

## » Präventive Monotherapie mit Montelukast versus DNCG bei Kindern mit leichtem Asthma bronchiale

### Ergebnisse einer explorativen Pilotstudie

**Zusammenfassung:** **Hintergrund:** Bisher wird Montelukast im Kindesalter als „add-on“-Präparat in Ergänzung zu inhalativen Steroiden eingesetzt. Es sollte überprüft werden, ob Montelukast als Monotherapie zur Dauerprophylaxe bei Kindern mit leichtem Asthma bronchiale geeignet und einer regelmäßigen Inhalationstherapie mit DNCG überlegen ist. **Methode:** 20-wöchige offene, randomisierte Cross-over-Studie an 20 Kindern im Alter zwischen 6 und 14 Jahren mit Asthma bronchiale und Bedarf einer prophylaktischen Medikation (über 6 Wochen mehr als zweimal wöchentlich Bedarf an Beta-Sympathomimetika). Nach 2-wöchiger Runin-Periode Therapiebeginn mit einmal 5 mg Montelukast oder 3 Inhalationen à 20 mg DNCG pro Tag. Nach 8 Therapiewochen erfolgte eine 14-tägige Washout-Periode, um dann mit dem jeweils anderen Therapieregime über weitere 8 Wochen fortzusetzen. **Ergebnisse:** Die Therapie mit DNCG führte im Vergleich zur Runin-Periode zu einer signifikanten Besserung der FEV<sub>1</sub> (100,6 vs. 96,5% des altersentsprechenden Soll,  $p < 0,01$ ) und des MEF<sub>25</sub> (70,6 vs. 59,1%,  $p < 0,05$ ) in der Ruhelungenfunktion und nach Kaltluftprovokation (FEV<sub>1</sub> 97,2 vs. 91,2%,  $p < 0,05$ ; MEF<sub>25</sub> 62,9 vs. 54,4%,  $p < 0,01$ ). Nach Einnahme von Montelukast fand sich beim MEF<sub>25</sub> in der Ruhelungenfunktion eine signifikante Besserung von 59,1 auf 67,8% ( $p < 0,05$ ). Beide Medikamente führten zu einer signifikanten Reduktion ( $p < 0,05$ ) sowohl der Asthmabeschwerden am Tage, gemessen an einem subjektiven Beschwerdescore, als auch der abendlichen Peak-flow-Variabilität. Bei keinem der registrierten Endpunkte ließen sich relevante Unterschiede zwischen beiden Prüfsubstanzen ermitteln. Auch der Verbrauch von Bedarfsmedikation blieb unverändert. **Schlussfolgerung:** Vorliegende Pilotstudie zeigt, dass die prophylaktische Therapie mit Montelukast bei einfacherem Applikationsmodus eine vergleichbar gute Kontrolle des Asthma bronchiale ermöglicht wie DNCG. Studien, welche die Wirksamkeit von Montelukast als Monotherapie anhand größerer Fallzahlen belegen, sind jedoch erforderlich, um die Rolle von Leukotrienrezeptorantagonisten in der Therapie des kindlichen Asthma bronchiale ggf. neu zu definieren.

**Preventive Monotherapy with Montelukast Versus DNCG in Children with Mild Asthma – Results of an Explorative Pilot Study:** **Background:** Montelukast is used as an add-on medication with inhaled steroids in the therapy of childhood asthma. The aim was to determine the clinical effect of montelukast as a prophylactic therapy in mild asthma in comparison

C. Liebke, C. Sommerfeld, U. Wahn, B. Niggemann

Abteilung für Pädiatrische Pneumologie und Immunologie, Universitätsklinikum Charité – Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin

with inhaled sodium cromoglycate. **Method:** 20 children aged 6-14 years were treated in a 20-week open-labelled randomized cross-over design, starting after a 2-week run-in period with either montelukast or cromolyn for 16 weeks with a 2-week wash-out period between treatments. **Results:** Children treated with cromoglycate showed a significant increase of FEV<sub>1</sub> (100.6 vs. 96.5%,  $p < 0.01$ ) and MEF<sub>25</sub> (70.6 vs. 59.1%,  $p < 0.05$ ) in base line lung function and after cold air challenge (FEV<sub>1</sub> 97.2 vs. 91.2%,  $p < 0.05$ ; MEF<sub>25</sub> 62.9 vs. 54.4%,  $p < 0.01$ ). Treatment with montelukast effected a significant increase ( $p < 0.05$ ) in MEF<sub>25</sub> from 59.1 to 67.8% in base line lung function alone. Both medications resulted in significant decreases ( $p < 0.05$ ) in daytime asthma symptoms and evening peak flow variability. Comparing the two treatment substances no statistically significant differences could be registered in any endpoints including beta-agonist use. **Conclusions:** Both cromolyn and montelukast showed effective control of mild asthma in children; however, montelukast is more convenient in its application. Further studies are needed to determine the role of leukotriene receptor antagonists in childhood asthma.

### Einleitung

Asthma bronchiale stellt die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter in den westlichen Industrienationen dar. Weltweit steigt die Prävalenz von kindlichem Asthma und die daraus resultierenden Krankenhausaufenthalte. Hauptziel der Asthmatherapie [1] besteht darin, das Auftreten von Symptomen und Exazerbationen zu verhindern und eine angemessene körperliche Aktivität zu ermöglichen, außerdem eine gut verträgliche Medikation anzubieten und nicht zuletzt den Erwartungen der Patienten bzw. deren Eltern gerecht zu werden.

In der prophylaktischen Langzeittherapie des kindlichen Asthma bronchiale findet neben den topischen Steroiden Dinatriumcromoglycat (DNCG) verbreitete Anwendung. In einer Reihe von Studien wurde die Wirksamkeit von DNCG belegt [2,3]. Nachteile sind jedoch regelmäßige, mehrmals tägliche Inhalationen und der damit verbundene Einfluss auf die Compliance. Es ist belegt, dass die Compliance bei oraler Asthamedikation deutlich besser ist, als bei inhalativen Therapien [4]. Auf der anderen Seite muss insbesondere bei inhalativen Steroiden potentiell mit Nebenwirkungen wie Wachstumsretardierung [5] u.a. gerechnet werden. Daher sind neuere Therapien, die effektiv und gut verträglich und

darüber hinaus leicht applizierbar sind, besonders für das Kindesalter von großem Interesse.

Zysteinyl-Leukotriene ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) sind die wichtigsten Leukotriene in der Pathogenese des Asthma bronchiale. Sie vermitteln eine Zunahme von Mukosapermeabilität und Mukusproduktion, eine Reduktion mukoziliärer Clearance, Kontraktion glatter Muskelzellen und Migration von Eosinophilen in die Atemwege [6–8]. Montelukast wirkt als potenter  $LTD_4$ -Rezeptorantagonist und stellt aufgrund seiner Zulassung ab dem 6. Lebensjahr für die pädiatrische Pneumologie derzeit den interessantesten Wirkstoff dieser neuen pharmakologischen Substanzklasse dar.

Inzwischen belegt eine Reihe von Studien die Wirksamkeit der Leukotrienrezeptorantagonisten zur Reduktion bronchialer Hyperreagibilität nach körperlicher Belastung [9] und zur Kontrolle des Asthma bronchiale [10–12]. Darüber hinaus vermindert Montelukast Früh- und Spätreaktionen auf Allergenprovokation [13,14].

Auch für das Kindesalter (6 bis 14 Jahre) konnte eine Verbesserung der morgendlichen  $FEV_1$  [15] sowie eine Reduktion bronchialer Hyperreagibilität demonstriert werden [16].

Gemäß bisheriger Zulassung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel wird Montelukast in der Pädiatrie als „add-on“-Präparat in Ergänzung zu inhalativen Steroiden eingesetzt. Ziel vorliegender, kontrollierter Pilotstudie war es zu überprüfen, ob Montelukast auch bei Kindern mit leichtem Asthma bronchiale als medikamentöse Dauerprophylaxe geeignet ist und einer regelmäßigen Inhalationstherapie mit DNCG überlegen ist.

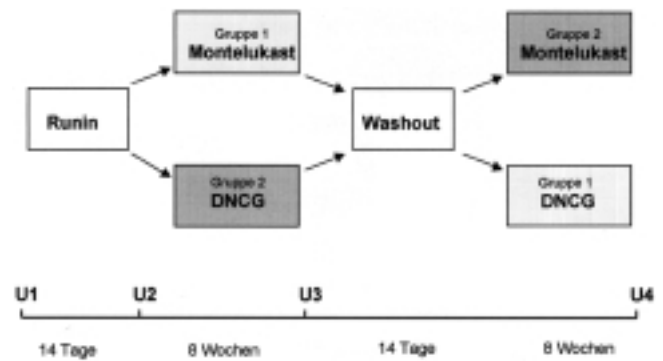
## Methodik

### Patienten

Eingeschlossen wurden 20 ambulant behandelte Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 und 14 Jahren mit leichtem Asthma bronchiale, bei denen die Indikation einer prophylaktischen Medikation bestand (über 6 Wochen mehr als zweimal wöchentlich Bedarf an Beta-Sympathomimetika). Die Teilnehmer mussten in der Lage sein, in der Lungenfunktion reproduzierbare Ergebnisse hervorzurufen, regelmäßige Peak-flow-Messungen vorzunehmen und ein „Asthmatagebuch“ zu führen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit akuter Infektion der Atemwege, anderen akuten oder chronischen Erkrankungen oder Hyposensibilisierungstherapie. Abbruchkriterien waren akute Exazerbation, Hospitalisierung, unzureichender Behandlungserfolg, fehlende Compliance und Auftreten von Nebenwirkungen.

### Studiendesign

Es wurde eine 20-wöchige offene, randomisierte Cross-over-Studie an 20 Kindern und Jugendlichen mit Asthma bronchiale durchgeführt. Nach einer 14-tägigen Runin-Periode erhielten die Kinder je nach Randomisierung entweder Montelukast in Form einer 5 mg Kautablette (Singular<sup>®</sup>, Fa. MSD Sharp & Dohme, Haar) oder 3 Inhalationen mit je 20 mg DNCG über einen Kompressionsvernebler (Fa. Pari, Starnberg) pro Tag. Nach 8 Therapiewochen erfolgte eine 14-tägige Washout-



**Abb. 1** Studiendesign. Untersuchungstermine sind als U gekennzeichnet.

Periode, um dann mit dem jeweils anderen Therapieregime über weitere 8 Wochen fortzusetzen. Abb. 1 zeigt das Studiendesign mit den vier Vorstellungsterminen U1 bis U4. Nach einer ausführlichen Eingangsuntersuchung und Lungenfunktionsprüfung inklusive Bronchospasmyse als U1 erfolgten während der nachfolgenden Termine klinische Kontrolluntersuchungen sowie Kaltluftprovokationen. Während der gesamten Studiendauer war Salbutamol-Dosieraerosol als Bedarfsmedikation erlaubt.

Dem Studienvorhaben wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Charité als ethisch vertretbar zugestimmt. Voraussetzung zur Teilnahme war die schriftliche Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten und der Studienteilnehmer.

### Tagebuch

Zu den Vorstellungsterminen U1 und U3 wurden den Probanden Asthmatagebücher ausgehändigt, die über jeweils 10 Wochen zu führen waren. Notiert werden sollte der morgens und abends zu ermittelnde Peak-flow-Wert (Peak-flow-Messgerät CE, Range 500 l/min, Fa. Hagedorn, Tellig) sowie der Verbrauch an Bedarfsmedikation als Anzahl der pro Tag inhalierten Hübe Sultanol<sup>®</sup> (Fa. Glaxo, Hamburg). Außerdem wurden die Kinder bzw. deren Eltern gebeten, für ihre Asthmaprobleme (Husten, Giemen, Engegefühl im Brustkorb und Luftnot) während der Nacht und während des Tages jeweils 0 bis 3 Punkte zu vergeben. (0 = keine, 1 = leichte, 2 = mittlere, 3 = starke Beschwerden).

### Kaltluftprovokation

Die Kaltluftprovokation wurde wie folgt durchgeführt:

1. Ruhelungenfunktion im Bodyplethysmographen der Fa. Jäger, Würzburg
2. Isokapnische Hyperventilation (Beimischung von 5%  $CO_2$ ) von  $-12^\circ C$  kalter Luft über 4 Minuten (RHES, Fa. Jäger, Würzburg)
3. Nach 4 Minuten 2. Bodyplethysmographie
4. Bronchospasmyse (2 Hübe Sultanol<sup>®</sup>-Dosieraerosol über Inhalierhilfe)
5. Nach 10 Minuten 3. Bodyplethysmographie

## Endpunkte

Primäre Endpunkte der Untersuchung waren das FEV<sub>1</sub> 4 min nach Inhalation von Kaltluft, der Verbrauch an Bedarfsmedikation (Anzahl der Hübe Salbutamol) sowie der morgendliche Peak-flow-Wert. Weitere Endpunkte waren Peak-flow und MEF<sub>25</sub> in der Ruhelungenfunktion und nach Inhalation von Kaltluft, das Ansprechen auf die Inhalation mit Beta-Sympathomimetika und das Symptomenprotokoll.

## Statistik

Für gepaarte Stichproben wurde der Wilcoxon-Test, für Gruppenvergleiche der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die statistische Analyse wurde unter Verwendung von SPSS/PC, Version 8.0.0, SPSS Inc., USA, durchgeführt.

## Ergebnisse

### Patienten

17 von 20 Kindern beendeten die Studie und wurden in die Auswertung eingeschlossen. Ausschluss-, bzw. Abbruchgründe waren Verweigerung der Einverständniserklärung durch den zweiten Elternteil, Exazerbation des Asthma bronchiale und mangelnde Compliance. Das Durchschnittsalter lag bei 8,5 Jahren, die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug 4,7 Jahre. 15 der 17 Kinder (13 Knaben, 4 Mädchen) litten unter einem allergischen Asthma bronchiale (positiver Hautpricktest, bzw. Nachweis von spezifischem IgE gegen mindestens ein Inhalationsallergen). Vor Beginn der klinischen Prüfung waren 2 Kinder mit DNCG, 3 mit Salbutamol, 10 mit einer Kombination aus DNCG und Beta-Sympathomimetikum und 2 mit einem topischen Steroid (2 × 50 µg Fluticason) behandelt. 7 Patienten starteten mit Montelukast (Gruppe 1), 10 mit DNCG (Gruppe 2). Bei den Ausgangsbedingungen ließen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich demographischer Daten und Lungenfunktionswerten zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 ermitteln. Neben der Studienmedikation wurden außer Beta-Sympathomimetika als Bedarfsmedikation keine weiteren Medikamente verwendet. Über unerwünschte Begleitreaktionen bzw. Nebenwirkungen wurde in keinem Fall berichtet.

### Studiendesign

Um nachzuweisen, ob die Ergebnisse gleicher Therapiephasen (nach Cross-over-bedingter Aufteilung) zusammengefasst werden können, wurden die Zielparameter miteinander verglichen. Dabei zeigten sich keine Unterschiede, so dass ein Effekt durch das Cross-over ausgeschlossen und die Ergebnisse im Weiteren zusammen (n = 17) betrachtet wurden.

## Kaltluftprovokation

Um zu prüfen, ob die Methode der Kaltluftprovokation auch bei Kindern mit leichtem Asthma bronchiale genügend sensitiv ist, eine bronchiale Hyperreagibilität nachzuweisen, wurde der Einfluss dieser Provokationsmethode auf die Lungenfunktionswerte zum Zeitpunkt U2 und U4 unabhängig vom Therapieregime untersucht. Der Vergleich der Parameter FEV<sub>1</sub> und MEF<sub>25</sub> zwischen der Ruhelungenfunktion (A) und der zweiten Lungenfunktion nach Kaltluftprovokation (B) und der dritten Lungenfunktion nach Inhalation von Beta-Sympathomimetika (C) ergab bis auf eine Ausnahme (MEF<sub>25</sub> in A und B) durchweg signifikante Unterschiede (p < 0,05).

## Lungenfunktion

Die im Studienkollektiv ermittelten Lungenfunktionsdaten sind als Mittelwerte und Standardabweichung in Tab. 1 dargestellt. Nach 8-wöchiger Therapie mit Montelukast zeigte sich beim MEF<sub>25</sub> in der Ruhelungenfunktion mit 67,8% des altersentsprechenden Soll ein signifikant höherer Wert im Vergleich zu den Ausgangswerten ohne Therapie (59,1%, p < 0,05). Vergleicht man die Lungenfunktionswerte nach 8-wöchiger regelmäßiger Inhalationstherapie mit DNCG mit den Ergebnissen nach 14-tägiger Runin-Phase, fallen signifikante Unterschiede bei den Parametern FEV<sub>1</sub> und MEF<sub>25</sub> sowohl in der Ruhelungenfunktion als auch nach Kaltluftprovokation auf.

Die Ergebnisse des FEV<sub>1</sub> für die drei Zeitpunkte nach Runin, nach Montelukast und nach DNCG unter Einfluss der Kaltluftprovokation sind in Abb. 2a grafisch dargestellt. Für jedes Regime ergaben sich zwischen (A) und (B), zwischen (B) und (C) sowie zwischen (A) und (C) signifikante Unterschiede (jeweils p < 0,05). Besonders deutlich wurden diese Unterschiede bei der Betrachtung von drei ausgewählten Studienpatienten, die in der U2 auf die Kaltluftprovokation mit einer Reduktion der MEF<sub>25</sub> von mehr als 25% (Abfall um 26% bei Pat. 1, um 42,5% bei Pat. 10 bzw. um 50,7% bei Pat. 13) reagiert haben (Abb. 2b). Insgesamt ergaben sich zwischen beiden Prüfsubstanzen Montelukast und DNCG bei keinem der ermittelten Parameter signifikante Unterschiede.

Errechnet man die individuellen Differenzen (Delta) der Parameter FEV<sub>1</sub> und MEF<sub>25</sub> zwischen Ruhelungenfunktion (A) und nach Provokation (B), zwischen Ruhelungenfunktion (A) und nach Bronchospasmyse (C), sowie zwischen den Daten, die nach Kaltluftprovokation (B) und nach Inhalation (C) und vergleicht diese zwischen den einzelnen Regimes (Runin, Montelukast, DNCG) ließen sich signifikante Unterschiede ausschließlich beim Delta zwischen (A) und (C) nachweisen. Gemäß Abb. 3 war das Delta des FEV<sub>1</sub> unter Montelukast mit

**Tab. 1** Mittelwerte der Lungenfunktionsdaten (% des altersentsprechenden Soll) im Vergleich

	Ruhelungenfunktion		nach Kaltluftprovokation		nach Bronchospasmyse	
	FEV <sub>1</sub>	MEF <sub>25</sub>	FEV <sub>1</sub>	MEF <sub>25</sub>	FEV <sub>1</sub>	MEF <sub>25</sub>
Runin-Phase	96,5 (10,9)	59,1 (20,4)	91,2 (15,5)	54,4 (23,6)	104,8 (12,1)	78,8 (20,9)
Montelukast	100,2 (11,8)	67,8 (21,5)*	94,9 (15,2)	56,7 (18,8)	104,5 (13,6)	74,9 (21,7)
DNCG	100,6 (10,3)**	70,6 (25,3)*	97,2 (10,2)*	62,9 (19,2)**	105,5 (11,7)	82,8 (27,5)

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01, jeweils bezogen auf Runin-Phase. Standardabweichungen in Klammern.

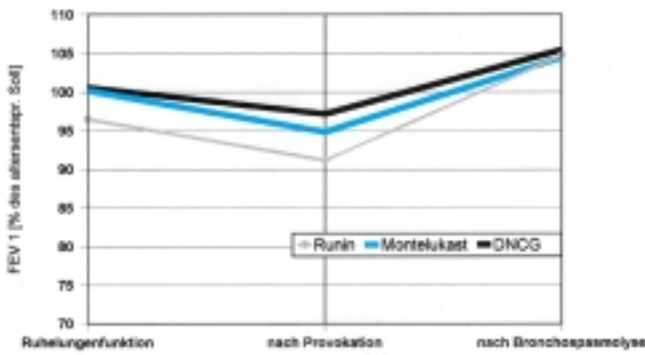


Abb. 2a FEV<sub>1</sub> (Mittelwerte) unter Einfluss der Kaltluftprovokation.

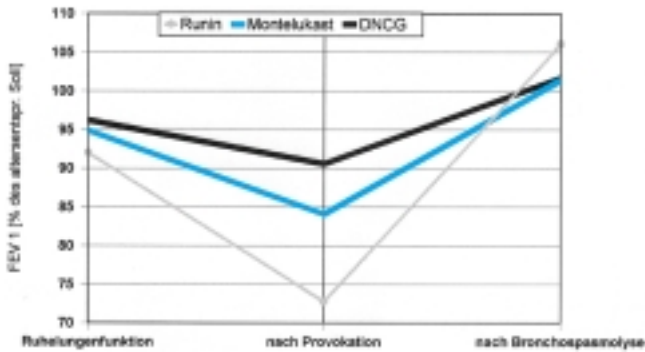


Abb. 2b FEV<sub>1</sub> (Mittelwerte) unter Einfluss der Kaltluftprovokation für 3 ausgewählte Studienpatienten, die in der 1. Kaltluftprovokation mit einer Reduktion des MEF<sub>25</sub> von mehr als 25% reagiert haben.

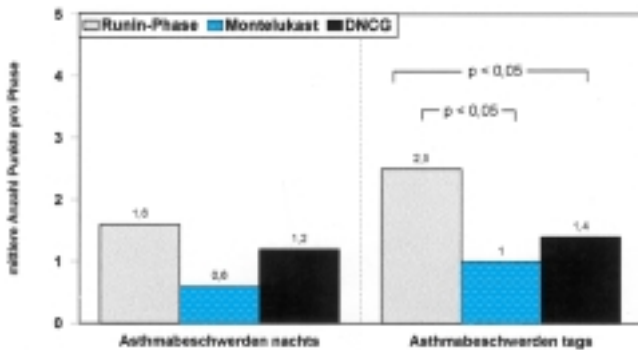


Abb. 3 Mittelwerte der individuellen Differenzen (Delta) von FEV<sub>1</sub> und MEF<sub>25</sub> zwischen Bronchospasmyse (C) und Ruhelungenfunktion (A).

4,4 ± 7,1 kleiner als ohne Medikation (8,2 ± 4,7; p < 0,05). Für den Parameter MEF<sub>25</sub>, war das Delta unter Montelukast mit 7,0 ± 20,3 ebenfalls kleiner als ohne Medikation (19,7 ± 15,2; p < 0,05). Das Delta des FEV<sub>1</sub> unter DNCG war mit 4,8 ± 7,2 nicht signifikant kleiner als in der Runin-Periode. Vergleichbar verhielt es sich mit dem MEF<sub>25</sub> (12,2 ± 22,2 vs. 19,7).

### Asthmabeschwerden

Aufgrund des überwiegend geringen Beschwerdeniveaus, wurden die von den Kindern für jeden Tag angegebenen Punkte über jeweils eine Woche summiert, so dass ein maximaler Score von 21 Punkten pro Woche sowohl für morgendliche als auch für abendliche Asthmabeschwerden erreicht werden konnte.

Gemäß Abb. 4 ergab sich ein nächtlicher Wochenscore von durchschnittlich 1,6 ± 2,6 in der Runin-Periode, von 1,2 ± 1,8

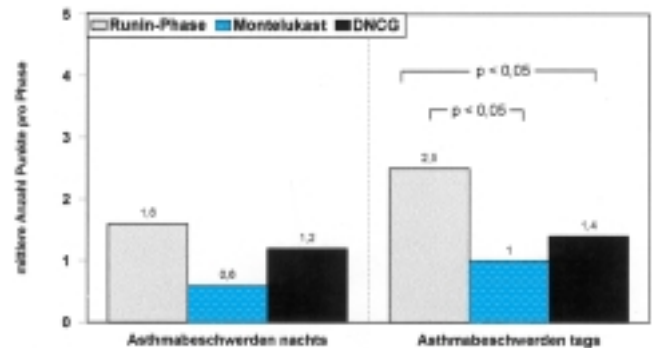


Abb. 4 Asthmabeschwerden während der Nacht und tagsüber als Punktescore. Pro Woche konnten max. 21 Punkte erreicht werden. Angegeben ist jeweils die mittlere Anzahl der pro Phase erreichten Punkte.

unter DNCG und von 0,6 ± 1,0 unter Montelukast (n.s.). Das Beschwerdeniveau tagsüber wurde von den Patienten insgesamt etwas höher eingestuft als das während der Nacht. Signifikante Unterschiede ergaben sich sowohl zwischen Runin- (2,5 ± 2,7 Punkte) und DNCG-Phase (1,4 ± 1,9 Punkte), als auch zwischen Runin- und Montelukast-Phase (1,0 ± 1,6 Punkte; p < 0,05). Keine Unterschiede ließen sich zwischen Montelukast und DNCG ausmachen. Insgesamt war im Verlauf der Studie kein Trend erkennbar.

### Peak-flow

Zur Auswertung der Peak-flow-Werte wurde die Peak-flow-Variabilität für jeweils zwei Wochen einer jeden Phase (Runin-Therapie – Washout-Therapie) errechnet, in dem die Differenz aus dem höchsten und dem niedrigsten Wert zweier Wochen gebildet und schließlich durch den aus den 14 Eintragungen errechneten Mittelwert geteilt wurde. Diese Peak-flow-Variabilität wurde ebenfalls als Mittelwert für morgens und abends getrennt bestimmt (Tab. 2). Bei den 8-wöchigen Therapiephasen wurden jeweils die letzten 14 Tage

Tab. 2 Mittelwerte der Peak-flow-Variabilität über je 2 Wochen

	Runin	Montelukast	Washout	DNCG
morgens	29,6 (15,6)	23,7 (17,8)	21,5 (13,3)	23,8 (11,9)
abends	32,3 (19,4)	21,2 (19,0)*	24,7 (14,5)*	24,9 (13,1)*

\* Wert signifikant (p < 0,05) niedriger als in Runin-Periode (abends). Standardabweichungen in Klammern.

zugrunde gelegt. Zwischen beiden Therapiephasen ergaben sich wiederum keine signifikanten Unterschiede; nur die Abendwerte – sowohl der Behandlungsphasen, als auch der Washout-Periode – lagen signifikant niedriger ( $p < 0,05$ ) als in der Runin-Phase.

### Bedarfsmedikation

Der Verbrauch an Bedarfsmedikation wurde täglich als Anzahl der benötigten Hübe Sultanol® im Tagebuch dokumentiert. Durchschnittlich wurden in den vier Studienphasen 0,5–3,2 Hübe pro Woche benötigt. Dabei ergaben sich weder signifikante Unterschiede zwischen beiden Therapien noch im Vergleich zu den Perioden ohne Therapie.

### Diskussion

Die Wirksamkeit von DNCG als prophylaktische Therapie bei leichtem Asthma bronchiale im Kindesalter ist hinlänglich evaluiert. Die vorliegende Pilotstudie wurde durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Einnahme von Montelukast ebenfalls als Dauerprophylaxe eines kindlichen Asthma bronchiale geeignet ist. Nach Literaturrecherche existiert bislang keine Publikation, die DNCG mit Leukotrienrezeptorantagonisten hinsichtlich ihrer Wirksamkeit beim Einsatz als Monotherapie vergleicht. Lediglich ein Abstract [17] belegt die naheliegende Vermutung, dass die orale, einmal tägliche Einnahme einer Kautablette Singulair® einer viermal täglichen Inhalationstherapie mit DNCG-Dosieraerosol vorgezogen wird.

Vorliegende Untersuchung dokumentiert eine vergleichbar gute Kontrolle von Asthmasymptomen und Lungenfunktionswerten durch DNCG und Montelukast. Weder bei den objektiven Parametern ( $FEV_1$  und  $MEF_{25}$  in Ruhe, nach Kaltluftprovokation und nach Bronchospasmyolyse) und dem Peak-flow-Protokoll noch bei den subjektiven Parametern (Beschwerdescore, Verwendung von Bedarfsmedikation) ließen sich relevante Unterschiede zwischen beiden Medikamenten ermitteln. Trotz fehlender Unterschiede im direkten Vergleich beider Präparate führte Montelukast im Vergleich zur Runin-Periode ohne Medikation lediglich bei einem Parameter zu einem signifikanten Unterschied ( $MEF_{25}$  in der Ruhelungenfunktion), während DNCG sowohl in der Ruhelungenfunktion als auch nach Kaltluftprovokation bei beiden Zielparametern ( $FEV_1$  und  $MEF_{25}$ ) zu besseren Ergebnissen führte. Hierbei ist jedoch die vergleichsweise niedrige Fallzahl zu berücksichtigen.

Zur Wirksamkeit von DNCG finden sich in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse. So erwies sich die regelmäßige Inhalationstherapie von dreimal 10 mg DNCG-Dosieraerosol über Spacer bei ein- bis vierjährigen Kindern in Bezug auf die Anzahl symptomfreier Tage nach 5-monatiger Therapiedauer als nicht effektiver als Plazebo [18]. Der Einfluss von DNCG auf die bronchiale Hyperreagibilität ist in etlichen Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen dokumentiert worden. Während die Inhalation von viermal 20 mg DNCG über 16 Wochen bei 44 Asthmatikern nicht zu einer Verbesserung von Peak-flow-Werten,  $PC_{20}$   $FEV_1$  für Histamin und Bedarf an Rescuemedikation führte [19], war diese Therapie in einer weiteren Arbeit [20] in der Lage, die bronchiale Hyperreagibilität, gemessen an der  $PD_{35}SGAW$  nach Histaminprovokation signifikant zu senken. Außerdem konnte im Vergleich zu

Plazebo ein signifikanter Schutz vor pollen-assoziiierter bronchialer Hyperreagibilität bei 22 Patienten demonstriert werden [21]. Darüber hinaus erwies sich DNCG (10 mg/d) nach 12 Wochen Therapie als ebenso wirksam wie Nedocromil-Natrium (4 mg/d) und Beclometason-Dipropionat (500 µg/d), gemessen an der  $PD_{20}$   $FEV_1$  nach Metacholin-Provokation [22]. Andere Studien kommen beim Vergleich zwischen inhalativen Steroiden und DNCG jedoch zu weniger eindrucksvollen Ergebnissen. Bei kindlichem Asthma bronchiale führte Beclometason-Dipropionat zu einer Verbesserung der unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität nach Carbachol um den Faktor 5,9, DNCG lediglich um den Faktor 1,9 [23]. Einem Review [24] zu Folge führt die regelmäßige Inhalationstherapie mit DNCG insgesamt jedoch zu einer Verringerung bronchialer Hyperreagibilität bei atopischen und nicht-atopischen Asthmatikern aller Altersgruppen. Unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahl kommt auch die vorliegende Untersuchung zu diesem Ergebnis.

Bereits die ersten Erwachsenenstudien belegten, dass Leukotrienrezeptorantagonisten in der Lage sind, vor belastungsabhängiger Bronchokonstriktion zu schützen [25]. Später wurde von Leff [9] gezeigt, dass es nach 12-wöchiger Einnahme von Montelukast bei 97 Erwachsenen zu einem deutlich geringeren belastungsinduzierten  $FEV_1$ -Abfall kam. Für das Kindesalter existieren bislang Daten in nur begrenztem Umfang. Bei 6- bis 14-jährigen Kindern konnte nach 2-tägiger Einnahme von Singulair® ein Schutz vor belastungsinduzierter Bronchokonstriktion gezeigt werden [16]. Auch bei jüngeren Kindern (3–5 Jahre) führte die 2-tägige Einnahme von je 5 mg Montelukast zu einer deutlich geringeren kaltluftinduzierten Bronchokonstriktion gemessen an spezifischen Atemwegs-widerstand im Vergleich zu Plazebo (17 versus 46%), unabhängig davon, ob begleitend inhalative Steroide eingenommen wurden oder nicht [26]. Zu einer Verbesserung des morgendlichen  $FEV_1$  um 8,2% gegenüber den Ausgangswerten (Plazebo 3,6%) kam es nach 8-wöchiger Einnahme von Montelukast bei 336 Kindern gleicher Altersgruppe [15]. Auch die Einnahme eines weiteren Leukotrienrezeptorantagonisten (Zafirlukast) führte bei 6- bis 14-jährigen Asthmatikern zu einer geringeren Reagibilität der Atemwege nach Laufbandbelastung [27].

Diese Pilotstudie gibt Anhalt dafür, dass die 8-wöchige Einnahme von Montelukast zu einer signifikanten Verbesserung der  $MEF_{25}$  in der Ruhelungenfunktion im Vergleich zu den Ausgangsdaten führen kann. Die Variabilität der Peak-flow-Werte fiel im Vergleich zur Runin-Phase geringer aus und erreichte bei den Abendmessungen statistische Signifikanz. Ein weiterer Endpunkt dieser Untersuchung waren die Asth-mabeschwerden, die unter Therapie mit 0,6 bis 1,4 von 21 maximal pro Woche erreichbaren Punkten subjektiv als sehr gering eingestuft wurden. Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien war dies zwar kaum anders zu erwarten, dennoch lag das Beschwerdeniveau (tags) signifikant unter dem ohne Therapie, unabhängig davon, welche der beiden Prüfsubstanzen eingenommen wurde. In anderen Studien [11,15], in welchen ebenfalls ein Symptomen-Score als Endpunkt gewählt wurde, ließen sich hingegen keine Unterschiede zwischen Montelukast und Plazebo nachweisen.

Die dem kindlichen Asthma bronchiale zugrunde liegende bronchiale Hyperreagibilität kann mit Hilfe der Kaltluftpro-

vokation nachgewiesen werden [28,29]. Es gibt Hinweise, dass diese Art bronchialer Provokation die Pathophysiologie des Asthma bronchiale besser widerspiegelt, als die durch Histamin oder Metacholin medikamentös ausgelöste Bronchokonstriktion [30]. Nielsen und Bisgaard haben kürzlich über eine Spezifität der Kaltluftprovokation von 93% bei 2- bis 5-jährigen Asthmatikern berichtet [31]. Bei unserem Studienkollektiv führte die Kaltluftprovokation zwar rechnerisch überwiegend zu signifikanten Unterschieden, dennoch bleibt offen, inwieweit bei einem mittleren FEV<sub>1</sub>-Abfall um 5,3% und des MEF<sub>25</sub> um 4,7% überhaupt von einer relevanten bronchialen Hyperreagibilität ausgegangen werden kann. Vergleicht man die FEV<sub>1</sub>-Werte aller Probanden mit einer Subgruppe von drei ausgewählten Studienpatienten, die am ausgeprägtesten auf die Kaltluftprovokation reagiert haben, zeigt sich, dass das Gesamtkollektiv einen offensichtlich zu geringen Schweregrad aufwies. Um die Wirksamkeit von Leukotrienrezeptorantagonisten als Monotherapie bei mildem Asthma bronchiale genauer zu evaluieren, erscheint es demnach sinnvoller, sich bei der Auswahl der Einschlusskriterien nicht nur auf anamnestic Angaben zu Beschwerdeniveau sowie Art und Umfang prophylaktischer Medikation zu beziehen, vielmehr müsste ergänzend ein Schweregrad anhand der Kaltluftprovokation zugrunde gelegt werden.

Ohne Gegenstand vorliegender Untersuchung zu sein, liefert eine Reihe von Studien Evidenz zu Arzneimittelsicherheit und Wirksamkeit von Leukotrienrezeptorantagonisten. Im Gegensatz zu DNCG ist deren Rolle in der Behandlung des kindlichen Asthma bronchiale bis jetzt nicht abschließend definiert. Vorliegende Pilotstudie zeigt, dass Montelukast auch bei leichtem Asthma bronchiale als Dauerprophylaxe geeignet sein kann. Studien mit größeren Fallzahlen sind jedoch erforderlich, die bisherige Empfehlung als „add-on“-Präparat zu ergänzen, um Montelukast als Monotherapie bei leichtem Asthma bronchiale einzusetzen.

## Literatur

- 1 National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma. In: NIH Publication No. 97 – 4051. Bethesda, MD: National Institute of Health, 1995: 1 – 48
- 2 Shapiro GG, Sharpe M, DeRouen TA, Pierson WE, Furukawa CT, Virant FS, Bierman CW. Cromolyn versus triamcinolone acetate for youngsters with moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 742 – 748
- 3 Blumenthal MN, Selcow J, Spector S, Zeiger RS, Mellon M. A multicenter evaluation of the clinical benefits of cromolyn sodium aerosol by metered-dose inhaler in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 681 – 687
- 4 Kelloway JS, Wyatt RA, Adlis SA. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Int Med* 1994; 154 (12): 1349 – 1352
- 5 FDA. Joint Meeting of the Pulmonary and Allergy Drug Advisory and the Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committees. [Transcript] Jul 28 – 29; Day#2:16, 1998
- 6 Busse WW. The role of leukotrienes in asthma and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 868 – 879
- 7 Diamant Z, Hiltermann JT, Van Rensen EL. The effect of inhaled leukotriene D4 and metacholine on sputum cell differentials in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1247 – 1253
- 8 Wenzel SE. Arachidonic acid metabolites: mediators of inflammation in asthma. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 3S – 12S
- 9 Leff JA, Busse WW, Pearlman D. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; 339: 147 – 152
- 10 Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvement in chronic asthma. *Eur Respir J* 1998; 11: 1232 – 1239
- 11 Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist in the treatment of chronic asthma. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1213 – 1219
- 12 Spector SL, Smith LJ, Glass M and the accolade Asthma Trialist Group. Effect of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204, 219, a leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 618 – 623
- 13 Diamant Z, Timmers MC, v/d Veen H, De Smet M, Leff JA, Friedmann BS. Effect of oral Montelukast (MK-0476), a potent leukotriene receptor antagonist, on allergen-induced airway responses in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A346
- 14 Reiss TF, Hill JB, Harman E, Zhang J, Tanaka WK, Bronsky E. Increased urinary excretion of LTE4 after exercise and attenuation of exercise-induced bronchospasm by montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. *Thorax* 1997; 52: 1030 – 1035
- 15 Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, Becker A for the Pediatric Montelukast Study Group. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children. *JAMA* 1998; 279: 1181 – 1186
- 16 Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro G, Nguyen H, Reiss TF, Seidenberg BC, Knorr B. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr* 1998; 133: 424 – 228
- 17 Edelman JM, Milewski KA, Turpin JA, Santanello NC, Bird SR, Radler CA, Horsham PA. Effectiveness and safety of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, compared to inhaled cromolyn in moderate asthmatic children ages 6 to 11. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: S134
- 18 Tasche MJA, v/d Wouden JC, Uijen JHJM, Ponsioen BP, Bernsen RMD, v Suijlekom-Smit LWA. Randomised placebo-controlled trial of inhaled sodium cromoglycate in 1 – 4-year-old children with moderate asthma. *Lancet* 1997; 350: 1060 – 1064
- 19 Jenkins CJ, Breslin AB. Long term study of the effect of sodium cromoglycate on non-specific bronchial hyperresponsiveness. *Thorax* 1987; 42 (9): 664 – 669
- 20 Chhabra SK, Gaur SN. Effect of long-term treatment with sodium cromoglycate on nonspecific bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 1989; 95 (6): 1235 – 1238
- 21 Lowhagen O, Rak S. Modification of bronchial hyperreactivity after treatment with sodium cromoglycate during pollen season. *J Allergy Clin Immunol*, 1985
- 22 Orefice U, Struzzo P, Dorigo R, Peratoner A. Long-term treatment with sodium cromoglycate, nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate reduces bronchial hyperresponsiveness in asthmatic subjects. *Respiration* 1992; 59 (2): 97 – 101
- 23 Kraemer R, Sennhauser F, Reinhardt M. Effects of regular inhalation of beclomethasone dipropionate and sodium cromoglycate on bronchial hyperreactivity in asthmatic children. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76 (1): 119 – 123
- 24 Hoag JE, McFadden ER. Long-term effect of cromolyn sodium on nonspecific bronchial hyperresponsiveness: a review. *Ann Allergy* 1991; 66 (1): 53 – 63



- <sup>25</sup> Manning PJ, Watson RM, Margolskee DJ. Inhibition of exercise-induced bronchoconstriction by MK-571, a potent leukotriene D4-receptor antagonist. *N Engl J Med* 1990; 232: 1736–1739
- <sup>26</sup> Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 187–190
- <sup>27</sup> Pearlman DS, Ostrom NK, Bronsky EA, Bonuccelli CM, Hanby LA. The leukotriene D4-receptor antagonist zafirlukast attenuates exercise induced bronchoconstriction in children. *J Pediatr* 1999; 134: 273–279
- <sup>28</sup> Wjst M, Dold S, Reitmeir P, Wulff A, Nicolai T, v. Mutius E. Evaluation of cold air challenge data in a population sample using a model of bronchial hyperreactivity and disposition to bronchial obstruction. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 339–344
- <sup>29</sup> Reisman J, de Benedictis F, McLaughlin J, Levison H. Cold air challenge in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3: 251–254
- <sup>30</sup> Zach MS. Cold dry air challenge for measuring bronchial hyperresponsiveness – where do we stand? *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 323–325
- <sup>31</sup> Nielsen KG, Bisgaard H. Lung function response to cold air challenge in asthmatic and healthy children of 2–5 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1805–1809

PD Dr. B. Niggemann

Charité – Campus Virchow-Klinikum  
Abt. für Pädiatrische Pneumologie und Immunologie  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

E-mail: bodo.niggemann@charite.de

#### INFORMATION

Der jährliche Informationsbericht des DZK ist soeben erschienen. Er enthält die Daten zur Tuberkulose-Epidemiologie in Deutschland bis 1999 und kann ab sofort zum Preis von DM 32,- zzgl. 7% MwSt. und Porto bezogen werden.

Prof. Dr. R. Loddenkemper

Generalsekretär  
Lungenklinik Heckeshorn  
Zum Heckeshorn 33  
14109 Berlin