

Leukotrien-Rezeptor-Blockade als Therapie beim Asthma bronchiale?

Leukotriene sind wichtige Mediatoren in der Pathophysiologie des Asthma bronchiale. Sie werden von Mastzellen und Granulozyten freigesetzt und können Bronchokonstriktion, Schleimsekretion und Zunahme der Gefäßpermeabilität induzieren. Sie wirken über Rezeptoren an Zelloberflächen. Ihre Wirkung kann gehemmt, das Asthma möglicherweise gemildert werden durch Leukotrien-Rezeptor-Blocker und Substanzen, die in die Leukotrien-Synthese eingreifen (1, 2). In Deutschland wurde im Frühjahr der Rezeptorantagonist Montelukast (Singulair) zur Behandlung des Asthma bronchiale zugelassen. In den Vereinigten Staaten gibt es seit Jahren darüber hinaus auch einen Synthesehemmer (Zileuton). Die in den letzten Monaten zu Montelukast erschienenen Arbeiten reichen aber noch nicht aus, den Platz zu definieren, den die Substanz in der Therapie einnehmen wird

So erschien in den Archives of Internal Medicine (3) eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie, die von den Forschungslaboratorien der Firma Merck organisiert worden war. 50 Zentren in den USA nahmen daran teil. 681 Patienten wurden eingeschlossen; 408 erhielten 12 Wochen lang Montelukast und 273 Plazebo. In der sich anschließenden dreiwöchigen Nachbeobachtungsperiode wurden 47 Patienten von Montelukast auf Plazebo umgestellt. Einschlusskriterien waren eine Sekundenkapazität von 50 bis 80%, die nach Inhalation von kurzwirkenden Beta-Stimulatoren anstieg, sowie subjektive Beschwerden, die mindestens einmal täglich die Inhalation von Beta-Sympathikomimetika notwendig machten. In diese Untersuchung wurden keine Patienten einbezogen, die während der letzten drei Monate stationär behandelt worden waren, oder die auf orale oder parenterale Steroidtherapie, Cromoglicinsäure, Terfenadin, Theophyllin oder orale bzw. langwirkende inhalative Beta-Sympathikomimetika als Dauertherapie angewiesen waren. Ausgewertet wurden die Wirkungen auf die Sekundenkapazität und auf die morgendliche maximale Strömungsgeschwindigkeit, der von Arzt und Patient beurteilte Schweregrad der Symptomatik und die Häufigkeit des Gebrauchs von kurzwirkenden Beta-Sympathikomimetika. Alle Parameter besserten sich während der Behandlung deutlich. Nebenwirkungen waren nicht häufiger als bei Plazebo. Montelukast war also bei dieser im übrigen praktisch unbehandelten Patientengruppe mit mildem Asthma bronchiale wirksam. Eine vergleichende Untersuchung mit anderen Medikamenten, die üblicherweise zur Behandlung des Asthma bronchiale benutzt werden (4), fand nicht statt.

Auch in zwei weiteren Studien – beide ebenfalls von der Firma Merck unterstützt (!) – fehlt ein Vergleich mit der Standardtherapie. Leff, J.A., et al. (5) untersuchten Montelukast in seiner Wirkung beim milden Asthma und belastungsinduzierter Bronchokonstriktion. 110 Patienten wurden in die

multizentrische Studie eingeschlossen und randomisiert doppelblind entweder mit Plazebo oder Montelukast behandelt. Ausschlußkriterium war auch hier der Gebrauch von Kortikosteroiden, Antihistaminika, Theophyllin und langwirksamen Beta-Sympathikomimetika. Das Präparat wurde einmal täglich (vor dem Schlafengehen) 12 Wochen lang als Tablette verabfolgt. Ausgewertet wurde die Sekundenkapazität unter Belastung in der 4., 8. und 12. Woche. Die Bronchokonstriktion nach Belastung war unter Montelukast jeweils deutlich geringer. Ein Editorial im gleichen Heft (6) vertritt die Meinung, daß es möglicherweise für viele Patienten leichter ist, eine Tablette einzunehmen als ein Spray zu benutzen und daß daher die Compliance besser sein könnte; Untersuchungen, in denen die Präparate direkt verglichen werden, müßten aber abgewartet werden.

Auch bei Kindern sind die Leukotrien-Rezeptoren-Blocker wirksam. Darauf weist eine Studie im JAMA hin, die ebenfalls von Merck unterstützt wurde (7). 47 Kinderpolikliniken in den USA und Kanada nahmen mit insgesamt 336 Kindern daran teil. Einschlusskriterien waren auch hier Sekundenkapazität 50 bis 85%, Reversibilität nach Beta-Agonisten und ein minimaler; klinisch definierter Schweregrad der Erkrankung. 39% der Kinder in der Montelukast-Gruppe und 33% in der Plazebo-Gruppe inhalierten zusätzlich Kortikosteroide. Die Sekundenkapazität stieg unter Plazebo von 1,85 l auf 1,93 l und in der Montelukast-Gruppe von 1,85 l auf 2,01 l. Auch in dieser Arbeit wird betont, daß praktisch keine Nebenwirkungen auftraten.

Daher muß auf eine kurze Mitteilung im JAMA besonders hingewiesen werden (8). Es wurden dort acht Patienten beschrieben, die einen anderen Leukotrien-Rezeptor-Blocker (Zafirlukast) in Kombination mit einem Kortikosteroid erhielten. Als die Kortikosteroidtherapie abgesetzt wurde, entwickelte sich bei diesen Patienten ein Syndrom mit Eosinophilie, pneumonischen Infiltraten und Kardiomyopathie. Das Syndrom besserte sich, als Zafirlukast abgesetzt und die Kortikosteroide wieder angesetzt oder eine Therapie mit Cyclophosphamid begonnen wurde. Unter diesen Bedingungen ist natürlich nicht zu entscheiden, ob das Syndrom eine allergische Reaktion auf Zafirlukast war oder sich unabhängig von dem Medikament nach Weglassen der Steroide entwickelt hat. Zumindest war dieser Leukotrien-Rezeptor-Blocker nicht in der Lage, die Entwicklung des beschriebenen Syndroms zu unterdrücken und die antiallergische Wirksamkeit der Steroide zu ersetzen. Zu dieser Arbeit wurden später drei Leserbriefe abgedruckt, in denen vermutet wurde, daß es sich bei der Eosinophilie und den Lungeninfiltraten um ein Churg-Strauss-Syndrom gehandelt haben könnte, das sich nach Absetzen der Steroide entwickelte, und nicht um eine Nebenwirkung von Zafirlukast. Die Autoren stimmen dieser Möglichkeit zu. Sie sind der Meinung, daß die Leukotrien-Antagonisten insgesamt sichere Medikamente sind, trotzdem aber im Verlauf der weiteren Anwendung darauf geachtet werden soll, ob sich noch in anderen Fällen eine Eosinophilie entwickelt (12).

Seltene Nebenwirkungen werden in der Regel erst längere Zeit nach der allgemeinen Zulassung eines Medikamentes beobachtet. In den USA ist Zafirlukast seit September 1996 im Handel. Es bleibt abzuwarten, ob bei längerer Erfahrung doch noch neue Nebenwirkungen von Montelukast beobachtet werden.

Zafirlukast in höherer Dosis verstärkt offenbar die Wirkung von Theophyllin, weil Zytochrom P450, über das Theophyllin abgebaut wird, von Zafirlukast blockiert wird (13).

Übrigens ist es sonst durchaus üblich, Therapiestrategien beim Asthma bronchiale miteinander zu vergleichen. So gibt es z.B. nicht nur Hinweise darauf, daß 250 bzw. 375 mg Theophyllin/d als Dauertherapie gleichwertig sind mit 400 µg inhaliertem Budesonid, sondern auch darauf, daß Formoterol, ein inhalierbares, langwirkendes Beta-Sympathikomimetikum (9), ebenso wirksam ist wie Budesonid (10, 11).

Die Therapie mit Montelukast (Singulair) kostet 3,90 DM/d. Damit ist dieses Antiasthmatikum deutlich teurer als andere.

Fazit: Der Leukotrien-Rezeptor-Antagonist Montelukast ist offenbar in der Lage, bei Patienten mit leichtem bis mittel-schwerem Asthma bronchiale die Bronchokonstriktion zu vermindern und die Symptome zu bessern. Bisher ist jedoch nicht abzusehen, welchen Stellenwert die Substanz im Vergleich mit anderen Asthmatherapeutika einnehmen wird und ob sie in der Lage ist, den Steroidbedarf zu vermindern. Wie bei allen neuen Medikamenten muß auch hier mit bisher nicht bekannten Nebenwirkungen gerechnet werden.

Literatur

1. Kroegel, C., et al.: Dt. Ärztebl. 1997, **94**, A-1 802.
2. [AMB 1998, 32, 24a.](#)
3. Reiss, T.F., et al.: Arch. Intern. Med. [1998, 158, 1213.](#)
4. AMB 1994, **28**, 89.
5. Leif, J.A., et al.: N. Engl. J. Med. [1998, 339, 147.](#)
6. Hansen, J., und Schottland, H.: N. Eng. J. Med. [1998, 339, 192.](#)
7. Knorr, B., et al.: JAMA [1998, 279, 1181.](#)
8. Wechsler, M.E., et al.: JAMA [1998, 279, 455.](#)
9. AMB 1992, **26**, 97.
10. Evans, D.J., et al.: N. Engl. J. Med. [1997, 337, 1412.](#)
11. Pauwels, R.A., et al.: N. Engl. J. Med. [1997, 337,1405.](#)
12. JAMA [1998, 279, 1949.](#)
13. Katial, R.K., et al.: Arch. Intern. Med. [1998, 158, 1713.](#)