

MARIA RAUCH-KALLAT
 BUNDESMINISTERIN FÜR
 GESUNDHEIT UND FRAUEN



XXII. GP.-NR
 3652 /AB

2006 -02- 09

zu 3713 /J

Herrn
 Präsidenten des Nationalrates
 Dr. Andreas Khol
 Parlament
 1017 Wien

Wien, am 7. Februar 2006

GZ: BMGF-11001/0159-I/3/2005

Sehr geehrter Herr Präsident!

Ich beantworte die an mich gerichtete schriftliche parlamentarische **Anfrage Nr. 3713/J der Abgeordneten Mag. Johann Maier und GenossInnen** wie folgt:

Frage 1:

Der Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger gab dazu folgende Stellungnahme ab:

„Die Anfrage zitiert eine Public Health Advisory der FDA, welche sich mit Arzneispezialitäten befasst, die langwirksame beta-Mimetika (LABA), nämlich Formoterol und Salmeterol, enthalten.

Diese Wirkstoffe sind in folgenden im Erstattungskodex (Stand Jänner 2006) angeführten Arzneispezialitäten enthalten:

Box*	Zusammensetzung/ Einzeldosis(Hub)	Bezeichnung der Arzneispezialität	Kassenzeichen	Packungsgröße
G	Formoterol 6 mcg/Hub	Oxis Turbohaler 6 mcg Dosier-Pulverinhalator	IND	1 St
G	Formoterol 12 mcg/Hub	Foradil Dosieraerosol	IND	1 St
G	Formoterol 12 mcg/Hub	Oxis Turbohaler 12 mcg Dosier-Pulverinhalator	IND	1 St
G	Formoterol 12 mcg/Kps	Foradil Kaps. z. Trockeninh.	IND	60 St
G	Salmeterol 50 mcg/Hub	Serevent Diskus Pulver z. Trockeninh.	IND	1 St
G	Salmeterol 50 mcg/Hub	Serevent Rotadisks Pulver z. Trockeninh.	IND	1 St
G	Formoterol 4,5 mcg + Budesonid 160 mcg	Symbicort Turbohaler Dosier-Pulverinhalator	IND	1 St
G	Formoterol 4,5 mcg + Budesonid 80 mcg	Symbicort mite Turbohaler Dosier-Pulverinhalator	IND	1 St
G	Salmeterol 25 mcg + Fluticasonpropionat 125 mcg	Seretide standard 25/125 mcg/Sprühstoß Dosieraerosol	IND	1 St
G	Salmeterol 25 mcg + Fluticasonpropionat 50 mcg	Seretide junior 25/50 mcg/Sprühstoß Dosieraerosol	IND	1 St
G	Salmeterol 25 mcg/Hub	Serevent Dosieraerosol	IND	1 St
G	Salmeterol 50 mcg + Fluticasonpropionat 100 mcg	Seretide Diskus junior 0,05 mg/0,1 mg Plv. z. Inh.	IND	60 St

Box*	Zusammensetzung/ Einzeldosis(Hub)	Bezeichnung der Arzneispezialität	Kassenzei- chen	Packungsgröße
G	Salmeterol 50 mcg + Fluticasonpropionat 250 mcg	Seretide Diskus standard 0,05 mg/0,25 mg Plv. z. Inh.	IND	60 St
G	Salmeterol 50 mcg + Fluticasonpropionat 500 mcg	Seretide Diskus forte 0,05 mg/0,5 mg Plv. z. Inh.	IND	60 St
Y	Formoterol 12 mcg/Hub	Foradil Dosieraerosol 9,2 g	RE1	1 St
Y	Formoterol 9 mcg + Budesonid 320 mcg	Symbicort forte Turbohaler Dosier-Pulverinhalator	RE1	1 St
Y	Salmeterol 25 mcg + Fluticasonpropionat 250 mcg	Seretide forte 25/250 mcg/Sprühstoß Dosieraerosol	RE1	1 St

* G = Grüner Bereich, Y = Gelber Bereich

Die Anzahl der Verordnungen bzw. Packungen, für welche seitens der sozialen Krankenversicherungsträger Kosten übernommen wurden, ist wie folgt:

BOX	KURZ	Packungsgröße	KASS	2000	2001	2002	2003	2004
G	FORADIL DOSAER 5,5G	1 St	IND	68.111	65.886	65.920	67.418	66.181
G	FORADIL KPS TR-INHAL +INHAL	60 St	IND	64.619	80.242	89.079	103.618	113.328
G	OXIS TURBOHALER 12MCG	1 St	IND	104.341	107.446	105.990	88.794	77.402
G	OXIS TURBOHALER 6MCG	1 St	IND	0	0	939	5.429	5.903
G	SERETIDE DISKUS FTE	60 St	IND	58.488	76.891	87.975	109.223	139.273
G	SERETIDE DISKUS JUN	60 St	IND	15.062	19.045	21.330	24.581	28.654
G	SERETIDE DISKUS STAND.	60 St	IND	84.663	114.341	130.366	168.900	209.829
G	SERETIDE DOSAER JUN	1 St	IND	0	58	281	374	535
G	SERETIDE DOSAER STAND.	1 St	IND	0	475	1.467	1.527	2.269
G	SEREVENT DISKUS PLV 60DOSEN	1 St	IND	55.764	47.782	46.618	47.813	43.654
G	SEREVENT DOSAER	1 St	IND	43.782	40.738	37.348	35.193	33.660
G	SEREVENT ROTADISKS PLV 14X4D	1 St	IND	13.242	8.425	6.098	4.571	3.320
G	SYMBICORT TURBOHALER	1 St	IND	0	2.415	23.358	120.368	188.046
G	SYMBICORT TURBOHALER MTE	1 St	IND	0	95	1.788	10.433	14.666
Y	FORADIL DOSAER 9,2G	1 St	RE1	10.757	10.054	8.997	8.284	7.003
Y	SERETIDE DOSAER FTE	1 St	RE1	0	190	766	1.261	1.753
Y	SYMBICORT TURBOHALER FTE	1 St	RE1	0	0	0	107	984

Wir erlauben uns den Hinweis, dass es sich bei diesen Daten um datenschutzrechtlich relevante Daten der betroffenen pharmazeutischen Unternehmen handelt."

Frage 2:

Serevent® und Advair® enthalten als wirksamen Bestandteil Salmeterol. Foradil® enthält als wirksamen Bestandteil Formoterol.

Aus den bei der österreichischen Behörde eingelangten Nebenwirkungsmeldungen ergeben sich keine Hinweise auf ein durch Salmeterol- oder Formoterol-haltige Arzneispezialitäten verursachtes Auftreten von tödlichen Asthmaanfällen.

Fragen 3 und 4:

Seit dem Jahr 2000 sind bei meinem Ressort folgende österreichische Meldungen über Arzneimittelnebenwirkungen eingelangt, bei denen Salmeterol haltige Arzneispezialitäten als Verursacher angegeben wurden:

Jahr	Zahl der Meldungen	
2000	1	Übelkeit
2001	1	Kopfschmerzen, Augenbrennen, Herzklopfen,

		Schlafstörung
2002	0	
2003	2	a) Angstzustände, Schlaflosigkeit, Tremor, Schweißausbrüche, zeitweise Tinnitus b) Beinkrämpfe, Gliederschmerzen
2004	2	a) Hautausschläge b) Churg Strauss Syndrom (zweiter gemeldeter Verursacher: Singulair)
2005	1	Schweißausbruch, Dyspnoe

Seit dem Jahr 2000 ist beim BMGF folgende österreichische Meldung über Arzneimittelnebenwirkungen eingelangt, bei der eine Formoterol haltige Arzneispezialität als Verursacher angegeben wurde:

Jahr	Zahl der Meldungen	
2000	1	Tachkardie, Herzrhythmusstörungen, trockener Mund, Schüttelfrost (zweiter gemeldeter Verursacher: Avelox)

Die Meldungen wurden dokumentiert und fachlich beurteilt; Sofortmaßnahmen waren aufgrund der gemeldeten Sachverhalte nicht erforderlich.

Fragen 5 und 6:

Grundsätzlich werden alle österreichischen Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen dem Ausschuss für Arzneimittelsicherheit (Unterausschuss des Arzneimittelbeirates) vorgelegt; dies erfolgte auch in den oben genannten Fällen. Der Ausschuss für Arzneimittelsicherheit hat keine Stellungnahme zu diesen Fällen abgegeben.

Frage 7:

Der Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger gab dazu folgende Stellungnahme ab:

„Grundsätzlich werden die Kosten seitens der sozialen Krankenversicherung für LABA-hältige Arzneispezialitäten nur unter nachstehend angeführten Voraussetzungen übernommen:

Bezeichnung der Arzneispezialität	Voraussetzung für die Kostenübernahme im Gelben Bereich	Voraussetzung für die Kostenübernahme im Grünen Bereich ohne vorherige Genehmigung
Foradil Dosieraerosol		Mittelschweres bis schweres Asthma mit nächtlichen Anfällen; stabile mittelgradige bis schwere COPD
Foradil Dosieraerosol 9,2 g	Eine Kostenübernahme ist möglich, wenn Therapiealternativen (Packungsgrößen) des grünen Bereiches zur Abdeckung des individuellen Monatsbedarfes nicht ausreichen.	
Foradil Kaps. z. Trockeninh.		Mittelschweres bis schweres Asthma mit nächtlichen Anfällen; stabile mittelgradige bis schwere COPD
Oxis Turbohaler 12 mcg		Mittelschweres bis schweres Asthma mit nächtlichen

Bezeichnung der Arzneispezialität	Voraussetzung für die Kostenübernahme im Gelben Bereich	Voraussetzung für die Kostenübernahme im Grünen Bereich ohne vorherige Genehmigung
Dosier-Pulverinhalator		Anfällen; stabile mittelgradige bis schwere COPD
Oxis Turbohaler 6 mcg Dosier-Pulverinhalator		leichtes bis mittelschweres Asthma mit nächtlichen Anfällen
Seretide Diskus forte 0,05 mg/0,5 mg Plv. z. Inh.		Mittelschweres bis schweres Asthma mit nächtlichen Anfällen; Patienten mit COPD Stadium III und IV und wiederholten Exazerbationen (mehr als 1x pro Jahr) nach Erstverordnung durch Pulmologen
Seretide Diskus junior 0,05 mg/0,1 mg Plv. z. Inh.		mittelschweres Asthma mit nächtlichen Anfällen
Seretide Diskus standard 0,05 mg/0,25 mg Plv. z. Inh.		mittelschweres bis schweres Asthma mit nächtlichen Anfällen
Seretide forte 25/250 mcg/Sprühstoß Dosieraerosol	Eine Kostenübernahme ist nur möglich, wenn mit Therapiealternativen (Darreichungsformen) aus dem grünen Bereich nachweislich nicht das Auslangen gefunden werden kann.	
Seretide junior 25/50 mcg/Sprühstoß Dosieraerosol		Mittelschweres Asthma mit nächtlichen Anfällen
Seretide standard 25/125 mcg/Sprühstoß Dosieraerosol		Mittelschweres bis schweres Asthma mit nächtlichen Anfällen
Serevent Diskus Pulver z. Trockeninh.		Mittelschweres bis schweres Asthma mit nächtlichen Anfällen; stabile mittelgradige bis schwere COPD
Serevent Dosieraerosol		Mittelschweres bis schweres Asthma mit nächtlichen Anfällen; stabile mittelgradige bis schwere COPD
Serevent Rotadisks Pulver z. Trockeninh.		Mittelschweres bis schweres Asthma mit nächtlichen Anfällen; stabile mittelgradige bis schwere COPD
Symbicort forte Turbohaler Dosier-Pulverinhalator	Eine Kostenübernahme ist nur möglich, wenn mit Therapiealternativen (Darreichungsformen) aus dem grünen Bereich nachweislich nicht das Auslangen gefunden werden kann.	
Symbicort mite Turbohaler Dosier-Pulverinhalator		mittelschweres Asthma mit nächtlichen Anfällen
Symbicort Turbohaler Dosier-Pulverinhalator		Mittelschweres bis schweres Asthma mit nächtlichen Anfällen; Patienten mit COPD Stadium III und IV und wiederholten Exazerbationen (mehr als 1x pro Jahr) nach Erstverordnung durch Pulmologen

Wie aus der Tabelle ersichtlich, sind für LABA-hältige Arzneispezialitäten im Erstattungskodex durchwegs Einschränkungen vorgesehen. Die Nutzen-Risiko-Bewertung durch den Hauptverband bzw. durch dessen beratendes Fachgremium ist bereits eine vorsichtige; durch die Indikationseinschränkung ist ein besonders sorgfältiger Umgang mit diesen Substanzen seitens der sozialen Krankenversicherung gewährleistet.“

Frage 8:

Der Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger gab dazu folgende Stellungnahme ab:

„Der Hauptverband bedauert, ebenso wie der Autor des Leitartikels im New England Journal of Medicine (353(25):2637-2639: Safety of Long-Acting Beta-Agonists — An Urgent Need to Clear the Air, Fernando D. Martinez, M.D.)

dass die Hersteller keine definitiven Untersuchungen zur Sicherheit dieser Mittel bei korrekter Anwendung vorgelegt haben, zumal diese Wirkstoffe schon recht lange am Markt sind.

Wir werden die Warnung der FDA zum Anlass nehmen, um diese Gruppe der Arzneyspezialitäten erneut einer Überprüfung zu unterziehen.“

Frage 9:

Der Oberste Sanitätsrat wurde mit dieser Thematik nicht befasst, zumal die Beurteilung von Medikamenten und allfällige Warnhinweise in die Zuständigkeit des Arzneimittelbeirates fallen.

Frage 10:

Zu dieser Frage habe ich die Österreichische Ärztekammer befasst. Mit Schreiben vom 19.1.2006 hat die Österreichische Ärztekammer mitgeteilt, dass das „Asthmamedikament“ „Advair“ nicht zugelassen und daher nicht im Handel verwendet werde. Zu den Medikamenten „Serevent“ und „Foradil“ wird festgehalten, dass anwendende Ärzte über besondere Verwendungsempfehlungen informiert worden sind und im übrigen für diese beiden Medikamente keine Zwischenfälle erwartet werden, sodass weitere Maßnahmen nicht erforderlich seien. Für nähere Informationen darf ich die Stellungnahme der Österreichischen Ärztekammer samt Beilagen meiner Beantwortung anschließen.

Fragen 11, 12 und 13:

Die Daten einer US-amerikanischen Studie zu Salmeterol („SMART-study“) und die daraus resultierenden Veröffentlichungen der FDA (publiziert am 18. November 2005) werden seit November 2005 von den nationalen Experten in den zuständigen Fachgremien der EU eingehend diskutiert. Diese Diskussion ist derzeit noch nicht abgeschlossen.

Mit freundlichen Grüßen


Maria Rauch-Kallat
Bundesministerin

ÖSTERREICHISCHE ÄRZTEKAMMER

Körperschaft öffentlichen Rechts
Mitglied der World Medical Association

Bundesministerium für
Gesundheit und Frauen
Radetzkystraße 2
1030 Wien
FAX-Nr: 7187183

WIEN, I.,
Weihburggasse 10 - 12
Postfach 213
1011 WIEN

Unser Zeichen: Dr.Pj/Ma

Ihr Schreiben vom: 10.1.06 Ihr Zeichen:

Wien, am 19. 1. 2006

**Betrifft: Parlamentarische Anfrage PA 3713/J betreffend Warnhinweise für
Asthmamedikamente“**

Sehr geehrte Damen und Herren !


Unter Bezugnahme auf Ihr Fax vom 10. Jänner 2006 erlaubt sich die Österreichische Ärztekammer in der Anlage die Stellungnahme von Herrn Prim. Dr. Kurt Aigner zu übersenden.

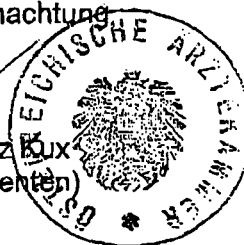
Zusammengefasst ist festzuhalten, dass das Medikament „Advair“ in Österreich nicht zugelassen und daher auch nicht im Handel ist.

Die Hinweise auf das Risiko bei der Anwendung von „Serevent“ stammen aus einer nicht europäischen Studie und muss dieses „Nebenergebnis“ der Studie erst wissenschaftlich hinterfragt werden.

Für Österreich gibt es keine derartigen Wahrnehmungen aus der Sicht von Herrn Prim. Dr. Kurt Aigner, wobei darauf hingewiesen wird, dass von der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie für die Verwendung von Asthmamedikamenten eine besondere Vorgangsweise empfohlen wird, die auch den Ärzten bundesweit zur Kenntnis gebracht wurde. Es wird darauf hingewiesen, dass unter Beachtung dieser Empfehlungen auch in Zukunft bei den beiden genannten Medikamenten „Serevent“ und „Foradil“ keine Zwischenfälle zu erwarten sind. Weitere Maßnahmen sind daher nicht erforderlich.

Mit vorzüglicher Hochachtung


KAD. Dr. Karlheinz Kux
(i.A. für den Präsidenten)



Anlage

Betrifft: Warnhinweise für Asthmamedikamente
ad Punkt 10 PA 3713/J
Welche Haltung nimmt nun zu diesen drei Arzneimitteln
(Serevent, Advair, Foradil) die Österreichische Ärztekammer ein ?

Anmerkung zu den angesprochenen Präparaten:

Grundsätzlich geht es dabei um langwirksame Beta-2-Mimetika.

Serevent und Advair (vertrieben durch GlaxoSmithKline) enthalten als langwirksames Beta-2-Mimetikum Salmeterol. Advair ist in den USA, in Österreich nicht erhältlich, jedoch wird das gleichartige Medikament seitens der Firma GlaxoSmithKline in Österreich unter dem Namen Seretide vertrieben. Seretide ist ein Kombinationspräparat mit einem inhalativem Kortikosteroid, dem Fluticason.

Foradil (vertrieben durch Novartis-Pharma, Paranova und Eurim-Pharm) ist in Österreich erhältlich und enthält als langwirksames Beta-2-Mimetikum Formeterol. Dieses ist sowohl in Österreich im Präparat Foradil enthalten als auch in Atifor (vertrieben durch Torrex-Chiesi), Oxis und Symbicort (vertrieben durch Fa. AstraZeneca). Im Symbicort als Kombinationspräparat mit dem inhalativen Kortikosteroid Budesonid.

Asthma bronchiale ist eine verbreitete, oft lebenslang anhaltende chronische Erkrankung, die durch eine Entzündung und Verengung der Atemwege gekennzeichnet ist. Diese Verengung kann bei leichten Formen von Asthma vorübergehend auftreten, sie bleibt jedoch häufig bestehen. Ihr Ausmaß kann sich über kurze Zeit spontan oder als Folge einer gezielten Behandlung verändern. Asthma kann Kinder ebenso wie Erwachsene betreffen und sich in jedem Alter manifestieren. Die Krankheitsbeschwerden lassen sich durch gezielte Behandlung in fast allen Fällen stabilisieren. Einzelne Patienten haben ein Risiko, sehr schwere Anfälle zu entwickeln, die auch lebensbedrohend sein können. (aus: Lunge und Gesundheit in Europa: Fakten & Zahlen. Herausgegeben durch die Europäische Pneumologische Gesellschaft 2004).

In der Therapie des Asthma bronchiale stellen die inhalativen Kortikosteroide als die stärksten antientzündlichen Medikamente die Grundlage für die Therapie des persistierenden Asthma bronchiale dar. Die grundsätzlichen Therapieempfehlungen finden sich publiziert in:

‚Österreichische Gesellschaft für Lungenerkrankungen und Tuberkulose^{*)}: Konsensus zur Diagnostik und Therapie von Asthma bronchiale beim Erwachsenen‘ - Revidierte Fassung 2004 - Wiener Klinische Wochenschrift 2004; 116/9-10: 339-345. Dieser Konsensus wurde erstellt unter Berücksichtigung der internationalen Empfehlungen, insbesondere den GINA (Global Initiative for Asthma)-Richtlinien, und den nationalen Gegebenheiten. Für das Kindes- und Jugendalter findet sich ebenfalls ein entsprechender Konsensus - Österreichischer Konsensus zur medikamentösen Therapie im Kinder- und Jugendalter, Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Jg. 25, Nr. 5/1999: 246-249; Update der Therapieempfehlungen: Wiener Klinische Wochenschrift 2003; 115/15-16: 604-606. Zusätzlich zu den inhalativen Kortikosteroiden werden je nach zunehmenden Schweregrad zuerst kurz wirksame Beta-2-Mimetika, Atemwegserweiterer, empfohlen. Diese Medikamente wirken im Durchschnitt vier bis sechs Stunden. Sollten diese nicht eine ausreichende Wirkung zeigen, werden dann die langwirksamen Beta-2-Mimetika angeraten. Deren Wirkungsdauer reicht zwischen zehn und sechzehn Stunden. Auf die übrigen Medikamente in der Therapie des Asthma bronchiale wird hier nicht näher eingegangen. Zusätzlich ist zu bedenken, daß die Patienten mit höheren Schweregraden nicht nur schwerer krank sind, sondern auch häufiger weitere Erkrankungen aufweisen und damit auch eine höhere Anzahl von Nebeneffekten zu erwarten ist.

Entsprechend den internationalen und nationalen Therapie-Empfehlungen hat sich das Bild des Asthma bronchiale in den letzten Jahren zum Besseren verändert. Durch die gute Wirksamkeit der vorhandenen Medikamente und der nicht-medikamentösen Maßnahmen, insbesondere die der Asthma-Schulungen, kann diese Erkrankung heute im Wesentlichen ambulant behandelt werden. Stationäre Aufenthalte und die schwerste Form, der Status asthmaticus mit bis intensivpflichtigen Maßnahmen, ist heute eher die Ausnahme. Allerdings ist die generelle Umsetzung dieser Empfehlungen leider nicht gegeben, national wie auch international.

In einer groß angelegten Studie mit 25.000 Patienten in Großbritannien konnte bei einer zusätzlichen Auswertung gesehen werden, daß Patienten mit langwirksamen Beta-2-Mimetika drei Mal häufiger als solche mit einem kurzwirksamen verstarben. Das Ereignis war jedoch sehr selten, 12 unter 16.787 vs. 2 unter 8.383, so daß sich keine statistische Signifikanz ergab. Insgesamt konnte aber nicht ausgeschlossen werden, daß dieses Ergebnis durch verfälschende Einflüsse entstanden war. Daher wurden von der FDA zusätzliche Daten gefordert. Von GlaxoSmithKline wurde eine weitere Studie mit 26.000 Patienten (Salmeterol Multicen-

^{*)} Name geändert auf nunmehr: ‚Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)‘

ter Asthma Research Trial - SMART) durchgeführt, deren Randomisierung erfolgte ohne Berücksichtigung der übrigen Asthma-Therapie, und diese zeigte in einer Zwischenauswertung eine 4,4 mal häufigere Wahrscheinlichkeit eines Todes durch Asthma bronchiale als bei Einnahme eines Placebo - diese Ereignisse fanden sich nicht bei den kaukasischen (weißen) Studienteilnehmern, sondern nur bei den afrikanischen Amerikanern. Insgesamt aber ein vergleichbares Ergebnis zur Vorstudie. Danach wurde diese Studie abgebrochen. Für Formeterol liegen keine vergleichbaren großangelegten Studien vor, jedoch konnte aus kleineren Studien ein Trend für ein höheres Risiko für ein asthma-verursachtes Ereignis abgelesen werden, unabhängig von gleichzeitiger Kortikosteroid-Einnahme oder fehlender. Seitens der Industrie konnte zu diesen Daten allerdings belegt werden, daß in Großbritannien die Abgabe von langwirksamen Beta-2-Mimetika bei Patienten mit einem Asthma-Tod-Ereignis nicht höher war als mit vergleichbaren Asthma-Patienten, die nicht an Asthma verstarben. Allerdings waren die Patienten aus diesen Daten älter als die aus der SMART-Studie und es können auch verfälschende Einflüsse nicht sicher ausgeschlossen werden. Insgesamt finden sich Hinweise, daß die regelmäßige Einnahme von langwirksamen Beta-2-Mimetika mit einem erhöhten Risiko von schweren Exazerbationen eines Asthma bronchiale oder Tod durch Asthma bronchiale in einer kleinen, aber sicher nicht unbedeutenden Gruppe, verbunden ist. Diese Gruppe ist zur Zeit nicht definierbar, d.h. wir haben keine sicheren Erkennungsmerkmale für dieses Risiko, möglicherweise ist dieses Risiko ethnisch bedingt. Durch die gegebenen Studiendaten kann auch nicht schlüssig belegt werden inwieweit die Einnahme von inhalativen Kortikosteroiden diese Ereignisse begrenzen oder verhindern können. Entsprechend aufklärende Studien durch die Hersteller werden gefordert (F.D. Martinez: Safety of Long-Acting Beta-Agonists - An Urgent Need to Clear the Air. *New England Journal of Medicine* 353;25 (2005) 2637-2639).

Aus der gegebenen Datenlage sind nun für die tägliche Praxis folgende Schlüsse zu ziehen. Die Therapie des Asthma bronchiale ist etabliert und ihr Vorteil in vielen Studien belegt und dokumentiert. Bei empfehlungsgerechtem Vorgehen und entsprechender Kontrolle wird der Einsatz von den langwirksamen Beta-2-Mimetika nicht die Regel, sondern nur den höheren Schweregraden vorbehalten sein. Bei ihrem Einsatz und bekanntem Risiko ist dann eine entsprechende engmaschigere Überwachung erforderlich. Insgesamt liegt der Benefit der derzeitigen Therapie des Asthma bronchiale bei konsensusorientierter Anwendung sicher weit über dem Risiko einer nicht adäquaten oder keiner Therapie.

Prim. Dr. Kurt AIGNER, KH Elisabethinen, Pneumologie, 4010 Linz, Fadingerstr. 1
Tel.: 0732 76 76 4205, Fax: 0732 76 76 64205,
E-mail: kurt.aigner@elisabethinen.or.at

PERSPECTIVE

THE RUN ON TAMIFLU — SHOULD PHYSICIANS PRESCRIBE ON DEMAND?

allocated across a population. Accordingly, a major focus of public health ethics is maximizing the health of the population while minimizing infringements on individual liberty.² Ethical dilemmas arising from the tension between the two are typically posed by cases in which a person refuses to comply with a public health imperative (such as mandatory vaccination or quarantine). Less common are cases in which a person demands an intervention that is perceived as conferring individual benefit but that might contribute to net harm to the public health. The personal stockpiling of oseltamivir for a potential avian influenza pandemic represents just such a case.

The current supply of oseltamivir is inadequate to meet the demand that would arise in the event of an avian influenza pandemic. Moreover, personal stockpiling of oseltamivir depletes the supply available for patients who could benefit from the drug during the usual human influenza season: a person who is assertive enough to ask for a prescription does not necessarily need the drug more than unassertive people do. The likely confusion about whether to use stockpiled oseltamivir for prophylaxis or treatment and the probability that much will be used for illnesses other than influenza are relevant from the public

health perspective as well. Finally, the inappropriate or chaotic use of oseltamivir will increase the risk that resistant strains of influenza virus will develop. These considerations strongly suggest that random stockpiling of oseltamivir would confer no benefit to the overall population and would probably confer harm.

Thus, an individual physician has no obligation to prescribe oseltamivir in response to a patient's request — a position that discourages prescribing of the drug but does not prohibit it. In contrast, the public health perspective clearly suggests that the physician has an obligation not to prescribe oseltamivir — a position that is tantamount to a prohibition against prescribing it. The public health perspective need not always trump the individual perspective, but since both point in the same direction in this instance, the prohibition should prevail.

As in 2001, when physicians were besieged with demands for ciprofloxacin after the anthrax attacks, this year's run on oseltamivir should stimulate public health experts to consider more generally the dilemma encountered by physicians who have simultaneous obligations to individual patients and to public health. Physicians who faced demands for oseltamivir in the early fall of 2005 would have welcomed explicit directives

from public health institutions such as the Centers for Disease Control and Prevention and state departments of health. Such directives were helpful in the fall of 2004 when physicians were forced to ration influenza vaccine.³ In the absence of formal guidelines from the government, some professional societies⁴ and private medical groups⁵ have stepped in to issue statements that are consistent with our conclusion: physicians should decline any request for a prescription for the purpose of stockpiling oseltamivir, optimally with an explanation that reflects the reasoning here.

Dr. Brett is a professor of medicine at the University of South Carolina School of Medicine, Columbia; Dr. Zuger is an internist and infectious-disease specialist at St. Luke's-Roosevelt Hospital Center, New York.

1. Brown D. Run on drug for avian flu has physicians worried. *Washington Post*. October 22, 2005:A1.

2. Kass NE. An ethics framework for public health. *Am J Public Health* 2001;91:1776-82.

3. Lee TH. Rationing influenza vaccine. *N Engl J Med* 2004;351:2365-6.

4. Infectious Diseases Society of America. Joint position statement of the Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America on antiviral stockpiling for influenza preparedness. (Accessed November 17, 2005, at <http://www.idsociety.org/Template.cfm?Section=Home&Template=/ContentManagement/ContentDisplay.cfm&ContentID=14635>.)

5. Harvard Vanguard Medical Associates. Avian influenza (bird flu): frequently asked questions. (Accessed November 17, 2005, at <http://www.harvardvanguard.org/flu/avian.asp>.)

Safety of Long-Acting Beta-Agonists — An Urgent Need to Clear the Air

Fernando D. Martinez, M.D.

Eleven years after the first long-acting beta-agonist, salmeterol, was approved for sale in the United States, the Food and Drug Administration (FDA) has issued a stern

public health advisory alerting "health care professionals and patients that these medicines may increase the chance of severe asthma episodes, and death when those

episodes occur" (www.fda.gov/cder/drug/advisory/LABA.htm). The announcement followed a July 2005 meeting of an FDA advisory committee on this topic. What are the

PERSPECTIVE

SAFETY OF LONG-ACTING BETA-AGONISTS — AN URGENT NEED TO CLEAR THE AIR

consequences of this advisory for the treatment of asthma?

Currently, inhaled corticosteroids are the most effective treatment for the symptoms of persistent asthma. However, in patients with severe disease, these drugs often fail to control asthma symptoms fully, necessitating additional treatment with inhaled bronchodilators. Until the early 1990s, the only effective inhaled bronchodilators available were short-acting beta₂-adrenergic agonists such as albuterol. Since these agents have a duration of action of four to six hours, patients whose asthma symptoms were not controlled by inhaled corticosteroids needed to use them several times a day to obtain continuous relief.

To decrease the treatment burden, inhaled beta-agonists with a duration of action of 10 to 16 hours were developed. These long-acting beta-agonists, which include salmeterol and formoterol, were shown to be effective in improving symptom control and lung function for 12 hours or more when added to inhaled corticosteroid therapy.¹

However, after long-acting beta-agonists were introduced outside the United States, concern about increased rates of severe illness and asthma-related death associated with these agents prompted researchers in the United Kingdom to undertake a large randomized, double-blind study comparing salmeterol with albuterol (salbutamol) as daily therapy supplementing the usual treatment for asthma; the study enrolled more than 25,000 patients and lasted 16 weeks.² Patients receiving salmeterol were three times as likely to die from asthma during the trial as those treated with albuterol (12 of 16,787 patients vs. 2 of 8393 patients).

Since these events were so rare, the results were not statistically significant ($P=0.10$). Nevertheless, there was one death attributable to salmeterol for every 650 patient-years of treatment.

But interpretation of these results was not straightforward. The study was not designed to test the hypothesis that salmeterol would increase the risk of death regardless of concomitant treatment with inhaled corticosteroids. Moreover, bias may have been introduced by the withdrawal from the study of a higher proportion of patients in the albuterol group than in the salmeterol group. Given the uncertainty, the FDA asked GlaxoSmithKline, the manufacturer of salmeterol (sold in the United States as Serevent or, in combination with the inhaled steroid fluticasone, as Advair), to obtain additional data. This request led to the Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART), in which patients with asthma were randomly assigned to receive either salmeterol or placebo for 28 weeks in addition to their usual therapy. Inexplicably, SMART, like the United Kingdom study, was not designed to test the hypothesis that salmeterol was safe to use as an adjunct to inhaled corticosteroids: subjects underwent randomization without consideration of their current corticosteroid therapy, and no records of such therapy were kept during the trial.

An interim analysis, performed after approximately 26,000 patients had been enrolled, showed that asthma-related death was 4.4 times as likely in the salmeterol group as in the placebo group (95 percent confidence interval, 1.3 to 15.3; $P=0.02$). Similar numbers of subjects in the two groups withdrew from the study. One death

was attributable to salmeterol for every 700 patient-years of treatment, a result strikingly similar to that in the United Kingdom study. At this point, the manufacturer halted the study.

No studies similar to SMART are available for formoterol, a long-acting beta-agonist that Novartis markets in the United States under the name Foradil. However, tabular data that Novartis provided for the FDA advisory committee (see table)³ showed an increased incidence of serious asthma-related events in patients taking formoterol — a trend found among both patients who were using inhaled corticosteroids concomitantly and those who were not.

In responding to these findings, the manufacturers have argued that a case-control study recently performed in the United Kingdom showed no increased prescription of long-acting beta-agonists among patients who died with a diagnosis of asthma, as compared with control patients who were matched according to age and the date of an index hospitalization for asthma.⁴ However, patients included in that study were considerably older than those enrolled in SMART; the ascertainment of the prescription of long-acting beta-agonists was retrospective, and patients could have started or stopped their use without its being recorded; and the results could have been biased by the fact that 42 percent of the patients had a concomitant diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease, a condition in which severe adverse reactions to these drugs do not seem to occur. The manufacturers have also argued that asthma-related mortality has not increased since long-acting beta-agonists were first introduced: if anything, it has de-

PERSPECTIVE

SAFETY OF LONG-ACTING BETA-AGONISTS — AN URGENT NEED TO CLEAR THE AIR

Group	Formoterol		Placebo	Albuterol
	any dose	20–24 µg/day		
All patients				
No. of patients	3768	1948	1126	1865
No. of adverse events	43	18	22	5
Rate per 100 patients/yr of treatment	1.1	0.9	1.9	0.3
Patients using inhaled corticosteroids				
No. of patients	2488	1389	685	1319
No. of adverse events	26	13	12	4
Rate per 100 patients/yr of treatment	1.0	0.9	1.7	0.3
Patients not using inhaled corticosteroids				
No. of patients	1280	559	441	546
No. of adverse events	17	5	10	1
Rate per 100 patients/yr of treatment	1.3	0.9	2.3	0.2

* Data are from Novartis and include placebo-controlled clinical trials of at least four weeks in duration. Twenty-four micrograms of formoterol per day is the dose currently approved in the United States; albuterol was taken four times daily, according to a regular schedule.

creased.⁵ There is no clear explanation for this apparent discrepancy, but successful efforts to promote inhaled corticosteroids as the primary medicine for controlling asthma may have contributed to a decrease in mortality that masked an increase associated with long-acting beta-agonists.

Taken together, the evidence indicates that regular treatment with long-acting beta-agonists is associated with increased risks of severe exacerbations of asthma and of death from asthma in a small but not inconsequential subgroup of patients. Unfortunately, the limitations of the trials conducted to date preclude definitive conclusions regarding the potential for inhaled corticosteroids to limit or prevent these adverse outcomes.

How do we reconcile in clinical practice the established ben-

eficial effects of long-acting beta-agonists on asthma control with their rare potential for contributing to severe illness or death? In patients with mild-to-moderate asthma, inhaled corticosteroids should be used in sufficient amounts to control chronic symptoms. If symptoms cannot be controlled in this way, some such patients may also benefit from the addition of leukotriene-receptor antagonists or low-dose theophylline therapy. With adequate doses of inhaled corticosteroids and other treatments, long-acting beta-agonists should not usually be needed.

For patients with more severe disease, who still require two or more daily administrations of albuterol in addition to adequate doses of inhaled corticosteroids, thorough patient characterization should precede any additional therapeutic intervention. Data show that symptoms in one third to one

half of these patients may be explained by nonadherence to therapy or the coexistence of other conditions that are not responsive to beta-agonists. Once such conditions have been ruled out, long-acting beta-agonists may be added to inhaled corticosteroid therapy to relieve symptoms. Since we still do not know whether long-acting beta-agonists pose a risk when used appropriately in such patients, close medical monitoring is necessary, and users should be cautioned to continue taking all their asthma medications and to seek medical care should their symptoms remain uncontrolled or worsen despite this dual treatment. Until the manufacturers of these drugs undertake the appropriate studies needed to clear the air, the safety of long-acting beta-agonists will remain uncertain.

Dr. Martinez reports having received consulting and lecture fees from Genentech, Pfizer, and Merck. He served on the FDA Advisory Committee that met in July 2005 regarding long-acting beta-agonists.

Dr. Martinez is a professor of pediatrics and director of the Arizona Respiratory Center, University of Arizona College of Medicine, Tucson.

- Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994;344:219-24.
- Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Seven nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ* 1993;306:1034-7.
- Food and Drug Administration, Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee. Briefing information. June 13, 2005. (Accessed November 30, 2005, at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4148%20Index%20with%20Disclaimer-13.htm>.)
- Anderson HR, Ayres JG, Sturdy PM, et al. Bronchodilator treatment and deaths from asthma: case-control study. *BMJ* 2005;330:117.
- Getahun D, Demissie K, Rhoads GG. Recent trends in asthma hospitalization and mortality in the United States. *J Asthma* 2005;42:373-8.



GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline
PO Box 13398
Five Moore Drive
Research Triangle Park
North Carolina 27709
Tel. 919 483 2100
www.gsk.com

**IMPORTANT REVISIONS TO PRESCRIBING INFORMATION FOR SEREVENT®
(salmeterol xinafoate) AND ADVAIR DISKUS® (fluticasone propionate and
salmeterol inhalation powder)**

Dear Health Care Professional:

GlaxoSmithKline is writing to you as a prescriber of SEREVENT and/or ADVAIR, to communicate important new revisions to the prescribing information for SEREVENT and ADVAIR, which includes the following boxed warning.

BOXED WARNING FOR SEREVENT AND ADVAIR

WARNING: Data from a large placebo-controlled US study that compared the safety of salmeterol (SEREVENT Inhalation Aerosol) or placebo added to usual asthma therapy showed a small but significant increase in asthma-related deaths in patients receiving salmeterol (13 deaths out of 13,174 patients treated for 28 weeks) versus those on placebo (4 out of 13,179). Subgroup analyses suggest the risk may be greater in African-American patients compared to Caucasians.

BACKGROUND

In January, GSK communicated findings from an interim analysis of a large study investigating the use of SEREVENT in patients with asthma. This analysis reported an association between SEREVENT and rare, but potentially serious, asthma-related events. Since that time, GlaxoSmithKline has been reviewing the data with the Food and Drug Administration (FDA) and has subsequently updated the prescribing information for SEREVENT and ADVAIR; salmeterol being the active component of SEREVENT and one of the active components of ADVAIR.

SMART Safety Study

In July 1996, GSK initiated the Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART), a 28-week safety study comparing SEREVENT and placebo in the treatment of asthma. In addition to their prescribed asthma therapy, patients in one arm of the study received 42 mcg of SEREVENT (N=13,174) twice a day through an MDI, and patients in the other arm received placebo (N=13,179). The primary endpoint of SMART was the combined number of respiratory related deaths or respiratory related life-threatening experiences (intubations and mechanical ventilation). Other endpoints included asthma-related life-threatening experiences (including deaths) and asthma-related deaths alone. A planned interim analysis was conducted when approximately half of the intended number of patients were enrolled. Even though SMART did not reach predetermined stopping criteria, the study was stopped due to findings in African-American patients and difficulties with enrollment.

The analysis of SMART showed no significant difference for the primary endpoint for the total population. However, a higher number of asthma-related deaths or life-threatening experiences (36 vs. 23) and a higher number of asthma-related deaths (13 vs. 4) occurred in the patients treated with SEREVENT Inhalation Aerosol. No significant increase was observed in respiratory or asthma-related episodes, including deaths, in Caucasian patients. In African-Americans, the study showed a small, though statistically significantly greater number of primary events (20 vs. 7), asthma-related deaths or life-threatening experiences (19 vs. 4), and asthma-related deaths (8 vs. 1) in patients taking SEREVENT Inhalation Aerosol compared to those taking placebo. However, due to the low rate of primary events in the study, the findings of the planned interim analysis were not conclusive.

In addition to the boxed warning, other sections of the package insert for SEREVENT and ADVAIR (Clinical Trials, Warnings, and Information for Patients) have been updated to include the results from SMART and the following additional information:

- Patients should not stop SEREVENT or ADVAIR therapy for asthma or SEREVENT for COPD without physician/provider guidance since symptoms may recur after discontinuation.
- Given the similar basic mechanisms of action of beta₂-agonists, it is possible that the findings seen in SMART may be consistent with a class effect.
- Data from SMART are not adequate to determine whether concurrent use of inhaled corticosteroids such as fluticasone propionate, a component of ADVAIR DISKUS, provides protection from this risk. Therefore, it is not known whether the findings seen with SEREVENT would apply to ADVAIR.

Important Advice for Managing Your Patients

GSK believes it is important to reiterate and reinforce advice for the management of patients as established in the prescribing information for SEREVENT and ADVAIR.

- Patients who are currently taking SEREVENT or ADVAIR should not discontinue their treatment without first consulting a physician. Abruptly stopping medications may result in acutely deteriorating asthma control, which may be life-threatening.
- SEREVENT is not a replacement for inhaled corticosteroids, which should be continued at the same dose, and not stopped or reduced, when treatment with salmeterol is initiated.
- SEREVENT or ADVAIR should not be initiated in patients with significantly worsening or acutely deteriorating asthma, which may be life-threatening.
- SEREVENT or ADVAIR should not be used to treat acute symptoms.
- Patients on SEREVENT or ADVAIR must also have a short-acting bronchodilator (e.g., albuterol) for use as needed for acute symptoms.
- The increased need for using the short-acting bronchodilator is a sign of deteriorating asthma.
- Patients should be educated to recognize the signs of deteriorating asthma control and the need to seek medical attention promptly in such circumstances.

If you have any questions regarding the use of SEREVENT or ADVAIR in patients with asthma, please contact our customer response center at 1-888-825-5249.

It is important that you forward any adverse event information associated with the use of SEREVENT or ADVAIR to GlaxoSmithKline at 1-888-825-5249. You can also report this information directly to the FDA via the MedWatch system at 1-800-FDA-1088, by fax at 1-800-FDA-0178, by mail (using a postage-paid form) to MedWatch, HF-2, FDA, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857, or by the internet at www.FDA.gov/medwatch.

Enclosed, for your information, is a copy of the package inserts for SEREVENT DISKUS and ADVAIR DISKUS.

Yours sincerely,



Kathleen A. Rickard, M.D.
Vice President
Respiratory, Clinical Development and Medical Affairs

AD2243R0