

Im Teamwork gegen Asthma

Synergistische Effekte von Salmeterol plus Fluticason klar dokumentiert

BERLIN – Mit den GINA-Guidelines und anderen modernen Leitlinien hat man die anerkannten Ziele der Asthma-Therapie formuliert – doch die Praxis hinkt häufig hinterher, weil die therapeutische Strategie von vornherein oder aufgrund von Compliance-Problemen suboptimal ist. Bei einem Satelliten-Symposium, zu dem die Firma GlaxoSmithKline anlässlich der Jahreskonferenz 2001 der European Respiratory Society (ERS) in Berlin eingeladen hatte, kritisierte Dr. Andrew Greening, Edinburgh, dass eine Kontrolle des Asthmas nicht erreicht und häufig nicht einmal angestrebt wird, obwohl das heute bei der Mehrzahl der Patienten mit einfachsten Mitteln möglich wäre.



Prof. Dr. Peter Barnes

Mit Seretide®, der fixen Kombination aus Fluticason und Salmeterol, steht dem Arzt eine an der komplexen Pathophysiologie des Asthma bronchiale orientierte Therapie zur Verfügung. Durch die Verabreichung von langwirksamem Beta-2-Agonisten (LAB) und potentem inhalativem Kortikosteroid (ICS) erreicht man eine günstige Beeinflussung von Atemwegsentszündung, Dysfunktion der glatten Muskulatur und Remodelling der Atemwege. Doch erst durch die simultane Anwendung der beiden Einzelkomponenten in einem Inhalator kommt es zu den synergistischen Effekten, die eine ausserordentlich effiziente Asthma-Kontrolle ermöglichen, so Professor Dr. Peter Barnes, Imperial

College, London, anlässlich der GSK-Presskonferenz in Berlin.

Dem Synergismus auf der Spur

Obwohl Kombinationstherapien, insbesondere jedoch die fixen Kombinationen, für viele Pharmakologen ein rotes Tuch sind, musste im Fall von Seretide® grünes Licht gegeben werden, da sich die Hauptargumente gegen das Kombinationsprinzip entkräften liessen: die pharmakokinetischen Parameter von Fluticason und Salmeterol passen sehr gut zusammen und die zweimal tägliche Applikation ist als Dauertherapie – auch unter dem Compliance-Aspekt – nahezu ideal. In klinischen Studien mit dem Kombi-Inhaler stellte sich erfreulicherweise heraus, dass man weit mehr als eine Vereinfachung der Therapie erreicht hatte. Im Vergleich mit der konsekutiven Inhalation der Einzelkomponenten aus zwei verschiedenen Inhalatoren kam es unter der Fluticason/Salme-

terol-Kombination zu einer überlegenen Asthma-Kontrolle.



Prof. Dr. Maurizio Vignola

Professor Dr. Maurizio Vignola, Universität Palermo, berichtete über die neuesten Erkenntnisse zu den synergistischen Effekten der Kombination aus Fluticason plus Salmeterol. Mit Hilfe der Raman-Laser-Spektroskopie konnte gezeigt werden, dass die mikronisierten Partikel der beiden Wirkstoffe bereits im Inhalationsgerät assoziieren, wodurch sich die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass sie bei der Applikation simultan den Wirkort erreichen. Wenn sie zum selben Zeitpunkt in dieselbe Zelle gelangen, ist das gleichbedeutend mit optimalen Voraussetzungen für Interaktionen und Synergien. Werden Salmeterol und Fluticason nacheinander inhaliert, muss man mit einem eher heterogenen Verteilungsmuster in der Lunge rechnen.

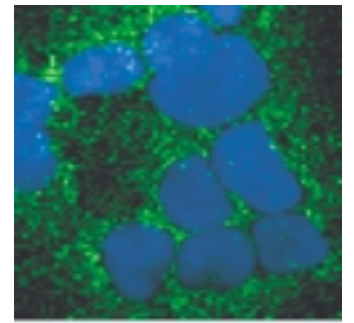
Salmeterol als Wegbereiter für Fluticason und umgekehrt

Prof. Vignola erläuterte weiter, dass man aufgrund der gut dokumentierten komplementären Wir-

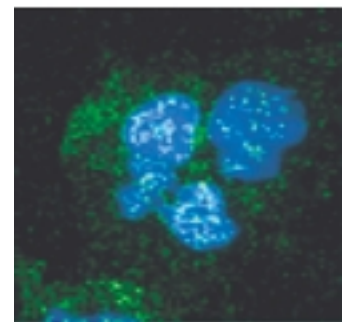
kungsweisen (bronchodilatatorisch und antiinflammatorisch) der beiden Komponenten von einem additiven Effekt ausgehen konnte. Doch erst durch das Verständnis der Wirkmechanismen von ICS und LAB fand man eine Erklärung für den Synergismus.

Inhaliertes Fluticason gelangt in die Bronchialmuskelzellen und bindet an Kortikosteroid-Rezeptoren, wodurch diese aktiviert werden; anschliessend bilden sich dimere Rezeptorkomplexe, die in den Zellkern wandern. Der Fluticason-Rezeptorkomplex lagert sich in einem weiteren Schritt an die DNS an und setzt den antiinflammatorischen Prozess in Gang. Darüber hinaus wird durch Aktivierung des Beta-Rezeptorgens ein Protein synthetisiert, das für den Aufbau des Beta-2-Rezeptors unerlässlich ist, wodurch die Ausstattung der Zellmembran mit diesen Beta-Rezeptoren optimiert wird. Inhaliertes Salmeterol findet somit eine ideale Infrastruktur vor und entfaltet seine ausgeprägte bronchodilatatorische Wirkung. Umgekehrt findet unter dem Einfluss von Salmeterol eine verstärkte Wanderung von aktivierten Kortikoid-Rezeptoren in den Zellkern statt, was sich kürzlich experimentell nachweisen liess (Abb. 1). In Epithelzellen, die mit Fluticason plus Salmeterol in Kontakt kamen, findet eine vermehrte Translokation von aktivierten Kortikoid-Rezeptoren in den Zellkern statt, erkennbar an der ausgeprägten Helligkeit der Zellkerne.

Epithelzellen: Wanderung von Kortikosteroidrezeptoren in den Zellkern



FP t = 60 min



FP + SALM Adcock, 2001

Abb. 1

Weiterhin setzt die Interaktion von Salmeterol mit seinem Rezeptor einen Mechanismus in Gang, der inaktive Kortikosteroid-Rezeptoren – wahrscheinlich durch komplexe Phosphorylierungs-Mechanismen – auf den Kontakt mit Fluticason vorbereitet. Prof. Vignola wies darüber hinaus auf Biopsie-Studien zur Synergie hin: die zusätzliche Gabe von Salmeterol bewirkte – im Vergleich zu zwei unterschiedlich hohen Dosen einer Fluticason-Monotherapie – eine Abnahme der Mastzellen und verhinderte den T-Zellanstieg, wodurch die chronische Entzündung positiv beeinflusst wird. Auch die Angiogenese, als Komponente des Atemwegs-Remodellings, wird durch die fixe Kombination reduziert.

Ernüchternde Bilanz

Häufig keine Asthmakontrolle, trotz optimaler Voraussetzungen

BERLIN – Die Bilanz von Dr. Greening war ernüchternd, da auch im Jahr 2001 bei weitem nicht erreicht worden ist, was in den Guidelines als Zielsetzung formuliert wurde. So ist die Asthmakontrolle weiterhin eher Wunsch als Wirklichkeit. Es fehlt an Ambitionen und vielleicht auch an

Visionen, denn das therapeutische Arsenal ist so gut bestückt wie nie zuvor. Allerdings müsse man akzeptieren, dass man mit der Monotherapie in vielen Fällen an Grenzen komme, wo weitere Verbesserung nur durch Zugabe eines geeigneten Kombinationspartners realisierbar seien.



Dr. Andrew Greening

Einleitend rief Dr. Greening nochmals die GINA-Zielsetzungen in Erinnerung – die eine Asthmakontrolle fordern, ohne Exazerba-

tionen, ohne Einschränkungen der körperlichen Aktivität. Wie weit wir davon entfernt sind, zeigen aktuelle Daten aus Europa und den Vereinigten Staaten:

Häufig führt an der Kombinationstherapie kein Weg vorbei

Wir mussten in den zurückliegenden sieben Jahren auch erkennen, so Dr. Greening, dass die Ver-

doppelung der ICS-Dosis der Kombinationstherapie Fluticason/Salmeterol (Seretide®) unterlegen ist. Wenn ein Patient unter einem kurzwirkenden Beta-Agonisten das Therapieziel nicht oder nicht mehr erreicht, kann der Zusatz eines ICS eine Verbesserung bedeuten; doch bereits bei mittelschwerer Krankheitsausprägung ist die fixe Kombination mit einem LAB die Therapie der Wahl. Denn in der Praxis neigen

die Patienten häufig dazu, das ICS wegzulassen, weil sie den Eindruck haben, mit dem Beta-2-Agonisten, dessen Wirkung sie deutlich spüren, gut versorgt zu sein.

Fazit von Dr. Greening: Nach wie vor müssen wir unsere therapeutischen Strategien hinterfragen, unsere Unterlassungsstunden erkennen und die Therapie – unabhängig

vom Schweregrad der Erkrankung – so optimieren, dass eine Asthmakontrolle daraus resultiert.

GINA-Guidelines	Europa	US
Minimaler (kein) Bedarf an kurzwirkenden Beta-Agonisten	63 % brauchten in den zurückliegenden vier Wochen Akutmedikamente	61 % brauchten in den zurückliegenden vier Wochen Akutmedikamente
Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität	42 % sind bei sportlichen Aktivitäten eingeschränkt	48 % sind bei sportlichen Aktivitäten eingeschränkt
Normale oder annähernd normale Lungenfunktion	Lungenfunktionstest im vergangenen Jahr bei 46 % durchgeführt; Peak-Flow-Messung mindestens wöchentlich bei 8 %	Lungenfunktionstest im vergangenen Jahr bei 34 % durchgeführt; Peak-Flow-Messung mindestens wöchentlich bei 9 %

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel
Information: gsk.GlaxoSmithKline
Redaktion: Dr. Renate Weber, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patricia Stachniss

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.