Vogelmeier et al. 2005 erheblich im Vergleich zu den anderen Studien ab, da eine dokumentierte Reversibilität als Einschlusskriterium nicht notwendig war. Bei O'Byrne et al. 2005 betrug die Reversibilität in den Behandlungsgruppen jeweils durchschnittlich 21% des Sollwertes, bei Rabe et al. 2006 und Kuna et al. 2007 durchschnittlich 24% des Sollwertes. Der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma zufolge gilt die Zunahme der FEV<sub>1</sub> um mindestens 15% und mindestens 200 ml nach Inhalation eines kurz wirksamen Beta-2-Agonisten als ein Nachweis für Reversibilität, die die Diagnose Asthma in der Regel bestätigt. In der Publikation von Vogelmeier et al. 2005 lag der Mittelwert zur Reversibilität bei 12% bzw. 13% des Sollwertes in der jeweiligen Behandlungsgruppe, so dass der Einschluss von COPD-Patienten mit asthmatischer Dose Response nicht ausgeschlossen werden kann.

**Tabelle 5 Studiencharakteristika: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol**

Studie	Studiendesign Setting	Anzahl Zentren	Länder (Zentren)	Beobachtungsdauer	Relevante Zielkriterien*	Anzahl randomisierte Patienten
O'Byrne 2005 (STAY)	RCT doppelblind parallel ambulant	246	22: n.g.	Run-In: 14 bis 18 T Behandlung: 12 M Nachbehandlung: n.g.	<b>Dauer bis zur ersten schweren Exazerbation</b> Schwere Exazerbationen mit Intervention, leichte Exazerbationen, PEF morgens und abends vor Einnahme Studienmedikation, FEV <sub>1</sub> , Asthma-Symptome, nächtliches Erwachen, Einnahme und Verbrauch der Bedarfs- und Studienmedikation, unerwünschte Ereignisse	N = 2760 BUD/FOR SMART: 925 BUD/FOR fix + SABA: 909 BUD + SABA: 926
Rabe 2006 (SMILE)	RCT doppelblind parallel ambulant	289	20: Belgien (21), Bulgarien (11), China (6), Tschechien (34), Deutschland (26), Griechenland (9), Ungarn (20), Indonesien (6), Italien (6), Malaysia (3), Niederlande (30), Norwegen (17), Philippinen (11), Polen (18), Rumänien (12), Russland (11), Slowakei (12), Südafrika (30), Südkorea (4), Vietnam (2)	Run-In: 2 W Behandlung: 12 M Nachbehandlung: n.g.	<b>Dauer bis zur ersten schweren Exazerbation</b> Anzahl schwerer Exazerbationen, zeitliche Dauer bis zu einer ersten Behandlung in Notaufnahme oder Klinikeinweisung, Anzahl von Behandlungen in Notaufnahme/ Klinikeinweisungen, leichte Exazerbationen, Asthma-Symptome, ACQ-5,, FEV <sub>1</sub> , PEF morgens und abends, nächtliches Erwachen, Einnahme Studien- und Bedarfsmedikation, Tage mit Asthma-Kontrolle	N = 3394 BUD/FOR SMART: 1113 BUD/FOR fix + SABA: 1141 BUD/FOR fix + FOR: 1140

\*: als „primär“ deklarierte Zielkriterien im **Fett**druck, wenn Fallzahlplanung adäquat durchgeführt

RCT: randomisierte, kontrollierte Studie, PEF: Peak Expiratory Flow; FEV<sub>1</sub>: Forced Expiratory Volume in one Second (Einsekundenkapazität); SMART: Symbicort Maintenance and Reliever Therapy , BUD/FOR: Budesonid/Formoterol, BUD: Budesonid, FOR: Formoterol, SABA: short acting Beta-2-Agonist, T: Tage, W: Wochen, M: Monate, n.g.: nicht genannt

**Tabelle 6 Studiencharakteristika: Budesonid/Formoterol SMART vs Salmeterol/Fluticason**

Studie	Studiendesign Setting	Anzahl Zentren	Länder	Beobachtungsdauer	Relevante Zielkriterien*	Anzahl randomisier-te Patienten
Vogelmeier 2005 (COSMOS)	RCT offen parallel ambulant	246	16: n.g.	Run-In: 2 W Behandlung: 12 M Nachbehandlung: n.g.	<b>Dauer bis zur ersten schweren Exazerbation</b> FEV <sub>1</sub> prä- und postbronchodilatatorisch, Ein-nahme und Verbrauch der Bedarfs- und Stu-dienmedikation, Erhebung der Asthmasympto-matik mit ACQ-5 und AQLQ, unerwünschte Ereignisse	N = 2143 (2067)** BUD/FOR SMART: 1067 (1030)** SAL/FLU fix + SABA: 1076 (1037)**
<p>*: als „primär“ deklarierte Zielkriterien im <b>Fett</b>druck, wenn Fallzahlplanung adäquat durchgeführt                  **: Anzahl der erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) in Klammern nach den Angaben von Buhl, Vogelmeier 2007                  RCT: randomisierte, kontrollierte Studie, ACQ: Asthma Controll Questionnaire, AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire, SMART: Symbicort Maintenance and Reliever Therapy, BUD/FOR: Budesonid/Formoterol, SAL/FLU Salmeterol/Fluticason, SABA: short acting Beta-2-Agonist, W: Wochen, M: Monate, n.g.: nicht ge-nannt</p>						

**Tabelle 7 Studiencharakteristika: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol vs Salmeterol/Fluticason**

Studie	Studiendesign Setting	Anzahl Zentren	Länder	Beobachtungsdauer	Relevante Zielkriterien*	Randomisierte Patienten
Kuna 2007 (COMPASS)	RCT doppelblind doppel-dummy parallel ambulant	253	16: n.g.	Run-In: 2W Behandlung: 24W Nachbehandlung: n.g.	<b>Dauer bis zu erster schwerer Exazerbation</b> Anzahl schwerer Exazerbationen, Gebrauch Bedarfsmedikation, PEF morgens und abends, FEV <sub>1</sub> , Symptom Score, Häufigkeit nächtlichen Erwachens, symptomfreie Tage, Tage ohne Bedarfsmedikation, Tage mit kontrolliertem Asthma, Anzahl leichter Exazerbationen, Asthmakontrolle (ACQ-5), Lebensqualität (AQLQ-S)	N = 3335 (2712)** BUD/FOR SMART: 1107 (908)** BUD/FOR fix + SABA: 1105 (892)** SAL/FLU fix + SABA: 1123 (912)**
<p>*: als „primär“ deklarierte Zielkriterien im <b>Fett</b>druck, wenn Fallzahlplanung adäquat durchgeführt                  **: Anzahl der erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) in Klammern nach den Angaben von Buhl, Vogelmeier 2007                  RCT: randomisierte, kontrollierte Studie, PEF: Peak Expiratory Flow, FEV<sub>1</sub>: Einsekundenkapazität, ACQ: Asthma Control Questionnaire, AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire, SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy, BUD/FOR: Budesonid/Formoterol, SAL/FLU Salmeterol/Fluticason, SABA: short acting Beta-2-Agonist, W: Wochen, n.g.: nicht genannt</p>						

**Tabelle 8 Ein- und Ausschlusskriterien: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol**

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
O'Byrne 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter 4-80 Jahre</li> <li>- Behandlung mit ICS im Alter 12-80 Jahre: 400-1000 µg/Tag; im Alter 4-11 Jahre: 200-500 µg/Tag</li> <li>- ≥ 1 Exazerbation im Jahr vor Rekrutierung</li> <li>- Einnahme konstanter Dosis ICS ≥ 3 Monate</li> <li>- FEV<sub>1</sub>: 60-100% Soll und Reversibilität ≥ 12%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 10 Inhalationen Bedarfsmedikation an einem Tag für Alter 12 bis 80 Jahre bzw. ≥ 7 Inhalationen für Alter 4 bis 11 Jahre</li> <li>- Exazerbation während Run-In-Phase</li> </ul>
Rabe 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter ≥ 12 Jahre</li> <li>- Asthma-Diagnose (nach ATS-Kriterien) ≥ 6 Monate</li> <li>- &gt; 1 schwere Exazerbation während 12 Monate vor Studienbeginn</li> <li>- Einnahme konstanter Dosis ICS ≥ 3 Monate ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>- FEV<sub>1</sub> 50-100% Soll vor Bronchodilatation; Reversibilität 15 min nach Inhalation Terbutalin 1 mg ≥ 12% von basal FEV<sub>1</sub> und Anstieg basal FEV<sub>1</sub> ≥ 200 ml wenn Alter ≥ 18 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atemwegsinfektion mit Auswirkung auf Asthma innerhalb Monat vor Studienbeginn</li> <li>- Bedarf an Kortikosteroiden oral innerhalb Monat vor Studienbeginn</li> <li>- ≥ 10 Inhalationen an Bedarfsmedikation/Tag während Studienzeitraums</li> </ul>

**Tabelle 9 Ein- und Ausschlusskriterien: Budesonid/Formoterol SMART vs Salmeterol/Fluticason**

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Vogelmeier 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter ≥ 12 Jahre</li> <li>- diagnostiziertes Asthma (nach ATS-Kriterien) ≥ 6 Monate vor Studienbeginn</li> <li>- Einnahme von Budesonid oder Fluticason ≥ 500 µ/Tag oder ein anderes ICS ≥ 1000 µ/Tag für mindestens 1 Monat vor Studienbeginn</li> <li>- FEV<sub>1</sub> 40-90% Soll vor Inhalation von Terbutalin</li> <li>- mindestens eine schwere Exazerbation &gt; 2 Wochen aber ≤ 12 Monate vor Studienbeginn</li> <li>- Patienten geeignet für die Randomisierung, wenn sie Bedarfsmedikation an mindestens 4 der letzten 7 Tage im Run-In benötigten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Einnahme von Budesonid/Formoterol oder Salmeterol/Fluticason während der letzten 3 Monate vor Studienbeginn</li> <li>- Einnahme systemischer Kortikosteroide</li> <li>- Raucheranamnese ≥ 10 pack-years</li> </ul>

**Tabelle 10 Ein- und Ausschlusskriterien: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol vs Salmeterol/Fluticason**

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Kuna 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter <math>\geq</math> 12 Jahre</li> <li>- Asthma-Diagnose (nach ATS-Kriterien) <math>\geq</math> 6 Monate</li> <li>- ICS-Einnahme <math>\geq</math> 3 Monate (<math>\geq</math> 500 <math>\mu</math>g/Tag Budesonid oder Fluticason (1000 <math>\mu</math>g/Tag eines anderen ICS) <math>\geq</math> 1 Monat)</li> <li>- FEV<sub>1</sub> <math>\geq</math> 50% Soll vor Bronchodilatation und Reversibilität <math>\geq</math> 12% nach 1 mg Terbutalin</li> <li>- <math>\geq</math> 1 Exazerbation in zurückliegenden 12 Monaten</li> <li>- Einnahme Bedarfsmedikation an <math>\geq</math> 5 Tagen der letzten 7 Tage der Run-In-Phase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Einnahme systemischer Kortikosteroide</li> <li>- Atemwegsinfektion mit Auswirkung auf Asthmakontrolle innerhalb von 30 Tagen vor Studieneintritt</li> <li>- Raucheranamnese <math>\geq</math> 10 pack-years</li> <li>- &gt; 10 Inhalationen Bedarfsmedikation/Tag während eines Tages der Run-In-Phase</li> <li>- Asthma-Exazerbation während Run-In-Phase</li> </ul>

**Tabelle 11 Interventionen: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol**

Studie	Behandlung Run-In	Verum	Vergleichsgruppe	Weitere Behandlungsformen
O'Byrne 2005	Fortsetzung ICS-Therapie, Terbutalin als Bedarfsmedikation Abbruch der Therapie mit LABAs 3 Tage vor Beginn Run-In-Phase	1x Budesonid/Formoterol 80/4,5 $\mu$ g bid als Erhaltungstherapie und zusätzlich 80/4,5 $\mu$ g Budesonid/Formoterol als Bedarfsmedikation via „Turbuhaler“ (max. 10 Hübe) Alter 4-11Jahre: halbe Dosis Erhaltungstherapie 1 mal täglich am Abend und zusätzlich max. 7 Hübe als Bedarfsmedikation	- 1x Budesonid/Formoterol 80/4,5 $\mu$ g bid via „Turbuhaler“ und 0,4 mg Terbutalin als Bedarfsmedikation (Alter 4-11Jahre: halbe Dosis Erhaltungstherapie 1 mal täglich am Abend) - Budesonid 320 $\mu$ g bid und 0,4 mg Terbutalin als Bedarfsmedikation (Alter 4-11Jahre: halbe Dosis Erhaltungstherapie 1 mal täglich nachts)	Gestattet: Glukokortikoide nasal, Antihistaminika mit Ausnahme von Terfenadin, Dinatrium Cromoglykat okular und nasal und/oder Nedocromil Natrium nasal, Immuntherapie mit konstanter Dosierung 90 Tage vor Rekrutierung
Rabe 2006	1x BUD/FOR 160/ 4,5 $\mu$ g bid; Bedarfsmedikation Terbutalin 0,5 mg	1x Budesonid/Formoterol 160/4,5 $\mu$ g bid als Erhaltungstherapie und zusätzlich 160/4,5 $\mu$ g Budesonid/Formoterol als Bedarfsmedikation via „Turbuhaler“	- 1x Budesonid/Formoterol 160/4,5 $\mu$ g bid und 0,5 mg (nominelle Dosis) Terbutalin als Bedarfsmedikation via „Turbuhaler“ - 1x Budesonid/Formoterol 160/4,5 $\mu$ g bid und 4,5 $\mu$ g Formoterol via Oxis „Turbuhaler“ als Bedarfsmedikation	n.g.

**Tabelle 12 Interventionen: Budesonid/Formoterol SMART vs Salmeterol/Fluticason**

Studie	Behandlung Run-In	Verum	Vergleichsgruppe	Weitere Behandlungsformen
Vogelmeier 2005	Fortsetzung der ICS-Therapie ggf. mit LABA und nach Bedarf SABA	2x Budesonid/Formoterol 160/4,5 µg bid (Symbicort „Turbuhaler“) und zusätzliche Hübe bei Bedarf  Ab der 4. Woche: Dositration bei Symptomkontrolle Reduktion von 4 Hüben Budesonid/ Formoterol 160/4,5 µg auf 2 Hübe Budesonid/ Formoterol 160/4,5 µg als Erhaltungstherapie und zusätzliche Inhalationen bei Bedarf	Salmeterol/Fluticason 50/250 µg bid und Salbutamol nach Bedarf via Trockenpulver-Inhalatoren oder Kompressionsvernebler  Dositration ebenfalls erlaubt: - bei Symptomkontrolle Reduktion auf Salmeterol/Fluticason 50/100 µg bid + Salbutamol; - bei Symptomverschlechterung Salmeterol/Fluticason bis zu 50/500 µg bid + Salbutamol	Andere notwendige Entzündungshemmer wie bsp. Theophyllin

**Tabelle 13 Interventionen: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol vs Salmeterol/Fluticason**

Studie	Behandlung Run-In	Verum	Vergleichsgruppe/ n	Weitere Behandlungsformen
Kuna 2007	Fortsetzung der ICS-Therapie als Erhaltungstherapie, Bedarfstherapie: Terbutalin (Bricanyl® Turbuhaler®)  Abbruch Kombinationstherapie ICS/LABA 72 Stunden vor Studieneintritt, Ersatz durch entsprechend dosierte ICS-Therapie	1x Budesonid/Formoterol 160/4,5 µg bid als Erhaltungstherapie via Turbuhaler und Placebo (pMDI) sowie zusätzlich 160/4,5 µg als Bedarfsmedikation via Turbuhaler (max. 12 Inhalationen für begrenzten Zeitraum)	- 1x Budesonid/Formoterol 320/9 µg bid via Turbuhaler und Placebo (pMDI); 0,4 mg Terbutalin als Bedarfsmedikation via „Turbuhaler“  - 2x Salmeterol/Fluticason 25/125 µg bid via pMDI und Placebo via Turbuhaler 0,4 mg Terbutalin als Bedarfsmedikation via Turbuhaler	n.g.

**Tabelle 14 Basisdaten: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol**

Studie	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht m/w N	Dauer Asthma <sup>b</sup>	ICS µg/Tag vor Studienbeginn <sup>a</sup>	LABA N (%) vor Studienbeginn <sup>c</sup>	FEV <sub>1</sub> % Soll <sup>a</sup>	FEV <sub>1</sub> I <sup>a</sup>	Reversibili- tät % Soll <sup>a</sup>
O'Byrne 2005								
SMART: N=925	35 (4-77)	421/504	9 (0-63)	619 (200-1200)	250 (27) <sup>d</sup>	73 (43-108)	2,13 (0,65-4,28)	21 (2-89)
BUD/FOR: N=909	36 (4-79)	394/515	9 (0-65)	598 (200-1000)	258 (29) <sup>d</sup>	73 (46-108)	2,10 (0,62-4,50)	21 (12-75)
Rabe 2006								
SMART: N=1113	42 (12-89)	437/676	9 (0-64)	757 (160-1600)	n.g. (59)	72 (30-110) <sup>e</sup>	2,21 (0,61-4,68)	24 (6-132)
BUD/FOR: N=1141	43 (12-83)	450/691	10 (1-69)	751 (250-1600)	n.g. (59)	72 (39-100) <sup>e</sup>	2,16 (0,68-4,58)	24 (11-90)
<sup>a</sup> Angaben als Mittelwert mit Spannweite in Klammern, wenn nicht anders angegeben <sup>b</sup> Angaben als Median in Jahren mit Spannweite in Klammern <sup>c</sup> Angaben zur Anzahl Patienten mit Prozentzahlen in Klammern <sup>d</sup> umfasst auch fixe Kombinationen aus ICS/LABA plus LABA <sup>e</sup> vor Bronchodilatation SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy, BUD/FOR: Budesonid/Formoterol, ICS: inhalatives Kortikosteroid, LABA: lang wirksamer Beta2-Agonist, n.g.: nicht genannt								

**Tabelle 15 Basisdaten: Budesonid/Formoterol SMART vs Salmeterol/Fluticason**

Studie*	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht m/w in %	Dauer Asthma <sup>b</sup>	ICS µg/Tag <sup>a, d</sup>	LABA N (%) <sup>c</sup>	FEV <sub>1</sub> % Soll <sup>a, e</sup>	Reversibili- tät % Soll <sup>a</sup>	Raucherstatus <sup>c</sup>		
								nie	früher	aktiv
Vogelmeier 2005*										
SMART: N=1037	46 (18-80)	41/59	13 (1-75)	888 (50-2000)	402 (38)	73 (20-100)	12	679 (66)	244 (24)	107 (10)
SAL/FLU: N=1030	46 (18-84)	40/60	13 (0-74)	881 (400-3000)	409 (38)	73 (39-115)	13	655 (63)	245 (24)	137 (13)
* Alle Angaben beziehen sich auf die Erwachsenenpopulation (Buhl, Vogelmeier 2007) <sup>a</sup> Angaben als Mittelwert mit Spannweite in Klammern, wenn nicht anders angegeben <sup>b</sup> Angaben als Median in Jahren mit Spannweite in Klammern <sup>c</sup> Angaben zur Anzahl Patienten mit Prozentzahlen in Klammern vor Studienbeginn <sup>d</sup> Inhalationen vor Studienbeginn <sup>e</sup> vor Bronchodilatation SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticasonpropionat, ICS: inhalatives Kortikosteroid, LABA: lang wirksamer Beta2-Agonist										

**Tabelle 16 Basisdaten: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol vs Salmeterol/Fluticason**

Studie*	Alter <sup>a</sup>	Geschlecht m/w in %	Dauer Asthma <sup>b</sup>	ICS µg/Tag <sup>a, c</sup>	LABA N (%) <sup>d</sup>	FEV <sub>1</sub> % Soll <sup>a</sup>	Reversibili- tät % Soll <sup>a</sup>	Raucherstatus <sup>d</sup>		
								nie	früher	aktiv
Kuna 2007*										
SMART N=908	43 (18-79)	38/62	10 (0-70)	759 (250-2000)	435 (48)	71 (29-131)	24 (10-106)	676 (74)	178 (20)	54 (6)
BUD/FOR N=892	44 (18-83)	35/65	11 (1-69)	774 (100-3200)	439 (49)	71 (46-122)	25 (7-150)	653 (73)	169 (19)	70 (8)
SAL/FLU N=912	44 (18-83)	39/61	11 (0-66)	763 (200-2000)	437 (48)	72 (50-143)	23 (3-92)	694 (76)	165 (18)	53 (6)
* Alle Angaben beziehen sich auf die Erwachsenenpopulation (Buhl, Vogelmeier 2007)										
<sup>a</sup> Angaben als Mittelwert mit Spannweite in Klammern, wenn nicht anders angegeben										
<sup>b</sup> Angaben als Median in Jahren mit Spannweite in Klammern										
<sup>c</sup> Inhalationen vor Studienbeginn										
<sup>d</sup> Angaben zur Anzahl Patienten mit Prozentzahlen in Klammern vor Studienbeginn										
SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy, BUD/FOR: Budesonid/Formoterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticasonpropionat, ICS: inhalatives Kortikosteroid, LABA: lang wirksamer Beta2-Agonist										



## **3.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Zielgrößen**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studien getrennt nach patientenrelevanten Zielparametern dargestellt.

### **3.2.1 Ergebnisse zur Asthma-Symptomatik**

In den vier eingeschlossenen Studien wurde der Einfluss der Interventionen auf die Asthma-Symptomatik mit folgenden Zielparametern analysiert:

- Asthma Symptom Score,
- asthmaspezifische Lebensqualität,
- symptomfreie Tage und Nächte (Asthmakontrolle),
- nächtliches Erwachen und
- Gebrauch von Studien- und Bedarfsmedikation.

Diese Zielparameter waren in allen vier Studien sekundäre Endpunkte. Asthmaspezifische Symptome wurden in drei Publikationen untersucht (Kuna et al. 2007; O'Byrne et al. 2005; Rabe et al. 2006). Häufigkeit, Ausprägung und Dauer von Asthmasymptomen wie zum Beispiel Husten, Sputum, Brustenge, Keuchen, Dyspnoe tagsüber und nachts sowie Einschränkungen von Alltagsaktivitäten wurden von den Patienten durch tägliche Eintragungen in einem Patiententagebuch festgehalten. Angaben zur Häufigkeit nächtlichen Erwachens aufgrund von Asthma, zur Einnahme von Bedarfsmedikation und zur Anzahl symptomfreier Tage/Nächte wurden ebenfalls aus Tagebucheinträgen ermittelt. Daten zur Häufigkeit nächtlichen Erwachens wurden bei Vogelmeier et al. 2005 nicht beschrieben. Die Häufigkeit des Gebrauchs von Bedarfsmedikation wurde in jeder Studie analysiert.

In den drei Studien wurden Skalen zur Messung der Asthma-Symptomatik verwendet. Nur bei Kuna et al. 2007 und Rabe et al. 2006 wurden zur Beurteilung der Symptome vergleichbare Scores verwendet. Ein Vergleich der Ergebnisse (z.B. des Gesamt Symptom Scores) kann deshalb auch nur zwischen diesen beiden Studien erfolgen.

Für die in den Studien verwendeten Skalen gilt, dass kleine Werte eine leichte Asthma-Symptomatik und große Werte eine schwere Asthma-Symptomatik anzeigen. Negative Änderungen der Scores im Verlauf der Studien sind demnach als eine Verbesserung der Symptomatik und positive Veränderungen als eine Verschlechterung zu interpretieren.

Fragen zur Asthmakontrolle wurden ebenfalls in drei Studien (Kuna et al. 2007; Rabe et al. 2006; Vogelmeier et al. 2005) mittels des „Asthma Control Questionnaire (ACQ)“ ge-

stellt. Mit diesem in der Regel 7 Items umfassenden Erhebungsinstrument werden Fragen zu asthmabezogenen Symptomen (5 Items), zum Gebrauch von Bedarfsmedikation (1 Item) und zur Lungenfunktion (1 Item) gestellt. Der ACQ-Score wird als Durchschnitt der Werte aller 7 Items berechnet. In den vorliegenden Publikationen wurde die „five-item symptom and activity version“ (ACQ-5) verwendet (Juniper et al. 2005).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde bei Kuna et al. 2007 und Vogelmeier et al. 2005 erfasst und mit dem standardisierten Fragebogen „Asthma Quality of Life Questionnaire - AQLQ(S)“ erhoben. In diesem von Juniper et al. 1999 entwickelten und international validierten Fragebogen mit Fragen zu vier Dimensionen der Lebensqualität (Einschränkung der Alltagsaktivitäten, Asthmasymptomatik, Einstellung zur Erkrankung/Gesundheitszustand und Umwelteinflüsse) werden mittlere Scores für jede der vier Dimensionen und ein Gesamtscore berechnet. Eine Verbesserung von 0,5 Punkten oder mehr gilt als klinisch relevant (Juniper et al. 1999, Juniper et al. 2005). Der patientenrelevante Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist damit in zwei von vier Studien untersucht worden.

#### **3.2.1.1 Vergleich Budesonid/Formoterol SMART vs Kombination Budesonid/ Formoterol fix**

In der Studie von O'Byrne et al. 2005 veränderten sich die nächtlichen Werte im Symptom Score – im Vergleich zu den Ausgangsdaten – statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) zugunsten des Therapiekonzeptes SMART. Wie sich die Behandlungsgruppen hinsichtlich der Symptomatik unterschieden, lässt sich mangels detaillierter Angaben zu den einzelnen Symptomen nicht beurteilen. Die Analyse des Scores für Symptome tagsüber zeigte keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

Gegenüber der fixen Kombinationstherapie reduzierte sich die Anzahl der Nächte ohne Erwachen statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) zum Vorteil der Verumgruppe. Die durchschnittliche Anzahl von Inhalationen der Bedarfsmedikation (tagsüber und nachts) war in der SMART-Gruppe statistisch signifikant geringer als in der fixen Kombinationsgruppe (beide  $p < 0,001$ ). Ein geringerer durchschnittlicher Gebrauch von ICS in  $\mu\text{g}/\text{Tag}$  konnte für die Patientengruppe, die nach dem Therapieschema SMART mit gleicher Dosierung der Erhaltungstherapie gegenüber der fixen Kombinationstherapie behandelt wurde, nicht beobachtet werden. Genaue Angaben können der Studie nicht entnommen werden. Episoden mit Gebrauch von oralen Kortikosteroiden wurden deskriptiv mit 0,19 Episoden pro Patient (12 bis 80 Jahre) und Jahr für die SMART-Gruppe und 0,42 Episoden pro Patient (12 bis 80 Jahre) und Jahr für die Behandlungsgruppe mit fixer Kombination und SABA

angegeben. Symptomfreie Tage, Tage mit Asthmakontrolle und Tage ohne Bedarfsmedikation waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Die Veränderungen im Symptom-Score waren bei Rabe et al. 2006 in der SMART-Gruppe statistisch signifikant größer als bei Patienten mit fixer Kombinationstherapie (-0,69 vs -0,58, Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen -0,11 (95% KI [-0,17; -0,05],  $p=0,0007$ ). Die Ergebnisse zum ACQ-5 zeigten zugunsten der SMART-Gruppe eine statistisch signifikante Verbesserung (Gruppenunterschied -0,15, 95% KI [-0,21; -0,08],  $p<0,0001$ ). Die Anzahl der Nächte ohne Erwachen aufgrund von Asthma verringerte sich statistisch signifikant unterschiedlich mit einem Vorteil für die Patienten der SMART-Gruppe von -2,6% (95% KI [-4,3; -0,9],  $p=0,0025$ ). Das entspricht rund acht Nächten pro Jahr.

Kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied wurde in den Tagen mit Asthmakontrolle (definiert als Tage ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation und ohne Asthma-Symptome) erreicht. Das Resultat der Veränderungen in Verum- und Kontrollgruppe war ähnlich.

Die Patienten in der Verumgruppe benötigten in 24 Stunden weniger Inhalationen von Bedarfsmedikation als die Patienten mit fixer Kombinationstherapie. Der Gruppenunterschied betrug -0,20 (95% KI [-0,28; -0,11],  $p<0,0001$ ). Durchschnittlich inhalierten die Patienten in der Behandlungsgruppe mit der Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit 163 µg/Tag mehr Budesonid gegenüber der Kontrollgruppe.

Bei Kuna et al. 2007 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen im Vergleich der Ergebnisse zum Asthma Symptom Score, dem Anteil symptomfreier Tage, zu Tagen mit Asthmakontrolle und zur Häufigkeit nächtlichen Erwachens. Auch im Anteil von Tagen ohne Einnahme von Bedarfsmedikation war der Unterschied zur Einnahme von Bedarfsmedikation statistisch nicht signifikant ( $p$ -Wert wurde nicht genannt). Diese Ergebnisse gelten auch bezogen auf die Erwachsenenpopulation in dieser Studie (Buhl, Vogelmeier 2007).

Die Auswertung der Fragebogen zur Asthmakontrolle (ACQ-5) und zur asthmaspezifischen Lebensqualität (AQLQ-S) ergab vergleichbare klinisch relevante Verbesserungen in beiden Behandlungsgruppen. Statistisch signifikante Gruppenunterschiede – insbesondere zwischen den teilnehmenden Erwachsenen in den Behandlungsgruppen – wurden zu diesen Endpunkten nicht beobachtet (Buhl, Vogelmeier 2007).

Kuna et al. 2007 legen dar, dass nach Umrechnung der Einnahme von inhalativen Kortikosteroiden in äquivalente Dosen Beclometason die Patienten der SMART-Gruppe mit im Durchschnitt 755 µg Beclometason-Äquivalent pro Tag geringere Mengen inhalativer Kortikosteroide eingenommen hatten als Patienten der Kontrollgruppe mit jeweils durch-

schnittlich 1000 µg Beclometason-Äquivalent pro Tag. In der Erwachsenenpopulation war die ICS-Dosierung in der SMART-Gruppe im Mittel mit 231 µg/Tag statistisch signifikant geringer ( $p < 0,001$ ) gegenüber der Behandlungsgruppe mit fixer Kombinationstherapie aus Budesonid und Formoterol plus SABA (Buhl, Vogelmeier 2007).

**Tabelle 17 Symptomatik: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol**

Studie	Zielgrößen	BUD/FOR SMART <sup>a</sup>	BUD/FOR fix <sup>a</sup>	Gruppenunterschied [95% KI] p-Wert
O'Byrne 2005	Symptom Score <sup>b</sup>			
	- Score tagsüber	0,48	0,50	[n.g.] p = 0,12
	- Score nachts	0,31	0,36	[n.g.] p < 0,001
	Nächtliches Erwachen (%)	9	12	[n.g.] p < 0,001
	Symptomfreie Tage (%)	54	53	[n.g.] p = 0,52
	Tage mit Asthmakontrolle (%)	45	44	[n.g.] p = 0,64
	Tage ohne Bedarfsmedikation (%)	55	54	[n.g.] p = 0,60
	Bedarfsmedikation Hub/Tag	0,73	0,84	[n.g.] p < 0,001
Bedarfsmedikation Hub/Nacht	0,28	0,37	[n.g.] p < 0,001	
Rabe 2006	Symptom Score <sup>c</sup>	-0,69	-0,58	-0,11 [-0,17; -0,05] p = 0,0007
	ACQ-5 <sup>d</sup>	-0,63	-0,49	-0,15 [-0,21; -0,08] p < 0,0001
	Nächtliches Erwachen (%)	-16,0	-13,5	-2,6 [-4,3; -0,09] p = 0,0025
	Tage mit Asthmakontrolle (%)	31,2	29,3	1,9 [-0,7; 4,6] p = 0,16
	Bedarfsmedikation Hub/24 h	-0,84	-0,64	-0,20 [-0,28; -0,11] p < 0,0001
Kuna 2007	Symptom Score <sup>c</sup>	1,06	1,07	0,00 [-0,07; 0,06], n.g.
	Symptomfreie Tage (%)	44,2	44,6	-0,8 [-3,6; 2,0], n.g.
	Tage mit Asthmakontrolle (%) <sup>e</sup>	41,3	42,2	-0,7 [-3,6; 2,1], n.g.
	Nächtliches Erwachen (%)	14,1	14,6	-1,0 [-2,6; 0,7], n.g.
	Bedarfsmedikation Hub/Tag	1,02	1,05	-0,03 [-0,12; 0,06], n.g.
	Tage ohne Bedarfsmedikation (%)	56,0	57,8	-1,8 [-4,6; 1,0], n.g.
	ACQ-5 <sup>d</sup>	n.g.	n.g.	n.s.
	AQLQ(S)	n.g.	n.g.	n.s.
<sup>a</sup> Angaben als Mittelwert (absolute oder relative Werte)				
<sup>b</sup> Skala von 0-3 für Symptome tagsüber und nachts				
<sup>c</sup> Symptome tagsüber und nachts, Score von 0 = keine Symptome bis 3 = alltägliche Aktivitäten/Schlaf unmöglich; addiert zu Gesamt-Score mit Skala von 0-6				
<sup>d</sup> ACQ-5: Asthma control questionnaire: 5 Items mit Skala von 0 = gut bis 6 = schlecht				
<sup>e</sup> definiert als Tage ohne Symptome (tagsüber oder nachts), ohne nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma und ohne Einnahme von Bedarfsmedikation				
SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy, BUD: Budesonid, FOR: Formoterol, n.g.: nicht genannt, n.s.: statistisch nicht signifikant; ACQ-5: Asthma Control Questionnaire, AQLQ(S): Asthma Quality of Life Questionnaire (standardized version)				

### 3.2.1.2 Vergleich Budesonid/Formoterol SMART vs Kombination Salmeterol/Fluticason fix

In der Studie von Vogelmeier et al. 2005 waren die Ergebnisdaten zum gesamten ACQ-5 Score zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant ( $p = 0,069$ ) unterschiedlich. Eine klinisch relevante Verbesserung ( $\geq 0,5$  Score-Punkte) wurde von über 50% der erwachsenen Patienten in jeweils beiden Behandlungsgruppen berichtet. Ebenso zeigten die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des AQLQ(S)-Score keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Verum- und Kontrollgruppe.

Die Häufigkeit des Gebrauchs von Bedarfsmedikation war über die gesamte Behandlungsdauer von einem Jahr in der SMART-Gruppe mit 0,58 Hüben pro Tag statistisch

signifikant um 38% deutlich geringer ( $p < 0,001$ ) als in der Salmeterol/Fluticason-Gruppe mit 0,93 Hüben pro Tag. In dieser zwecks Einstellung der Dosierung nicht verblindet durchgeführten Studie konnte mit 76% der erwachsenen Patienten in der SMART-Gruppe ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zu 66% der Patienten in der Kontrollgruppe festgestellt werden, die maximal vier Hübe von Bedarfsmedikation pro Woche benötigten (Buhl, Vogelmeier 2007). Die Odds Ratio des Gebrauchs von Bedarfsmedikation mit maximal vier Hüben/Woche war mit 76% statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) höher in der Behandlungsgruppe mit dem Therapieschema SMART als in der dosisadaptierten Kontrollgruppe mit 66% (OR 1,68; 95% KI: [1,38; 2,05])

Die ICS-Dosierung war nach einem Jahr mit 149  $\mu\text{g}/\text{Tag}$  statistisch signifikant geringer ( $p < 0,001$ ) in der Gruppe der erwachsenen Teilnehmer mit Erhaltungs- und Bedarfstherapie aus Budesonid und Formoterol gegenüber der Gruppe der erwachsenen Teilnehmer mit der dosisadaptierten Kombinationstherapie aus Salmeterol und Fluticason (Buhl, Vogelmeier 2007).

Bei Kuna et al. 2007 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen im Vergleich der Ergebnisse zum Asthma Symptom Score, zum Anteil symptomfreier Tage, zu Tagen mit Asthmakontrolle und zur Häufigkeit nächtlichen Erwachens. Im Anteil von Tagen ohne Einnahme von Bedarfsmedikation war der Unterschied zugunsten der SMART-Gruppe gegenüber der Patientengruppe mit der fixen Kombination aus Salmeterol und Fluticason statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ). Kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied konnte für die erwachsenen Patienten in der SMART-Gruppe im Vergleich mit den Patienten in der Kontrollgruppe festgestellt werden, die maximal vier Hübe von Bedarfsmedikation pro Woche benötigten (Buhl, Vogelmeier 2007). Die Auswertung der Fragebogen zur Asthmakontrolle (ACQ-5) und zur asthmaspezifischen Lebensqualität (AQLQ-S) ergab vergleichbare Verbesserungen in beiden Behandlungsgruppen. Statistisch signifikante Gruppenunterschiede konnten nicht beobachtet werden.

Kuna et al. 2007 legen dar, dass nach Umrechnung der Einnahme von inhalativen Kortikosteroiden in äquivalente Dosen Beclometason die Patienten der SMART-Gruppe mit im Durchschnitt 755  $\mu\text{g}$  Beclometason-Äquivalent pro Tag geringere Mengen inhalativer Kortikosteroide eingenommen hatten als Patienten der Kontrollgruppe mit jeweils durchschnittlich 1000  $\mu\text{g}$  Beclometason-Äquivalent pro Tag. In der Erwachsenenpopulation war die ICS-Dosierung in der SMART-Gruppe im Mittel mit 231  $\mu\text{g}/\text{Tag}$  statistisch signifikant geringer ( $p < 0,001$ ) gegenüber der Behandlungsgruppe mit fixer Kombinationstherapie aus Salmeterol und Fluticason plus SABA (Buhl, Vogelmeier 2007).

Als Fazit kann zusammengefasst werden, dass die SMART-Therapie gegenüber der fixen Kombinationstherapie aus Salmeterol/Fluticason keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Asthmakontrolle und asthmaspezifischen Lebensqualität zeigen konnte. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht im deutlich geringeren Verbrauch von Bedarfsmedikation und einer Reduktion von ICS bei Patienten mit Erhaltungs- und Bedarfstherapie aus Budesonid/Formoterol gegenüber der fixen Kombinationstherapie aus Salmeterol/Fluticason.

**Tabelle 18 Symptomatik: Budesonid/Formoterol SMART vs Salmeterol/Fluticason**

Studie	Zielgrößen	BUD/FOR SMART <sup>a</sup>	SAL/FP fix <sup>a</sup>	Gruppenunterschied [95% KI] p-Wert
Vogelmeier 2005	ACQ-5 <sup>b</sup>	-0,64	-0,58	[n.g.] p = 0,069
	AQLQ(S) <sup>c</sup>	0,60	0,57	[n.g.] p = 0,51
	Bedarfsmedikation Hub/Tag	0,58	0,93	[n.g.] p < 0,001
Kuna 2007	Symptom Score <sup>d</sup>	1,06	1,03	0,04 [-0,03; 0,10], n.g.
	Symptomfreie Tage (%)	44,2	46,0	-2,5 [-5,3; 0,3], n.g.
	Tage mit Asthmakontrolle (%) <sup>e</sup>	41,3	43,7	-2,6 [-5,4; 0,2], n.g.
	Nächtliches Erwachen (%)	14,1	14,0	-0,8 [-2,4; 0,9], n.g.
	Bedarfsmedikation Hub/Tag	1,02	0,96	0,07 [-0,02; 0,16], n.g.
	Tage ohne Bedarfsmedikation (%)	56,0	59,1	-3,2 [-6,0; -0,5], p<0,05
	ACQ-5 <sup>b</sup>	n.g.	n.g.	n.s.
AQLQ(S) <sup>c</sup>	n.g.	n.g.	n.s.	

<sup>a</sup> Angaben als Mittelwerte adjustiert für Land, Behandlung (Bedarfsmedikation) und Ausgangswert (absolute oder relative Häufigkeit)  
<sup>b</sup> ACQ-5: Asthma Control Questionnaire mit Skala 0-5  
<sup>c</sup> AQLQ(S): standardisierter Asthma Quality of Life Questionnaire: Angaben zum Gesamtscore  
<sup>d</sup> Symptome tagsüber und nachts, Score von 0=keine Symptome bis 3=schwere Beeinträchtigung bei alltäglichen Aktivitäten; addiert zu Gesamt-Score mit Skala von 0-6  
<sup>e</sup> definiert als Tage ohne Symptome (tagsüber oder nachts), ohne nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma und ohne Einnahme von Bedarfsmedikation  
SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy, BUD/FOR: Budesonid/Formoterol, SAL: Salmeterol/FP: Fluticasonpropionat, n.g.: nicht genannt, n.s.: statistisch nicht signifikant; ACQ-5: Asthma Control Questionnaire mit 5 Items, AQLQ(S): Asthma Quality of Life Questionnaire (standardized version)

### 3.2.2 Ergebnisse zu Asthma-Exazerbationen

Für die Beurteilung der Ergebnisse zu Exazerbationen wurden folgende patientenrelevante Zielgrößen ermittelt:

- Reduktion der Häufigkeit von Exazerbationen,
- Reduktion des Schweregrads von Exazerbationen,
- Reduktion der stationären Aufenthalte bzw. Notfalleinweisungen und/oder der Anzahl von Behandlungen im ambulanten Sektor.

In allen vier Studien wurde die zeitliche „Dauer bis zu einer ersten schweren Exazerbation“ als primärer Endpunkt untersucht (siehe auch Tabellen 5 bis 7).

In Tabelle 19 und Tabelle 20 sind die jeweiligen Definitionen von Asthma-Exazerbationen dargestellt, die in den Studien verwendet wurden. Übereinstimmend definieren die Auto-

ren schwere Exazerbationen als das Auftreten einer Verschlechterung, die einen Bedarf an medizinischer Behandlung zur Folge hat – entweder medikamentös mit der Notwendigkeit der Gabe von oralen Kortikosteroiden und/oder ärztlicher Behandlung durch Notfallaufnahme, Klinikeinweisung und bei Vogelmeier et al. 2005 durch einen Wechsel der Asthmatherapie.

In den Studien von Kuna et al. 2007, O'Byrne et al. 2005 und Rabe et al. 2006 wurde auch das Abfallen des PEF-Wertes am Morgen als Charakteristikum einer Exazerbation definiert. Als alleiniges Kriterium einer schweren Exazerbation – wie bei der Definition von O'Byrne et al. 2005 möglich – vermag das Abfallen des PEF-Wertes kaum ausreichend die Unterschiede im Vergleich zu einer leichten Exazerbation zu differenzieren. So führt Rabe et al. 2006 und Kuna et al. 2007 ausschließlich bei der Definition einer leichten Exazerbation das Abfallen des PEF-Wertes an – einhergehend mit nächtlichem Erwachen und/oder Gebrauch von Bedarfsmedikation. Vogelmeier et al. 2005 verzichtete bei der Definition einer schweren Exazerbation auf Angaben zur Veränderung von Lungenfunktionswerten. Die Definition von O'Byrne et al. 2005 ist demzufolge weit gefasst.

### **3.2.2.1 Vergleich Budesonid/Formoterol SMART vs Kombination Budesonid/Formoterol fix**

In der Publikation von O'Byrne et al. 2005 zeigte sich in der Gruppe mit der SMART-Therapie eine statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) längere Dauer bis zum Auftreten einer ersten schweren Exazerbation als in der Gruppe mit fixer Kombinationstherapie (keine weiteren Angaben in Publikation). Die Hazard Rate einer schweren Exazerbation (mit Abfallen des PEF-Wertes) war in der Verumgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) um 45% geringer (HR 0,55; 95% KI: [0,44; 0,67]). Der relative Anteil aller schweren Exazerbationen pro Patient verringerte sich in der Verumgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe um 47% statistisch signifikant (HR 0,53; 95% KI [0,44; 0,64]  $p < 0,001$ ). Der Effekt der Risikoreduktion von Exazerbationen durch die SMART-Therapie zeigte sich zu jedem Untersuchungszeitpunkt während der Behandlungszeit von einem Jahr konstant. Die Angaben waren für alle Altersgruppen der Studienpopulation konsistent.

Die Hazard Rate einer schweren Exazerbation mit einer medizinischen Intervention pro Patient/Jahr war bei Patienten mit fixer Kombinationstherapie zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie im Vergleich zu Patienten mit fixer Kombinationstherapie um 50% statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) geringer (HR 0,50; 95% KI: [0,40; 0,64]). Die gesamte Anzahl schwerer Exazerbationen (erste Exazerbation und weitere Exazerbationen) mit Bedarf an medizinischer Intervention konnte in der Verumgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe um 170

Ereignisse reduziert werden. Der relative Anteil von Tagen mit leichter Exazerbation/Patient reduzierte sich in der Behandlungsgruppe mit dem Therapieschema SMART statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) um 30% im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit fixer Kombinationstherapie (HR 0,70; 95% KI: [0,62; 0,80]).

Bei Rabe et al. 2006 verlängerte sich die Dauer bis zum Auftreten einer ersten schweren Exazerbation in der Budesonid/Formoterol SMART-Gruppe statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ) gegenüber der Kontrollgruppe (keine weiteren Angaben in Publikation). Der Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation war in der SMART-Gruppe gegenüber der fixen Kombinationsgruppe um 45% statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ) geringer. Das unmittelbare Risiko des Auftretens einer schweren Exazerbation reduzierte sich in der Verumgruppe um 45% (95% KI: [32; 55]) im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit Budesonid/Formoterol fix (keine weiteren Angaben in der Publikation). Die Exazerbationsrate für ein Jahr pro Patient war in der Verumgruppe um 48% statistisch signifikant reduziert ( $p < 0,0001$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, die eine Behandlung in der Notaufnahme oder eine Klinikeinweisung zur Folge hatte, war statistisch signifikant ( $p = 0,0013$ ) um 43% geringer in der Gruppe mit Erhaltungs- und Bedarfstherapie gegenüber der Kontrollgruppe (HR 0,57; 95% KI: [0,41; 0,81]). Die Rate der Klinikeinweisungen und Notfallaufnahmen erwies sich unter der Erhaltungs- und Bedarfstherapie im Vergleich zur fixen Kombinationstherapie mit Terbutalin um 39% statistisch signifikant ( $p = 0,0010$ ) geringer.

Der Anteil von Patienten mit mindestens einer leichten Exazerbation trat in der Verumgruppe statistisch signifikant ( $p = 0,0075$ ) um 12% weniger auf als in der Vergleichsgruppe. Auch die zeitliche Dauer bis zum Auftreten einer ersten leichten Exazerbation war in der Verumgruppe statistisch signifikant länger ( $p = 0,0080$ ) als in der Budesonid/Formoterol-Gruppe mit konstanter Dosisstherapie und Terbutalin.

In der Publikation von Kuna et al. 2007 zeigte sich in der Dauer bis zum Auftreten der ersten schweren Exazerbation ein statistisch signifikanter ( $p = 0,023$ ) Unterschied zugunsten der SMART-Gruppe. Die Risikoreduktion für eine erste schwere Exazerbation betrug im Vergleich der SMART-Gruppe mit der fixen Kombinationsgruppe 26% und war zugunsten der SMART-Gruppe statistisch signifikant ( $p = 0,026$ ). Das Ergebnis konnte für das Stratum der erwachsenen Studienteilnehmer mit einem Unterschied von 27% zugunsten der mit der Erhaltungs- und Bedarfstherapie behandelten Patienten statistisch signifikant ( $p = 0,028$ ) bestätigt werden (Buhl, Vogelmeier 2007). Die gesamte Anzahl schwerer Exazerbationen reduzierte sich unter der Erhaltungs- und Bedarfstherapie gegenüber der



Behandlungsgruppe mit fixer Kombination aus Budesonid/Formoterol und Terbutalin um 28% bzw. um 29% nur bezogen auf die Erwachsenenpopulation. Der Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,0048$  respektive  $p=0,0039$ ). Für die heranwachsenden Patienten (jünger als 18 Jahre) der SMART-Gruppe betrug die Reduktion der Rate schwerer Exazerbationen im Vergleich mit der Behandlungsgruppe mit der fixen Kombinationstherapie und Terbutalin 24%; dieser Gruppenunterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Hinsichtlich der Risikoreduktion für eine oder mehrere Klinik- bzw. Notfallaufnahmen konnte für den Vergleich SMART-Therapie mit fixer Kombinationstherapie aus Budesonid und Formoterol kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden ( $p=0,87$ ). Auch in der gesamten Anzahl von Klinik- bzw. Notfallaufnahmen war der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant ( $p=0,47$ ).

In der Anzahl von Tagen mit leichter Exazerbation und der zeitlichen Dauer bis zum Auftreten der ersten leichten Exazerbation (definiert als zwei aufeinander folgende Tage mit leichter Exazerbation) konnte kein Unterschied zwischen der SMART-Gruppe und der Vergleichsgruppe festgestellt werden. Angaben zur statistischen Signifikanz wurden nicht gemacht.

Zusammengefasst ergibt sich hinsichtlich der patientenrelevanten Zielparameter zur Reduktion der Häufigkeit und Schweregrad von schweren Exazerbationen eine statistisch signifikante Überlegenheit des Therapieschemas SMART. In zwei von drei Studien (O'Byrne et al. 2005; Rabe et al. 2006) verringerte sich das Risiko in Bezug auf Notfall-einweisungen und stationäre Aufenthalte statistisch signifikant zugunsten der Verumgruppe. Häufigkeit und Schweregrad von leichten Exazerbationen erwiesen sich in diesen Studien ebenfalls als statistisch signifikant geringer unter der Erhaltungs- und Bedarfstherapie und auch die zeitliche Dauer bis zum Auftreten der ersten leichten Exazerbation war statistisch signifikant verlängert.

**Tabelle 19 Exazerbationen: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol**

Studie	Zielgrößen	BUD/FOR SMART <sup>a</sup>	BUD/FOR + SABA <sup>a</sup>	Gruppenunterschied [95% KI] p-Wert
O'Byrne 2005	Definition schwere Exazerbation: Krankenhauseinweisung/Aufsuchen von Notfallambulanz, Behandlung mit Steroiden oral (oder „Anstieg“ ICS-Dosierung und/oder andere zusätzliche Behandlungen für Kinder 4-11 Jahre) oder PEF morgens ≤ 70% von Ausgangswert an 2 aufeinander folgenden Tagen Definition leichte Exazerbation: PEF morgens ≤ 80% von Ausgangswert an 2 aufeinander folgenden Tagen, Bedarfsmedikation ≥ 2 Inhalationen/Tag im Vergleich zur Ausgangssituation oder nächtliches Erwachen			
	Schwere Exazerbation mit Abfall von PEF: - Patienten ≥ 1 Exazerbation gesamt (%) - Ereignis/Patient/Jahr (%) - Exazerbationsrisiko	16 0,36	27 0,68	[n.g.] p < 0,001 [n.g.] p < 0,001 HR 0,55 [0,44; 0,67] p < 0,001
	Anteil alle Exazerbationen/Patient			HR 0,53 [0,44; 0,64] p < 0,001
	Schwere Exazerbation mit med. Intervention: - Patienten ≥ 1 Exazerbation gesamt (%) - Ereignis/Patient/Jahr (%) - Exazerbationsrisiko - Anteil Exazerbationen/Patient	11 0,19	21 0,40	[n.g.] p < 0,001 [n.g.] p < 0,001 HR 0,50 [0,40; 0,64] p < 0,001 HR 0,47 [0,39; 0,57] p < 0,001
	Leichte Exazerbationen (%) - Exazerbationsrate Tage/Patient	17	23	[n.g.] p < 0,001 HR 0,70 [0,62; 0,80] p < 0,001
Rabe 2006	Definition schwere Exazerbation: Behandlung in Notaufnahme oder Klinikeinweisung, Bedarf an Steroiden oral ≥ 3 Tage Definition leichte Exazerbation: an 2 aufeinander folgende Tage nächtliches Erwachen, PEF morgens ≤ 20% von Basiswert (Durchschnitt der letzten 10 Tage vor Randomisierung) und/oder Einnahme von Bedarfsmedikation ≥ 2 Inhalationen/Tag im Vergleich zur Ausgangssituation			
	Schwere Exazerbationen: - Patienten ≥ 1 Exazerbation N (%) - Rate Ereignis/100 Patienten/Jahr	143 (13) 19	245 (22) 37	HR 0,55 [0,45; 0,68] p < 0,0001 RR 0,52 [0,44; 0,62] p < 0,0001
	Notaufnahmen oder Klinikeinweisungen: - Patienten ≥ 1 Exazerbation N (%) - Rate Ereignis/100 Patienten/Jahr	54 (5) 4	91 (8) 7	HR 0,57 [0,41; 0,81] p = 0,0013 RR 0,61 [0,45; 0,82] p = 0,0010
	Leichte Exazerbationen: - Patienten ≥ 1 Exazerbation N (%) - Rate Ereignis/100 Patienten/Jahr	811 (74) 57	887 (78) 69	HR 0,88 [0,80; 0,97] p = 0,0075 RR 0,82 [0,74; 0,91] p = 0,0001

Fortsetzung

Kuna 2007	Definition schwere Exazerbation: Krankenhauseinweisung/Aufsuchen von Notfallambulanz oder Behandlung mit Steroiden oral $\geq 3$ Tage Definition leichte Exazerbation: 2 aufeinander folgende „Tage mit leichter Exazerbation“: PEF morgens $\leq 20\%$ unter Ausgangswert, Einnahme Bedarfsmedikation/Tag $\geq 2$ Inhalationen mehr als bei Ersterhebung oder nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma			
	- Dauer bis zu erster schwerer Exazerbation	k.A.	k.A.	k.A. p = 0,023
	- Anzahl Patienten $\geq 1$ schwere Exazerbation (%)	94 (9)	126 (11)	HR 0,74 [0,56; 0,96] p = 0,026
	- Anzahl Patienten $\geq 1$ schwere Exazerbation (%) <sup>b</sup>	89 (10)	117 (13)	HR 0,73 [0,56; 0,97] p = 0,028
	- schwere Exazerbationen/100 Patienten/6 Monate	12	16	RR 0,72 [0,57; 0,90] p = 0,0048
	- schwere Exazerbationen/100 Patienten/6 Monate <sup>b</sup>	12	18	RR 0,71 [0,56; 0,89] p = 0,0039
	- Anzahl schwere Exazerbationen gesamt (Anzahl Tage mit Ereignis gesamt)	125 (692)	173 (1143)	
	- Anzahl Patienten $\geq 1$ Krankenhaus-/Notfallaufnahme (%)	48 (4)	50 (5)	HR 0,97 [0,65; 1,44] p = 0,87
	- Krankenhaus-/Notfallaufnahmen/100 Patienten/6 Monate	5	5	RR 0,88 [0,63; 1,24] p = 0,47
	- Anzahl Krankenhaus-/Notfallaufnahmen gesamt (Anzahl Tage mit Ereignis gesamt)	64 (108)	72 (174)	
	- Tage mit leichter Exazerbation/Patient/6 Monate	27	29	
	- Anzahl Patienten mit leichter Exazerbation gesamt (%)	674 (61)	689 (63)	
<sup>a</sup> absolute Häufigkeit <sup>b</sup> bezogen auf die Erwachsenenpopulation in den Behandlungsarmen (Buhl, Vogelmeier 2007) SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy, BUD/FOR: Budesonid/Formoterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason, HR: Hazard Ratio, RR: relative Rate, k.A.: keine Angabe				

### 3.2.2.2 Vergleich Budesonid/Formoterol SMART vs Kombination Salmeterol/Fluticason fix

In der Publikation von Vogelmeier et al. 2005 war die Anzahl der Patienten in der SMART-Gruppe mit mindestens einer schweren Exazerbation nach 12 Monaten statistisch signifikant ( $p=0,0076$ ) geringer als in der Patientengruppe mit dosisadaptierter Kombinationstherapie aus Salmeterol/Fluticason. Die unmittelbare Risikoreduktion bis zum Auftreten der ersten schweren Exazerbation betrug zwischen den Behandlungsgruppen 25% zugunsten der SMART-Gruppe und war statistisch signifikant (95% KI: [7; 39]  $p=0,0076$ ). Für die erwachsenen Studienteilnehmer reduzierte sich das unmittelbare Risiko bis zum Auftreten der ersten schweren Exazerbation statistisch signifikant ( $p=0,011$ ) um 24% zum Vorteil der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (Buhl, Vogelmeier 2007). Der Gruppenunterschied zur Reduktion der Gesamtrate schwerer Exazerbationen betrug zugunsten der Verumgruppe 22% und war statistisch signifikant (95% KI: [9; 44]  $p=0,0025$ ). Nur bezogen auf die erwachsenen Studienteilnehmer war der Gruppenunterschied zur Reduktion der Gesamtrate schwerer Exazerbationen mit 21% ebenfalls statistisch signifikant zum Vorteil des Therapieschemas SMART (RR 0,79; 95% KI: [0,67; 0,93]  $p=0,0051$ ) (Buhl, Vogelmeier 2007). Die mittlere Rate von Exazerbationen für ein Jahr pro Patient verringerte sich in der SMART-Gruppe mit 0,24 Exazerbationen gegenüber 0,31 Exazerbationen in der Kontrollgruppe statistisch signifikant ( $p=0,0025$ ).

Durch Extrapolation für 100 behandelte Personen pro Jahr wurde die Anzahl der Patienten, die ein Jahr behandelt werden müssen, um ein Krankheitsereignis zu verhindern (NNT) mit 14 berechnet.

Die Anzahl der Patienten mit schweren Exazerbationen ohne Klinikbesuch bzw. Notfallaufnahme war in der SMART-Gruppe ( $N=132$ ) statistisch signifikant ( $p=0,025$ ) geringer als in der Gruppe mit dosisadaptierter Kombinationstherapie aus Salmeterol und Fluticason ( $N=167$ ). Das Risiko des Auftretens schwerer Exazerbationen reduzierte sich unter der Erhaltungs- und Bedarfstherapie statistisch signifikant um 23% (95% KI: [3; 39]  $p=0,0025$ ). Die Veränderung der mittleren Rate schwerer Exazerbationen ohne Klinikbesuch/Notfallaufnahme pro Patient und Jahr zeigte sich zugunsten der SMART-Therapie statistisch signifikant ( $p=0,023$ ) unterschiedlich. Die Exazerbationsrate pro Patient und Jahr für Exazerbationen mit Krankenhaus-/Notfallaufnahmen war zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant ( $p=0,38$ ) unterschiedlich.

Bei Kuna et al. 2007 verlängerte sich die zeitliche Dauer bis zum Auftreten der ersten schweren Exazerbation zugunsten der SMART-Gruppe im Vergleich zur Behandlungsgruppe mit der fixen Kombinationstherapie aus Salmeterol/Fluticason und SABA statis-

tisch signifikant ( $p=0,0034$ ). Die Risikoreduktion für eine erste schwere Exazerbation betrug im Vergleich zur Kontrollgruppe 33% bzw. 32% bezogen auf die erwachsenen Studienteilnehmer und war zugunsten der SMART-Gruppe statistisch signifikant ( $p=0,003$  bzw.  $p=0,0057$ ). Für die heranwachsenden Patienten (jünger als 18 Jahre) reduzierte sich das Risiko für eine erste schwere Exazerbation unter der Erhaltungs- und Bedarfstherapie im Vergleich zur fixen Kombinationstherapie aus Salmeterol/Fluticason um 42%. Der Gruppenunterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Für erwachsene Patienten in der SMART-Gruppe war die gesamte Anzahl schwerer Exazerbationen gegenüber der Behandlungsgruppe mit fixer Kombination aus Salmeterol/Fluticason und SABA um 39% zugunsten der Erhaltungs- und Bedarfstherapie statistisch signifikant ( $p<0,001$ ) geringer. Das Ergebnis konnte für die gesamte Studienpopulation bestätigt werden.

Die Risikoreduktion für eine oder mehrere Klinik- bzw. Notfallaufnahmen betrug zugunsten der SMART-Gruppe 31% und war statistisch signifikant ( $p=0,047$ ). In der gesamten Anzahl von Klinik- bzw. Notfallaufnahmen zeigte sich für die SMART-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe eine Reduktion um 39%. Der Unterschied war statistisch signifikant ( $p=0,0015$ ).

In der Anzahl von Tagen mit leichter Exazerbation und der zeitlichen Dauer bis zum Auftreten einer ersten leichten Exazerbation (zwei aufeinander folgende Tage mit leichter Exazerbation) konnte kein Unterschied zwischen der SMART-Gruppe und der Vergleichsgruppe festgestellt werden. Angaben zur statistischen Signifikanz wurden nicht genannt.

Im Vergleich zur fixen Kombinationstherapie aus Salmeterol/Fluticason plus SABA bestehen statistisch signifikante Unterschiede in der Häufigkeit und im Schweregrad des Auftretens schwererer Exazerbationen zugunsten der Erhaltungs- und Bedarfstherapie SMART. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen im Hinblick auf die Häufigkeit stationärer Aufenthalte bzw. Notfalleinweisungen kann entlang der Ergebnisse aus zwei klinischen Studien nicht eindeutig bestimmt werden. Zur Reduktion der Anzahl und der zeitlichen Dauer bis zum Auftreten leichter Exazerbationen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapieregimen beobachtet.

**Tabelle 20 Exazerbationen: Budesonid/Formoterol SMART vs Salmeterol/Fluticason**

Studie	Zielgrößen	BUD/FOR SMART <sup>a</sup>	SAL/FLU + SABA <sup>a</sup>	Gruppenunterschied [95% KI] p-Wert
Vogelmeier 2005	Definition schwere Exazerbation: Verschlechterung, die eine Behandlung im Krankenhaus-/Notaufnahme, Einnahme von oralen Steroiden ≥ 3 Tage oder außerplanmäßigen Besuch, der einen Wechsel der Asthmamedikation notwendig macht, zur Folge hat			
	Schwere Exazerbationen gesamt: - unmittelbare Risikoreduktion bis zur ersten schweren Exazerbation (%)			25 [7; 39] p = 0,0076
	- Patienten ≥ 1 Exazerbation gesamt N (%)	159 (15)	204 (19)	[n.g.] p = 0,0076
	- Patienten ≥ 1 Exazerbation gesamt N (%) <sup>b</sup>	155 (15)	198 (19)	HR 0,76 [0,62; 0,94] p = 0,011
	- Exazerbationsrate Patient/Jahr	0,24	0,31	[n.g.] p = 0,0025
	- Exazerbationsrate gesamt %			22 [9; 44] p = 0,0025
	Exazerbationen ohne außerplanmäßige Klinikbesuche:			
	- Patienten ≥ 1 Exazerbation gesamt N (%)	132 (12)	167 (16)	[n.g.] p = 0,025
	- Exazerbationsrate Patient/Jahr	0,19	0,23	[n.g.] p = 0,023
	- Exazerbationsrisiko (%)			23 [3; 39] p = 0,025
	Exazerbationen mit Krankenhaus-/Notaufnahme:			
	- Patienten ≥ 1 Exazerbation gesamt N (%)	31 (3)	46 (4)	[n.g.] p = 0,18
	- Exazerbationsrate Patient/Jahr	0,04	0,05	[n.g.] p = 0,38
Kuna 2007	Definition schwere Exazerbation: Krankenhauseinweisung/Aufsuchen von Notfallambulanz oder Behandlung mit Steroiden oral ≥ 3 Tage Definition leichte Exazerbation: 2 aufeinander folgende „Tage mit leichter Exazerbation“: PEF morgens ≥ 20% unter Ausgangswert, Einnahme Bedarfsmedikation/Tag ≥ 2 Inhalationen mehr als bei Ersterhebung oder nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma			
	- Dauer bis zu erster schwerer Exazerbation	k.A.	k.A.	k.A. p = 0,0034
	- Anzahl Patienten ≥ 1 schwere Exazerbation (%)	94 (9)	138 (12)	HR 0,67 [0,52; 0,87] p = 0,003
	- Anzahl Patienten ≥ 1 schwere Exazerbation (%) <sup>b</sup>	89 (10)	128 (14)	HR 0,68 [0,52; 0,89] p = 0,0057
	- schwere Exazerbationen/100 Patienten/6 Monate	12	19	RR 0,61 [0,49; 0,76] p < 0,001
	- schwere Exazerbationen/100 Patienten/6 Monate <sup>b</sup>	12	20	RR 0,61 [0,49; 0,77] p ≤ 0,001
	- Anzahl schwere Exazerbationen gesamt (Anzahl Tage mit Ereignis gesamt)	125 (692)	208 (1327)	
	- Anzahl Patienten ≥ 1 Krankenhaus-/Notfallaufnahme (%)	48 (4)	70 (6)	HR 0,69 [0,48; 0,99] p = 0,047
	- Krankenhaus-/Notfallaufnahmen/100 Patienten/6 Monate	5	8	RR 0,61 [0,44; 0,83] p = 0,0015
	- Anzahl Krankenhaus-/Notfallaufnahmen gesamt (Anzahl Tage mit Ereignis gesamt)	64 (108)	106 (278)	
	- Tage mit leichter Exazerbation/Patient/6 Monate	27	27	
	- Anzahl Patienten mit leichter Exazerbation gesamt (%)	674 (61)	660 (59)	
<sup>a</sup> absolute Häufigkeit				
<sup>b</sup> bezogen auf die Erwachsenenpopulation in den Behandlungssarmen (Buhl, Vogelmeier 2007)				
SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy, BUD/FOR: Budesonid/Formoterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason, HR: Hazard Ratio, RR: relative Rate				

### 3.2.3 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Angaben zu unerwünschten Ereignissen, die bei der Behandlung mit der Erhaltungs- und Bedarfstherapie aus inhalierbaren Kortikosteroiden und Beta-2-Sympathomimetika bzw. mit den Kontroll-Therapien eintraten, wurden in den Publikationen mehrheitlich als

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse,
- Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse,
- Gesamtrate der Studienaustritte,
- Studienaustritte wegen unerwünschter Ereignisse und
- durch Aufzählung der häufigsten unerwünschten Ereignisse dargestellt.

Nach Aussage der Autoren war insgesamt die Anzahl unerwünschter Ereignisse, die nach Einschätzung der Prüfarzte auf die Studienmedikation zurückzuführen war, gering. Die Autoren berichteten, dass die Therapien insgesamt gut verträglich seien. Atemwegsinfektionen und Asthma-Verschlechterung wurden in zwei Publikationen am häufigsten als unerwünschte Ereignisse genannt. Auch war die Anzahl von Studienaustritten zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (O'Byrne et al. 2005; Rabe et al. 2006). In einer Studie wurden zur Erscheinungsform der unerwünschten Ereignisse – insbesondere der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse – keine Angaben gemacht (Vogelmeier et al. 2006). Bei Kuna et al. 2007 wurden unerwünschte Ereignisse im Einzelnen nicht dargestellt und lediglich die Anzahl von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen angegeben. In Tabelle 21 und Tabelle 22 sind die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen und Studienaustritten dargestellt.

In keiner der vorliegenden Publikationen fanden sich Angaben zu den verwendeten Definitionen der unerwünschten Therapienebenwirkungen und -komplikationen. Inwiefern die angegebenen Häufigkeiten zwischen den Studien vergleichbar sind, ist deshalb unklar. Aussagen zur statistischen Signifikanz fehlen in allen Publikationen. Mit einer mittleren Dauer von 45 Wochen (Spannweite 24 bis 52 Wochen) sind darüber hinaus die Beobachtungszeiten der Studien zu kurz, um unerwünschte Ereignisse als Folge einer Langzeittherapie mit der Erhaltungs- und Bedarfstherapie aus inhalierbaren Kortikosteroiden und Beta-2-Sympathomimetika beobachten zu können.

#### 3.2.3.1 Vergleich Budesonid/Formoterol SMART vs Kombination Budesonid/Formoterol fix

In der Publikation von O'Byrne et al. 2005 erfuhren 54% der Patienten in der Verumgruppe und 52% in der Behandlungsgruppe mit fixer Kombinationstherapie und Terbutalin

mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Die Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen infolge der Studienmedikation betrug 5% in der Verumgruppe und 7% in der Vergleichsgruppe. Studienaustritte waren mit 122 Patienten (13,2%) in der SMART-Gruppe niedriger als mit 148 Patienten (16,3%) in der Gruppe mit fixer Kombinationstherapie. Von Todesfällen wurde nicht berichtet.

Bei Rabe et al. 2006 traten unerwünschte Ereignisse bei 37 Patienten mit Erhaltungs- und Bedarfstherapie im Vergleich zu 23 Patienten mit fixer Dosierung der Kombination aus Budesonid und Formoterol und SABA auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden häufiger mit 2% in der Behandlungsgruppe mit fixer Kombinationstherapie und Terbutalin gegenüber 1% in der SMART-Gruppe beobachtet. Studienaustritte erwiesen sich mit 116 Patienten (10,4%) in der SMART-Gruppe geringer im Vergleich zu 148 Patienten (13%) in der Kontrollgruppe. Die in der Studie berichteten drei Todesfälle standen gemäß der Angaben in der Publikation nicht in Bezug zur Behandlung.

In der Studie von Kuna et al. 2007 wurden am häufigsten als unerwünschtes Ereignis Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngitis und Nasopharyngitis berichtet. Die Inzidenz unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse infolge der Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Agonisten war gering und zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. In der Patientengruppe, die mit der Erhaltungs- und Bedarfstherapie behandelt wurde, trat bei 31 Patienten bzw. 29 Patienten über 18 Jahren ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ein. In der Vergleichsgruppe waren davon 39 Patienten bzw. 36 erwachsene Patienten betroffen. Drei schwerwiegende Ereignisse in der SMART-Gruppe (Lungenentzündung, Gastritis, Asthma) waren nach Einschätzung der behandelnden Ärzte auf die Studienmedikation zurückzuführen. Im Studienverlauf ereignete sich in der SMART-Gruppe ein Todesfall infolge Atmungsversagens bei einem Patienten über 18 Jahre. Der Todesfall war nach Einschätzung der behandelnden Ärzte nicht durch die Studienmedikation bedingt. Die Häufigkeit von Studienaustritten war mit 4,97% in der SMART-Gruppe und 5,34% in der Budesonid/Formoterol-Gruppe mit fixer Dosierung vergleichbar und insgesamt gering.



**Tabelle 21 Unerwünschte Ereignisse: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol**

Studie	Studien- austritte*	Anzahl Patienten mit UEs gesamt ≥ 1 (%)	Anzahl Patienten mit SUEs (%)	Abbruch wegen UEs / Todesfälle
O'Byrne 2005 N=2760 <sup>c</sup> SMART: N=925 BUD/FOR: N=909	122 (13,2) <sup>a</sup> 148 (16,3) <sup>a</sup>	496 (54) 475 (52)	46 (5) 62 (7)	7 / 0 15 / 0
Rabe 2006 N=3394 <sup>c</sup> SMART: N=1113 BUD/FOR: N=1141	116 (10,4) <sup>a</sup> 148 (13,0) <sup>a</sup>	37 23	16 (1) 26 (2)	1 <sup>b</sup> / 1 10 <sup>b</sup> / 2
Kuna 2007 N=3335 <sup>c</sup> SMART: N=1107 BUD/FOR: N=1105 SMART: N=906 <sup>d</sup> BUD/FOR: N=886 <sup>d</sup>	55 (4,97) <sup>a</sup> 59 (5,34) <sup>a</sup> n.g. n.g.	n.g. n.g. n.g. n.g.	31 (3) 39 (4) 29 (3) 36 (4)	11 / 1 13 / 0 8 / 1 13 / 0
Alle Angaben N (%) * Studienaustritte: umfasst jeden Studienabbruch während der Therapie (Withdrawal nach Protokollverletzung, Drop Out und Loss to follow-up) <sup>a</sup> prozentuale Angaben nach eigener Berechnung <sup>b</sup> nur bezogen auf Asthma <sup>c</sup> gesamte Anzahl randomisierter Patienten bezogen auf drei Behandlungsarme <sup>d</sup> nur bezogen auf erwachsene Studienteilnehmer in den Behandlungsarmen (Buhl, Vogelmeier 2007) UEs: unerwünschte Ereignisse, SUEs: schwere unerwünschte Ereignisse, SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy, BUD/FOR: Budesonid/Formoterol				

### 3.2.3.2 Vergleich Budesonid/Formoterol SMART vs Kombination Salmeterol/Fluticason fix

Die Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurde in der Publikation von Vogelmeier et al. 2005 für die SMART-Gruppe mit N=80 (7,5%) geringfügig geringer als mit N=88 (8,2%) für die Gruppe mit der Kombinationstherapie aus Salmeterol und Fluticason ermittelt. Die Autoren erwähnten das Auftreten unerwünschter Ereignisse nur im Hinblick auf einen nicht nennenswerten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Studienaustritte aufgrund von Therapienebenwirkungen sowie die schwerwiegenden Ereignisse wurden lediglich numerisch beschrieben. Patienten, die mit der dosisadaptierten Kombinationstherapie aus Salmeterol/Fluticason behandelt wurden, berichteten häufiger von oraler Candidiasis und Heiserkeit. Die gesamten Abgänge aus der Studie waren mit 119 Patienten (11,1%) in der SMART-Gruppe gegenüber 150 (13,9%) in der Salmeterol/Fluticason-Gruppe geringer. In der Salmeterol/Fluticason-Gruppe traten zwei Todesfälle auf, die nach Angabe der Autoren nicht in Bezug zur Behandlung standen. Ein Todesfall betraf einen erwachsenen Studienteilnehmer, der an einer cerebralen Hämorrhagie verstarb.

Bei Kuna et al. 2007 wurde am häufigsten als unerwünschtes Ereignis von Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngitis und Nasopharyngitis berichtet. Die Inzidenz unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse infolge der Behandlung mit Studienmedikation war gering und zwischen den Gruppen vergleichbar. In der Patientengruppe, die mit der fixen Kombination aus Salmeterol und Fluticason behandelt wurde, trat bei 32 Patienten bzw. 31 erwachsenen Patienten im Vergleich zu 31 Patienten bzw. 29 Patienten über 18 Jahre in der SMART-Gruppe ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ein. Ein schwerwiegendes Ereignis (Asthma) in der Salmeterol/Fluticason-Gruppe war nach Einschätzung der behandelnden Ärzte auf die Studienmedikation zurückzuführen. Im Studienverlauf ereignete sich bei erwachsenen Studienteilnehmern in der SMART-Gruppe ein Todesfall infolge Atmungsversagens und in der Salmeterol/Fluticason-Gruppe ein Todesfall infolge von Herzversagen. Beide Todesfälle waren nach Einschätzung der behandelnden Ärzte nicht durch die Studienmedikation bedingt. Die Häufigkeit von Studienaustritten war mit 4,97% in der SMART-Gruppe und 4,36% in der Salmeterol/Fluticason-Gruppe vergleichbar und insgesamt gering.

**Tabelle 22 Unerwünschte Ereignisse: Budesonid/Formoterol SMART vs Salmeterol/Fluticason**

Studie	Studienaustritte*	UEs gesamt $\geq 1$	Anzahl Patienten mit SUEs (%)	Abbruch wegen UEs / Todesfälle
Vogelmeier 2005 N=2143 <sup>b</sup>				
SMART: N=1067	119 (11,1) <sup>a</sup>	n.g.	80	27 / 0
SAL/FLU: N=1076	150 (13,9) <sup>a</sup>	n.g.	88	28 / 2
SMART: N=1027 <sup>c</sup>	n.g.	n.g.	60 (6)	27 / 0
SAL/FLU: N=1032 <sup>c</sup>	n.g.	n.g.	67 (6)	27 / 1
Kuna 2007 N=3335 <sup>b</sup>				
SMART: N=1107	55 (4,97) <sup>a</sup>	n.g.	31 (3)	11 / 1
SAL/FLU: N=1123	49 (4,36) <sup>a</sup>	n.g.	32 (3)	10 / 1
SMART: N=906 <sup>c</sup>	n.g.	n.g.	29 (3)	8 / 1
SAL/FLU: N=908 <sup>c</sup>	n.g.	n.g.	31 (3)	10 / 1
Alle Angaben N (%)				
* Studienaustritte: umfasst jeden Studienabbruch während der Therapie (Withdrawal nach Protokollverletzung, Drop Out und Loss to follow-up)				
<sup>a</sup> prozentuale Angaben nach eigener Berechnung				
<sup>b</sup> gesamte Anzahl randomisierter Patienten bezogen auf drei Behandlungsarme				
<sup>c</sup> nur bezogen auf erwachsene Studienteilnehmer in den Behandlungsarmen (Buhl, Vogelmeier 2007)				
UEs: unerwünschte Ereignisse, SUEs: schwere unerwünschte Ereignisse, n.g.: nicht genannt, SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason				

### 3.2.4 Ergebnisse zur Lungenfunktion

Der Einfluss der Interventionen auf die Lungenfunktion wird anhand folgender Zielparameter analysiert:

- FEV<sub>1</sub> (forcierte Einsekundenkapazität)
- PEF (Maximalwert des Luftflussvolumens beim Ausatmen).

Die Lungenfunktion wurde in drei Studien anhand der Messungen zur FEV<sub>1</sub> (l) und zum Spitzenfluss der Ausatmung PEF (l/min) am Morgen und am Abend als sekundäre Endpunkte untersucht (Kuna et al. 2007; O'Byrne et al. 2005; Rabe et al. 2006). In der Studie von Vogelmeier et al. 2005 erfolgte die Überprüfung der sekundären Zielgröße von prä- und postbronchodilatatorischen Lungenfunktionswerten nur anhand der Einsekundenkapazität.

In klinischen Studien wird die Verbesserung der Lungenfunktion als ein valider Surrogatparameter für die Beurteilung der medizinischen Wirksamkeit einer Arzneimittel-Therapie angesehen. Dabei gilt das „Forced expiratory volume in one second“ (FEV<sub>1</sub>) als ein Standardparameter bei der Bestimmung des Asthma-Schweregrades und bezeichnet das Luftvolumen, das nach tiefer Einatmung in einer Sekunde maximal ausgeatmet werden kann. Ein anderer Parameter ist der „Peak Expiratory Flow“ (PEF), der durch den Patienten selbst gemessen wird. Der PEF gibt den maximalen Luftstrom während einer kurzen und kräftigen Ausatmung an („Atemstoß“). Die im ambulanten Kontext erstellten Peak-Flow-Protokolle werden als geeignet angesehen, den Schweregrad und die Wirksamkeit der Therapie zu prüfen.

Die Patienten der Studienpopulationen trugen die PEF-Werte in ein Patiententagebuch ein (Peak-Flow-Protokoll), das die Entwicklung der Lungenfunktion während der Studiedauer darlegen sollte. Der PEF-Wert entsprach dabei dem höchsten gemessenen Wert (in der Regel von drei gemessenen) vor Einnahme der Studien- oder Bedarfsmedikation bzw. der größten Ausatemungsgeschwindigkeit. Diese Messgröße hängt unmittelbar vom Durchmesser der Atemwege ab und lässt daher Rückschlüsse auf die Lungenfunktion zu. Um vergleichbare Messungen zu erhalten, sollten die PEF-Werte täglich zur selben Zeit erhoben werden. Peak Flow Messungen erfordern dementsprechend eine hohe Compliance der Patienten und einen sicheren Umgang mit dem Peak Flow Meter (Wittmann 2003).

### 3.2.4.1 Vergleich Budesonid/Formoterol SMART vs Kombination Budesonid/Formoterol fix

In der Publikation von O'Byrne et al. 2005 hatten sich die Werte zum Peak Flow – jeweils am Morgen und am Abend gemessen – und zur FEV<sub>1</sub> in der Behandlungsgruppe mit der Erhaltungs- und Bedarfstherapie gegenüber der Vergleichsgruppe statistisch signifikant verbessert (alle p<0,001).

Die Ergebnisse zur Veränderung der FEV<sub>1</sub> in der SMART-Gruppe bei Rabe et al. 2006 verbesserten sich ebenfalls statistisch signifikant (p<0,0001) gegenüber der Behandlungsgruppe mit konstanter Dosierung und Terbutalin als Bedarfsmedikation (0,06 l vs -0,02 l). Der Unterschied von 80 ml ist aber nach Aussage der Autoren nicht als klinisch relevant (> 200 ml) zu bewerten. Die Gruppenunterschiede sowohl bei PEF morgens (7,5 l/min) und PEF abends (6,3 l/min) zeigten einen statistisch signifikanten (p<0,0001 und p=0,00014) Anstieg der Werte zugunsten der Erhaltungs- und Bedarfstherapie.

Die Autoren der Studie von Kuna et al. 2007 konnten zwischen den Behandlungsgruppen für keinen Parameter statistisch signifikante Unterschiede feststellen.

**Tabelle 23 Lungenfunktion: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol**

Studie	Zielgrößen	Veränderung BUD/FOR SMART <sup>a</sup>	Veränderung BUD/FOR fix <sup>a</sup>	Gruppenunterschied [95% KI] p-Wert
O'Byrne 2005	FEV <sub>1</sub> (l)	2,51	2,43	[n.g.] p < 0,001
	PEF (l/min) morgens	355	346	[n.g.] p < 0,001
	PEF (l/min) abends	360	349	[n.g.] p < 0,001
Rabe 2006	FEV <sub>1</sub> (l)	0,06	-0,02	0,08 [0,05; 0,10] p < 0,0001
	PEF (l/min) morgens	15,3	7,9	7,5 [4,2; 10,7] p < 0,0001
	PEF (l/min) abends	13,8	7,5	6,3 [3,1; 9,5] p = 0,00014
Kuna 2007	FEV <sub>1</sub> (l) <sup>b</sup>	2,69	2,66	0,005 [-0,026; 0,037] n.g.
	FEV <sub>1</sub> (l) <sup>b, c</sup>	2,59	2,55	0,003 [-0,031; 0,037] n.g.
	PEF (l/min) morgens	363	362	-0,7 [-4,5; 3,0] n.g.
	PEF (l/min) abends	368	366	-0,6 [-4,3; 3,0] n.g.

<sup>a</sup> Angaben als Mittelwerte adjustiert für Land, Behandlung und Ausgangswert (bei Kuna et al. 2007 keine Angaben zur Adjustierung der Mittelwerte)  
<sup>b</sup> Mittelwert der Untersuchungstermine nach 8, 16 und 24 Wochen  
<sup>c</sup> bezogen auf die Erwachsenenpopulation in den Behandlungsgruppen (Buhl, Vogelmeier 2007)  
SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy, BUD/FOR: Budesonid/Formoterol, l/min: Liter pro Minute, n.g.: nicht genannt

### 3.2.4.2 Vergleich Budesonid/Formoterol SMART vs Kombination Salmeterol/Fluticason fix

In der Publikation von Vogelmeier et al. 2005 hatte sich der FEV<sub>1</sub> vor Bronchodilatation zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant (p=0,066) verbessert. Die Verbesserung der FEV<sub>1</sub> nach Bronchodilatation zeigte mit einer statistischen Signifikanz von p=0,045 einen Unterschied zum Vorteil der Erhaltungs- und Bedarfstherapie. In der

Erwachsenenpopulation konnte dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht gezeigt werden (0,027; 95% KI: [-0,001; 0,056]) (Buhl, Vogelmeier 2007). Bei Kuna et al. 2007 waren zwischen den Behandlungsgruppen für keinen Parameter statistisch signifikante Unterschiede beobachtet worden.

**Tabelle 24 Lungenfunktion: Budesonid/Formoterol SMART vs Salmeterol/Fluticason**

Studie	Zielgrößen	Veränderung BUD/FOR SMART <sup>a</sup>	Veränderung SAL/FLU fix <sup>a</sup>	Gruppenunterschied [95% KI] p-Wert
Vogelmeier 2005	FEV <sub>1</sub> (l) <sup>b</sup>	0,17	0,14	[n.g.] p = 0,066
	FEV <sub>1</sub> (l) <sup>c</sup>	0,07	0,04	[n.g.] p = 0,045
	PEF (l/min)	n.g.	n.g.	n.g.
Kuna 2007	FEV <sub>1</sub> (l) <sup>d</sup>	2,69	2,67	0,006 [-0,025; 0,037] n.g.
	FEV <sub>1</sub> (l) <sup>d, e</sup>	2,59	2,57	0,003 [-0,031; 0,036], n.g.
	PEF (l/min) morgens	363	367	-3,2 [-6,9; 0,4] n.g.
	PEF (l/min) abends	368	370	-1,3 [-4,9; 2,3] n.g.

<sup>a</sup> Angaben als adjustierte Mittelwerte aus Messungen aller Untersuchungstermine während Behandlungsdauer adjustiert für Behandlung, Land und Ausgangswert (Bei Kuna et al. 2007 keine Angaben zur Adjustierung der Mittelwerte)  
<sup>b</sup> vor Bronchodilatation  
<sup>c</sup> nach Bronchodilatation  
<sup>d</sup> Mittelwert der Untersuchungstermine nach 8, 16 und 24 Wochen  
<sup>e</sup> bezogen auf die Erwachsenenpopulation in den Behandlungsgruppen (Buhl, Vogelmeier 2007)  
SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy, BUD/FOR: Budesonid/Formoterol, SAL/FLU: Salmeterol/Fluticason, l/min: Liter pro Minute, n.g.: nicht genannt

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Methodik

Es wurden vier randomisierte klinische Studien (bzw. fünf Publikationen) im Hinblick auf die Fragestellung untersucht. Die Literaturrecherche soll möglichst alle relevanten Publikationen erfassen. Aufgrund der sprachlichen Limitierung (englisch und deutsch) kann ein „English Language Bias“ nicht ausgeschlossen werden. Anhand der englischsprachig zur Verfügung stehenden Abstracts zu nicht-englischsprachigen klinischen Studien konnte jedoch festgestellt werden, dass Studiendesign, Studienpopulation oder Interventionen dieser betreffenden Artikel nicht der Fragestellung entsprachen. Es ist deshalb eher unwahrscheinlich, dass sprachbedingte Ausschlüsse zu Verzerrungen bei den Ergebnissen des Reviews geführt haben.

Das Ausmaß eines „Publication Bias“, d.h., dass nur Studien mit statistisch signifikanten Ergebnissen selektiv publiziert werden, während nicht statistisch signifikante Ergebnisse unveröffentlicht bleiben, kann im vorliegenden Fall ebenfalls als gering eingeschätzt werden, da anhand der Recherche in Studienregistern für nicht veröffentlichte bzw. laufende randomisierte klinische Studien ein guter Überblick gewonnen werden konnte, um unveröffentlichte Studien mit relevanten Ergebnissen zu identifizieren. Solche Studien wurden nicht gefunden. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass kleine Studien mit geringer statistischer Power durchgeführt wurden, in denen aufgrund der kleinen Stichprobe keine großen Effekte beobachtet werden konnten und die deshalb nicht zur Publikationsreife gebracht wurden.

In der vorliegenden Arbeit wurden vier große multizentrische Studien untersucht, die alle von dem pharmazeutischen Hersteller finanziert wurden und als zulassungsrelevante Phase III-Studien den Zulassungsbehörden vorgelegt wurden. Aus diesem Grund ist kaum zu erwarten, dass in der relativ kurzen Forschungs- und Entwicklungsphase des Therapieschemas SMART „unabhängige“ Studien durchgeführt wurden.

Neu erschienene oder im Druck befindliche Publikationen erfordern eine kontinuierliche Aktualisierung der Literaturrecherche. So wurde in einer Nachrecherche eine relevante Studie identifiziert, die bei einem Update des Reviews berücksichtigt werden müsste.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 Methodische Qualität der identifizierten Studien

Angaben zu folgenden Kriterien der Beurteilung des über die Publikation gewonnenen Eindrucks zur Studienqualität der vier eingeschlossenen Studien wurden systematisch extrahiert:

- Randomisierungsprozess,
- Allocation Concealment (verdeckte Zuordnung der Gruppenzuteilung),
- Verblindung der Patienten, des Prüfarztes und der Zielgrößen,
- adäquate Fallzahlplanung,
- Transparenz der Ergebnisdarstellung,
- vollständige Beschreibung von Drop Outs und
- adäquate Darstellung des Intention-to-treat-Prinzips.

In Tabelle 25 sind die Kriterien und die Bewertung der Publikationsqualität dargestellt.

#### *Randomisierung und Allocation Concealment*

Die Randomisierung wurde in drei Studien mittels computergenerierter Randomisierungspläne durchgeführt. Bei O'Byrne et al. 2005 erfolgte eine balancierte Blockrandomisierung, die unter Berücksichtigung der Stratifizierung nach Alter (Kinder und Erwachsene) die Stichprobenverhältnisse von Kindern zu Erwachsenen gewährleistete. In der Publikation von Rabe et al. 2006 wurde die Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 vorgenommen und durch eine unabhängige Person im Studienteam geleitet. Innerhalb der einzelnen Studienzentren wurde der Randomisierungscode den Patienten sequentiell durch den Prüfarzt zugeteilt. Auch bei Kuna et al. 2007 wurden die Patienten innerhalb der einzelnen Studienzentren sequentiell randomisiert, sobald sie die Einschlusskriterien erfüllten.

Bei Vogelmeier et al. 2005 wurden die Patienten an jedem Zentrum und in chronologischer Reihenfolge plangemäß randomisiert. Die Zuteilung der Behandlung erfolgte in dieser Untersuchung via „Interactive Voice Response System (IVRS)“. Diese zentrale und automatisierte Telefonauswahlsteuerung ist eine adäquate und zuverlässige Methode zur Durchführung des „Allocation Concealments“.

Bei O'Byrne et al. 2005 und Rabe et al. 2006 wurde die verdeckte Gruppenzuteilung nicht thematisiert. In der Publikation von Kuna et al. 2007 wird zur Geheimhaltung der Gruppenzuteilung in der Publikation angeführt, dass die Briefumschläge mit den Randomisie-

rungscodes nur im medizinischen Notfall geöffnet werden sollten. Da weder eine Blickdichte noch eine Versiegelung der Umschläge erwähnt wird, wird das Concealment als nicht adäquat durchgeführt bewertet.

### *Verblindung*

Eine Studie wurde nicht verblindet durchgeführt (Vogelmeier et al. 2005). Ein offenes Studiendesign ist inadäquat, wenn durch das Wissen um die Gruppenzugehörigkeit die Compliance der Patienten, das Verhalten der Ärzte oder die Bewertung der Ergebnisse beeinflusst wird. Für die Durchführung eines offenen Studiendesigns spricht, dass beispielsweise die Verblindung der Patienten aufgrund der Art der Intervention nicht möglich ist oder nicht angemessen erscheint. In der betreffenden Studie konnten die Prüfarzte die notwendigen Dosierungen individuell und entsprechend der klinischen Praxis bestimmen – auch bei außerplanmäßigen Klinikbesuchen. Darüber hinaus mussten die Studienteilnehmer kein Tagebuch führen.

Nicht alle Fragestellungen eignen sich gleichermaßen für eine Verblindung. Eine Verblindung der Patienten (Einfachverblindung) wäre aber für die verdeckte Erhebung der Zielgrößen vorstellbar gewesen. Falls eine verblindete Zielgrößenerhebung nicht möglich ist, sollte ein harter objektiver Endpunkt gewählt werden wie beispielsweise Mortalität, der in seiner Ausprägung praktisch nicht durch denjenigen, der den Endpunkt (unverblindet) erhebt, beeinflusst werden kann (IQWiG 2007e). Das primäre Zielkriterium der zeitlichen Dauer bis zum Auftreten einer ersten schweren Exazerbation kann in dieser Studie als ein solcher harter Endpunkt bewertet werden. Auch wird die fehlende Verblindung von den Autoren angemessen hinsichtlich der symptomadaptierten Dosistitration der Vergleichsgruppe diskutiert und ein potentieller Bias zugestanden. Diese hohe Transparenz ist insgesamt positiv zu bewerten.

Wichtige Instrumente zur Vermeidung von Bias sind wiederum Randomisierung und die Wahl der geeigneten Zielparameter. In einem offenen Studiendesign ist es zentral, dass eine adäquat verdeckte Zuteilung der Patienten zu den zu vergleichenden Gruppen gewährleistet ist. In der Studie von Vogelmeier et al. 2005 wurde dies durch den Einsatz des Interactive Voice Response Systems sichergestellt.

Die Doppelverblindung in den Publikationen von Kuna et al. 2007, O'Byrne et al. 2005 und Rabe et al. 2006 kann auch als ein Nachteil des Studiendesigns interpretiert werden, da eine individuelle Einstellung der erforderlichen Dosis von der Studienmedikation nicht durchgeführt werden konnte. Auch für das SMART-Konzept sollte die kontinuierliche und zeitnahe Kontrolle der Symptome durch einen Arzt, der entsprechend die Erhaltungstherapie korrigiert, einen wesentlichen Aspekt darstellen (vgl. Abschnitt 4.2.3).



### *Fallzahlplanung*

In allen Studien wurde das primäre Zielkriterium „Dauer bis zur ersten schweren Exazerbation“ untersucht. Die Angaben zur Fallzahlplanung waren ebenso vollständig wie nachvollziehbar. Eine Korrektur der p-Werte bzw. Nennung von Strategien zur Problematik des Multiplen Testens bei einem Mehrgruppenvergleich (z. B. mittels einer statistischen  $\alpha$ -Adjustierung) wurde aber in keiner der dreiarmligen Studien (Kuna et al. 2007; O'Byrne et al. 2005; Rabe et al. 2006) erwähnt (siehe auch Bender et al. 2002).

### *Transparenz der Ergebnisdarstellung*

Insgesamt zeichnen sich die Publikationen durch Transparenz und gut beschriebene Ergebnisse aus. Nur die Beschreibung der unerwünschten Ereignisse in der Publikation von Vogelmeier 2005 ist fragmentarisch und das Auftreten von Nebenwirkungen wird lediglich numerisch genannt. Auch bei Kuna et al. 2007 fehlt eine differenzierte Darstellung der unerwünschten Ereignisse.

### *Beschreibung Drop Outs und Intention-to-treat-Analyse*

Die Beschreibung der Drop Outs ist in allen Studien vollständig. Eine Intention-to-treat-Analyse wurde in der Publikation von O'Byrne et al. 2005 angegeben und als Methode „Last Observation Carried Forward“ (LOCF) – der letzte Wert von ausgetretenen Personen wird fortgeschrieben – adäquat berichtet. In den Studien von Kuna et al. 2007, Rabe et al. 2006 und Vogelmeier et al. 2005 wurde ein Vorgehen nach dem ITT-Prinzip angegeben und eine ITT-Population auch beschrieben, allerdings die Methode zum Umgang mit fehlenden Werten nicht erläutert. Das Verfahren bleibt daher unklar.

### *Bewertung der biometrischen Qualität*

Drei Studien (Kuna et al. 2007; Rabe et al. 2006; Vogelmeier et al. 2005) werden hinsichtlich des Merkmals „biometrische Qualität“ mit „leichte Mängel“ bewertet und eine Studie mit „keine Mängel“ (O'Byrne et al. 2005).

**Tabelle 25 Vergleichende Publikationsqualität der Studien mit Budesonid/Formoterol SMART**

Studie <sup>‡</sup>	Randomisierung/ Concealment <sup>1</sup>	Verblindung <sup>2</sup>	Fallzahlplanung adäquat	Beschreibung Drop Outs adäquat	ITT-Analyse adäquat <sup>3</sup>	Biometrische Qualität <sup>4</sup>
O'Byrne 2005	ja/nein	ja	ja	ja	ja	keine Mängel
Rabe 2006	ja/nein	ja	ja	ja	unklar <sup>5</sup>	leichte Mängel
Vogelmeier 2005	ja/ja	nein	ja	ja	unklar <sup>5</sup>	leichte Mängel
Kuna 2007	ja/nein	ja	ja	ja	unklar <sup>5</sup>	leichte Mängel

<sup>‡</sup> bewertet wurde der über die Publikation gewonnene Eindruck von der Studienqualität  
<sup>1</sup> nein: Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung nicht beschrieben; unklar: Briefumschläge versiegelt, aber keine Angaben zur Blickdichte; ja: Briefumschläge versiegelt und blickdicht oder andere adäquate Methode (bsp. IVRS) angewendet  
<sup>2</sup> Verblindung von Patient, Prüfarzt und Endpunkterhebung  
<sup>3</sup> unklar: keine Definition, Methode nicht spezifiziert; nein: unbegründeter Ausschluss aus der ITT-Auswertung; fehlende Berücksichtigung derjenigen Patienten, die die Studie vorzeitig verlassen haben  
<sup>4</sup> keine erkennbaren Mängel = unwesentliche Mängel; leichte Mängel = die Gesamtaussage der Studie wird nicht in Frage gestellt; grobe Mängel = die Gesamtaussage der Studie wird in Frage gestellt  
<sup>5</sup> keine Angaben zur Auswertungsstrategie von ITT: es konnte aber nachvollzogen werden, wie viele Patienten tatsächlich ausgewertet wurden (ITT-Population feststellbar)

## **4.2.2 Interpretation der Ergebnisse**

Eine hohe interne Validität liegt dann vor, wenn Veränderungen der Zielgrößen eindeutig auf die unterschiedlichen Interventionen zurückzuführen sind. In Abschnitt 4.2.1 wurde eine für die methodische Qualität der Studien hohe interne Validität konstatiert. Im Folgenden werden die wesentlichen Ergebnisse zusammengefasst (Abschnitt 4.2.2.1) und im Hinblick auf weitere Einflussfaktoren analysiert (Abschnitt 4.2.2.2).

### **4.2.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Zur Beurteilung des Nutzens von dem Therapieschema SMART bei persistierendem Asthma bronchiale konnten eine Reihe statistisch signifikanter Ergebnisse zur patientenrelevanten Zielgröße der Reduktion von Häufigkeit und Schweregrad der Asthma-Exazerbationen gefunden werden.

*Ergebniszusammenfassung Exazerbation – Vergleich Therapieschemata Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Budesonid/Formoterol versus fixe Kombinationstherapie mit Budesonid/Formoterol plus SABA*

Publikation O'Byrne et al. 2005 und Rabe et al. 2006:

Zu diesem Vergleich kann in den Publikationen, die jeweils eine gleiche Dosierung der Erhaltungstherapien in den jeweiligen Behandlungsgruppen aufwiesen, zur Reduktion der Anzahl und des Schweregrades von Exazerbationen eine statistisch signifikante Überlegenheit zugunsten des Therapiekonzepts SMART festgestellt werden. Das Risiko in Bezug auf Notfalleinweisungen und stationäre Aufenthalte verringerte sich statistisch signifikant zugunsten der Verumgruppe. Häufigkeit und Schweregrad von leichten Exazerbationen traten ebenfalls statistisch signifikant geringer bei Patienten mit der Erhaltungs- und Bedarfstherapie auf. Die zeitliche Dauer bis zum Auftreten der ersten leichten Exazerbation war statistisch signifikant länger.

Publikation Kuna et al. 2007:

In dieser Publikation wurden die Effekte einer niedrigen Dosierung der Erhaltungs- und Bedarfstherapie gegenüber der doppelten Dosierung der fixen Kombinationstherapie aus Budesonid und Formoterol plus zusätzlicher Einnahme von Bedarfsmedikation untersucht (siehe unten zum anderen Interventionsvergleich).

In der Dauer bis zu einer ersten schweren Exazerbation konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Erhaltungs- und Bedarfstherapie gegenüber der Vergleichsgruppe festgestellt werden. Die Risikoreduktion für eine erste schwere Exazerbation war zugunsten der SMART-Therapie statistisch signifikant größer. In der gesamten Anzahl

schwerer Exazerbationen war das Ergebnis für Patienten der SMART-Gruppe vergleichsweise statistisch signifikant geringer. In der gesamten Anzahl von Klinik- bzw. Notfallaufnahmen konnte kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden.

*Ergebniszusammenfassung Exazerbation – Vergleich Therapieschemata Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Budesonid/Formoterol versus fixe Kombinationstherapie mit Salmeterol/Fluticason plus SABA*

Publikation Vogelmeier et al. 2005:

In dieser nicht verblindeten Studie konnten statistisch signifikante Unterschiede in der Häufigkeit und im Schweregrad des Auftretens schwererer Exazerbationen zugunsten der Erhaltungs- und Bedarfstherapie gezeigt werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen im Hinblick auf die Häufigkeit stationärer Aufenthalte bzw. Notfalleinweisungen wurde nicht bestätigt.

Publikation Kuna et al. 2007:

In dieser Publikation wurden die Effekte einer niedrigen Dosierung der Erhaltungs- und Bedarfstherapie gegenüber der doppelten Dosierung der fixen Kombinationstherapie aus Salmeterol und Fluticason plus zusätzlicher Einnahme von Bedarfsmedikation untersucht.

In der Dauer bis zu einer ersten schweren Exazerbation konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Erhaltungs- und Bedarfstherapie gegenüber der Vergleichsgruppe festgestellt werden. In der gesamten Anzahl schwerer Exazerbationen war das Ergebnis für Patienten zum Vorteil der SMART-Gruppe statistisch signifikant geringer. In der gesamten Anzahl von Klinik- bzw. Notfallaufnahmen zeigte sich im Vergleich der SMART-Gruppe mit der Behandlungsgruppe mit fixer Kombination aus Salmeterol und Fluticason eine statistisch signifikant größere Reduktion zugunsten der SMART-Gruppe.

*Ergebniszusammenfassung Asthma-Symptomatik – Vergleich Therapieschemata Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Budesonid/Formoterol versus fixe Kombinationstherapie mit Budesonid/Formoterol plus SABA*

Publikation O'Byrne et al. 2005 und Rabe et al. 2006:

Zugunsten der Erhaltungs- und Bedarfstherapie aus Budesonid/Formoterol liegen gegenüber der fixen Kombinationstherapie aus Budesonid/Formoterol im Hinblick auf patientenrelevante Zielgrößen zur Asthma-Symptomatik (Symptom Score, Anzahl der Nächte ohne Erwachen, Anzahl von Inhalationen der Bedarfsmedikation) einige statistisch signifikante Unterschiede vor.

Im Anteil von Tagen ohne Gebrauch von Bedarfsmedikation, Tagen mit Asthmakontrolle und symptomfreien Tagen waren die Gruppenunterschiede in den Studien zum Vergleich

der Therapieschemata SMART mit fixer Kombination aus Budesonid und Formoterol statistisch nicht signifikant.

Publikation Kuna et al. 2007:

Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede wurden zu den Zielgrößen Reduktion der Asthmakontrolle, Asthma-Symptomatik (u.a. ACQ-5) und asthmaspezifische Lebensqualität vor dem Hintergrund des Vergleiches mit einer hoch dosierten Kontrollgruppe erreicht. Im Gebrauch von Bedarfsmedikation bestand kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zum Kombinationspräparat Budesonid/Formoterol.

*Ergebniszusammenfassung Asthma-Symptomatik – Vergleich Therapieschemata Erhaltung- und Bedarfstherapie mit Budesonid/Formoterol versus fixe Kombinationstherapie mit Salmeterol/Fluticason plus SABA*

Publikation Vogelmeier et al. 2005:

Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede wurden zu den Zielgrößen Reduktion der Asthmakontrolle, Asthma-Symptomatik (u.a. ACQ-5) und asthmaspezifische Lebensqualität beobachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand zwischen den Behandlungsgruppen im deutlich geringeren Gebrauch von Bedarfsmedikation bei Patienten mit Erhaltungs- und Bedarfstherapie aus Budesonid/Formoterol.

Publikation Kuna et al. 2007:

Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede wurden zu den Zielgrößen Reduktion der Asthmakontrolle, Asthma-Symptomatik (u.a. ACQ-5) und asthmaspezifische Lebensqualität vor dem Hintergrund des Vergleiches mit einer hoch dosierten Kontrollgruppe bei erreicht. Für erwachsene Studienteilnehmer mit einer SMART-Therapie war der Unterschied im Vergleich zu den Patienten mit der Kombinationstherapie Fluticason/Salmeterol statistisch nicht signifikant.

*Ergebniszusammenfassung unerwünschte Ereignisse und Lungenfunktionswerte*

In allen Publikationen waren Art und Ausmaß der unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und die Inzidenz der Nebenwirkungen insgesamt gering. Zu den Zielgrößen (FEV<sub>1</sub>, PEF am Morgen und am Abend) der Lungenfunktionsuntersuchungen konnten zwischen den Therapieregimen SMART versus fixe Kombination aus Budesonid und Formoterol statistisch signifikante Unterschiede für das Therapie-schema gezeigt werden. Gegenüber der fixen Kombinationstherapie aus Fluticason und Salmeterol ergaben sich zu diesen Zielgrößen keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

Festgehalten werden kann, dass bei dem Therapieschema SMART die Substitution des Einsatzes von kurz wirksamen Bronchodilatoren durch ein niedrig dosiertes ICS und Formoterol als Bedarfsmedikation positive Effekte gezeigt hat.

#### **4.2.2.2 Analyse des Therapiekonzeptes zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie**

Im Zusammenhang mit den verschiedenen Dosierungsschemata in den Behandlungsgruppen werden folgende Beobachtungen zum Gebrauch von inhalativen Kortikosteroiden in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie und zur Einnahme von Bedarfsmedikation (Anzahl Hübe/24h) in den Studien über die gesamte Behandlungsdauer gemacht:

1. In den Studien von O'Byrne et al. 2005 und Rabe et al. 2006 erhöhte sich jeweils in beiden Behandlungsgruppen mit dem Therapieschema SMART über die gesamte Studiendauer der durchschnittliche Gebrauch pro Tag von inhalativen Kortikosteroiden (Erhaltungs- und Bedarfstherapie) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit der fixen Kombinationstherapie aus Budesonid und Formoterol. Der Gebrauch von Bedarfsmedikation (Anzahl Hübe/24h) reduzierte sich in beiden Studien statistisch signifikant zugunsten der SMART-Therapie (ICS ↑ Bedarfsmedikation ↓).
2. In der Studie von Kuna et al. 2007 war im Vergleich zur doppelten Dosierung der jeweiligen fixen Kombinationstherapie der durchschnittliche Gebrauch von ICS pro Tag bei Patienten mit Erhaltungs- und Bedarfstherapie geringer. Im Gebrauch von Bedarfsmedikation (Anzahl Hübe/24h) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zum Kombinationspräparat Budesonid/Formoterol. Für erwachsene Studienteilnehmer war der Unterschied im Gebrauch von Bedarfsmedikation (Anzahl Hübe/24h) im Vergleich zum Kombinationspräparat Fluticason/Salmeterol ebenfalls statistisch nicht signifikant (ICS ↓ Bedarfsmedikation =).
3. Bei Vogelmeier et al. 2005 war zwischen dem Therapieschema SMART und der fixen Kombination Fluticason/Salmeterol, die beide symptomadaptiert angewendet wurden, der gesamte durchschnittliche Gebrauch an ICS pro Tag in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie geringer. Der Gebrauch von Bedarfsmedikation (Anzahl Hübe/24h) reduzierte sich statistisch signifikant zum Vorteil der Erhaltungs- und Bedarfstherapie (ICS ↓ Bedarfsmedikation ↓).

In der folgenden Tabelle 26 wird die eingenommene durchschnittliche Tagesdosis der Studienmedikation im Zusammenhang mit dem durchschnittlichen Gebrauch von Bedarfsmedikation pro Tag in den jeweiligen Behandlungsarmen der Studien dargestellt.

**Tabelle 26 Verbrauch an Studienmedikation/Tag in den eingeschlossenen Studien**

Studie Studiengruppen	ERH ICS/LABA <sup>e</sup> (µg/Tag)	BED ICS/LABA (µg/Tag)	Bedarf Hübe (Anzahl/24h)	Gesamt ICS/LABA (µg/Tag)
<b>Vergleich BUD/FOR SMART vs BUD/FOR + SABA</b>				
O'Byrne 2005				
BUD/FOR SMART	160/9	80,8 <sup>a</sup> /4,5 <sup>a</sup>	1,01	240,8 <sup>a</sup> /13,5 <sup>a</sup>
BUD/FOR + SABA	160/9		1,21	160/9
Rabe 2006				
BUD/FOR SMART	320/9	163/4,6 <sup>a</sup>	1,02	483 <sup>a</sup> /13,6 <sup>a</sup>
BUD/FOR + SABA	320/9		1,26	320/9
Kuna 2007				
BUD/FOR SMART	320/9	163/4,6 <sup>a</sup>	1,02	483/13,6
BUD/FOR + SABA	640/18		1,05	640/18
<b>Vergleich BUD/FOR SMART vs SAL/FLU + SABA</b>				
Vogelmeier 2005				
BUD/FOR SMART	562 <sup>b</sup> /15,8 <sup>a, b</sup>	91/2,6 <sup>a</sup>	0,58	1025 <sup>c, d</sup> /18,4 <sup>a</sup>
FLU/SAL + SABA	587 <sup>d</sup>		0,93	1174 <sup>c, d</sup>
Kuna 2007				
BUD/FOR SMART	320/9	163/4,6 <sup>a</sup>	1,02	767 <sup>c, d</sup> /13,6
FLU/SAL + SABA	500 <sup>d</sup>		0,96	1000 <sup>c</sup>
<sup>a</sup> eigene Berechnung <sup>b</sup> in den ersten vier Wochen der Studie konstante Dosierung (2x 160/4,5 µg/Tag bid und nach Bedarf in Verumgruppe und 1x 50/250 µg/Tag bid in Vergleichsgruppe, dann Dosistitration über elf Monate in beiden Behandlungsarmen ( in der SMART-Gruppe 4 Hübe/Tage Erhaltungsmedikation bei schlechter Symptomkontrolle und 2 Hübe/Tag bei guter Symptomkontrolle) <sup>c</sup> Umrechnung in Beclometason-Äquivalent nach Angaben in Publikation <sup>d</sup> bezogen auf die erwachsenen Studienteilnehmer nach Buhl, Vogelmeier 2007 <sup>e</sup> Angaben zum gesamten Gebrauch von Fluticason in Publikationen nicht genannt  SMART: Symbicort Maintenance And Reliever Therapy, BUD/FOR: Budesonid/Formoterol, FLU/SAL: Fluticason/Salmeterol, SABA: short acting beta-agonist, ERH: Erhaltungstherapie, BED: Bedarfstherapie				

Im Vergleich zu verschiedenen, aber jeweils konstanten Tagesdosierungen in den Vergleichsgruppen (mit sehr niedrigen bis doppelten Dosierungen) wurden in allen Vergleichen statistisch signifikante Ergebnisse zum Vorteil der SMART-Therapie beobachtet.

In der Studie von Rabe et al. 2006 hatten die Patienten der Verumgruppe durchschnittlich 163 µg/Tag Budesonid und bei O'Byrne et al. 2005 rund 81 µg/Tag Budesonid mehr eingenommen. In beiden Studien mit einer einjährigen Studiendauer nahmen die Studienteilnehmer der Verumgruppen im Durchschnitt zusätzlich eine Inhalation der Bedarfsmedikation ein.

In der Studie von Vogelmeier et al. 2005 und bei Kuna et al. 2007 verringerte sich der Gebrauch von ICS in den Behandlungsgruppen mit der Erhaltungs- und Bedarfstherapie durchschnittlich um 149 bzw. 233 µg/Tag (Beclometason-Äquivalent). In den Verumgruppen wurden im Durchschnitt über die Behandlungsdauer von einem Jahr bei Vogelmeier

et al. 2005 und von einem halben Jahr bei Kuna et al. 2007 0,58 und 1,02 Hübe der Bedarfsmedikation aus Budesonid/Formoterol zusätzlich inhaliert.

Allen Verumgruppen war die bedarfsorientierte Gabe von Budesonid in niedriger Dosierung bei akuter Symptomatik (zusammen mit der schnellen Wirkungsweise von Formoterol) gemeinsam. In vier von fünf Interventionsvergleichen wurde ICS im Rahmen der Erhaltungstherapie zweimal pro Tag angewendet. Nur in der Studie von Vogelmeier et al. 2005 war aufgrund der Dosistitration eine symptomadaptierte Inhalation von vier Hüben möglich, so dass die durchschnittliche Anzahl der Hübe pro Tag im Gebrauch von Bedarfsmedikation auf 0,58 sank. Für die positiven Effekte spielt demnach die Verbindung der Frequenz von Inhalationen mit der Symptomatik des Patienten eine Rolle.

In den vier Studien waren überwiegend unkontrollierte sowie teilkontrollierte, symptomatische Patienten mit persistierendem Asthma eingeschlossen, da die Studienteilnehmer mindestens eine Exazerbation im Jahr vor Studieneintritt als Einschlusskriterium für die Untersuchung aufweisen mussten. Vor diesem Hintergrund sind die niedrigen Dosierungen der fixen Kombinationstherapien und der Erhaltungs- und Bedarfstherapie aus Budesonid und Formoterol als Studienmedikation bei O'Byrne et al. 2005 und bei Rabe et al. 2006 zu betrachten. Der insgesamt durchschnittlich höhere tägliche Bedarf von ICS und die höhere Frequenz der Einnahme an symptomatischen Tagen bzw. Nächten in den Behandlungsgruppen mit dem Therapieschema SMART könnte für die positiven Ergebnisse – vor allem zur Reduktion von schweren und leichten Exazerbationsraten, zur Reduktion einiger patientenrelevanter Zielparameter der Asthma-Symptomatik und zur Verbesserung der Lungenfunktionswerte – verantwortlich gemacht werden.

Das Therapieschema SMART ist offensichtlich auch in einem hohen Maß von dem klinischen Setting abhängig, da die therapeutische Zielsetzung der Erhaltungs- und Bedarfstherapie zur therapiebegleitenden Asthmakontrolle („weniger ICS, weniger Bedarfsmedikation“) besser in einem offenen Studiendesign (Vogelmeier et al. 2005) unter Einbezug der behandelnden Ärzte erreicht werden konnte.

Zu den Zielparametern Asthmasymptomatik, Asthmakontrolle und asthmaspezifische Lebensqualität liegen widersprüchliche Ergebnisse für das Therapieschema SMART vor (Conflicting Evidence). Die Verbesserung der Asthma-Symptomatik, die sich in erster Linie im ACQ-5 und AQLQ widerspiegelte, war zwischen den Behandlungsgruppen im Vergleich mit der fixen Kombinationstherapie aus Salmeterol und Fluticason statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Die Verbesserung in den jeweiligen Behandlungsgruppen erwies sich bei dem Vergleich der verschiedenen Dosierungsschemata mit korrespondierenden, aber auch mit nicht-korrespondierenden Substanzen als nahezu gleich hoch und



war jeweils klinisch relevant. Für das Therapiekonzept SMART liegt keine Evidenz vor, dass es bei der Kontrolle der Asthmasymptomatik gegenüber anderen Therapieregimen überlegen ist. Unabhängig davon, ob die durchschnittliche Einnahme von ICS in der Erhaltungstherapie der Verumgruppen vergleichsweise geringer oder höher war, konnte eine gleichwertig gute Asthmakontrolle erreicht werden.

#### **4.2.3 Bedeutung der Ergebnisse für die externe Validität**

Vor dem Hintergrund, dass auch methodisch gut durchgeführte Studien nicht notwendigerweise die externe Evidenz liefern, wenn eine hochselektierte Population untersucht wurde, sollen im Folgenden die Ergebnisse im Hinblick auf ihre Übertragbarkeit bzw. Generalisierbarkeit und vor allem auf ihre Praxisrelevanz analysiert werden. Unter externer Evidenz wird die Frage verstanden, ob und wie die in den Studien gewonnenen Ergebnisse auch außerhalb der Studienpopulation Anwendung finden können.

Die fixen Kombinationspräparate mit konstanter Dosierung und das Therapieschema SMART mit symptomadaptierter Dosierung weisen gemeinsame Therapiemerkmale auf: der Patient spürt bei der Einnahme durch die Gabe von Formoterol unmittelbar die Bronchospasmolyse und die Einnahme des antiinflammatorischen ICS erfolgt regelmäßig. Eine Reduktion der Häufigkeit von Exazerbationen wird in erster Linie der antiinflammatorischen Wirkung von inhalativen Kortikosteroiden zugeschrieben (Buhl et al. 2006). Die Gabe von inhalativen Kortikosteroiden (in der niedrigen Dosierung 250 bis 500 µg/Tag Beclometason-Äquivalent) führt bei symptomatischen Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma, die trotz häufigen Gebrauchs von kurz wirksamen Bronchodilatoren keine Beschwerdefreiheit erreichen konnten, zu weniger Exazerbationen und Symptomen (Adams et al. 2005; Adams et al. 2001; O'Byrne, Hargreave 2001).

Bei schlechter Kontrolle von Symptomen wird der zusätzlichen Verabreichung des lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetikums eine additive Wirkung oder ein synergistischer Effekt zu gesprochen. Bei welcher genauen Dosis von ICS die additive Wirkung eines LABAs am effektivsten ist und welche biochemischen Vorgänge aktiviert werden, wurde noch nicht vollständig geklärt (Barnes 2007; Lötvall 2004). Das gilt auch für die Wirkungsweise der beiden Substanzen bei dem Therapieschema SMART.

Die Stufentherapie (vgl. Abschnitt 1.2.4) wäre mit dem neuen Therapieschema SMART umsetzbar: Ist ein Patient über einen gewissen Zeitraum (maximal drei Monate) mit der niedrigsten verfügbaren Dosis innerhalb dieser Erhaltungs- und Bedarfstherapie gut kontrolliert, dann kann aufgrund der zufrieden stellenden Asthmakontrolle eine Umstellung auf eine isolierte ICS-Therapie erfolgen (Step-down-Prinzip). Die weitere Langzeittherapie

sollte nach den Empfehlungen nationaler und internationaler Leitlinien allein mit einem inhalativen Kortikosteroid (und zusätzlicher Bedarfsmedikation) bestritten werden. Das bedeutet, wenn auf der Therapiestufe 3 gemäß dem Stufenplan die Symptomkontrolle ausreichend stabil erfolgte, kann ein Rückgang auf die Stufe 2 mit einem ICS – zunächst mittel, dann niedrig dosiert – über einen längeren Zeitraum (maximal sechs Monate) eingeleitet werden (Kroegel 2007, Buhl et al. 2006). Bei Verlust der Asthmakontrolle setzt wieder eine Anpassung der Behandlung ein (Step-up-Prinzip).

Mit dem neuen Therapieschema SMART wäre es möglich, Asthma-Symptome ad hoc zu kontrollieren, in dem der Patient entsprechend seiner asthmaspezifischen Symptome die Hubanzahl erhöht. Nach neuen internationalen Erkenntnissen – beispielsweise GINA-Leitlinie – ist aus klinischer Sicht die Bestimmung der Asthmakontrolle wichtiger als die Bestimmung der Therapie entlang des diagnostizierten Asthmaschweregrades (National Institute of Health 2007; Kroegel 2007). Dieser Sichtweise entspräche das Therapiekonzept SMART mit einer individuell gesteuerten und tagesaktuellen Dosierung entsprechend des Auftretens von Symptomen (tagsüber und während der Nacht).

Die klinische Heterogenität der Erkrankung Asthma bronchiale bedingt, dass nicht bei jedem Asthmatiker dieselben therapeutischen Zielsetzungen verfolgt werden können. Unter klinischer Heterogenität werden in diesen Zusammenhang bedeutsame Unterschiede zwischen Patientencharakteristika und des Patientenmanagements verstanden.

Nach der Datenlage aus den randomisierten klinischen Studien kann zwar ein übermäßiger Gebrauch von bedarfsweisen Inhalationen (> 12 Inhalationen/Tag) in der Anwendung des Therapiekonzeptes überwiegend ausgeschlossen werden, ebenso auch eine Unterversorgung. In der Praxis kann aber nicht erwartet werden, dass Patienten die Leitsymptome wie Husten und/oder Dyspnoe (vor allem bei körperlicher Belastung) als Anzeichen der Atemwegsobstruktion selbstständig, auch frühzeitig, erkennen und dementsprechend häufiger inhalieren. Auch könnte der Patient übermäßig viel – beispielsweise aufgrund seines geschwächten und infektanfälligen Gesundheitszustandes oder auch nur aus Gewohnheit – inhalieren. Das Überlassen der intuitiven Dosierung der Erhaltungs- und Bedarfstherapie in Händen der Patienten, die selbst die Dosierungen – geleitet von ihren Symptomen – vornehmen, wäre keine therapiegerechte Alternative.

Aus den analysierten Studien können keine Rückschlüsse gezogen werden, ob das Therapieschema SMART bei gut kontrollierten Patienten und/oder bei Patienten mit geringgradig persistierendem Asthma eingesetzt werden sollte. Die Erhaltungs- und Bedarfstherapie sollte nach der Datenlage – und auch entsprechend dem Zulassungsstatus – nur von unkontrollierten oder teilkontrollierten symptomatischen Asthmatikern (Schwe-

regrad III und IV) angewendet werden, um bei akuter Symptomatik rasch eine gute Asthmakontrolle zu erreichen und einer Exazerbation vorbeugen zu können.

In dem vorliegenden Review sind die Komparatoren für das Therapieschema SMART die fixen Kombinationspräparate aus Budesonid/Formoterol und Fluticason/Salmeterol. Das IQWiG konnte für diese fixen Kombinationspräparate keinen Zusatznutzen im Vergleich mit der freien (bzw. variablen) Kombination der jeweiligen Einzelsubstanzen feststellen (vgl. Abschnitt 1.1). Primärpublikationen, die das Therapieschema SMART gegenüber den freien Kombinationstherapien untersuchen, wurden im Rahmen der systematischen Literaturrecherche nicht identifiziert (vgl. Abschnitt 2.2). Die Bedarfs- und Erhaltungstherapie soll vor diesem Hintergrund im Hinblick auf Praxisrelevanz im Vergleich zur Anwendung der Einzelsubstanzen in zwei (bzw. in drei) Applikationsgeräten kurz diskutiert werden.

In der Praxis ist die Benutzung von mehreren Inhalationsgeräten für Patienten aufwändig. Bei Symptomen reagiert der Asthma-Patient häufig mit einem gesteigerten Gebrauch von kurz wirksamen Bronchodilatoren, die dann letztlich den Gebrauch von drei Inhalationsgeräten notwendig machen. Der vergleichsweise schnelle Wirkungseintritt von Formoterol kann aber auch zu einer Vernachlässigung der Applikation von Bronchodilatoren einerseits und von dem inhalativen Kortikosteroid andererseits führen (Rabe et al. 2000). Eine dadurch entstehende Verringerung der ICS-Therapie mit gleichzeitig erhöhter Inhalation von Formoterol bis hin zur möglichen Monotherapie kann beträchtliche Auswirkungen auf die Sicherheit des Patienten haben (Rabe et al. 2004; Petermann, Mutschler 2004).

Der Vorteil für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie aus Budesonid und Formoterol könnte in einer insgesamt schlechten Compliance der Patienten begründet sein. Patienten mit „Kortikoidangst“ und Patienten, die erwartungsgemäß wenig therapietreu sein können (ältere Patienten, Patienten mit Migrationshintergrund, Patienten mit übermäßigem Gebrauch an Notfallmedikation etc.) würden von dem Therapiekonzept SMART profitieren.

Obwohl die Erhaltungs- und Bedarfstherapie aus Budesonid und Formoterol für Patienten praktisch in der Anwendung sein kann, gab es in den Studien keinen Hinweis zu einer erhöhten Therapieadhärenz, die allerdings auch nicht als Zielgröße erhoben wurde. Ein wesentlicher Grund für fehlende Compliance ist häufig die Annahme des Patienten, dass das Medikament (regelmäßig das ICS) keine Wirksamkeit zeigen würde und dann eigenmächtig „abgesetzt“ wird (Buston, Wood 2000). Patienten – und nicht nur diejenigen mit Schwierigkeiten in der Compliance und mit einem übermäßigem Gebrauch von kurz wirksamen Beta-2-Sympathomimetika – sollten deshalb prinzipiell an einem Schulungsprogramm teilnehmen, bei dem auch Aspekte der Compliance, Umgang mit Inhalationsgerä-

ten und Erlernen der Inhalationstechnik behandelt werden, die dann wesentlich die Therapieentscheidung und -einhaltung beeinflussen (BÄK, KBV, AWMF 2007a; Buhl et al. 2006, Lemmer 2007).

In der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma wird empfohlen (BÄK, KBV, AWMF 2007a: 24): „Jeder Patient mit Asthma muss daher zeitnah nach der Diagnose Zugang zu einem strukturierten, evaluierten, zielgruppenspezifischen und qualitätsgesicherten Schulungsprogramm erhalten.“ Im Rahmen der Implementierung von strukturierten Behandlungsprogrammen für chronisch kranke Patienten sind die Probleme und Defizite beim Patientenmanagement des Asthma bronchiale aufgearbeitet worden: die Auswahl der optimalen Arzneimitteltherapie, die richtige Anwendung oder Handhabung der Applikationsgeräte, die insgesamt geringe Compliance der Patienten, die sich im regelmäßigen Führen von Patienten-Tagebüchern und in den regelmäßige Messungen mit Peak-flow-Metern niederschlägt, sind nur einige Beispiele für die Komplexität des Patientenmanagements (vgl. auch Gibson et al. 2002; Rabe et al. 2000).

Für die Rationale – Teilnahme der Patienten mit Asthma an Schulungsprogrammen, optimale Therapieentscheidung und kontinuierliches Monitoring der Ergebnisse – wäre das Dosierungsschema SMART für den kurzfristigen Einsatz bei spezifischen Patientengruppen unter ärztlicher Führung als eine zusätzliche Therapieoption zu bewerten.

### **4.3 Weiterer Forschungsbedarf**

In den eingeschlossenen Studien lagen keine Daten zur körperlichen Belastbarkeit von Patienten vor. Auch zum Einfluss der Interventionen auf die Letalität konnten aufgrund der Dauer und des Designs der Studien kaum Daten gefunden werden. Zur Wirkweise von Formoterol, auch hinsichtlich seiner bekannten Toleranzentwicklung gegenüber der bronchoprotektiven Wirksamkeit, in Kombination mit einem niedrig dosierten ICS sollten demnach Langzeitstudien initiiert werden, um belastbare Ergebnisse für die Verwendung des Therapieschemas in einer potentiellen Dauertherapie zu erhalten.

Ein praxisrelevanter Vorteil des Therapieschemas SMART gegenüber der freien Kombination der korrespondierenden und nicht-korrespondierenden Einzelsubstanzen plus zusätzlicher Bedarfsmedikation (ein Inhalationsgerät versus drei Inhalationsgeräte) könnte in der erhöhten Compliance von Patienten bestehen. Diese allein wäre jedoch noch kein patientenrelevanter Nutzen, erst bei gleichzeitig verbesserten Ergebnissen für patientenrelevante Zielgrößen entstünde ein größerer Nutzen. Abgesehen von der Tatsache, dass diese Fragestellung mit einem doppelblinden Design durch die Double-dummy-Technik (gleiche Anzahl von Inhalationsgeräten in allen Untersuchungsgruppen) nicht untersucht

werden kann, konnten durch die Literaturrecherche keine Studien mit einem entsprechenden Studiendesign zur Compliance mit dem Therapieschema SMART identifiziert werden. Vor dem Hintergrund einer ausgeprägten Non-Compliance von Asthma-Patienten und der Fragestellung, ob die Effekte der individualisierten Asthmatherapie mit tagesaktueller Dosierung auch in der Standardtherapie mit der freien Kombination aus den Einzelsubstanzen (mit entsprechender Patientenschulung) erreicht werden könnten, sollten Beobachtungsstudien durchgeführt werden. Eine Vergleichbarkeit der Inhalationssysteme muss dabei gewährleistet sein.

Aus ökonomischer Sicht ist die Frage zu stellen, ob einerseits durch die Reduktion von inhalativen Kortikosteroiden und von Bronchodilatoren die Erhaltungs- und Bedarfstherapie aus Budesonid und Formoterol und andererseits im Hinblick auf das Outcome (Reduktion von schweren Exazerbationen, weniger Krankenhaus- und Notfallaufnahmen) vergleichsweise kosteneffektiver ist. Grundsätzlich wären beide Wirkstoffe durch generische Präparate in der Standardtherapie mit zwei Applikationsgeräten ersetzbar. Mangels Studien kann nicht beurteilt werden, ob die Therapieanpassung (step-up oder step-down) mit diesen Wirkstoffen in zwei Applikationsgeräten eine gleichwertige Asthmakontrolle und letztlich ein ähnliches Outcome erreichen kann.

Die Feststellung der Kosteneffektivität des neuen Therapieschemas könnte zentral für erstattungsrelevante Entscheidungen sein.

## 5 Schlussfolgerungen

In diesem systematischen Review wurde das Therapieschema aus den Wirkstoffen Budesonid und Formoterol zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie gegenüber einem anderen Therapiekonzept mit demselben Präparat und mit dem Therapiekonzept eines anderen vergleichbaren Präparates aus der Wirkstoffkombination Salmeterol und Fluticason untersucht. Dieses neue Therapieschema wird im Hinblick auf die patientenrelevanten Zielparame-ter „Reduktion der Dauer bis zu einer ersten schweren Exazerbation“ und „Risikore- duktion für die Häufigkeit schwerer Exazerbationen“ im Vergleich zur fixen Kombinations- therapie aus Budesonid und Formoterol und im Vergleich zur fixen Kombinationstherapie aus Salmeterol und Fluticason als statistisch signifikant überlegen bewertet. In der Risiko- reduktion für eine Klinik- bzw. Notfallaufnahme zeigten sich statistisch signifikante Ergeb- nisse für das Therapieschema.

Die tagesaktuelle Kontrolle der Asthma-Symptomatik mit dem Therapieschema wurde in zwei Studien mit einem statistisch signifikanten geringeren Gebrauch von inhalativen Kor- tikosteroiden erreicht. Für das Therapiekonzept SMART liegt keine Evidenz vor, dass es bei der Kontrolle der Asthmasymptomatik gegenüber den anderen Therapieregimen über- legen ist. Auch bei einer durchschnittlich geringeren täglichen Einnahme von inhalativen Kortikosteroiden konnte eine vergleichsweise gute Asthmakontrolle erreicht werden. Hin- sichtlich des Nebenwirkungsprofils unterscheidet sich das Therapieschema nicht wesent- lich von den betrachteten Vergleichsgruppen.

Aus den Ergebnissen kann geschlussfolgert werden, dass die Flexibilität bei der individu- ellen Wahl der Dosierung im Vergleich zur konstanten Dosierung bzw. unveränderten Tagesdosis der fixen Kombinationstherapien für Patienten mit teil- bis nicht kontrolliertem Asthma bronchiale positive Effekte zum patientenrelevanten Nutzen gezeigt hat, um bei akuter Symptomatik kurzfristig eine gute Asthmakontrolle zu erreichen und so einer Exa- zerbation vorbeugen zu können. Das Therapiekonzept wäre insbesondere für spezifische Patientengruppen unter ärztlicher Führung geeignet, da aufgrund der Substitution von kurz wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten mit einer insgesamt niedrig dosierten Erhal- tungstherapie und der symptomadaptierten Erhöhung der Anzahl von Inhalationen bei Bedarf eine praxisrelevante Therapiemöglichkeit zu bestehenden Therapien bestünde.

Weitere Forschung wird im Hinblick zu den tatsächlichen Auswirkungen des Therapiekon- zep-tes auf die Compliance der Patienten und zur Kosteneffektivität des Therapieschemas im Vergleich zu Standardtherapien empfohlen.

## 6 Zusammenfassung

**Fragestellung:** In einem systematischen Review wurde der patientenrelevante Nutzen der fixen Kombination aus dem inhalativen Kortikosteroid Budesonid und Formoterol zur Erhaltungs- und Bedarfstherapie bei Patienten mit Asthma bronchiale im Vergleich zu den fixen Kombinationstherapien mit den Wirkstoffen Budesonid/Formoterol und Salmeterol/Fluticason untersucht.

**Methodik:** Es wurde ein systematischer Review mit a priori festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Alle Schritte der Informationsbeschaffung, Informationsselektion und Informationsbewertung wurden dokumentiert. Das letzte Update der biomedizinischen Datenbankenrecherchen in Medline/EMBASE, Cochrane und anderen Ressourcen fand im November 2007 statt. Die identifizierten Publikationen wurden anhand standardisierter Extraktionsbogen bearbeitet und die biometrische Qualität der identifizierten Primärpublikationen bewertet.

**Ergebnisse:** Für die Nutzenbewertung konnten, bezogen auf die Fragestellung, vier randomisierte kontrollierte Studien identifiziert werden. Die analysierten Studien mit guter biometrischer Qualität erbringen den Nachweis, dass die Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit der Wirkstoffkombination aus Budesonid und Formoterol bei Patienten mit nicht kontrolliertem bzw. teilkontrolliertem Asthma bronchiale bei den patientenrelevanten Zielgrößen „Dauer bis zu einer ersten Exazerbation“ und „Reduktion von Häufigkeit und Schweregrad von Exazerbationen“ gegenüber den Vergleichsgruppen statistisch signifikant überlegen ist. Für das Therapiekonzept liegt keine Evidenz vor, dass es bei der Kontrolle der Asthmasymptomatik gegenüber den anderen Therapieregimen überlegen ist. Bei einer durchschnittlich geringeren täglichen Einnahme von inhalativen Kortikosteroiden konnte aber eine vergleichsweise klinisch relevante Asthmakontrolle erreicht werden. Das Risiko für erhöhte Nebenwirkungen ist durch das Therapieschema – bei gegebenem Nutzen – im Vergleich zu den Kombinationstherapien mit konstanter Dosierung gering.

**Schlussfolgerungen:** Aus den analysierten Studien können keine Rückschlüsse gezogen werden, ob die Erhaltungs- und Bedarfstherapie bei gut kontrollierten und/oder bei Patienten mit geringgradig persistierendem Asthma angewendet werden sollte. Das Therapieschema eignet sich für spezifische Patientengruppen unter ärztlicher Führung, um bei akuter Symptomatik kurzfristig eine gute Asthmakontrolle zu erreichen und einer Exazerbation vorbeugen zu können. Weitere Forschung wird im Hinblick auf eine möglicherweise verbesserte Compliance der Patienten und zur Kosteneffektivität des Therapieschemas im Vergleich zur Standardtherapie mit zwei Applikationsgeräten empfohlen.

## 7 Literaturverzeichnis

### Eingeschlossene Literatur:

1. Buhl, R., Vogelmeier, C. (2007): Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: A new treatment approach for adult patients with asthma. *Curr. Med. Res. Opin.* 23, 1867-1878.
2. Kuna, P., Peters, M.J., Manjra, A.I., Jorup, C., Naya, I.P., Martínez-Jimenez, N.E., Buhl, R. (2007): Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int. J. Clin. Pract.* 61, 725-736.
3. O'Byrne, P.M., Bisgaard, H., Godard, P.P., Pistolesi, M., Palmqvist, M., Zhu, Y., Ekström, T., Bateman, E. (2005): Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 171, 129-136.
4. Rabe, K.F., Atienza, T., Magyar, P., Jorup, C., Laloo, U.G. (2006): Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 386, 744-753.
5. Vogelmeier, C., D'Urzo, A., Pauwels, R., Merino, J.M., Jaspal, M., Boutet, S., Naya, I., Price, D. (2005): COSMOS: Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur. Respir. J.* 26, 819-828.

### Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien:

6. Bisgaard, H., Le Roux, P., Bjåmer, D., Dymek, A., Vermeulen, J.H., Hultquist, C. (2006): Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 130, 1733-1743.
7. Bousquet, J., Boulet, L.P., Peters, M.J., Magnussen, H., Quiralte, J., Martinez-Aguilar, N.E., Carlsheimer, A. (2007): Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir. Med.* 101, 2437-2446.
8. Johansson, G., Andreasson, E.B., Larsson, P.E., Vogelmeier, C.F. (2006): Cost effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma. *Pharmacoeconomics* 24, 695-708.
9. McCormack, P.L., Lyseng-Williamson, K.A. (2007): Budesonide/Formoterol: a review of its use as maintenance and reliever inhalation therapy in asthma. *Drugs* 67, 2407-2431.



10. Miller, E., Sears, MR., McIvor, A., Liovas, A. (2007): Canadian economic evaluation of budesonide-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with moderate to severe asthma. *Can. Respir. J.* 14, 269-75.
11. Lundborg, M., Wille, S., Bjermer, L., Tilling, B., Lundgren, M., Telg, G., Ekstrom, T., Selroos, O. (2006): Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol plus formoterol as reliever in asthma: an efficacy and cost-effectiveness study. *Curr. Med. Res. Opin.* 22, 809-821.
12. Price, D.; Wiren, A.; Kuna, P. (2007): Cost-effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever asthma therapy. *Allergy* 2007 62, 1189-1198.
13. Rabe, K.F, Pizzichini, E., Stallberg, B., Romero, S., Balanzat, A.M., Atienza, T., Lier, P.A., Jorup, C. (2006): Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 129, 246-256.
14. Scicchitano, R., Aalbers, R., Ukena, D., Manjra, A., Fouquert, L., Centanni, S., Boulet, L.P., Naya, I.P., Hultquist, C. (2004): Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr. Med. Res. Opin.* 20, 1403-1418.

#### **Zitierte Literatur:**

15. Adams, N.P, Bestall, J.C., Lasserson, T.J., Jones, P.W., Cates, C.J. (2005): Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. (Cochrane Review) The Cochrane Library, Issue 4, Oxford: Update Software.
16. Adams, N.P., Bestall, J.C., Jones, P.W. (2001): Budesonide at different doses for chronic asthma (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, Oxford: Update Software.
17. Asche Chiesi (2007): Fachinformation Foster®, Asche Chiesi GmbH, Stand März 2007.
18. AstraZeneca (2007): Fachinformation Symbicort® Turbohaler®, AstraZeneca GmbH, Stand Februar 2007.
19. AstraZeneca (2005): Fachinformation Symbicort® Turbohaler®, AstraZeneca GmbH, Stand April 2005.
20. Australian Government Department of Health and Ageing (2007). Public summary document for budesonide with eformoterol fumarate dihydrate, dry powder inhaler, 100/6 mcg, 200/6 mcg, Symbicort Turbuhaler March 2007. Online-Publikation; <http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/pbac-psd-budesonide-mar07>.

21. BÄK, KBV, AWMF (2007a): Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma, Langfassung, Version 1.4 März 2007 basierend auf der Fassung vom Juni 2005. Herausgegeben von Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin. Online-Publikation; [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/pdf/nvl\\_asthma\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/pdf/nvl_asthma_lang.pdf).
22. BÄK, KBV, AWMF (2007b): Nationale Versorgungs-Leitlinie COPD, Langfassung, Version 1.5 Dezember 2007 basierend auf der Fassung vom Februar 2006. Herausgegeben von Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin. Online-Publikation; [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl\\_copd\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/pdf/nvl_copd_lang.pdf).
23. Barnes, P.J. (2007): Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur. Respir. J.* 29, 587-595.
24. Bender, R.; Lange, St., Ziegler, A. (2002): Multiples Testen. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2002; 127: T 4–T 7.
25. Buhl, R.; Berdel, D.; Criée, C. -P.; Gillissen, A.; Kardos, P.; Kroegel, C.; Leupold, W.; Lindemann, H.; Magnussen, H.; Nowak, D.; Pfeiffer-Kascha, D.; Rabe, K.; Rolke, M.; Schultze-Werninghaus, G.; Sitter, H.; Ukena, D.; Vogelmeier, C.; Welte, T.; Wetten- gel, R.; Worth, H. (2006): Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Herausgegeben von der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesell- schaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. *Pneumologie* 60, 139-183.
26. Buston, K.M., Wood, S. F. (2000): Non-compliance amongst adolescents with asthma: listening to what they tell us about self-management. *Fam. Pract.* 17, 134-130.
27. Egger, M., Smith, G.D., Altman D. (2001): *Systematic Reviews in Health Care. Metaanalysis in Context.* 2<sup>nd</sup> Edition, London: BMJ Bookshop.
28. Fabel, H.; Konietzko, N. (Hrsg.) (2005): *Weißbuch Lunge 2005: die Lunge und ihre Erkrankungen. Zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland: Defizite, Zu- kunftsperspektiven, Forschungsansätze.* 3., Neubearb. Aufl.; S. 7-95. Stuttgart [usw.]: Thieme.
29. Gibson, P.G., Coughlan, J., Wilson, A.J., Abramson, M., Bauman, A., Hensley, M.J., Walters, E.H. (2002): Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Review.* The Cochrane Library, Issue 3, Oxford: Update Software.
30. Gillissen, A.; Berdel, D.; Buhl, R.; Criée, C.-P.; Kardos, P.; Magnussen, H.; Rabe, K.F.; Rolke, M.; Vogelmeier, C.; Worth, H.; Virchow, J. C.(2007):  $\beta_2$ -Sympathomime- tika: Gefahren in der Asthmatherapie? Lehren aus der SMART1-Studie. Eine Stellung- nahme der Deutschen Atemwegsliga. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 131, 33-39.

31. GlaxoSmithKline (2005): Fachinformation Viani® Diskus® und Viani® Dosier-Aerosol FCKW-frei, GlaxoSmithKline GmbH und Co. KG, Stand: Januar 2005.
32. Hessel, F., Wittmann, M., Petro, W., Wasem, J. (2000): Methoden zur Kostenerfassung im Rahmen der ökonomischen Evaluation einer Rehabilitationsmaßnahme bei chronische Atemwegserkrankungen. *Pneumologie* 54, 289-295.
33. Higgins, J.P.T., Green, S. editors (2006): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.6. Updated September 2006. Online-Publikation; <http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>.
34. IQWiG (2007a): Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale. Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) Auftrag A A05-13. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Stand 02.01.2007. Online-Publikation; <http://iqwig.de/index.416.html>.
35. IQWiG (2007b): Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale. Abschlussbericht A05-13. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Stand 30.03.2007. Online-Publikation; <http://iqwig.de/index.416.html>.
36. IQWiG (2007c): Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale – Ergänzungsauftrag. Berichtsplan, Auftrag A07-01, Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Stand: 19.11.2007. <http://iqwig.de/index.651.html>.
37. IQWiG (2007d): Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale – Ergänzungsauftrag. Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan, Auftrag A07-01, Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Stand: 19.11.2007. Online-Publikation; <http://iqwig.de/index.651.html>.
38. IQWiG (2007e): Allgemeine Methoden. Entwurf für Version 3.0 vom 15.11.2007. Herausgegeben von dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln, Online-Publikation; <http://iqwig.de/methoden.428.html>.
39. Janssen-Cilag (2007): Fachinformation Inuvair®, Janssen-Cilag GmbH, Stand März 2007.
40. Juniper, E.F., O'Byrne, P.M., Guyatt, G.H., Ferrie, P.J., King, D.R. (1999): Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur. Respir. J.* 14, 902-907.
41. Juniper, E. F., Svensson, K., Mork, A.C., Stahl, E. (2005): Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir. Med.* 99, 553-558.

42. Kardos, P.; Brüggjenjürgen, B.; Martin, A.; Meyer-Sabellek, W.; Richter, K.; Vogelmeier, C.; Willich, S. N.; Buhl, R. (2001): Die Behandlung des Asthma bronchiale nach einem neuen bedarfsorientierten Behandlungsplan: Asthma Control Plan (ATACO) *Pneumologie* 55, 253-257.
43. Keiner, N.; Handwerk, V.; Fenske, D. (2005): Inhalierbare Glucocorticoide und inhalierbare Beta2-Sympatomimetika zur Behandlung des Asthma bronchiale. *Arzneimitteltherapie* 23, 11-17.
44. Kroegel, C. (2007): Krankheitskontrolle als Therapieprinzip beim Asthma bronchiale. *Pneumologie* 05, 295-204.
45. Kruschinski, C.; Hummers-Pradier, E. (2006): Diagnostik und Therapie des Asthma bronchiale in der allgemeinärztlichen Versorgung. *Z. Allg. Med.* 82, 305-316.
46. Lemmer; B. (2007): Bronchospasmolytika und Antiasthmatica. *In*: Schwabe, U., Paffrath, U. (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2007*, S. 473-492. Heidelberg: Springer.
47. Lötvall, J. (2004): Combination therapy in asthma – fixed or variable dosing in different patients? *Curr. Med. Res. Opin.* 20, 1711-1727.
48. National Institute of Health (2007): Global Initiative for Asthma – Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 11/2007, Online-Publikation; <http://www.ginasthma.com>.
49. O'Byrne, P.M., Hargreave, F.E. (2001): Role of Inhaled Corticosteroids. *In*: FitzGerald, J.M., Ernst, P., Boulet, L.P., O'Byrne, P.M. (Eds.): *Evidence-Based Asthma Management*; pp. 183-197. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc.
50. Petermann, W.; Mutschler, E. (2004): Fixkombination aus inhalativem Steroid und langwirkendem  $\beta_2$ -Agonisten. Eine wichtige Option in der Therapie des persistierenden Asthma. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 129, 210-214.
51. Rabe, K.F., Vermeire, P.A., Soriano, K.B., Maier, W.C. (2000): Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 16, 802-807.
52. Schramm, B., Ehlken, B., Smala, A., Quednau, K., Berger, K., Nowak, D. (2003): Cost of illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany: 1-yr retrospective study. *Eur. Respir. J.* 21, 116-22.
53. Schwarz Pharma (2005): Fachinformation atmadisc® Diskus® und atmadisc® Dosier-aerosol, Schwarz Pharma GmbH, Stand Januar 2005.
54. Scottish Medicines Consortium (2007): budesonide/formoterol 100/6, 200/6 turbobaler (Symbicort SMART®), Advice 9 March 2007 (Issued May 2007), Online-Publikation; <http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/5179.html>.

55. SVR zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2005): Gutachten 2005: Koordination und Qualität im Gesundheitswesen. Deutscher Bundestag Drucksache 15/5670. 15. Wahlperiode. Online-Publikation; <http://dip.bundestag.de/btd/15/056/1505670.pdf>.
56. SVRKAiG (2001): Gutachten 2000/2001 des Sachverständigenrates für die Konzentrierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit Band I-II: Über-, Unter- und Fehlversorgung, III.2: Ausgewählte Erkrankungen: ischämische Herzkrankheiten, Schlaganfall und chronische, obstruktive Lungenkrankheiten. Bonn.
57. Weißflog, D., Matthys, H., Virchow, jr. J.C. (2001): Epidemiologie und Kosten von Asthma bronchiale und chronischer Bronchitis in Deutschland. Dtsch. Med. Wochenschr. 126, 903-808.
58. Wittmann, M. (2003): Selbstmanagement obstruktiver Atemwegserkrankungen. Klinikarzt, 32; 426-430.
59. Worth, H. (2004): Aktuelle Aspekte zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit COPD. Bayerisches Ärzteblatt 1, 4-8.

## 8 Anhang

### (A) Abkürzungsverzeichnis

ACQ	Asthma Control Questionnaire
AMD	Adjustable Maintenance Dosing (Erhaltungstherapie mit Symbicort® nach einem symptomadaptierten Dosierungsplan)
AQLQ	Asthma Quality of Life (Fragebogen zur asthmaspezifischen Lebensqualität)
ATS	American Thoracic Society
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
bid	bis in die (zweimal täglich)
BUD	Budesonid
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CT	Clinical Trial
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, dt. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EMBASE	Excerpta Medica Database
ERS	European Respiratory Society
FEV <sub>1</sub>	Forced Expiratory Volume in one second (forcierte Einsekundenkapazität)
FLU	Fluticasonpropionat
FOR	Formoterol
FVC	Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
HR	Hazard-Rate
HTA	Health Technology Assessment
ICS	Inhalative Kortikosteroide
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
k.A.	keine weiteren Angaben
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
LABA	Long-Acting Beta2-Agonist (lang wirksames Beta-2 Sympathomimetikum)
m	männlich
M	Monat/Monate
MDI	Metered Dose Inhaler (Dosieraerosol)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
N	Anzahl
n.g.	nicht genannt
NHS EED	NHS Economic Evaluation Database
NNT	Number Needed to Treat
n.s.	statistisch nicht signifikant
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
od	once daily (einmal täglich)
OR	Odds Ratio
PEF (PEFR)	Peak Expiratory Flow (PEF-Rate) (expiratorischer Spitzenfluss)
pMDI	pressurised Metered Dose Inhaler (Treibgas-Dosieraerosol)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SABA	Short-Acting Beta2-Agonist (kurz wirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
SAL	Salmeterol
SMART	Symbicort® Maintenance and Reliever Therapy (Erhaltungs- und Bedarfstherapie mit Symbicort® aus einem Inhalationsgerät)
SUEs	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UEs	Unerwünschte Ereignisse
vs	versus
w	weiblich
W	Wochen

## (B) Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Klassifikation der Asthmaschweregrade (Erwachsene).....	10
Tabelle 2	Differentialdiagnose zwischen Asthma und COPD .....	12
Tabelle 3	Vergleich Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol .....	28
Tabelle 4	Vergleich Budesonid/Formoterol SMART vs Salmeterol/Fluticason.....	28
Tabelle 5	Studiencharakteristika: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol .....	34
Tabelle 6	Studiencharakteristika: Budesonid/Formoterol SMART vs Salmeterol/Fluticason .....	35
Tabelle 7	Studiencharakteristika: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol vs Salmeterol/Fluticason .....	35
Tabelle 8	Ein- und Ausschlusskriterien: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol ...	36
Tabelle 9	Ein- und Ausschlusskriterien: Budesonid/Formoterol SMART vs Salmeterol/Fluticason ....	36
Tabelle 10	Ein- und Ausschlusskriterien: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol vs Salmeterol/Fluticason .....	37
Tabelle 11	Interventionen: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol .....	37
Tabelle 12	Interventionen: Budesonid/Formoterol SMART vs Salmeterol/Fluticason .....	38
Tabelle 13	Interventionen: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol vs Salmeterol/Fluticason .....	38
Tabelle 14	Basisdaten: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol .....	39
Tabelle 15	Basisdaten: Budesonid/Formoterol SMART vs Salmeterol/Fluticason .....	39
Tabelle 16	Basisdaten: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol vs Salmeterol/Fluticason .....	40
Tabelle 17	Symptomatik: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol .....	44
Tabelle 18	Symptomatik: Budesonid/Formoterol SMART vs Salmeterol/Fluticason .....	46
Tabelle 19	Exazerbationen: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol .....	50
Tabelle 20	Exazerbationen: Budesonid/Formoterol SMART vs Salmeterol/Fluticason.....	54
Tabelle 21	Unerwünschte Ereignisse: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol .....	57
Tabelle 22	Unerwünschte Ereignisse: Budesonid/Formoterol SMART vs Salmeterol/Fluticason .....	58
Tabelle 23	Lungenfunktion: Budesonid/Formoterol SMART vs Budesonid/Formoterol .....	60
Tabelle 24	Lungenfunktion: Budesonid/Formoterol SMART vs Salmeterol/Fluticason .....	61
Tabelle 25	Vergleichende Publikationsqualität der Studien mit Budesonid/Formoterol SMART .....	66
Tabelle 26	Verbrauch an Studienmedikation/Tag in den eingeschlossenen Studien.....	71



## (C) Literaturrecherche: Suchstrategie

Übersicht 1 Suchstrategie und Treffer in EMBASE/MEDLINE im Juni 2007

Verknüpfung	Suchbegriffe	Trefferanzahl
#1	('asthma'/exp OR 'asthma') AND [english]/lim AND [humans]/lim AND [1990-2007]/py	66.755
#2	('formoterol'/exp OR 'formoterol') AND ('budesonide'/exp OR 'budesonide') AND [english]/lim AND [humans]/lim AND [1990-2007]/py	865
#3	('salmeterol'/exp OR 'salmeterol') AND ('fluticasone'/exp OR 'fluticasone') AND [english]/lim AND [humans]/lim AND [1990-2007]/py	1.613
#4	combination AND ('formoterol'/exp OR 'formoterol') AND [english]/lim AND [humans]/lim AND [1990-2007]/py	914
#5	combination AND ('salmeterol'/exp OR 'salmeterol') AND [english]/lim AND [humans]/lim AND [1990-2007]/py	1.543
#6	'maintenance'/exp OR 'maintenance') AND reliever AND ('therapy'/exp OR 'therapy') AND [english]/lim AND [humans]/lim AND [1990-2007]/py	46
#7	#1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)	1.938
#8	('randomized controlled trials'/exp OR 'randomized controlled trials') OR ('controlled clinical trials'/exp OR 'controlled clinical trials') OR ('clinical trials'/exp OR 'clinical trials') OR ('random allocation'/exp OR 'random allocation') OR random\$ OR ('double-blind method'/exp OR 'double-blind method') OR placebo\$ OR ('comparative study'/exp OR 'comparative study') OR ('evaluation studies'/exp OR 'evaluation studies') OR ('prospective studies'/exp OR 'prospective studies') AND [english]/lim AND [humans]/lim AND [1990-2007]/py	870.749
#9	#7 AND #8	1.080

**Übersicht 2 Search History in „The Cochrane Library“ im Juni 2007**

<b>ID</b>	<b>Search</b>	<b>Hits</b>
#1	MeSH descriptor <b>Asthma</b> explode all trees	7708
#2	Formoterol AND Budesonide, from 1990 to 2007	276
#3	Salmeterol AND Fluticasone, from 1990 to 2007	464
#4	Combination AND Formoterol, from 1990 to 2007	179
#5	Combination AND Salmeterol, from 1990 to 2007	397
#6	Maintenance AND Reliever Therapy, from 1990 to 2007	41
#7	(#1 AND ( #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 ))	275
#8	Randomized Controlled Trials OR Controlled Clinical Trials OR Clinical Trials OR Random Allocation OR Random* OR Double-Blind Method OR Placebo* OR Comparative Study OR Evaluation Studies OR Prospective Studies, from 1990 to 2007	339432
#9	(#7 AND #8)	274

**Übersicht 3 Trefferanzahl in den Datenbanken der „The Cochrane Library“ im Juni 2007**

<b>Cochrane Library</b>	<b>Asthma</b>
DARE	33
Other Reviews	9
CENTRAL	205
HTA	1
NHS EED	26

## (D) Extraktionstabellen für randomisierte kontrollierte Studien

Bewerter(in)	D. Niebuhr	Quellenangabe in Publikation (fakultativ)
Studienbezeichnung	[STAY] RefMan-ID 454	
Quelle	<p><b>A)</b> O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, Ekström T, Bateman E. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005 Vol 171, 129-136.</p> <p><b>B)</b> O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, Ekström T, Bateman E. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. Online data supplement: <a href="http://www.atsjournals.org">www.atsjournals.org</a></p>	
Zeitraum der Studiendurchführung	n.g.	
Indikation	Asthma Schweregrade I bis III (intermittierend, geringgradig persistierend, mittelgradig persistierend)	
Fragestellung / Zielsetzung	Untersuchung der Hypothese, dass bei einer niedrigen Dosierung der Erhaltungstherapie mit Budesonid/Formoterol der Ersatz von SABA durch Budesonid/Formoterol als Bedarfstherapie die Symptomverbesserung und gleichzeitig die entzündungshemmende Therapie unterstützt wird und darüber hinaus das Auftreten von Exazerbationen gesenkt wird.	
Setting	ambulant	
relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Nicht explizit genannt</p> <p>Ein</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: 4-80 Jahre</li> <li>• Behandlung mit ICS Alter 12-80 Jahre: 400-1000 µg/Tag; Alter 4-11 Jahre: 200-500 µg/Tag</li> <li>• 1 oder mehrere Exazerbationen im Jahr vor der Rekrutierung</li> <li>• Einnahme konstanter Dosis ICS ≥ 3 Monate</li> <li>• FEV<sub>1</sub>: 60-100 % Soll und Reversibilität ≥ 12%</li> </ul> <p>Zusätzlich Ein nach Run-In-Phase</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 12 Inhalationen Alter 12-80 Jahre (≥ 8 Inhalationen Alter 4-11 Jahre) Bedarfsmedikation während der letzten 10 Tage von Run-In-Phase</li> </ul> <p>Aus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 10 Inhalationen Bedarfsmedikation an einem Tag Alter 12-80 Jahre (≥ 7 Inhalationen Alter 4-11 Jahre)</li> <li>• Asthma-Exazerbation während Run-In-Phase</li> </ul>	
Anzahl Gruppen	3	
Behandlung Verum	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Budesonid/Formoterol 80/4,5 µg bid und 80/4,5 µg als Bedarfsmedikation (BUD/FOR+SMART); Alter 4-11 Jahre: halbe Dosis Erhaltungstherapie 1 mal täglich (nachts)</li> <li>• Behandlung schwerer Exazerbationen mit Episode Prednison 30 mg/Tag für 10 Tage; Alter 4-11 Jahre alternativ zusätzliche Dosis Erhaltungsmedikation</li> <li>• Gestattet: Glukokortikoide nasal, Antihistaminika mit Ausnahme</li> </ul>	

	<p>von Terfenadin, Dinatrium Cromoglykat okular und nasal und/oder Nedocromil Natrium nasal, Immuntherapie mit konstanter Dosierung 90 Tage vor Rekrutierung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sämtliche Applikationen via Turbuhaler</li> </ul>	
Behandlung Kontrolle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Budesonid/Formoterol 80/4,5 µg bid und 0,4 mg Terbutalin als Bedarfsmedikation (BUD/FOR+SABA); Alter 4-11Jahre: halbe Dosis Erhaltungstherapie 1 mal täglich (nachts)</li> <li>• Budesonid 320 µg bid und 0,4 mg Terbutalin als Bedarfsmedikation (BUD+SABA); Alter 4-11Jahre: halbe Dosis Erhaltungstherapie 1 mal täglich (nachts)</li> <li>• Behandlung schwerer Exazerbationen mit Episode Prednison 30 mg/Tag für 10 Tage; Alter 4-11 Jahre alternativ zusätzliche Dosis Erhaltungsmedikation</li> <li>• Gestattet: Glukokortikoide nasal, Antihistaminika mit Ausnahme von Terfenadin, Dinatrium Cromoglykat okular und nasal und/oder Nedocromil Natrium nasal, Immuntherapie mit konstanter Dosierung 90 Tage vor Rekrutierung</li> <li>• Sämtliche Applikationen via Turbuhaler</li> </ul>	
evtl. weitere Behandlungsgruppen	n.g.	
Design	multizentrisch, parallel	
Zahl der Zentren	246	
Details, falls >1	22 Länder: n.g.	
Randomisierung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Computergeneriertes Randomisierungsschema</li> <li>• Balancierte Blockrandomisierung gemäß der Stratifizierung nach Alter); zwei Randomisierungslisten nach Alter (4 bis 11 Jahre und 12 bis 80 Jahre) im Verhältnis 8:1 stratifiziert, konsekutiver Patienteneinschluss</li> </ul>	<b>B)</b>
Concealment	n.g.	
Verblindung	<p>Doppelblind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sämtliche Turbuhaler weiß, Unterschied zwischen Erhaltungs- und Bedarfsmedikation für Patienten an Etikettfarbe und -aufdruck erkennbar</li> </ul>	<b>B)</b>
Beobachtungsdauer	<p>12 Monate</p> <p>Untersuchungszeitpunkte zu Beginn und am Ende der Run-In-Phase, nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten</p>	
Run-in-Phase	<p>Dauer von 14-18 Tagen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fortsetzung ICS-Dosierung, Terbutalin als Bedarfsmedikation</li> <li>• Abbruch Therapie mit LABAs 3 Tage vor Beginn Run-In-Phase</li> </ul>	<b>B)</b>
primäre Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitliche Dauer bis zur ersten schweren Asthma-Exazerbation</li> </ul> <p>Definition schwere Exazerbation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankenhauseinweisung/ Aufsuchen von Notfallambulanz oder</li> <li>• Behandlung mit Steroiden oral oder „Anstieg“ ICS via separatem Inhaler und/oder</li> <li>• zusätzliche Behandlung für Kinder 4-11 Jahre oder</li> <li>• PEF morgens ≤ 70% von Ausgangswert an 2 aufeinander folgenden Tagen</li> </ul> <p>Definition leichte Exazerbation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEF morgens ≤ 80% von Ausgangswert an 2 aufeinander folgenden</li> </ul>	

	<p>den Tagen oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bedarfsmedikation <math>\geq 2</math> Inhalationen/Tag im Vergleich zur Ausgangssituation oder</li> <li>• nächtliches Erwachen</li> </ul>	
sekundäre Zielkriterien	<p>Nicht explizit benannt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere Exazerbationen mit Bedarf an medizinischer Intervention</li> <li>• Leichte Exazerbationen (Def. s.o.)</li> <li>• PEF morgens und abends vor Einnahme Erhaltungsmedikation (Mini-Wright® PEF-Maß; Clement Clark, Harlow, UK) (Tagebucheintrag)</li> <li>• FEV<sub>1</sub> (nicht gestattet Einnahme von SABAs 6 Stunden vor Messung)</li> <li>• Symptome tags und nachts; Score von 0= keine Symptome bis 3= alltägliche Aktivitäten/Schlaf unmöglich (Tagebucheintrag)</li> <li>• Nächtliches Erwachen (Tagebucheintrag)</li> <li>• Einnahme von Erhaltungs- und Bedarfsmedikation (Tagebucheintrag)</li> </ul> <p>Verträglichkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EKG, Vitalzeichen</li> <li>• Körpergröße von Kindern 4-11 Jahre (vor Run-In-Phase und nach 6 und 12 Monaten)</li> <li>• siehe auch Subgruppenanalyse</li> </ul>	Symptom-Score in Fußnote Tab. 2 erklärt
Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stratifizierung nach Altersgruppen (Erwachsene und Kinder) im Verhältnis 8:1</li> <li>• Plasmakortisol-Konzentration morgens bei Kindern (Alter 4-11 Jahre: N= 312 und bei Erwachsenen (Alter 12-80 Jahre: N= 556)</li> </ul>	<b>B)</b>
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	<p>Kalkulation der Fallzahl auf der Basis einer tatsächlichen Inzidenz von Asthma-Exazerbationen von 25% in einer Behandlungsgruppe</p> <p>Zur Feststellung einer Reduktion <math>&gt; 23\%</math> in einer anderen Gruppe und mit einer Power von 80% und auf einem Signifikanzniveau von 5% wurde eine Stichprobengröße von 800 Patienten pro Gruppe ermittelt.</p>	
Statistische Methodik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT für Patienten, die <math>\geq 1</math> Dosis Studienmedikation einnahmen; LOCF für fehlende Daten</li> <li>• Zweiseitige Hypothesen-Tests; Signifikanzniveau 5%</li> <li>• Zeitliche Dauer bis zu einer ersten schweren Exazerbation mittels Kaplan-Meier-Kurven und Logrank-Test untersucht; Cox-Proportional-Hazard-Modell zur Analyse des unmittelbaren Risikos</li> <li>• Gesamte Anzahl schwerer Exazerbationen mittels Poisson-Regression verglichen; Konfidenzlimits und p-Werte für Überdispersion adjustiert</li> <li>• Tagebucheinträge als Veränderung vom Ausgangswert (letzte 10 Tage von Run-In-Phase), Ausgangswert als Kovariate und Mittelwerte der gesamten Beobachtungsdauer als Endwert mittels Varianzanalyse (ANOVA) untersucht</li> <li>• Gruppenunterschiede in der gesamten Anzahl leichter Exazerbationen mit ANOVA analysiert</li> <li>• Veränderung in morgens gemessener Plasmakortisol-Konzentration mit multiplikativem ANOVA-Modell, Behandlung als Faktor und Ausgangswert als Kovariate verglichen</li> <li>• Körpergröße mittels ANOVA und Körpergröße bei Rekrutierung als Kovariate untersucht</li> </ul>	
Anzahl gescreepter Patienten	N= 3251	

Anzahl randomisierter Patienten	N= 2760 (BUD/FOR+SMART: N= 925; BUD/FOR+SABA: N= 909; BUD+SABA: N= 926)	
Anzahl ausgewerteter Patienten	N= 2753 (BUD/FOR+SMART: N= 922; BUD/FOR+SABA: N= 906; BUD+SABA: N= 925)	
Lost to follow up Patienten	N = 47 (BUD/FOR+SMART: N= 14; BUD/FOR+SABA: N= 17; BUD+SABA: N= 16)	
Patientenfluss	transparent	
Vergleichbarkeit der Gruppen	<p>Gegeben hinsichtlich Geschlecht, Alter, Dauer der Asthma-Erkrankung in Jahren, FEV<sub>1</sub> (l), FEV<sub>1</sub> % Sollwert vor Bronchodilatation, Reversibilität %, ICS Einnahme zu Studienbeginn, Einnahme von LABA (inhalativ) zu Studienbeginn, Gebrauch von Bedarfsmedikation (tagsüber und nachts), Asthma Symptom Score, symptomfreie Tage, Tage ohne Bedarfsmedikation, Tage mit Asthmakontrolle, nächtliches Erwachen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>B)</b> Mögliche Unterschiede in Begleitbehandlung der Patienten in den beiden Gruppen („All other medication considered necessary for the patient’s safety and well-being was given at the discretion of the investigator.“)</li> </ul>	<b>B)</b> S. 3, letzter Satz „Study design“
Ergebnisse zur Wirksamkeit	<p>Keine Ergebnisdarstellung zum Vergleich BUD/FOR+SMART versus BUD+SABA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistisch signifikant längere Dauer bis zu einer ersten schweren Exazerbation in BUD/FOR+SMART-Gruppe im Vergleich mit BUD/FOR+SABA-Gruppe (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>• Risiko einer schweren Exazerbation in BUD/FOR+SMART-Gruppe im Vergleich mit BUD/FOR+SABA-Gruppe statistisch signifikant um 45% geringer (Hazard-Rate: 0,55; 95% KI [0,44; 0,67]); Ergebnis konsistent für alle Altersgruppen</li> <li>• Risiko einer schweren Exazerbation mit Bedarf einer medizinischen Intervention (ohne Einschluss von Abfällen des PEF) in BUD/FOR+SMART-Gruppe im Vergleich mit BUD/FOR+SABA-Gruppe statistisch signifikant um 50% geringer (Hazard-Rate: 0,50; 95% KI [0,40; 0,64]); Ergebnis konsistent für alle Altersgruppen</li> <li>• Statistisch signifikant längere Dauer bis zu einer ersten Exazerbation in BUD/FOR+SMART-Gruppe im Vergleich mit BUD/FOR+SABA-Gruppe (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>• Relativer Anteil sämtlicher schwerer Exazerbationen/Patient in BUD/FOR+SMART-Gruppe im Vergleich mit BUD/FOR+SABA-Gruppe statistisch signifikant um 47% geringer (Hazard-Rate: 0,53; 95% KI [0,44; 0,64])</li> <li>• Relativer Anteil schwerer Exazerbationen mit Bedarf an medizinischer Intervention/Patient in BUD/FOR+SMART-Gruppe im Vergleich mit BUD/FOR+SABA-Gruppe statistisch signifikant um 53% geringer (Hazard-Rate: 0,47; 95% KI [0,39; 0,57]);</li> <li>• Effekt der Risikoreduktion von Exazerbationen durch BUD/FOR+SMART über die Zeit konstant</li> <li>• Gesamte Anzahl schwerer Exazerbationen (erste Exazerbation und weitere Exazerbationen) mit Bedarf an medizinischer Intervention in BUD/FOR+SMART-Gruppe im Vergleich mit BUD/FOR+SABA-Gruppe um 170 Ereignisse reduziert</li> <li>• Statistisch signifikant längere Dauer bis zu einer ersten leichten Exazerbation in BUD/FOR+SMART-Gruppe im Vergleich mit BUD/FOR+SABA-Gruppe (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>• Anteil von Tagen mit leichter Exazerbation/Patient in</li> </ul>	

	<p>BUD/FOR+SMART-Gruppe um 30% geringer als in BUD/FOR+SABA-Gruppe (Hazard-Rate: 0,70; 95% KI [0,62; 0,80])</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchschnittliche Anzahl von Inhalationen der Bedarfsmedikation (tagsüber und nachts) in BUD/FOR+SMART-Gruppe statistisch signifikant geringer als in BUD/FOR+SABA-Gruppe (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>• Weniger Episoden mit Steroiden oral in BUD/FOR+SMART-Gruppe (Alter 12-80: 0,19/Jahr; Alter 4-11: 0,05/Jahr) als in BUD/FOR+SABA-Gruppe (Alter 12-80: 0,42/Jahr; Alter 4-11: 0,30/Jahr)</li> <li>• Nächtliche Symptome und nächtliches Erwachen in BUD/FOR+SMART-Gruppe statistisch signifikant geringer als in BUD/FOR+SABA-Gruppe (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> <li>• PEF (morgens und abends) und FEV<sub>1</sub> in BUD/FOR+SMART-Gruppe statistisch signifikant besser als in BUD/FOR+SABA-Gruppe (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> </ul> <p>Schlussfolgerung der Autoren:  „In conclusion, using BUD/FOR for both maintenance and relief reduces the risk and rate of severe asthma exacerbations and the need for systemic steroids and improves asthma symptoms, nocturnal awakenings, and lung function compared with traditional fixed dosing regimens, therefore reducing the morbidity and potentially the mortality of asthma.“ (Diskussion, letzter Satz)</p>	
<p><b>Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Von Todesfällen wird nicht berichtet</li> <li>• Keine Unterschiede zwischen den Gruppen in der Häufigkeit und Art von UEs <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl Patienten mit UEs <math>\geq 1</math> gesamt: BUD/FOR+SMART: N= 496 (54%), BUD/FOR+SABA: N= 475 (52%), BUD+SABA: N= 528 (57%)</li> <li>- Anzahl Patienten mit schweren UEs <math>\geq 1</math> BUD/FOR+SMART: N= 46/922 (5%), BUD/FOR+SABA: N= 62/906 (7%), BUD+SABA: N= 48/925 (5%)</li> </ul> </li> </ul> <p>UEs als Folge der Medikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tremor: BUD/FOR+SMART: N= 20/922; BUD/FOR+SABA: N= 18/906; BUD+SABA: N= 19/925</li> <li>• Palpitation: BUD/FOR+SMART: N= 10/922; BUD/FOR+SABA: N= 11/906; BUD+SABA: N= 3/925</li> <li>• Tachykardie: BUD/FOR+SMART: N= 5/922; BUD/FOR+SABA: N= 4/906; BUD+SABA: N= 3/925</li> <li>• Candidiasis: BUD/FOR+SMART: N= 9/922; BUD/FOR+SABA: N= 6/906; BUD+SABA: N= 10/925</li> <li>• Dysphonie: BUD/FOR+SMART: N= 11/922; BUD/FOR+SABA: N= 13/906; BUD+SABA: N= 12/925</li> </ul> <p>Andere UEs mit Inzidenz <math>\geq 5\%</math> siehe Tab. 3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen in EKG und Routinelabor</li> <li>• Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede in Subgruppenanalyse (Plasmakortisol-Konzentration)</li> <li>• Statistisch signifikanter Gruppenunterschied in Wachstum von Kindern im Alter 4-11: Unterschied in adjustierten Mittelwerten zwischen BUD/FOR+SMART-Gruppe und BUD+SABA-Gruppe: 1,0 cm zugunsten BUD/FOR+SMART-Gruppe (95% KI [0,3; 1,7]; <math>p = 0,0054</math>); Unterschied zwischen BUD/FOR+SABA-Gruppe und BUD+SABA-Gruppe: 0,9 cm zugunsten BUD/FOR+SABA-Gruppe (95% KI [0,2; 1,6]; <math>p = 0,0099</math>)</li> </ul>	
<p><b>Bemerkungen</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie mit Unterstützung von AstraZeneca, Schweden</li> </ul>	

**Kriterien zur Beurteilung der biometrischen Qualität der Studie:**

**1. Randomisierte Gruppenzuteilung**

erfolgt                       unklar                       nicht erfolgt

**2. Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

gegeben                       unklar                       nicht gegeben

**3. Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn bezüglich prognostisch relevanter Faktoren**

gegeben                       unklar                       nicht gegeben

**4. Verblindungsmethodik**

adäquat                       unklar                       inadäquat

**5. Umgang mit Lost-to-follow-up-Patienten und Protokollverletzern**

adäquat                       unklar                       inadäquat

**6. Statistische Auswertung und Ergebnisdarstellung**

adäquat                       unklar                       inadäquat

**Gibt es einen oder mehrere sonstige Aspekte, die die Validität der Studienergebnisse beeinträchtigen?**

Nein

Ja. Wenn ja, bitte benennen:

**Abschließende Bewertung der biometrischen Qualität der Studie**

Biometrische Qualität	keine erkennbaren Mängel	leichte Mängel	grobe Mängel	unklar
		<b>X</b>		



Bewerter(in)	D. Niebuhr	Quellen- angabe in Publikation (fakultativ)
Studienbezeichnung	RefMan-ID 178	
Quelle	Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Jorup C, Laloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. Lancet 2006; 386: 744-53.	
Zeitraum der Studiendurchführung	10.4.2003 bis 21.12.2004	
Indikation	Asthma-Diagnose nach Definition der American Thoracic Society (ATS)	
Fragestellung / Zielsetzung	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von drei Behandlungstherapien mit Budesonid/Formoterol als Erhaltungstherapie und Terbutalin (SABA) oder Formoterol (LABA) oder Budesonid/Formoterol als Bedarfsmedikation (SMART-Konzept)	
Setting	Ambulant	
relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Ein</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq</math> 12 Jahre</li> <li>• Asthma-Diagnose <math>\geq</math> 6 Monate</li> <li>• &gt; 1 schwere Exazerbation während 12 Monate vor Studienbeginn <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einnahme ICS <math>\geq</math> 3 Monate und in konstanter Dosierung <math>\geq</math> 4 Wochen vor Studienbeginn</li> </ul> </li> <li>• FEV<sub>1</sub> 50 bis 100% Soll vor Bronchodilatation; Reversibilität 15 min nach Inhalation Terbutalin 1 mg <math>\geq</math> 12% von basal FEV<sub>1</sub> und Anstieg basal FEV<sub>1</sub> <math>\geq</math> 200 ml wenn Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> </ul> <p>Run-In-Phase</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhalationen Bedarfsmedikation <math>\geq</math> 5 Tage während letzter 7 Tage der Run-In-Phase und <math>\leq</math> 10 Inhalationen/ Tag</li> </ul> <p>Aus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atemwegsinfektion mit Auswirkung auf Asthma innerhalb Monat vor Studienbeginn</li> <li>• Bedarf an Kortikosteroiden oral innerhalb Monat vor Studienbeginn</li> <li>• <math>\geq</math> 10 Inhalationen an Bedarfsmedikation/Tag während Studienzeitraums</li> </ul>	
Anzahl Gruppen	3	
Behandlung Verum	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhaltungstherapie Budesonid/Formoterol 160/4,5 <math>\mu</math>g 1 Inhalation bid und Bedarfstherapie Budesonid/Formoterol 160/4,5 <math>\mu</math>g</li> </ul>	
Behandlung Kontrolle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhaltungstherapie Budesonid/Formoterol 160/4,5 <math>\mu</math>g 1 Inhalation bid und Bedarfstherapie Formoterol 4,5 <math>\mu</math>g via Oxis Turbuhaler, AstraZeneca</li> <li>• Erhaltungstherapie Budesonid/Formoterol 160/ 4,5 <math>\mu</math>g 1 Inhalation bid und Bedarfstherapie Terbutalin 0,4 mg</li> </ul>	
evtl. weitere Behandlungsgruppen	n.g.	
Design	multizentrisch, parallel	

Zahl der Zentren	289	
Details, falls >1	20 Länder mit Zentren in Klammern: Belgien (21), Bulgarien (11), China (6, Tschechien (34), Deutschland (26), Griechenland (9), Ungarn (20), Indonesien (6), Italien (6), Malaysia (3), Niederlande (30), Norwegen (17), Philippinen (11), Polen (18), Rumänien (12), Russland (11), Slowakei (12), Südafrika (30), Südkorea (4), Vietnam (2)	
Randomisierung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Verhältnis 1:1:1</li> <li>• Computergenerierter Randomisierungsplan durch Person unabhängig von Studien-Team erarbeitet (AstraZeneca Research and Development, Charnwood, UK)</li> <li>• Innerhalb der Zentren wird Randomisierungscode der computergenerierten Liste folgend durch Prüfarzt an Patienten vergeben</li> </ul>	
Concealment	n.g.	
Verblindung	Doppelblind Bedarfsmedikation via identische Turbuhaler verabreicht	
Beobachtungsdauer	12 Monate Untersuchungszeitpunkte 1, 4, 8 und 12 Monate nach Run-in-Phase	
Run-in-Phase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer von 2 Wochen</li> <li>• BUD/FOR 160/4,5 µg (Symbicort Turbuhaler, AstraZeneca, Lund, Schweden) 1 Inhalation bid; Bedarfsmedikation Terbutalin 0,5 mg „metered dose“ entspricht 0,4 mg „delivered dose“ (Bricanyl Turbuhaler, AstraZeneca)</li> </ul>	
primäre Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitliche Dauer bis zur ersten schweren Asthma-Exazerbation</li> </ul> <p>Definition schwere Exazerbation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung in Notaufnahme oder Klinikeinweisung</li> <li>• Bedarf an Steroiden oral <math>\geq 3</math> Tage</li> </ul> <p>Definition leichte Exazerbation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 aufeinander folgende Tage (jeweils als Tag mit leichter Exazerbation definiert) mit: nächtlichem Erwachen, PEF morgens <math>\leq 20\%</math> von Basiswert (Durchschnitt der letzten 10 Tage vor Randomisierung) und/oder Einnahme von Bedarfsmedikation <math>\geq 2</math> Inhalationen/Tag im Vergleich zu Ausgangssituation (Durchschnitt der letzten 10 Tage vor Randomisierung)</li> </ul>	
sekundäre Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamte Anzahl schwerer Exazerbationen</li> <li>• Zeitliche Dauer bis zu einer ersten Behandlung in Notaufnahme oder bis zu einer Klinikeinweisung</li> <li>• Gesamte Anzahl von Behandlungen in Notaufnahme/ Klinikeinweisungen</li> <li>• Asthma Symptom-Score jeweils für nachts und tags, Score von 0= keine Symptome bis 3= alltägliche Aktivitäten/Schlaf unmöglich; addiert zu Gesamt-Score (0-6) (Tagebucheintrag)</li> <li>• Asthma Control Questionnaire ACQ-5 (5 Items mit Skala von 0=gut bis 6=schlecht)</li> <li>• Leichte Exazerbationen</li> <li>• FEV<sub>1</sub>(bester von drei gemessenen, gültigen Werten)</li> <li>• PEF morgens und abends (bester von 3 gemessenen Werten) (Tagebucheintrag)</li> <li>• Nächtliches Erwachen (Tagebucheintrag)</li> <li>• Einnahme Studienmedikation und Bedarfsmedikation (Tagebucheintrag)</li> <li>• Tage mit Asthmakontrolle (Tag und Nacht ohne Symptome, keine Einnahme von Bedarfsmedikation und kein nächtliches Erwachen)</li> </ul>	

Subgruppenanalysen	n.g.	
Fallzahlplanung, inkl. Geplanter Fallzahl	Unter der Annahme eines Unterschiedes im Anteil von Patienten mit einer schweren Exazerbation von 25% vs 19% (BUD/FOR + FOR vs BUD/FOR+SMART), einer Power von 90% und einem Signifikanzniveau von 5%, wurde eine Stichprobengröße von 1000 Patienten pro Gruppe ermittelt.	
Statistische Methodik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitliche Dauer bis zu einer ersten schweren Exazerbation mittels Kaplan-Meier-Kurven beschrieben und durch Logrank-Test zwischen den Gruppen verglichen; weitere Ermittlung der Behandlungsunterschiede durch Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach Land und Behandlung als Faktor</li> <li>• Gruppenvergleich der gesamten Anzahl von schweren und leichten Exazerbationen durch Poisson-Regressions-Modell, Behandlung und Land als Variable und Behandlungsdauer als Offset-Variable</li> <li>• Gruppenvergleiche für Tagebuch-Parameter (Veränderungen von Mittelwert der letzten 10 Tage von Run-In-Phase zu Mittelwert aus randomisierter Phase) mittels Varianzanalyse (ANOVA), Behandlung und Land als unabhängige Variablen Mittelwert aus Run-In-Phase als fixer Faktor</li> <li>• Veränderungen in FEV<sub>1</sub> und ACQ-5 mittels Varianzanalyse (ANOVA) verglichen, Behandlung und Land als unabhängige variable Endwerte aus Run-In-Phase als fixer Faktor</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse deskriptiv und qualitativ analysiert</li> <li>• ITT unklar: Auswertung aller Patienten mit einer gültigen Messung, aber Methode nicht spezifiziert</li> </ul>	
Anzahl gesc-reenter Patienten	N= 3829	
Anzahl randomisierter Patienten	N= 3394 (BUD/FOR+SABA: N=1141; BUD/FOR+LABA: N=1140; BUD/FOR+SMART: N=1113)	
Anzahl ausgewerteter Patienten	N= 3382 (BUD/FOR+SABA: N=1138; BUD/FOR+LABA: N=1137; BUD/FOR+SMART: N=1107)	
Lost to follow up Patienten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschluss aus Analyse: N=12 ((BUD/FOR+SABA: N=3; BUD/FOR+LABA: N=3; BUD/FOR+SMART: N=6)</li> <li>• Auswahlkriterien nicht erfüllt: N=164 (BUD/FOR+SABA: N=56; BUD/FOR+LABA: N=50; BUD/FOR+SMART: N=58)</li> <li>• UEs: N=53 (BUD/FOR+SABA: N=19; BUD/FOR+LABA: N=22; BUD/FOR+SMART: N=12)</li> <li>• Studienspezifische Austrittskriterien: N= 22 (BUD/FOR+T: N=15; BUD/FOR+For: N= 4; BUD/FOR+BUD/FOR: N= 3)</li> <li>• Lost to follow-up: N=31 (BUD/FOR+SABA: N=9; BUD/FOR+LABA: N=14; BUD/FOR+SMART: N=8)</li> <li>• Andere Gründe: N=123 (BUD/FOR+SABA: N=49; BUD/FOR+FOR: N=39; BUD/FOR+SMART: N=35)</li> </ul>	
Patientenfluss	Transparent	
Vergleichbarkeit der Gruppen	Gegeben hinsichtlich Geschlecht, Alter, Dauer der Asthma-Erkrankung in Jahren, FEV <sub>1</sub> % Sollwert vor Bronchodilatation, FEV <sub>1</sub> (l), Reversibilität %, ICS Einnahme zu Studienbeginn, Einnahme von LABA (inhalativ) zu Studienbeginn, Mittelwerte der Messungen zur Asthmakontrolle wie Asthma Symptom Score, Gebrauch von Bedarfsmedikation/Tag, nächtliches Erwachen, Tage mit Asthmakontrolle, ACQ-5-Score	

<p>Ergebnisse zur Wirksamkeit</p>	<p>Ergebnisdarstellung nur für Vergleich BUD/FOR+ SMART mit BUD/FOR+SABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zu einer ersten schweren Exazerbation in BUD/FOR+ SMART-Gruppe statistisch signifikant länger (<math>p &lt; 0,0001</math>) als in BUD/FOR+SABA-Gruppe</li> <li>• unmittelbares Risiko einer schweren Exazerbation in BUD/FOR+ SMART-Gruppe um 45% (95% KI [32; 55] geringer als in BUD/FOR+SABA-Gruppe</li> <li>• Häufigkeit/Jahr/Patient einer schweren Exazerbation in BUD/FOR+ SMART-Gruppe statistisch signifikant um 48% geringer (95% KI [38; 56], <math>p &lt; 0,0001</math>) als in BUD/FOR+SABA-Gruppe</li> <li>• Anzahl von Exazerbationen mit erforderlicher Behandlung in Notaufnahme oder Klinikeinweisung in BUD/FOR+SMART-Gruppe statistisch signifikant um 39% geringer (95% KI [18; 55], <math>p = 0,0010</math>) als in BUD/FOR+SABA-Gruppe</li> <li>• Anteil Patienten <math>\geq 1</math> Exazerbation gering: BUD/FOR+ SMART-Gruppe: 3%, BUD/FOR+SABA-Gruppe: 7%</li> <li>• Tage mit leichter Exazerbation in BUD/FOR+ SMART-Gruppe statistisch signifikant um 10-18% weniger häufig (<math>p &lt; 0,0001</math>) als in BUD/FOR+SABA-Gruppe</li> <li>• Zeit bis zu einer ersten leichten Exazerbation in BUD/FOR+ SMART-Gruppe statistisch signifikant länger (<math>p = 0,0080</math>) als in BUD/FOR+SABA-Gruppe</li> <li>• Veränderung Symptom-Score in BUD/FOR+SMART-Gruppe statistisch signifikant größer als in BUD/FOR+SABA-Gruppe (-0,69 vs -0,58; Gruppenunterschied -0,11, 95% KI [-0,17; -0,05], <math>p = 0,0007</math>)</li> <li>• Veränderung in nächtlichem Erwachen in BUD/FOR+SMART-Gruppe statistisch signifikant größer als in BUD/FOR+SABA-Gruppe (-16,0% vs -13,5%; Gruppenunterschied -2,6, 95% KI [-4,3; -0,9], <math>p = 0,0025</math>)</li> <li>• Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede in Tagen mit Asthmakontrolle (31,2% vs 29,3%, Gruppenunterschied 1,9, 95% KI [-0,7; 4,6], <math>p = 0,16</math>)</li> <li>• Veränderung in ACQ-5 in BUD/FOR+SMART-Gruppe statistisch signifikant größer als in BUD/FOR+SABA-Gruppe (-0,63 vs -0,49; Gruppenunterschied -0,15, 95% KI [-0,21; -0,08], <math>p &lt; 0,0001</math>)</li> <li>• Veränderung in FEV<sub>1</sub> (l) in BUD/FOR+SMART-Gruppe statistisch signifikant größer als in BUD/FOR+SABA-Gruppe (0,06 l vs -0,02 l; Gruppenunterschied 0,08 l, 95% KI [0,05; 0,10], <math>p &lt; 0,0001</math>)</li> <li>• Veränderung in PEF morgens (l/min) in BUD/FOR+SMART-Gruppe statistisch signifikant größer als in BUD/FOR+SABA-Gruppe (15,3 l/min vs 7,9 l/min, Gruppenunterschied 7,5 l/min, 95% KI [4,2; 10,7], <math>p &lt; 0,0001</math>)</li> <li>• Veränderung in PEF abends (l/min) in BUD/FOR+SMART-Gruppe statistisch signifikant größer als in BUD/FOR+SABA-Gruppe (13,8 l/min vs 7,5 l/min, Gruppenunterschied 6,3 l/min, 95% KI [3,1; 9,5], <math>p = 0,00014</math>)</li> <li>• Veränderung in Einnahme von Bedarfsmedikation (Anzahl Inhalationen/24 Stunden) abends in BUD/FOR+SMART-Gruppe statistisch signifikant größer als in BUD/FOR+SABA-Gruppe (-0,84 vs -0,64, Gruppenunterschied -0,20; 95% KI [-0,28; -0,11], <math>p &lt; 0,0001</math>)</li> </ul> <p>Schlussfolgerung der Autoren:          "In this setting, as-needed budesonid-formoterol was able to show improvements in asthma control and allow greater reductions in maintenance therapy compared with traditional combination therapy." (Diskussion, letzter Satz vorletzter Abschnitt)</p>	
<p>Ergebnisse zu unerwünschten</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl Todesfälle ohne Bezug zu Behandlung: N=4 (BUD/FOR+ SMART: N=1, BUD/FOR+SABA: N=2, BUD/FOR+FOR: N=0)</li> </ul>	

Ereignissen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl Patienten mit schwerem UE: N=65 (BUD/FOR+SMART: N=16 (1%), BUD/FOR+SABA: N=26 (2%), BUD/FOR+FOR: N=23 (2%))</li> <li>• Anzahl Patienten mit UE, das zum Studienaustritt führte: N=25 (BUD/FOR+SMART: N=1 (0,1%), BUD/FOR+SABA: N=10 (1%), BUD/FOR+FOR: N=14 (1%))</li> </ul> <p>Anzahl Patienten mit UEs in Folge Studienmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tremor: N=7 (BUD/FOR+SMART: N=1 (0,1%), BUD/FOR+SABA: N=2 (0,2%), BUD/FOR+FOR: N=4 (0,4%))</li> <li>• Herzklopfen/Tachykardie: N=17 (BUD/FOR+SMART: N=7 (0,6%), BUD/FOR+SABA: N=4 (0,4%), BUD/FOR+FOR: N=6 (0,5%))</li> <li>• Heiserkeit: N=25 (BUD/FOR+SMART: N=7 (0,6%), BUD/FOR+SABA: N=7 (0,6%), BUD/FOR+FOR: N=11 (1%))</li> <li>• Candidiasis oral: N=43 (BUD/FOR+SMART: N=22 (2%), BUD/FOR+SABA: N=10 (1%), BUD/FOR+FOR: N=11 (1%))</li> <li>• Dysphonie: N=1 (BUD/FOR+SMART: N=0 (0%), BUD/FOR+SABA: N=0 (0%), BUD/FOR+FOR: N=1 (0,1%))</li> </ul>	
Bemerkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lancet-Publikation</li> </ul>	



Bewerter(in)	D. Niebuhr	Quellenan- gabe in Publikation (fakultativ)
Studienbezeich- nung	[COSMOS] RefMan-ID 323	
Quelle	Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, Naya I, Price D (2005): Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? Eur.Respir.J. 26 (5), 819:828.	
Zeitraum der Studiendurch- führung	n.g.	
Indikation	Diagnostiziertes Asthma (definiert nach ATS-Kriterien)	
Fragestellung / Zielsetzung	Vergleich der Wirksamkeit von fixer Kombination Budesonid/Formoterol plus zusätzliche Hübe nach Bedarf (SMART) mit fixer Kombination Fluticason/Salmeterol plus Salbutamol als Bedarfsmedkation Neues Therapiemanagement: Patienten nehmen bei suboptimaler Asthmakontrolle zusätzliche Hübe der fixen Kombination Budesonid/Formoterol zur Erleichterung und bei Beschwerdefreiheit die erhaltene fixe Dosierung	
Setting	Ambulant	
relevante Ein- und Ausschluss- kriterien	Ein <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq</math> 12 Jahre</li> <li>• Diagnostiziertes Asthma <math>\geq</math> 6 Monate</li> <li>• Kein Reversibilitätstest</li> <li>• Einnahme von Budesonid oder Fluticason <math>\geq</math> 500 <math>\mu</math>/Tag oder ein anderes ICS <math>\geq</math> 1000 <math>\mu</math>/Tag für mindestens 1 Monat vor Studienbeginn</li> <li>• FEV1 40-90% Soll vor Inhalation von Terbutalin</li> <li>• Mindestens eine schwere Exazerbation <math>&gt;</math> 2 Wochen aber <math>\leq</math> 12 Monate vor Studienbeginn</li> <li>• Patienten waren geeignet für die Randomisierung, wenn sie Bedarfsmedikation benötigten an mindestens 4 der letzten 7 Tage im Run-In</li> </ul> Aus <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einnahme von Budesonid/Formoterol oder Fluticason/ Salmeterol während der letzten 3 Monate vor Studienbeginn</li> </ul>	
Anzahl Gruppen	2	
Behandlung Verum	Budesonid/Formoterol 160/4,5 $\mu$ 2 Inhalationen bid (Symbicort Turbuhaler) plus zusätzliche Hübe bei Bedarf ab der 4. Woche Dositration bei Symptomkontrolle: von 4 Inhalationen Budesonid/Formoterol 160/4,5 $\mu$ auf 2 Inhalationen Budesonid/Formoterol 160/4,5 $\mu$ als Erhaltungstherapie und zusätzliche Inhalationen bei Bedarf Andere notwendige Entzündungshemmer (Controller) wie bsp. Theophyllin erlaubt	
Behandlung Kontrolle	Salmeterol/Fluticason 50/250 $\mu$ bid (Seritide Diskus) plus Salbutamol nach Bedarf via Trockenpulver-Inhalatoren oder Kompressionsvernebler Dositration ebenfalls erlaubt: bei Symptomkontrolle auf Salmeterol/Fluticason 50/100 $\mu$ bid + Salbutamol; bei Symptomverschlechterung	

	<p>nung Salmeterol/Fluticason bis zu 50/500 <math>\mu</math> bid + Salbutamol</p> <p>Andere notwendige Entzündungshemmer (Controller) wie bsp. Theophyllin erlaubt</p>	
evtl. weitere Behandlungsgruppen	n.g.	
Design	Multizentrisch, parallel	
Zahl der Zentren	246	
Details, falls >1	16 Länder: n.g.	
Randomisierung	<p>Randomisierung mittels computergenerierten Nummern-Generator in chronologischer Reihenfolge an jedem Zentrum</p> <p>Zuteilung der Behandlung via Interactive Voice Response System</p>	
Concealment	n.g.	
Verblindung	<p>Open-label</p> <p>Begründung: Prüfarzte können notwendige Dosierung individuell und entsprechend der klinischen Praxis – auch bei außerplanmäßigen Klinikbesuchen – bestimmen; Patienten müssen kein Tagebuch führen; Double-Dummy-Technik insb. der Bedarfsmedikation durch die SMART-Therapie nicht relevant</p>	S. 820, 1. Spalte
Beobachtungsdauer	<p>12 Monate</p> <p>Untersuchungszeitpunkte: Anfang und Ende im Run-In und nach 1, 3, 6 und 12 Monaten während Behandlungsdauer; zusätzliche durch Patienten initiierte Kontakte erlaubt</p>	
Run-in-Phase	Dauer: 2 Wochen, währenddessen Fortsetzung der ICS-Therapie ggf. mit LABA und nach Bedarf SABA	
primäre Zielkriterien	<p>Dauer bis zur ersten schweren Exazerbation</p> <p>Definition:</p> <p>Verschlechterung, die eine Behandlung im Krankenhaus/Notaufnahme, Einnahme von oralen Steroiden <math>\geq</math> 3 Tage oder außerplanmäßigen Besuch, der einen Wechsel der Asthmamedikation notwendig macht, zur Folge hat.</p>	
sekundäre Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungenfunktionswerte pre- und postbronchodilatatorisch</li> <li>• Erhebung des Verbrauchs der regulären und nach Bedarf verwendeten Medikation bei jedem Untersuchungszeitpunkt</li> <li>• „Asthma Controll Questionnaire (ACQ-5)“ bei jedem Untersuchungszeitpunkt</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand „Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ-S)“</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	
Subgruppenanalysen	n.g.	
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	Mit einer Power von 90% zur Entdeckung einer Reduktion von 15% auf 10% in den Anteilen der Patienten mit schwerer Exazerbation wurde eine jeweilige Gruppengröße von 1000 Patienten ermittelt ( $\alpha = 5\%$ , 2-seitig)	
Statistische Methodik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Begriff „ITT-Population“ genannt: keine weitere Definition oder Beschreibung der Umsetzung sowie Umgang mit „Lost to follow up“-Patienten</li> </ul>	



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppenvergleich der Zeit bis zu einer schweren Exazerbation mittels Logrank-Test analysiert, im Weiteren mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell analysiert, stratifiziert für das Land mit Behandlung als Faktor</li> <li>• Gruppenvergleich der Rate schwerer Exazerbationen pro Patient/Jahr mittels Poisson-Regression mit Behandlung und Land als Faktoren und Zeit in der Studie als Offset-Variable analysiert</li> <li>• Gemittelte Werte des Gebrauchs von Bedarfsmedikation wurden anhand von Schätzungen für jeden Patienten während der Behandlungsdauer kalkuliert. Vergleich der Behandlungsgruppen durch Varianzanalyse (ANOVA) mit Behandlung und Land als Faktoren</li> <li>• Post hoc Analyse bei der letzten Untersuchung für die Ermittlung der Bedarfsmedikation während der letzten zwei Wochen im Untersuchungszeitraum zur Symptomkontrolle</li> <li>• Gruppenvergleich zur Wahrscheinlichkeit über Einnahme <math>\leq 4</math> Hübe nach Bedarf pro Woche anhand logistischem Regressionsmodell mit Behandlung und Land als Faktoren analysiert</li> <li>• Lungenfunktionswerte (FEV1) und gesamter ACQ-5 Score wurden als Veränderung von Ausgangsdaten zu gemittelten Werten aus Messungen aller Untersuchungsstermine während der Behandlungsdauer analysiert</li> <li>• Gesamter AQLQ (S) als Veränderung von Ausgangsdaten bis zum letzten Untersuchungszeitpunkt mittels Varianzanalyse (ANOVA) mit Behandlung und Land als Faktoren und mit Ausgangswerten als Kovariablen analysiert</li> </ul>	
Anzahl gescreenter Patienten	N=2509	
Anzahl randomisierter Patienten	N=2143 (BUD/FOR SMART: 1067, SAL/FLU+SABA: 1076)	
Anzahl ausgewerteter Patienten	N=2135 N=8 keine Daten nach Randomisierung verfügbar	
Lost to follow up Patienten	N=269 (BUD/FOR SMART: 119, SAL/FLU+SABA: 150) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verstoß gegen Zugangskriterien: N=83 (BUD/FOR SMART: 37, SAL/FLU+SABA: 46)</li> <li>• Aufgrund UEs: N=34 (BUD/FOR SMART: 13, SAL/FLU+SABA: 21)</li> <li>• „Lost to follow up“: N= 34 (BUD/FOR SMART: 15, SAL/FLU+SABA: 19)</li> <li>• Andere Gründe: N=118 (BUD/FOR SMART: 54, SAL/FLU+SABA: 64)</li> </ul>	
Patientenfluss	Transparent	
Vergleichbarkeit der Gruppen	Dargestellt und vergleichbar hinsichtlich Geschlecht, Alter, Dauer der Asthma-Erkrankung in Jahren, FEV <sub>1</sub> % Sollwert vor Bronchodilatation, Reversibilität %, ICS Einnahme von Patienten zu Studienbeginn, Gebrauch von LABA zu Studienbeginn, Gebrauch von Bedarfsmedikation/Tag, Anwendung von mehr als 4 Hübe der Bedarfsmedikation, Gesamt ACQ-5-Score, Gesamt AQLQ (S)-Score	
Ergebnisse zur Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation statistisch signifikant (<math>p=0,0051</math>) länger in BUD/FOR SMART-Gruppe als in SAL/FLU+SABA-Gruppe</li> <li>• Rate schwerer Exazerbationen in BUD/FOR SMART-Gruppe (Patienten mit Exazerbationen: N=159) statistisch signifikant</li> </ul>	

	<p>(<math>p=0,0076</math>) um 25% geringer als in SAL/FLU+SABA-Gruppe (Patienten mit Exazerbationen: <math>N=204</math>) [95% KI: 7%; 39%]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppenunterschied der Gesamtrate schwerer Exazerbationen statistisch signifikant (<math>p=0,0025</math>) um 22% geringer zugunsten der BUD/FOR SMART-Gruppe [95% KI: 9%; 44%] mit jährlichen Raten von 0,24 Exazerbationen pro Patient/Jahr in der BUD/FOR SMART-Gruppe gegenüber 0,31 Exazerbationen pro Patient/Jahr in der SAL/FLU+SABA-Gruppe</li> <li>• Durch Extrapolation für 100 behandelte Personen/Jahr wurde die <math>NNT = 14</math> berechnet.</li> <li>• Rate schwerer Exazerbationen ohne Patienten, die außerplanmäßig die Klinik besucht hatten, statistisch signifikant (<math>p=0,025</math>) um 23% niedriger in BUD/FOR SMART-Gruppe (<math>N=132</math>) gegenüber SAL/FLU+SABA-Gruppe (<math>N=167</math>) [95% KI: 3%; 39%]</li> <li>• Veränderung der Raten schwerer Exazerbationen je Patient/Jahr ohne Patienten, die außerplanmäßig die Klinik besucht hatten, statistisch signifikant (<math>p=0,023</math>) unterschiedlich in den Behandlungsgruppen: in der BUD/FOR SMART-Gruppe 0,19 Exazerbationen pro Patient/Jahr; in der SAL/FLU+SABA-Gruppe 0,23 Exazerbationen pro Patient/Jahr</li> <li>• Rate schwerer Exazerbationen von Patienten, die eine Krankenhaus-/Notfallaufnahme hatten, statistisch nicht signifikant (<math>p=0,38</math>) unterschiedlich (BUD/FOR SMART-Gruppe: 0,04 Exazerbationen pro Patient/Jahr; SAL/FLU+SABA-Gruppe: 0,05 Exazerbationen pro Patient/Jahr)</li> <li>• Reduzierung (deskriptive Statistik): <ul style="list-style-type: none"> <li>- gesamte Anzahl der Tage mit schwerer Exazerbation: 36% zugunsten BUD/FOR SMART-Gruppe mit 2,053 vs SAL/FLU+SABA-Gruppe mit 3,200</li> <li>- unplanmäßige Besuche von Patienten mit schweren Exazerbationen: 24% zugunsten BUD/FOR SMART-Gruppe mit 117 vs SAL/FLU+SABA-Gruppe mit 154</li> <li>- Tage mit oralen Steroiden bezogen auf schwere Exazerbationen: 34% zugunsten BUD/FOR SMART-Gruppe mit 1,980 vs SAL/FLU+SABA-Gruppe mit 2,978</li> <li>- Aufnahmen im Krankenhaus/Notfallaufnahme: 16% zugunsten BUD/FOR SMART-Gruppe mit 38 vs SAL/FLU+SABA-Gruppe mit 45</li> <li>- Krankenhaustage (Verweildauer): 37% zugunsten BUD/FOR SMART-Gruppe mit 59 vs SAL/FLU+SABA-Gruppe mit 94</li> </ul> </li> <li>• <math>FEV_1</math> vor Bronchodilatation statistisch nicht signifikant (<math>p=0,066</math>) verbessert: adjustierter Mittelwert in BUD/FOR SMART-Gruppe: 0,17; in SAL/FLU+SABA-Gruppe: 0,14</li> <li>• <math>FEV_1</math> nach Bronchodilatation statistisch signifikant (<math>p=0,045</math>) zugunsten BUD/FOR SMART verbessert: adjustierter Mittelwert in BUD/FOR SMART-Gruppe: 0,07; in SAL/FLU+SABA-Gruppe: 0,04</li> <li>• Gebrauch von Bedarfsmedikation statistisch signifikant (<math>p&lt;0,001</math>) geringer um 38% zugunsten BUD/FOR SMART-Gruppe mit 0,58 Hub/Tag versus SAL/FLU + SABA-Gruppe mit 0,93 Hub/Tag über die gesamte Behandlungsdauer</li> <li>• Odds des Gebrauchs von maximal 4 Inhalationen/Woche nach Bedarf statistisch signifikant (<math>p&lt;0,001</math>) höher in der BUD/FOR SMART-Gruppe (76%) im Vergleich zur SAL/FLU+SABA-Gruppe (66%) [Odds Ratio 1,68: 95% KI: 1,38; 2,05]</li> <li>• Gesamter ACQ-5 Score statistisch nicht signifikant (<math>p=0,069</math>) unterschiedlich in den Behandlungsgruppen: Veränderung BUD/FOR SMART-Gruppe -0,64 (adjustierter Mittelwert) gegenüber SAL/FLU +SABA-Gruppe -0,58 (adjustierter Mittelwert); klinisch relevante Verbesserung (<math>\geq 0,5</math>) von etwa 50% der Patienten in beiden</li> </ul>	
--	---	--

	<p>Behandlungsgruppen berichtet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamter AQLQ(S)-Score statistisch nicht signifikant (<math>p=0,51</math>) unterschiedlich in den Behandlungsgruppen: Veränderung BUD/FOR SMART-Gruppe 0,60 (adjustierter Mittelwert) gegenüber SAL/FLU+SABA-Gruppe 0,57 (adjustierter Mittelwert)</li> </ul> <p>Autoren: "The simplified strategy using budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy is feasible, safe and at least as effective as salmeterol/fluticasone plus salbutamol".</p>	Abstract
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamte Anzahl der UEs n.g.</li> <li>• Schwerwiegende UEs: N=168 (BUD/FOR SMART: 80, SAL/FLU+SABA: 88)</li> <li>• Schwerwiegende UEs, die auf die Behandlung zurückzuführen sind: N= 3 (BUD/FOR SMART: 1, SAL/FLU+SABA: 1)</li> <li>• 2 Todesfälle in SAL/FLU+SABA-Gruppe nicht im Zusammenhang mit Studienmedikation</li> <li>• Studienabbruch aufgrund UEs: N=55 (BUD/FOR SMART: 27, SAL/FLU+SABA: 28), bezogen auf UEs bei Asthma: N=14 (BUD/FOR SMART: 3, SAL/FLU+SABA: 11)</li> </ul>	Widersprüchlich zu S.821
Bemerkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistische Analyse und Finanzierung durch AstraZeneca Lund Schweden</li> <li>• Widersprüchliche Angaben zu Patienten, die aufgrund UEs die Studie beendet haben</li> <li>• Keine weitere Beschreibung zur ITT-Population und Umgang mit „Lost to follow up“-Patienten</li> <li>• Insgesamt sehr knappe Darstellung der unerwünschten Ereignisse: Schlussfolgerung der Autoren „well tolerated“</li> <li>• Fehlende Verblindung wird mit „real-life“-Bedingungen argumentativ gestützt, Bias kann aber trotzdem nicht ausgeschlossen werden</li> </ul>	s. auch S.827 1.Spalte 2.Absatz
Bewertung	Klinisch relevante Vorteile insb. zur Risikoreduzierung von schweren Exazerbationen für die Symbicort Maintenance and Reliever Therapy (SMART), die sich allerdings nicht im ACQ und in der Erhebung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen	

**Kriterien zur Beurteilung der biometrischen Qualität der Studie:**

**1. Randomisierte Gruppenzuteilung**

**erfolgt**                       **unklar**                       **nicht erfolgt**

**2. Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**gegeben**                       **unklar**                       **nicht gegeben**

**3. Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn bezüglich prognostisch relevanter Faktoren**

**gegeben**                       **unklar**                       **nicht gegeben**

**4. Verblindungsmethodik**

**adäquat**                       **unklar**                       **inadäquat**

**5. Umgang mit Lost-to-follow-up-Patienten und Protokollverletzern**

**adäquat**                       **unklar**                       **inadäquat**

**6. Statistische Auswertung und Ergebnisdarstellung**

**adäquat**                       **unklar**                       **inadäquat**

**Gibt es einen oder mehrere sonstige Aspekte, die die Validität der Studienergebnisse beeinträchtigen?**

**Nein.**

**Ja. Wenn ja, bitte benennen:**

**Abschließende Bewertung der biometrischen Qualität der Studie**

Biometrische Qualität	keine erkennbaren Mängel	leichte Mängel	grobe Mängel	unklar
		<b>X</b>		

Bewerter(in)	D. Niebuhr	Quellenan- gabe in Publikation (fakultativ)
Studienbezeich- nung	[COMPASS] RefMan-ID 77	
Quelle	<p><b>A)</b> Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martínez-Jimenez NE, Buhl R. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. Int J Clin Pract 2007 Vol. 61, (5): 725-736.</p> <p><b>B)</b> Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martínez-Jimenez NE, Buhl R. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. Supplementary material: Slideshow S1: <a href="http://www.blackwell-synergy.com/">http://www.blackwell-synergy.com/</a></p>	
Zeitraum der Studiendurch- führung	19.12.2003 bis 11.03.2005	
Indikation	Diagnostiziertes Asthma (definiert nach Kriterien der ATS)	
Fragestellung / Zielsetzung	<p>Ist SMART bei der Reduktion von Exazerbationen ebenso effektiv im Vergleich zur höheren Dosierung der fixen Kombinationstherapien und folgen dann größere tagtägliche Schwankungen bei der Asthmakontrolle?</p> <p>Untersuchung der Hypothese, dass bei einer niedrigen Dosierung der Erhaltungstherapie aus Budesonid/Formoterol gegenüber der doppelten Dosierung der Erhaltungstherapien bei fixen Kombinationen plus zusätzlicher Einnahme von Bedarfsmedikation das Auftreten von Exazerbationen effektiver gesenkt und dieser Effekt nicht zu Lasten der täglichen Asthmakontrolle erreicht wird.</p>	
Setting	Ambulant	
relevante Ein- und Ausschluss- kriterien	<p>Ein</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq</math> 12 Jahre</li> <li>• Diagnostiziertes Asthma <math>\geq</math> 6 Monate</li> <li>• Einnahme von ICS <math>\geq</math> 3 Monate (500 <math>\mu</math>/Tag Budesonid oder Fluticason oder ein anderes ICS <math>\geq</math> 1000 <math>\mu</math>/Tag für mindestens 1 Monat vor Studienbeginn)</li> <li>• FEV1 <math>\geq</math> 50% Soll vor Bronchodilatation mit <math>\geq</math> 12% Reversibilität nach Inhalation von 1 mg Terbutalin</li> <li>• Mindestens eine Exazerbation 12 Monate vor Studienbeginn</li> <li>• Patienten waren geeignet für die Randomisierung, wenn sie Bedarfsmedikation an mindestens 5 der letzten 7 Tage im Run-In benötigten</li> </ul> <p>Aus in Run-In-Phase</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 10 Inhalationen Bedarfsmedikation an einem Tag in Run-In-Phase</li> <li>• Asthma-Exazerbation während Run-In-Phase</li> </ul> <p>Aus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bedarf an systemischen Kortikosteroiden</li> <li>• Atemwegsinfektionen mit Auswirkung auf Asthmakontrolle innerhalb 30 Tagen vor Studienbeginn</li> </ul>	
Anzahl Gruppen	3	

Behandlung Verum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Budesonid/Formoterol 160/4,5 µg 1 Inhalation bid via Turbuhaler (DPI) und Placebo via pMDI plus 160/4,5 µg als Bedarfsmedikation via Turbuhaler (DPI) (BUD/FOR SMART)</li> <li>&gt; 10 Inhalationen von Bedarfsmedikation an einem Tag macht Rücksprache mit dem Prüfarzt notwendig</li> </ul>	
Behandlung Kontrolle	<ul style="list-style-type: none"> <li>Budesonid/Formoterol 320/9 µg 1 Inhalation bid via Turbuhaler (DPI) plus Placebo via pMDI plus und 0,4 mg Terbutalin via DPI als Bedarfsmedikation (BUD/FOR + SABA)</li> <li>Salmeterol/Fluticason 25/125 µ 2 Inhalationen bid (Seretide Evohaler/pMDI) plus Placebo via DPI und 0,4 mg Terbutalin nach Bedarf via DPI (SAL/FLU + SABA)</li> <li>&gt; 10 Inhalationen von Bedarfsmedikation an einem Tag macht Rücksprache mit dem Prüfarzt notwendig</li> </ul>	
evtl. weitere Behandlungsgruppen	n.g.	
Design	multizentrisch, parallel	
Zahl der Zentren	235	
Details, falls >1	16 Länder: n.g.	
Randomisierung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Computergeneriertes Randomisierungsschema durch AstraZeneca Research and Development</li> <li>konsekutiver Patienteneinschluss in jedem Studienzentrum</li> </ul>	
Concealment	<ul style="list-style-type: none"> <li>individuelle Behandlungscodes und Briefumschläge (Option der Öffnung nur in Notfällen)</li> </ul>	
Verblindung	<p>Doppelblind, doppel-dummy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alle Patienten erhielten drei Inhalationsgeräte mit der Anweisung: 1 Inhalation aus dem Inhaler mit dem roten Griff (BUD/FOR oder Placebo via Turbuhaler) und 2 Inhalationen aus dem pMDI (SAL/FLU oder Placebo via Evohaler) und Inhalationen bei Bedarf aus dem Inhaler mit dem weißen Griff (BUD/FOR oder Terbutalin via Turbuhaler)</li> </ul>	
Beobachtungsdauer	<p>6 Monate</p> <p>Untersuchungszeitpunkte zu Beginn und nach Ende der Run-In-Phase, nach 8, 16 und 24 Wochen</p>	
Run-in-Phase	<p>Dauer : 2 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fortsetzung der ICS-Dosierung und von Terbutalin als Bedarfsmedikation</li> <li>Abbruch der fixen Kombinationstherapie mit ICS/LABA 72 Stunden vor Studienbeginn und Ersatztherapie mit korrespondierender ICS-Dosierung</li> </ul>	
primäre Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zeitliche Dauer bis zur ersten schweren Asthma-Exazerbation</li> </ul> <p>Definition schwere Exazerbation: Verschlechterung von Asthma mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Krankenhauseinweisung oder Behandlung in Notfallambulanz oder</li> <li>Behandlung mit Steroide oral ≥ 3 Tagen</li> </ul>	

<b>sekundäre Zielkriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl schwerer Exazerbationen</li> <li>• Einnahme von Bedarfsmedikation (Tagebucheintrag/Patiententagebuch)</li> <li>• PEF morgens und abends (Tagebucheintrag/Patiententagebuch und Messung vor Inhalation von Studienmedikation)</li> <li>• FEV<sub>1</sub> (bester Wert aus drei Messungen)</li> <li>• Asthma-Symptome tagsüber und nachts; Score von 0 = keine Symptome bis 3 = alltägliche Aktivitäten unmöglich; Summe der beiden Scores von 0 bis 6 für Gesamtscore/24 Std. (Tagebucheintrag/Patiententagebuch)</li> <li>• Nächtliches Erwachen aufgrund Asthma (Tagebucheintrag/Patiententagebuch)</li> <li>• Symptomfreie Tage (Tagebucheintrag/Patiententagebuch)</li> <li>• Tage ohne Bedarfsmedikation (Tagebucheintrag/Patiententagebuch)</li> <li>• Tage (24 Std.) mit Asthmakontrolle (Tagebucheintrag/Patiententagebuch)</li> <li>• Asthmakontrolle anhand ACQ-5</li> <li>• Asthmaspezifische Lebensqualität anhand AQLQ-S</li> <li>• Anzahl leichter Exazerbationen</li> </ul> <p>Definition leichte Exazerbation: Ein Tag mit einem Kriterium von folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEF morgens <math>\geq 20\%</math> von Ausgangswert oder</li> <li>• Gebrauch von täglicher Bedarfsmedikation <math>\geq 2</math> Inhalationen/Tag im Vergleich zur Ausgangssituation oder</li> <li>• nächtliches Erwachen aufgrund Asthma oder</li> <li>• zwei aufeinander folgende leichte Exazerbationen in Bezug auf dasselbe Kriterium</li> </ul>	
<b>Subgruppenanalysen</b>	n.g.	
<b>Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl</b>	Mit einer Stichprobengröße von 1000 Patienten pro Gruppe, hat ein Log-Rank-Test (zweiseitig; Signifikanzniveau 5%) eine Chance von 90%, um einen Gruppenunterschied zu entdecken, vorausgesetzt es besteht in den Anteilen von Patienten, die eine schwere Exazerbation erfahren, ein Unterschied von 20% versus 14,5%.	Quelle angegeben: Freedman 1982
<b>Statistische Methodik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT durchgeführt für alle Patienten mit Werten nach der Randomisierung für die Wirksamkeitsanalyse und für Patienten, die <math>\geq 1</math> Dosis Studienmedikation einnahmen, für die Safety-Analyse; Methode nicht spezifiziert</li> <li>• Zweiseitige Hypothesen-Tests; Signifikanzniveau 5%</li> <li>• Zeitliche Dauer bis zu einer ersten schweren Exazerbation mittels Kaplan-Meier-Kurven und Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen anhand Logrank-Test untersucht;</li> <li>• Weitere Gruppenunterschiede mit Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach Land und mit Behandlung als Faktor analysiert;</li> <li>• Gesamte Anzahl schwerer Exazerbationen zwischen den Behandlungsgruppen mittels Poisson-Regression verglichen mit Behandlung und Land als Faktoren und Zeit in der Studie als Offset-Variable;</li> <li>• Tagebucheinträge als Veränderung vom Ausgangswert (durchschnittliche Werte der letzten 10 Tage aus Run-In-Phase) im Vergleich zu Mittelwerten der gesamten Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen mittels Varianzanalyse (ANOVA) untersucht, mit Behandlung und Land als feste Faktoren und mit Mittelwerten aus der Run-In-Phase als Kovariaten;</li> </ul>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderungen in FEV<sub>1</sub> vom Ausgangswert im Vergleich zu den mittleren Werten während der Untersuchungszeitpunkte 3 bis 5 mit ANOVA analysiert, Ausgangswerte als Kovariaten;</li> <li>• Gleiche Vorgehensweise bei ACQ und AQLQ(S), aber bei AQLQ(S) wurde die Veränderung vom Ausgangswert bis zum letzten Untersuchungszeitpunkt untersucht;</li> </ul>	
Anzahl gesc-reenter Patienten	N= 4399	
Anzahl randomisierter Patienten	N= 3335 (BUD/FOR SMART N= 1107; BUD/FOR+SABA: N= 1105; SAL/FLU+SABA: N= 1123)	
Anzahl ausgewerteter Patienten	N= 3172 (BUD/FOR SMART N= 1052; BUD/FOR+SABA: N= 1046; SAL/FLU+SABA: N= 1074)	
Lost to follow up Patienten	N = 163 (BUD/FOR SMART N= 55; BUD/FOR+SABA: N= 59; SAL/FLU+SABA: N= 49) Sämtliche Gründe für Studienaustritt angegeben im Flussdiagramm	
Patientenfluss	Transparent	
Vergleichbarkeit der Gruppen	Dargestellt und vergleichbar hinsichtlich Geschlecht, Alter, Raucherstatus (aber 2% mehr aktive Raucher in der fixen Kombinationsgruppe BUD/FOR), FEV <sub>1</sub> % Sollwert vor Bronchodilatation, Reversibilität %, Einnahme von ICS zu Studienbeginn, Einnahme von LABA zu Studienbeginn	
Ergebnisse zur Wirksamkeit	<p>Ergebnisse zum Vergleich der fixen Kombinationstherapien BUD/FOR+SABA versus SAL/FLU+SABA werden nicht berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistisch signifikant längere Dauer bis zu einer ersten schweren Exazerbation in SMART-Gruppe im Vergleich mit BUD/FOR+SABA-Gruppe (p=0,023) und mit SAL/FLU+SABA-Gruppe (p=0,0034)</li> <li>• Risiko einer schweren Exazerbation in SMART-Gruppe im Vergleich mit BUD/FOR+SABA-Gruppe statistisch signifikant (p=0,026) um 26% geringer (Hazard-Rate: 0,74; 95% KI [0,56; 0,96]);</li> <li>• Risiko einer schweren Exazerbation in SMART-Gruppe im Vergleich mit SAL/FLU+SABA-Gruppe statistisch signifikant (p=0,003) um 33% geringer (Hazard-Rate: 0,67; 95% KI [0,52; 0,87])</li> <li>• Relatives Risiko der gesamten Anzahl schwerer Exazerbationen in SMART-Gruppe statistisch signifikant (p=0,0048) um 28% geringer gegenüber BUD/FOR+SABA-Gruppe (RR 0,72; 95% KI [0,57; 0,90])</li> <li>• Relatives Risiko der gesamten Anzahl schwerer Exazerbationen in SMART-Gruppe statistisch signifikant (p&lt;0,001) um 39% geringer gegenüber SAL/FLU+SABA-Gruppe (RR 0,61; 95% KI [0,49; 0,76])</li> <li>• Relatives Risiko der gesamten Anzahl von Klinik- bzw. Notfalleinweisungen in SMART-Gruppe statistisch signifikant (p=0,0015) um 39% geringer im Vergleich mit SAL/FLU+SABA-Gruppe (RR 0,61; 95% KI [0,44; 0,83])</li> <li>• Relatives Risiko der gesamten Anzahl von Klinik- bzw. Notfalleinweisungen zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit BUD/FOR statistisch nicht signifikant (p=0,47) (RR 0,88; 95% KI [0,63; 1,24])</li> <li>• Risiko für mindestens eine Klinikeinweisung oder Behandlung in der Notaufnahme statistisch signifikant (p=0,0047) um 31% geringer</li> </ul>	



	<p>ger in der SMART-Gruppe gegenüber der SAL/FLU+SABA-Gruppe (Hazard-Rate: 0,69; 95% KI [0,48; 0,99])</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Risiko für mindestens eine Klinikeinweisung oder Behandlung in der Notaufnahme statistisch nicht signifikant (<math>p=0,87</math>) unterschiedlich zwischen SMART-Gruppe und BUD/FOR+SABA-Gruppe (Hazard-Rate: 0,97; 95% KI [0,65; 1,44])</li> <li>• Risikoreduktion von schweren Exazerbationen im Stratum der Patienten 18 Jahre und älter in der SMART-Gruppe mit 39% statistisch signifikant (<math>p&lt;0,001</math>) im Vergleich mit dem Stratum der erwachsenen Patienten der SAL/FLU+SABA-Gruppe</li> <li>• Risikoreduktion von schweren Exazerbationen im Stratum der Patienten 18 Jahre und älter in der SMART-Gruppe mit 29% statistisch signifikant (<math>p=0,0043</math>) im Vergleich mit dem Stratum der erwachsenen Patienten der BUD/FOR+SABA-Gruppe</li> <li>• Risikoreduktion von schweren Exazerbationen im Stratum der Patienten 12 bis 18 Jahre in der SMART-Gruppe statistisch signifikant nicht unterschiedlich (p-Wert nicht genannt) im Vergleich mit BUD/FOR+SABA-Gruppe (24%) und mit SAL/FLU+SABA-Gruppe (42%).</li> <li>• Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede in der Anzahl von Tagen mit leichter Exazerbation und der zeitlichen Dauer bis zur ersten leichten Exazerbation; p-Werte n.g.</li> <li>• Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede im Asthma Symptom Score, im Anteil symptomfreier Tage, bei Tagen mit Asthmakontrolle, in der Häufigkeit nächtlichen Erwachens und der gesamten Anzahl von Inhalationen der Bedarfsmedikation pro Tag (tagsüber und nachts) (p-Werte n.g.)</li> <li>• Gesamter Anteil von Tagen ohne Einnahme von Bedarfsmedikation mit 3,2% in der SMART-Gruppe statistisch signifikant (<math>p&lt;0,05</math>) geringer gegenüber SAL/FLU+SABA-Gruppe</li> <li>• Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede zur Asthmakontrolle (ACQ-5) und zur asthmaspezifischen Lebensqualität (AQLQ-S); vergleichbare klinisch relevante Verbesserungen in den Behandlungsgruppen <math>&gt; 0,5</math> Einheiten</li> <li>• Gesamter Anteil von Tagen mit Steroide oral pro Behandlungsgruppe in SMART-Gruppe mit 619 Tagen geringer als in BUD/FOR+SABA-Gruppe mit 1044 Tagen und in SAL/FLU+SABA-Gruppe mit 1132 Tagen (keine Angaben zur statistischen Signifikanz)</li> <li>• In der SMART-Gruppe mit im Durchschnitt 755 <math>\mu\text{g}/\text{Tag}</math> Beclometason-Äquivalent geringere Einnahme mit ICS im Vergleich mit beiden fixen Kombinationsgruppen (jeweils durchschnittlich 1000 <math>\mu\text{g}</math> Beclometason-Äquivalent pro Tag)</li> <li>• Keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede in FEV<sub>1</sub>, PEF (morgens und abends) (p-Werte n.g.)</li> </ul> <p>Schlussfolgerung der Autoren:  „Budesonide/formoterol for maintenance and relief reduces asthma exacerbations and maintains similar daily asthma control at a lower overall drug load compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone and budesonide/formoterol.“ (Abstract, letzter Satz)</p>	<p>S. 734, 1. Spalte</p>
<p>Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwei Todesfälle (N=1 BUD/FOR SMART aufgrund Atemwegsversagen, N=1 in SAL/FLU+SABA aufgrund Herzversagen) ohne Zusammenhang mit Studienmedikation</li> <li>• Keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Häufigkeit und Schwere von UEs</li> <li>• Von Patienten am häufigsten berichtet: Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngitis, Nasopharyngitis</li> <li>• Inzidenz schwerer UEs in den Behandlungsgruppen vergleichbar:</li> </ul>	

	<p>N=31 (3%) in BUD/FOR SMART, N=39 (4%) in BUD/FOR+SABA und N=32 (3%) in SAL/FLU+SABA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4 SUEs als Folge der Medikation (N=3 in BUD/FOR SMART: Pneumonie, Gastritis und Asthma; N=1 in SAL/FLU+SABA: Asthma)</li> </ul>	
Bemerkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Studie mit Unterstützung von AstraZeneca, Schweden</li> <li>ITT nur genannt, in den Ergebnistabellen die ausgewerteten Patienten nicht explizit ausgewiesen</li> <li>Drop Outs nachvollziehbar und vollständig</li> </ul>	
Bewertung		

### Kriterien zur Beurteilung der biometrischen Qualität der Studie:

**1. Randomisierte Gruppenzuteilung**

erfolgt                       unklar                       nicht erfolgt

**2. Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

gegeben                       unklar                       nicht gegeben

**3. Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn bezüglich prognostisch relevanter Faktoren**

gegeben                       unklar                       nicht gegeben

**4. Verblindungsmethodik**

adäquat                       unklar                       inadäquat

**5. Umgang mit Lost-to-follow-up-Patienten und Protokollverletzern**

adäquat                       unklar                       inadäquat

**6. Statistische Auswertung und Ergebnisdarstellung**

adäquat                       unklar                       inadäquat

Gibt es einen oder mehrere sonstige Aspekte, die die Validität der Studienergebnisse beeinträchtigen?

Nein.

Ja. Wenn ja, bitte benennen:

### Abschließende Bewertung der biometrischen Qualität der Studie

Biometrische Qualität	keine erkennbaren Mängel	leichte Mängel	grobe Mängel	unklar
		<b>X</b>		

## **9 Danksagung**

Mein persönlicher und aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. Jürgen Wasem für die Förderung meiner wissenschaftlichen Entwicklung und Ausbildung. Er hat mir den nötigen Ehrgeiz und Optimismus mit auf den Weg gegeben und mich in jeglicher Hinsicht unterstützt.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Helmut Teschler für die Begutachtung der Dissertationsschrift.

Sehr herzlich danke ich allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen am Fachbereich Pflege und Gesundheit an der Hochschule Fulda, die meine Doktorwerdung mit solidarischer Anteilnahme verfolgt haben.

## 10 Lebenslauf

### Angaben zur Person

Name	Dea Claudia Niebuhr
Geburtsdatum	20.01.1968
Geburtsort	Düsseldorf
Wohnort	Berlin
Familienstand	zusammenlebend, ein Sohn

### Schulbildung und Studium

1974-1988	Grundschule und Gymnasium in Düsseldorf
1988-1991	Studium der Kommunikationswissenschaften, Soziologie und Psychologie an der GHS-Universität Essen
1991-1996	Studium der Sozialwissenschaften (Wirtschaftswissenschaften, Öffentliches Recht, Soziologie und Publizistik) an der Georg-August-Universität Göttingen
1997-1998	Erziehungszeit
1999-2001	Fortsetzung des Studiums der Sozialwissenschaften und Abschluss im Bereich „Medizinische Soziologie“ als Diplom-Sozialwirtin

### Berufstätigkeit

2001-2004	Lehrbeauftragte am Sozialpädagogischen Institut Berlin im Bereich der Ausbildung von Altenpfleger/innen
2002-2003	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Allg. Betriebswirtschaftslehre und Gesundheitsmanagement der Universität Greifswald bei Prof. Dr. Wasem
2004-2006	Freiberufliche Projektmitarbeit am Lehrstuhl für Medizinmanagement der Universität Duisburg-Essen bei Prof. Dr. Wasem
Seit 2006	Vertretung der Professur für Versorgungsforschung am Fachbereich Pflege und Gesundheit der Hochschule Fulda
Seit 2007	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl für Medizinmanagement der Universität Duisburg-Essen bei Prof. Dr. Wasem