

**Untersuchung zu Wirksamkeit und Verträglichkeit der Dauertherapie eines  
Langzeit- $\beta_2$ -Sympathomimetikums als Pulverinhalator bei Kindern mit Asthma  
bronchiale**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Gabriele Oepen

aus Bonn

2010

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. D. Berdel

2. Gutachter: Prof. Dr. med. U. R. Juergens

Tag der Mündlichen Prüfung: 26.04.2010

Aus der Universitätskinderklinik, Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. M.-J. Lentze

Meinen Eltern und meinem Bruder gewidmet



## INHALTSVERZEICHNIS

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>1 Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>11</b>
<b>2 Einleitung.....</b>	<b>14</b>
<b>3 Asthma bronchiale.....</b>	<b>16</b>
3.1 <i>Definition</i> .....	16
3.2 <i>Epidemiologie</i> .....	17
3.3 <i>Einteilung</i> .....	19
3.3.1 <i>Ätiologie</i> .....	19
3.3.2 <i>Einteilung nach Ätiologie</i> .....	19
3.3.3 <i>Einteilung nach Schweregrad</i> .....	21
3.3.4 <i>Einteilung nach therapeutischer Kontrolle</i> .....	22
3.4 <i>Alter bei Erstpräsentation und Geschlechtsprädisposition</i> .....	22
3.5 <i>Asthmamorbidität und -mortalität</i> .....	23
3.6 <i>Pathophysiologie</i> .....	24
3.7 <i>Diagnostik</i> .....	25
3.7.1 <i>Peak-Flow-Messung</i> .....	25
3.7.1.1 <i>Verfahren</i> .....	25
3.7.1.2 <i>Normwerte</i> .....	26
3.7.1.3 <i>Durchführung</i> : .....	26
3.7.1.4 <i>Einschränkungen der Methode</i> .....	27
3.7.1.5 <i>Fehlerquellen</i> .....	27
3.7.1.6 <i>Anwendung bei Verlaufsbeobachtungen</i> .....	28
3.7.2 <i>Spirometrie</i> .....	29
3.7.2.1 <i>Spirometrische Messgrößen</i> .....	29
3.7.2.2 <i>Durchführung</i> .....	33
3.7.2.3 <i>Reversibilitätstest</i> .....	35

3.8	<i>Therapie des Asthma bronchiale</i> .....	36
3.8.1	Primär- und Sekundärprävention .....	36
3.8.2	Pharmakotherapie zur Primärprävention.....	37
3.8.3	Pharmakotherapie zur Sekundärprävention .....	37
3.8.4	Pharmakotherapie des Asthma bronchiale .....	38
3.8.4.1	Ziele der Pharmakotherapie .....	38
3.8.4.2	Stufenschema .....	39
3.8.5	Inhalative Corticosteroide .....	40
3.8.6	Weitere Langzeittherapeutika („Controller“). .....	40
3.8.6.1	Cromone.....	40
3.8.6.2	Parasympatholytika/ Anticholinergika.....	41
3.8.6.3	Leukotrienrezeptorantagonisten.....	42
3.8.6.4	Antihistaminika und Ketotifen.....	43
3.8.6.5	Theophyllin .....	43
3.8.6.6	Steroidsparende Medikation .....	44
3.8.6.7	Monoklonale-Antikörper.....	45
3.8.7	$\beta_2$ -Sympathomimetika („Reliever“).....	45
3.8.7.1	Geschichte der Entwicklung .....	45
3.8.7.2	Pharmakokinetik .....	46
3.8.7.3	Nebenwirkungen .....	46
3.8.7.4	Kurzwirksame $\beta_2$ -Sympathomimetika (SABA).....	47
3.8.7.5	Langwirksame $\beta_2$ -Sympathomimetika (LABA) .....	48
3.8.7.5.1	Formoterol.....	49
3.8.7.5.2	Empfehlungen für langwirksame $\beta_2$ -Sympathomimetika .....	51
3.8.8	Inhalationstechnologie .....	52
3.8.8.1	Geschichte der Inhalationstechnologie .....	52
3.8.8.2	Aerosoldeposition .....	52
3.8.8.3	Inhalationssysteme .....	54
3.8.8.3.1	Allgemeine Aspekte.....	54
3.8.8.3.2	Treibgasgetriebene Dosieraerosole („pressurized metered dose inhaler“ = pMDI) .....	56
3.8.8.3.3	Inhalationshilfen (Spacer).....	56

3.8.8.3.4	Trockenpulverinhalatoren („dry powder inhaler“ = DPI)	57
3.8.8.3.5	Düsenvernebler	59
3.8.8.3.6	Ultraschallvernebler	60
3.8.8.3.7	Inhalationssysteme für Kinder	60
3.8.8.3.8	Auswahlkriterien	61
<b>4</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>62</b>
<b>5</b>	<b>Patienten und Methode</b>	<b>63</b>
5.1	<i>Patientenkollektiv</i>	63
5.2	<i>Patientenselektion</i>	63
5.2.1	Einschlusskriterien	63
5.2.2	Ausschlusskriterien	64
5.3	<i>Methode</i>	65
5.3.1	Studiendesign	65
5.3.2	Behandlungsplan	66
5.3.2.1	Beschreibung der Studienmedikamente	66
5.3.2.2	Absetzen studienrelevanter Medikation	68
5.3.2.3	Erlaubte Komedikation	69
5.3.2.4	Notfallmedikation	69
5.3.3	Durchführung	70
5.3.4	Prüfparameter für Wirksamkeit	71
5.3.4.1	Peak-Flow-Messung	71
5.3.4.2	Spirometrie	71
5.3.4.2.1	Spirometrisches Messverfahren	71
5.3.4.2.2	Bronchospasmodolysetest/ Reversibilitätsprüfung	72
5.3.4.3	Studientagebücher	74
5.3.4.4	Asthmasymptome	75
5.3.4.5	Überprüfung der Compliance	76
5.3.5	Prüfparameter für Sicherheit	76
5.3.5.1	Körperliche Untersuchung	76
5.3.5.2	Kardiale Messgrößen	76

5.3.5.3	Laboruntersuchungen.....	77
5.3.5.4	Unerwünschte Ereignisse (AEs) .....	79
5.3.5.4.1	Definition .....	79
5.3.5.4.2	Umgang mit AEs.....	80
5.3.5.5	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) .....	81
5.3.5.5.1	Definition .....	81
5.3.5.5.2	Umgang mit SAEs .....	82
5.3.5.6	Andere signifikante unerwünschte Ereignisse („other significant adverse events“ = OAEs) .....	82
5.3.6	Abbruchkriterien .....	82
5.4	<i>Statistische Methoden</i> .....	83
<b>6</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>85</b>
6.1	<i>Anamnestiche Daten</i> .....	85
6.2	<i>Biometrische Daten</i> .....	93
6.3	<i>Wirksamkeitsanalyse</i> .....	94
6.3.1	Peak-Flow-Messung.....	94
6.3.1.1	Morgen-PEF .....	94
6.3.1.2	Zeitliche Entwicklung des Morgen-PEF .....	98
6.3.1.3	Abend-PEF .....	100
6.3.1.4	Diurnale Variation.....	102
6.3.2	Spirometrie.....	102
6.3.2.1	Spirometrische Verlaufparameter.....	102
6.3.2.2	Bronchospasmodolysetest/ Reversibilitätsprüfung.....	105
6.3.2.3	FEV <sub>1</sub> .....	106
6.3.3	Asthmasymptome.....	108
6.3.4	Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund von Asthmasymptomen.....	111
6.3.5	Bedarf an kurzwirksamen $\beta_2$ - Sympathomimetika.....	112
6.3.6	Überprüfung der Compliance.....	117
6.4	<i>Sicherheitsanalyse</i> .....	117

6.4.1	Körperliche Untersuchung .....	117
6.4.2	Kardiale Messgrößen .....	118
6.4.3	Laboruntersuchungen .....	124
6.4.3.1	Normierung .....	124
6.4.3.2	Laborwerte im Verlauf .....	125
6.4.4	Dauer der Exposition zum Studienmedikament .....	129
6.4.5	Unerwünschte Ereignisse .....	131
6.4.6	Schwerwiegende und andere signifikante unerwünschte Ereignisse .....	139
<b>7</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>144</b>
7.1	<i>Wirksamkeitsanalyse</i> .....	<i>144</i>
7.1.1	Peak-Flow-Messung .....	144
7.1.1.1	Morgen-PEF .....	144
7.1.1.2	Abend-PEF .....	146
7.1.1.3	Diurnale Variation .....	146
7.1.2	Spirometrie .....	146
7.1.3	Asthmasymptome .....	147
7.1.4	Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund von Asthmasymptomen .....	147
7.1.5	Bedarf an kurzwirksamen $\beta_2$ -Sympathomimetika .....	148
7.2	<i>Sicherheitsanalyse</i> .....	<i>148</i>
7.2.1	Körperliche Untersuchung .....	148
7.2.2	Kardiale Messgrößen .....	148
7.2.3	Laboruntersuchungen .....	149
7.2.4	Unerwünschte Ereignisse .....	150
7.2.5	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	151
7.2.5.1	Todesfall .....	151
7.2.5.2	Sonstige SAEs .....	152
7.3	<i>Ländervergleich</i> .....	<i>153</i>
7.4	<i>Methodenkritik</i> .....	<i>153</i>
7.4.1	Patientenselektion .....	153

7.4.2	Schweregrad der Grunderkrankung .....	154
7.4.3	Vorangegangene- und Komedikation .....	154
7.4.4	Darreichungsform und Prüfmedikation.....	155
7.4.5	Lungenfunktionstests .....	156
7.4.6	Studientagebücher .....	157
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>159</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>162</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>188</b>

## 1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AE	adverse event, unerwünschtes Ereignis
ANOVA	analysis of variance
ATP	Adenosintriphosphat
b.i.d.	bis in die, zweimal täglich
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
d	die, Tag
DAE	discontinuation due to adverse events, Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses
DPI	dry powder inhaler, Trockenpulverinhalator
DNCG	Dinatriumchromoglykat
DUS	disease under study deteriorated, Verschlechterung der Grunderkrankung
EIA	exercise induced asthma, anstrengungsinduziertes Asthma
ERV	expiratory reserve volume, expiratorisches Reservevolumen
FEV <sub>1</sub>	Forciertes expiratorisches Volumen in der 1.Sekunde Einsekundenkapazität, Tiffenau-Wert
FEV <sub>1</sub> (prä)	FEV <sub>1</sub> vor der Inhalation von Bronchospasmolytikum
FEV <sub>1</sub> (post)	FEV <sub>1</sub> nach der Inhalation von Bronchospasmolytikum
FEV <sub>1</sub> (pred)	predicted, vorhergesagter FEV <sub>1</sub> -Wert

IgE	Immunglobulin E
IGV	Intrathorakales Gasvolumen
IRV	inspiratory reserve volume, inspiratorisches Reservevolumen
LABA	Langwirksames $\beta_2$ -Sympathomimetikum
Non-DUS	non-disease under study deteriorated, AEs, die nicht auf einer Verschlechterung der Grunderkrankung beruhen
n.s.	nicht signifikant
OAE	other adverse event
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
(p)MDI	(pressurized) metered dose inhaler, Dosieraerosol
PEF	peak expiratory flow, Spitzenfluss bei Ausatmung, meist angegeben in Liter pro Minute
PIF	peak inspiratory flow, Spitzenfluss bei Inspiration
prn	pro re nata, bei Bedarf
RV	residual volume, Residualvolumen
SABA	kurzwirksames $\beta_2$ -Sympathomimetikum
SAE	serious adverse event, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SCIT	Allergen-spezifische subkutane Immuntherapie
SLIT	Allergen-spezifische sublinguale Immuntherapie
SOC	system organ class, Organsystem

TELAC	treatment emergent laboratory abnormalities/ changes, aus der Behandlung hervorgehende Laborveränderungen
TV	tidal volume, Atemzugvolumen
TLC	total lung capacity, Totalkapazität
VC	Vitalkapazität

## 2 EINLEITUNG

In der Asthmabehandlung und der Therapie anderer reversibler obstruktiver Lungenerkrankungen mit Bronchokonstriktion bei Erwachsenen und Kindern sind kurzwirksame  $\beta_2$ -Agonisten weit verbreitet. Zur Symptombekämpfung ist die Inhalation die bevorzugte Applikationsform. Im Vergleich zur systemischen Gabe wird ein schnellerer Wirkungseintritt und eine Dosisreduktion erreicht, mit der das Risiko potentieller Nebenwirkungen gemindert wird (Anderson et al., 1975; Shaw et al., 1982).

Inhalative kurzwirksame  $\beta_2$ -Agonisten haben bei den meisten Patienten in der empfohlenen Dosierung eine Wirkdauer von ungefähr 4-6 Stunden. Für einen Teil der Patienten, beispielsweise solche mit nächtlichen Symptomen, können langwirksame inhalative Bronchodilatoren die antiasthmatische Therapie verbessern (Svedmyr und Löfdahl, 1987).

Formoterol gehört zur Gruppe der Bronchodilatoren mit einer längeren Wirkdauer und einer höheren Selektivität für  $\beta_2$ -Rezeptoren (Ida, 1976). Die Applikation mit einem Trockenpulverinhalator ist in vielen Studien an erwachsenen Asthmatikern untersucht worden (Chervinsky et al., 2008; Petzold et al., 2008; Ram, 2003; Tashkin et al., 2008).

Ringdal verglich die Gabe von Formoterol in unterschiedlichen Dosierungen zwischen 6 und 48  $\mu\text{g}$ , wobei jede der Dosierungen einen statistisch signifikanten bronchodilatatorischen Effekt gegenüber Placebo zeigte (Ringdal, 1998). Zwei andere Studien verglichen Formoterol (zweimal täglich 6 bzw. 12  $\mu\text{g}$ ) mit Bricanyl Turbohaler<sup>®</sup> (Terbutalin, viermal täglich 0,5 mg) und Placebo (Ekström et al., 1998). Formoterol in der Dosierung von 6  $\mu\text{g}$  erwies sich als statistisch signifikant wirksamer in der Verbesserung des morgendlich gemessenen Peak-Flow-Wertes und in der Verminderung der Asthmasymptome sowohl tagsüber als auch nachts als Bricanyl<sup>®</sup> und Placebo (Ekström et al., 1998). Formoterol in der höheren Dosierung von 12  $\mu\text{g}$  ergab darüber hinaus eine statistisch signifikante Verbesserung des abendlichen Peak-Flow-Wertes (Ekström et al., 1998). Die letztgenannte Studie erbrachte keinen Hinweis auf die Entwicklung einer Tachyphylaxie im Hinblick auf den bronchodilatatorischen Effekt

von Formoterol gemessen durch den Peak-Flow oder das forcierte expiratorische Volumen in der ersten Sekunde.

In Studien zur Anwendung von Formoterol bei Kindern wurde die Wirkung einer Einzeldosis von 12 und 24 µg verabreicht durch ein Dosieraerosol, einer kumulativen Dosis bis zu 78 µg und die Wirkung bei anstrengungsinduziertem Asthma in Dosierungen von 6, 12 und 24 µg geprüft (Becker et al., 1989; Foucard und Lonnerholm, 1991; Graff-Lonnevig und Browaldh, 1990; Henriksen et al., 1992; von Berg und Berdel, 1989). Die Wirkung auf die Lungenfunktion und der protektive Effekt bei der Methacholinprovokation sind für Formoterol im Dosieraerosol in der Dosis von 12 und 24 µg in Studien über einen Zeitraum von einem, drei und zwölf Monaten dokumentiert (von Berg und Berdel, 1990). Die Ergebnisse dieser Studien zeigen auch, dass Formoterol bei Kindern sicher und effektiv ist, ohne innerhalb des untersuchten Zeitraumes Zeichen einer Tachyphylaxie gegenüber dem Behandlungseffekt aufzuweisen.

Die vorliegende Untersuchung zielte darauf ab erstmalig die Wirksamkeit und Sicherheit einer Langzeitbehandlung mit Formoterol in Pulverform, appliziert durch den Turbohaler<sup>®</sup>, in den Dosierungen von 2 x 4,5 µg/d und 2 x 9 µg/d bei Kindern mit mildem bis mäßigem Asthma bronchiale zu untersuchen.

### **3 ASTHMA BRONCHIALE**

#### **3.1 Definition**

Der Begriff Asthma stammt aus dem Griechischen und bedeutet soviel wie „Keuchen“ oder „nach Luft schnappen“. Damit wurde in der Antike in erster Linie ein Symptom und keine Erkrankung beschrieben. Eine der ersten Beschreibungen des Asthmas findet sich bei Aretäus im Jahre 81 (Kaplan, 1997). Hippokrates, Galen und Celsus fügten dem weitere Beobachtungen hinzu. Cardan erkannte 1545 die Verbindung zwischen Umweltfaktoren und der Entstehung von Asthma und van Helmont diagnostizierte im 17. Jahrhundert Asthmaanfälle aufgrund von Hausstaubexposition sowie nach Genuss von frittiertem Fisch. Im Jahre 1910 erkannte Meltzer den Zusammenhang zwischen Asthma und einer Überempfindlichkeit oder Reaktion im immunologischen Sinne.

Seit diesen frühen Beschreibungen sind viele Definitionen des Asthma bronchiale versucht worden.

Das U.S. amerikanische „College of Chest Physicians und die American Thoracic Society“ einigten sich 1975 auf folgende Definition: Asthma bronchiale ist eine Krankheit mit erhöhter Empfindlichkeit der Atemwege gegen verschiedenartige Reize und einer Behinderung der Atmung, die entweder spontan oder infolge Behandlung im Schweregrad variabel ist (ACCP-ATS, 1975).

Anfang der 90er Jahre bildete sich in den Vereinigten Staaten ein Expertenausschuss im Rahmen eines nationalen Asthma-Erziehungsprogramms, welcher vorschlug, Asthma als Lungenerkrankung mit spontaner oder durch Behandlung reversibler Atemwegsobstruktion, Entzündung der Atemwege und vermehrter Ansprechbarkeit (Hyperreagibilität) auf eine Vielfalt von Stimuli zu definieren.

Der „International Consensus Report“ beschreibt Asthma als „chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege. Die entzündlichen Symptome führen bei den Betroffenen zu einer variablen Behinderung des Luftstromes in den Atemwegen und zu einer Zunahme der Sensibilität der Atemwege für eine Vielzahl von Stimuli. Die bronchiale Obstruktion ist oftmals reversibel, entweder spontan oder durch eine Behandlung“. Es besteht

demnach eine variable und reversible Atemwegsobstruktion infolge Entzündung und Hyperreaktivität der Atemwege (Nolte, 1995).

### **3.2 Epidemiologie**

Asthma ist eine häufige Erkrankung, deren Variabilität des klinischen Erscheinungsbildes Prävalenzangaben erschwert. Die Hyperreagibilität des Atemwegssystems geht beispielsweise häufig fließend in asthmatische Reaktionen über.

Auch methodische Probleme wie eine uneinheitliche Definition des kindlichen Asthmas sowie differierende Erfassungsmethoden können zur hohen Varianz der Häufigkeitsangaben beitragen. In Erhebungen, in denen identische Studieninstrumente verwendet wurden, wurde eine große Variationsbreite in der Verteilung der Erkrankung bestätigt (von Mutius, 1998).

Die Angaben zur Prävalenz in Deutschland liegen bei etwa 5% der Erwachsenen und 8–12% der Kinder, wobei starke regionale Unterschiede vorkommen. Damit ist Asthma bronchiale die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter (Berdel, 2007).

In verschiedenen Ländern haben Reihenuntersuchungen von 1970 bis 2000 ansteigende Prävalenzraten von Asthma bronchiale und Allergien nachgewiesen. Es besteht Unklarheit über die Ursachen der Prävalenzzunahme. Diskutiert werden Einflüsse durch westlich-zivilisatorische Wohnverhältnisse und Ernährungsgewohnheiten, seltenere Infektionsexposition kleiner Kinder, unkritische Verwendung von Antibiotika, zunehmende Allergenexposition und vorzeitiges Abstillen (Duncan, 2008).

Bemerkenswert ist die in Osteuropa und den Entwicklungsländern niedrigere Prävalenz von Asthma und atopischer Disposition. In Ostdeutschland, wo nach der Wiedervereinigung drastische Veränderungen der Lebensbedingungen hin zu einem westlicheren Lebensstil stattgefunden haben, wurde eine Zunahme der Prävalenz von Heuschnupfen und atopischer Sensibilisierung bei Kindern im Alter zwischen neun und

zehn Jahren festgestellt. Die Prävalenz von überempfindlichen Atemwegen und Asthma blieb in dieser AEinteilungaltersgruppe jedoch nahezu unverändert (von Mutius, 1998).

Die Ursachen für die regionale und internationale Variabilität der Häufigkeit allergischer Erkrankungen (vgl. Tabelle 1) sind bislang nicht abschließend geklärt.

In einer neueren Studie ergaben sich in einem Untersuchungszeitraum von 1992-2001 an 9-11 Jahre alten Schulkindern in Baden-Württemberg keine signifikanten Änderungen mehr in Sensibilisierungsrate, Asthma und allergischer Rhinitis (Zöller et al., 2005). Auch international scheint der Anstieg der Asthmaprävalenz zu sistieren und ein Plateau erreicht zu sein (Anderson et al., 2004; Toelle et al., 2004). Das Plateau liegt in Deutschland niedriger als in Ländern wie Großbritannien oder Australien (Zöller et al., 2005). Eine schlüssige Erklärung für diese Entwicklung findet sich bisher nicht (Asher et al., 1998; Pearce et al., 2006).

	<b>Deutschland gesamt</b>	<b>West</b>	<b>Ost</b>
<b>Heuschnupfen</b>	15,4	16,6	10,7
<b>allerg. Kontaktekzem</b>	14,8	15,7	11,4
<b>Urtikaria</b>	7,8	8,4	5,2
<b>Nahrungsmittelallergie</b>	5,6	6,3	3,3
<b>Asthma</b>	5,6	6,1	3,7
<b>Neurodermitis</b>	3,4	3,6	2,6
<b>sonstige Allergien</b>	15,1	16,6	8,9

Tabelle 1: Prävalenz allergischer Erkrankungen in Ost- und Westdeutschland (in Prozent, nach Hermann-Kunz, 1999)

### **3.3 Einteilung**

#### **3.3.1 Ätiologie**

Asthma tritt familiär gehäuft auf, wobei genetische Faktoren eine Rolle spielen. Wie die allergische Rhinitis und das atopische Ekzem gehört Asthma bronchiale zu den Erkrankungen des atopischen Formenkreises. Die Krankheit manifestiert sich meist bei Kindern, deren Eltern oder Geschwister an Asthma oder anderen atopisch-allergischen Erkrankungen leiden. Das Risiko steigt, wenn beide Elternteile erkrankt sind (Litonjua et al., 1998).

Eine Vielzahl genetischer Risikofaktoren sind bekannt, in jüngerer Zeit konnten die ORMDL3- und CHI3L1-Gene als neue Risikogene identifiziert werden. Dies gelang v.a. durch das „human genome project“. Epigenetische Effekte können hierdurch jedoch nicht gefunden werden und weitere Untersuchungen sind nötig, z.B. Analysen, welche unterschiedliche RNA-Spezies differenzieren können (Moffatt, 2008).

#### **3.3.2 Einteilung nach Ätiologie**

Eine strenge Klassifikation des Asthmas nach ätiologischen Kriterien ist nicht immer sinnvoll, da sich die verschiedenen Formen oft überschneiden. Eine mögliche Einteilung orientiert sich an der allergischen oder nichtallergischen Genese (Berdel, 2006).

Man unterscheidet extrinsisches, d.h. IgE-vermitteltes, allergisches Asthma (durch Allergene in Umwelt bzw. Arbeitswelt verursacht) und intrinsisches, nichtallergisches Asthma. Letzteres tritt bei Infektionen, toxischen oder chemisch-irritativen Stoffe, pseudoallergischen Reaktionen (beispielsweise auf Analgetika), bei gastroösophagealem Reflux oder im Zusammenhang mit körperlicher Anstrengung, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, auf (vgl. Tabelle 2). Es existieren auch Mischformen aus beiden Asthmaformen, das gemischtförmige oder „mixed“ Asthma.

Asthma- form	n	Geschlecht			Alter				
		w	m	p- Wert	Mittel- wert	Min	Max	SD	p-Wert
<b>in- trinsisch</b>	66 (15,4%)	32 (17,8%)	34 (13,7%)	0,0555	9,0	5	17	2,6	0,0002
<b>ex- trinsisch</b>	362 (84,6%)	148 (82,2%)	214 (86,3%)		11,2	4	34	3,8	

Tabelle 2: Häufigkeitsdarstellung der Asthmaform mit Geschlechts- und Altersverteilung (nach Seidel, 2006)

### 3.3.3 Einteilung nach Schweregrad

Klinisch lässt sich Asthma nach Schweregraden klassifizieren (vgl. Tabelle 3).

Schweregrad	Symptomatik	Lungenfunktion
I intermittierend	intermittierend Husten, leichte Atemnot, symptomfreies Intervall > 2 Monate	Nur intermittierend obstruktiv; Lungenfunktion oft noch normal: FEV <sub>1</sub> >80%, MEF <sub>25-75</sub> bzw. MEF <sub>50</sub> >65%  PEF-Tagesvariabilität < 20%, im Intervall o.p.B.
II geringgradig persistierend (episodisch symptomatisches Asthma)	Intervall zwischen den Episoden <2 Monate	nur episodisch obstruktiv, Lungenfunktion dann pathologisch: FEV <sub>1</sub> <80% u./o. MEF <sub>25-75</sub> bzw. MEF <sub>50</sub> <65%, PEF-Tagesvariabilität 20-30%, Lungenfunktion im Intervall meist noch o.p.B.: FEV <sub>1</sub> >80% u./o. MEF <sub>25-75</sub> bzw. MEF <sub>50</sub> >65%  PEF-Tagesvariabilität <20%
III mittelgradig persistierend	an mehreren Tagen/Woche u. auch nächtl. Symptome	auch im Intervall obstruktiv  FEV <sub>1</sub> <80% u./o. MEF <sub>25-75</sub> bzw. MEF <sub>50</sub> <65%  PEF-Tagesvariabilität >30%
IV schwergradig persistierend	Anhaltende Symptome, häufig auch nachts	FEV <sub>1</sub> ≤ 60%  PEF-Tagesvariabilität >30%

Tabelle 3: Klassifikation der Asthma-Schweregrade (Kinder und Jugendliche) (nach Berdel, 2008; Buhl et al., 2006)

### 3.3.4 Einteilung nach therapeutischer Kontrolle

Nach den aktuellen Leitlinien der GINA (2007) wird nicht mehr nach klinischen Schweregraden unterschieden, sondern das Asthma bronchiale nach seiner therapeutischen Kontrollierbarkeit unterteilt (siehe Tabelle 4).

Kontrollgrade		Kennzeichen, Symptome	Lungenfunktion
I	<b>Kontrolliert</b>	Keine Tages- und Nachtsymptome * Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität * Keine Exazerbationen	FEV <sub>1</sub> > 80 % des Sollwertes * PEF > 80 % des Sollwertes * PEF-Tagesvariabilität < 20 %
II	<b>Partiell kontrolliert</b>	Symptome > 2 x/ Woche, aber nicht täglich * Eingeschränkte Belastbarkeit bei körperlicher Aktivität * Notfallmedikationsbedarf > 2 x/ Woche * Exazerbationen > 1 x/Jahr	FEV <sub>1</sub> 60 %–80 % des Sollwertes * PEF 60–80 % des Sollwertes * PEF-Tagesvariabilität 20–30 %
III	<b>Unkontrolliert</b>	* Tages- und Nachtsymptome * Eingeschränkte Belastbarkeit bei körperlicher Aktivität * Exazerbationen > 1 x/Woche * Steigender Bedarf an Medikamenten	FEV <sub>1</sub> ≤ 60 % des Sollwertes * PEF ≤ 60 % des Sollwertes * PEF-Tagesvariabilität > 30 %

Tabelle 4: Einteilung des Asthmas bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahre gemäß aktualisierter Leitlinie der Global Initiative for Asthma (GINA) 2007

### 3.4 Alter bei Erstpräsentation und Geschlechtsprädisposition

Eine Manifestation vor dem 3. Lebensjahr bezeichnet man als „Early-onset Asthma“. Die Erstmanifestation des Asthma bronchiale erfolgt bei 60-70% der betroffenen Kinder vor dem 5. Geburtstag. Weitere 20-30% erkranken vor dem 10. Geburtstag. Eine zusätzlich bestehende Atopie ist unabhängig vom Präsentationsalter ein Risikofaktor für das Fortbestehen von Atemwegssymptomen (Aberg und Engstrom, 1990; Blair, 1977; Luyt et al., 1993; Martinez et al., Trefny et al., 2000; 1998; Young et al., 1995).

Je früher ein Kind unter bronchialer Obstruktion leidet, desto besser ist die Prognose. Bei Kindern unter zwei Jahren verschwindet die Obstruktion meist von selbst (Clough et

al., 1999; Dodge et al., 1996; Jenkins et al., 1994; Johnstone, 1968; Sporik et al., 1991; Park et al., 1986).

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Lungenfunktionseinschränkung in der Kindheit und im Erwachsenenalter. Eine durchgehende Einschränkung der Lungenfunktionsparameter und eine erhöhte bronchiale Hyperreagibilität sind mit einer Erkrankungspersistenz („persistent asthma“) bis ins Erwachsenenalter assoziiert (Barbee und Murphy, 1998; Brooke et al., 1995; Giles et al., 1984; Godden et al., 1994; Ulrik et al., 1996), d. h. die Schwere der Asthmaerkrankung eines Kindes ist ein Prädiktor für die Erkrankungspersistenz im Erwachsenenalter (Clarke et al., 1995; Jenkins et al., 1994; Kjellman und Hesselmar, 1994; Martin et al., 1980; Martinez und Helms, 1998; Park et al., 1986; Roorda et al., 1993; Roorda, 1996; Strachan et al., 1996; Wolfe et al., 2000).

Die Erkrankung betrifft Knaben etwa doppelt so häufig wie Mädchen. Dieses Geschlechterverhältnis kehrt sich nach der Pubertät um.

Betroffene Mädchen haben auch als Erwachsene ein größeres Risiko weiter unter Asthmasymptomen zu leiden.

### **3.5 Asthamorbidität und -mortalität**

Bei leichtem Asthma besteht unter adäquater Therapie insgesamt eine gute Prognose (Lange et al., 1996). Ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko besteht bei etwa 5% der Patienten (Lange et al., 1998) und ist im Wesentlichen durch pulmonale Folgeerkrankungen bedingt. Eine Studie über 17 Jahre zeigte ein 1,7-fach erhöhtes Sterberisiko für Frauen und ein 1,5-fach erhöhtes Sterberisiko für Männer verglichen mit Personen ohne Asthma (Lange et al., 1996).

Die Asthma-Mortalität hat in den letzten zehn Jahren um etwa ein Drittel abgenommen. Diese Entwicklung wird im Wesentlichen der Therapie mit inhalativen Corticosteroiden zugeschrieben (Suissa und Ernst, 2001).

Die Mortalität bei 5- bis 44-jährigen Asthmatikern beträgt 0,83 pro 100.000 Einwohner. Laut Totenschein-Statistik sterben in Deutschland 4000-5000 Menschen pro Jahr an Asthmafolgen (Bundesärztekammer et al., 2006).

Häufige Todesursachen des Asthmikers sind Rechtsherzinsuffizienz, Lungenemphysem oder eine Atemwegsinfektion. Maximal 1% der Asthmiker erleidet einen letalen Status asthmaticus. Es kommt hierbei zur Erstickung entweder durch protrahierte, respiratorische Insuffizienz mit Hypoxie und Kohlendioxidintoxikation oder akut durch Bronchiolenverschluss (Clemens, 1992).

### **3.6 Pathophysiologie**

Die Vorstellung von Asthma als reinem "Bronchospasmus" wurde abgelöst von einem Konzept einer chronisch entzündlichen bzw. allergischen Erkrankung der Bronchien. Bei der Entstehung und Manifestation des Asthma bronchiale spielt meist ein durch eosinophile Granulozyten vermittelter Entzündungsprozess und dessen Einflüsse auf die Atemwegsstrukturen eine Schlüsselrolle (Anderson, 2008).

Am entzündlichen Prozess sind eosinophile und basophile Granulozyten, Makrophagen, Lymphozyten, Gefäßendothelien und bronchiale Epithelzellen beteiligt. Die von den aktivierten Entzündungszellen freigesetzten Mediatoren und Wirkstoffe sind für die pathologisch- anatomischen und funktionellen Veränderungen verantwortlich.

Für die Zerstörung der Epithelschicht werden toxische, von Eosinophilen freigesetzte Proteine („major basic proteins“, „eosinophil cationic proteins“, „eosinophil derived neurotoxin“) verantwortlich gemacht. Die vermehrte Gefäßpermeabilität und die Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur werden durch die Wirkung von Lipidmediatoren (Prostaglandin D<sub>2</sub> und F<sub>2α</sub>, Leukotrien B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> und E<sub>4</sub>, „platelet activating factor“), biogenen Aminen (Histamin, Bradykinin) und Neuropeptiden (Substanz P, Neurokinin A, „calcitonin gene related peptide“) hervorgerufen (Anderson, 2008; Broide, 2008).

Die potentesten bronchokonstriktorisches Mediatoren beim Asthma bronchiale sind die von der Arachidonsäure abstammenden Leukotriene, deren biologische Aktivität bereits

1938 beschrieben wurde und die früher als „slow-reacting substance of anaphylaxis“ bezeichnet wurden. Leukotriene wirken sowohl auf die großen als auch die kleinen Atemwege bronchokonstriktorisch. Ihr biologischer Effekt ist im Vergleich zum Histamin nicht nur um das 1000fache stärker sondern mit einer Wirkung von 30 bis 40 Minuten auch von etwa vierfach längerer Dauer.

Neben den Entzündungszellen ist auch das cholinerge autonome Nervensystem durch Verstärkung der Schleimsekretion (Dyskrinie) und durch eine vermehrte bronchokonstriktorische Aktivität an der Pathogenese beteiligt.

Bereits bei leichtem Asthma findet sich eine subepitheliale Fibrosierung. Bei länger bestehendem Asthma entwickeln sich Thoraxdeformierungen bis hin zum Fassthorax. Oft findet sich ein diffuses Lungenemphysem, mitunter ein Spontanpneumothorax oder ein Mediastinalemphysem.

### **3.7 Diagnostik**

Für die Diagnose des Asthma bronchiale gibt es keinen Goldstandard (Pride, 1992). Die Diagnose basiert auf der Anamnese, den klinischen Symptomen und wird durch apparative Untersuchungen unterstützt. Für sich allein betrachtet ist kein Kriterium wegweisend (Frischer et al., 1993).

#### **3.7.1 Peak-Flow-Messung**

##### 3.7.1.1 Verfahren

Die Messung des expiratorischen Spitzenflusses („peak expiratory flow“= PEF) ist die einfachste Art einer Lungenfunktionsmessung. Sie ist stark mitarbeitsabhängig und gibt im wesentlichen Auskunft über die zentralen Atemwege.

Der PEF wird mit Hilfe eines kurzen, maximal forcierten Ausatemungsmanövers gemessen. Er kann aus der Fluss-Volumen-Kurve im Rahmen einer Spirometrie ermittelt oder beispielsweise als „monitoring“ mittels spezieller Peak-Flow-Meter gemessen werden (vgl. Abb. 1). Obstruktive Atemwegserkrankungen führen zu einer Einschränkung des PEF. Wiederholt unauffällige Werte bei gleichzeitigem Vorliegen

asthmatischer Symptome stellen die Richtigkeit der Diagnose Asthma in Frage. Gleichzeitig schließen normale PEF-Werte ein Asthma bronchiale nicht aus. Das Peak-Flow-Protokoll sollte stets nur in Zusammenschau mit anderen klinischen Parametern bewertet werden (Jamison und McKinley, 1993; Sly et al., 1994). Der Patient sollte die korrekte Technik der Peak-Flow-Messung und auch die Protokollierung in der Praxis erlernen. Die Erfahrung hat gezeigt, dass die Dokumentation viele Patienten vor Probleme stellt.



Abbildung 1: Peak-Flow-Meter

### 3.7.1.2 Normwerte

Für die Bestimmung des PEF wurden Normwerte und Ableitungsgleichungen veröffentlicht (Nunn und Gregg, 1989). Diese Werte gelten für die geeichten klassischen Spirometer. Für die nicht eichbaren Peak-Flow-Meter sind die Anforderungen an die Messgenauigkeit reduziert, da es vorrangig um Varianzen im zeitlichen Verlauf und nicht um absolute Messwerte geht. Ein Nomogramm sollte Standardabweichungen und keine fixen Zielwerte enthalten. Die Reproduzierbarkeit der Messwerte sollte jedoch nur wenig schlechter als bei der pneumotachographischen Bestimmung sein. Es wird eine maximale Variabilität desselben Gerätes bei verschiedenen Messungen von  $< 6\%$  gefordert (American Thoracic Society, 1987).

### 3.7.1.3 Durchführung:

- Zeiger des Gerätes auf Null stellen

- bei aufrechter Körperhaltung und horizontal gehaltenem Gerät maximal tief einatmen
- Mundstück in den Mund nehmen, dabei die Zähne auf dem Mundstück aufsetzen und mit den Lippen fest umschließen
- so schnell und kräftig wie möglich ausatmen
- Messung mit Pausen von jeweils 15 Sekunden weitere zwei Mal wiederholen und den höchsten Wert notieren

#### 3.7.1.4 Einschränkungen der Methode

- Gelegenheitsmessungen detektieren die intermittierende, anfallsartige Bronchokonstriktion nicht sicher.
- Durch bauliche Unterschiede zwischen verschiedenen Peak-Flow-Metern können Messungenauigkeiten zustande kommen (Miller et al., 1992). Daraus folgt, dass jeder Patient immer mit demselben Gerät messen sollte.
- Falsche Angaben bei Simulation eines Asthma bronchiale sind möglich.
- Kleinkinder und ältere Menschen können die Peak-Flow-Messung häufig nicht verlässlich durchführen (Kamps et al., 2001).
- Messfehler können aufgrund technischer Fehler bei der Durchführung entstehen.

#### 3.7.1.5 Fehlerquellen

Falsch hohe Werte ergeben sich:

- durch Verschließen des Mundstückes mit der Zunge und explosionsartige Freigabe oder gleichzeitiges Husten
- wenn der Zeiger bei Beginn der Messung nicht auf die Nulllinie geschoben oder durch ruckartiges Vornüberneigen der Zeiger weiterbefördert wurde.

Falsch niedrige Werte ergeben sich:

- wenn die Atmung gepresst wird
- ein Leck am Mundstück oder durch Ausatmung durch die Nase entsteht
- nicht maximal ausgeatmet wird
- wenn der Zeiger während der Messung berührt wird oder klemmt.

#### 3.7.1.6 Anwendung bei Verlaufsbeobachtungen

Da die Werte zwischen bronchospastischen Episoden unauffällig sein können, kann eine mehrmalige tägliche PEF-Messung mit Protokollierung der Werte in einem Diagramm zur Diagnosesicherung beitragen und ist im Krankheitsverlauf für die Therapiesteuerung unverzichtbar (Higgins et al., 1989; Nowak et al., 1982; Quackenboss et al., 1991). Die zweimal tägliche Messung des PEF über zwei Wochen (morgens und abends) ist ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel. Eine Schwankung um mehr als 20% und mindestens 60 l/min im Beobachtungszeitraum ist signifikant (Hetzl und Clark, 1980; Higgins et al., 1989; Quackenboss et al., 1991).

Messungen durch den Patienten können

- 1.) zum Zeitpunkt von Beschwerden zur Überprüfung eines Asthmaverdachts oder zur Ursachenforschung

und/ oder

- 2.) regelmäßig auch in symptomfreien Intervallen zur Dokumentation der Variabilität im Verlaufsprotokoll

durchgeführt werden.

In der Verlaufs- bzw. Therapiebeurteilung dient die Peak-Flow-Messung zur:

- Überprüfung des Therapieeffektes in der medikamentösen Einstellungsphase für Arzt und Patient
- Beurteilung jeder Therapieänderung

- Beurteilung der anhaltenden Stabilität bzw. zum Erkennen einer drohenden Exazerbation

### 3.7.2 Spirometrie

Unter Spirometrie versteht man die Messung von Atemstrom und Volumen. Sie dient häufig der basalen Lungenfunktionsdiagnostik und wird auch als „kleine Lungenfunktion“ bezeichnet. Die klassische Spirometrie erlaubt es bedeutsame Lungenfunktionsstörungen auszuschließen sowie zwischen Obstruktion und Restriktion zu unterscheiden.

Die Spirometrie wird in eine statische und dynamische Spirometrie (DS) unterteilt. Bei der statischen Spirometrie wird das ventilierte Lungenvolumen gemessen. Die DS orientiert über die Beziehung zwischen Volumen und Atemstrom bzw. Volumen und Zeit. Sie umfasst das Fluss-Volumen-Diagramm und die Volumen-Zeit-Kurve einschließlich der Bestimmung des PEF. Der umfassenderen Darstellung einer Atemflussbehinderung dient die Pneumotachographie, welche die zeitgleiche Aufzeichnung von Fluss und Volumen eines ex- oder inspiratorischen Atemmanövers ermöglicht. Die DS dient in erster Linie der Objektivierung obstruktiver Ventilationsstörungen. Vorteile liegen in ihrer raschen Durchführbarkeit, ihrer geringen Störanfälligkeit und ihrer Anschaulichkeit. Nachteile bestehen in der fehlenden Information über das Ausmaß einer eventuell bestehenden Überblähung. Darüber hinaus handelt es sich bei der forcierten Expiration um ein unphysiologisches Atemmanöver. Eine Einschränkung der Methode liegt außerdem in der Mitarbeitabhängigkeit besonders bei Kindern und alten Menschen sowie während Phasen starker Obstruktion.

#### 3.7.2.1 Spirometrische Messgrößen

Die gebräuchlichsten spirometrischen Messgrößen sind die Vitalkapazität (VC) und das forcierte expiratorische Volumen in der ersten Sekunde ( $FEV_1$ ). Synonyma für das  $FEV_1$  sind Atemstoß und Einsekundenkapazität.

Bei der Vitalkapazität handelt es sich um das Volumen, welches nach einer maximalen Ausatmung eingeatmet werden kann.

Beim Vorliegen einer bronchialen Obstruktion findet man eine Reduktion der Einsekundenkapazität. Da das FEV<sub>1</sub> von der Vitalkapazität abhängt, ist es sinnvoll, das FEV<sub>1</sub> auf die inspiratorische oder die langsam geatmete expiratorische VC zu beziehen. Daraus ergibt sich der Tiffeneau-Index (FEV<sub>1</sub>/ VC) als Parameter zur Abschätzung der Atemwegobstruktion. Die Einsekundenkapazität unterliegt den gleichen Schwankungen wie der Peak-Flow-Wert und dient als Verlaufsparemeter.

Das FEV<sub>1</sub> ist der am besten reproduzierbare Parameter zur Erfassung einer bronchialen Obstruktion, allerdings ist seine Sensitivität mäßig (Hunter et al., 2002).

Im Fluss-Volumen-Diagramm lässt sich die Abhängigkeit der Stärke des Luftstroms vom Lungenvolumen darstellen. Diese ist ein empfindlicheres Maß für die Atemwegobstruktion als das FEV<sub>1</sub>.

Zusätzlich können an der Konfiguration des Diagramms charakteristische Funktionsstörungen erkannt werden. Die quantitative Beschreibung erfolgt mit Hilfe der maximalen expiratorischen Stromstärke (PEF) sowie der Stromstärken zu dem Zeitpunkt, an dem 25%, 50% und 75% der Funktionellen Vitalkapazität (FVC) ausgeatmet sind. Das inspiratorische Fluss-Volumen-Diagramm (unmittelbar nach der forcierten Expiration wird forciert und maximal eingeatmet) bietet zusätzliche Information und wird mit der inspiratorischen Spitzenstromstärke (PIF= „peak inspiratory flow“) quantifiziert.

Die Volumen-Zeit-Kurve gibt Aufschluss darüber, wie schnell in der Zeiteinheit Volumen ausgeatmet werden kann. Das FEV<sub>1</sub> gibt vorrangig über die ventilatorischen Funktionen der mittleren und größeren Atemwege mit einem Durchmesser >2 mm Auskunft. Es wird angenommen, dass der maximale mittelexpiratorische Atemstrom, d. h. der gemittelte Fluss zwischen 75% und 25% der Vitalkapazität ein recht sensibler Parameter zur Erfassung einer peripheren Obstruktion ist (Lebecque et al., 1993).

Bei Symptomfreiheit kann die Lungenfunktion allerdings auch vollständig unauffällig sein.

Die unterschiedlichen Lungenvolumina sind in der nachstehenden Darstellung erläutert. Die statischen Volumina (TV, VC, ERV, IRV) sowie die forcierten Volumina (TLC, FEV<sub>1</sub>) sind mit dem Spirometer unmittelbar messbar (vgl. Tabelle 5 und 6).

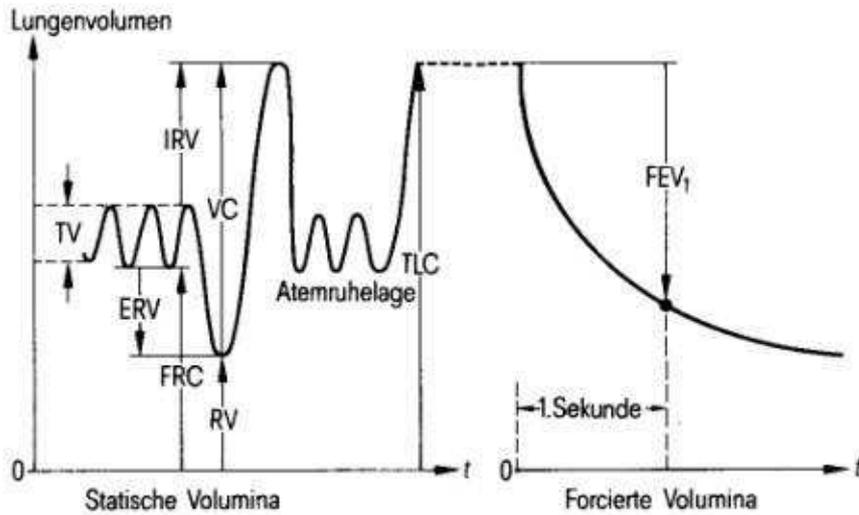


Abbildung 2: Diagramm der statischen und forcierten Lungenvolumina

<b>Bezeichnung</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Erklärung</b>
Atemzugvolumen („tidal volume“)	TV	wird bei normaler Atmung gewechselt
expiratorisches Reservevolumen („expiratory reserve volume“)	ERV	kann am Ende einer normalen Ausatmung noch zusätzlich expiriert werden
inspiratorisches Reservevolumen („inspiratory reserve volume“)	IRV	kann am Ende einer normalen Einatmung noch zusätzlich inspiriert werden
Residualvolumen („residual volume“)	RV	befindet sich nach maximaler Ausatmung noch in der Lunge

Tabelle 5: Bezeichnungen der Lungenvolumina und deren Abkürzungen

Die Kapazitäten ergeben sich aus oben genannten Volumina.

<b>Vitalkapazität</b> („vital capacity“)	kann nach tiefster Ausatmung maximal inspiriert werden
<b>Totalkapazität</b> („total lung capacity“)	Lungeninhalt bei tiefster Inspiration
<b>funktionelle Residualkapazität</b> („functional residual capacity“)	Lungeninhalt bei Atemruhelage

Tabelle 6: Bezeichnungen der Lungenkapazitäten

### 3.7.2.2 Durchführung

#### Vorbereitungen:

- Eichung vor jedem Patienten nach ausreichend langem Vorwärmen des Gerätes
- Dateneingabe von Patienten-ID, Geburtsdatum, Größe, Gewicht
- Aufklärung über den Untersuchungsgang
- Demonstration des Tests

#### Statische Volumina:

- Mundstück in den Mund nehmen lassen
- Aufzeichnung des Volumens auf der Y-Achse gegen die Zeit auf der X-Achse bei ruhiger Atmung zur Bestimmung der Atemfrequenz und des Atemzugvolumens
- Aufforderung an den Patienten, maximal langsam aus- und anschließend zügig, aber nicht forciert einzuatmen, mindestens dreimal mit jeweils einer Pause von 30 bis 60 s; angegeben wird der höchste Messwert aus wenigstens drei Atemmanövern
- Forcierte Ex- und Inspirationsmanöver
- Aufforderung, nach maximalem Einatmen und kurzem Anhalten des Atems so rasch, kräftig und lange wie möglich ausatmen.
- anschließend zur Registrierung des inspiratorischen Schenkels des Fluss-Volumen-Diagramms einatmen lassen, mindestens drei Manöver mit ausreichenden Erholungspausen durchführen lassen;

„On line“- Registrierung der Volumen-Zeit- und/ oder der Fluss-Volumen-Kurven

Auswertung der besten Kurve, die der „Hüllkurve“ entspricht (maximaler Atemstrom über die gesamte Aus- bzw. Einatmungsphase).

Bei vielen Kindern erfordert die forcierte Atmung gründliche Vorbereitung und energische Animation. Bei Kindern unter acht Jahren ist ein nach ATS-Richtlinien

mindestens sechs Sekunden langes, forciertes Expirationsmanöver häufig nicht möglich. Bei kleinen Kindern sind drei Sekunden ausreichend.

Bei offenen Spirometern wird die Strömung gemessen und das Volumen durch elektronische Integration bestimmt. Die Atemströmung erzeugt im Spirozeptor einen Differenzdruck, den der Druckwandler in ein elektrisches Signal umformt, das der Strömung entspricht. Daraus wird das Volumen durch elektronische Integration bestimmt. Der Proband atmet dabei Raumluft (vgl. Abb. 3 und 4).

Bei geschlossener Spirometrie ist der Proband an einen Behälter mit variablem Innenraum angeschlossen, mit dem das Volumen meist (mechanisch) direkt bestimmt wird. Die Strömung muss durch elektronische Differentiation gewonnen werden. Soll bei geschlossenen Spirometern über längere Zeit gemessen werden, muss  $\text{CO}_2$  absorbiert und  $\text{O}_2$  nachgeliefert werden.

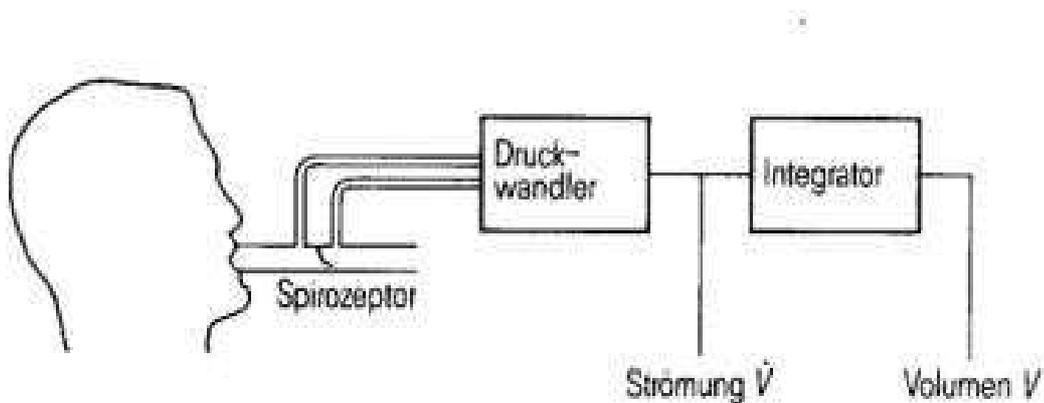


Abbildung 3: Offenes Spirometer

Lamellenspirozeptor (oben)  
Blendenspirozeptor (unten)

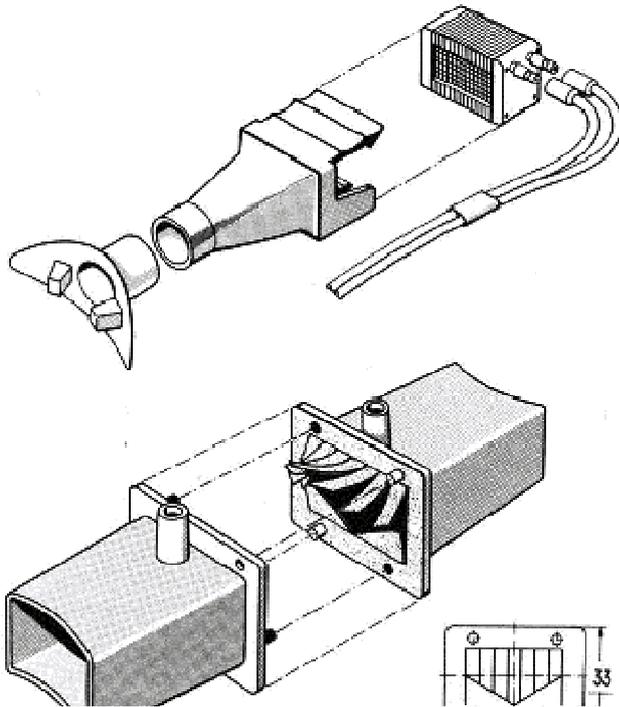


Abbildung 4: Skizze eines Lamellen- (oben) und Blendenspirozeptors (unten)

Der Lamellenspirozeptor arbeitet nach dem Laminaritätsprinzip: In den Kapillaren bzw. Lamellen bildet sich eine quasi-laminare Strömung aus, so dass der Druckabfall zur Strömung proportional ist:  $\Delta p \propto dV/dt$ .

Beim Blendenspirozeptor ergibt sich hingegen eine turbulente Strömung:  $\Delta p \propto (dV/dt)^2$ . Dessen quadratische Kennlinie wird durch Blendensegmente linearisiert, die sich mit zunehmender Strömung nacheinander öffnen.

### 3.7.2.3 Reversibilitätstest

Ein Anstieg des PEF um 20% oder des FEV<sub>1</sub> um 15% etwa zehn Minuten nach Gabe eines Bronchodilatators oder nach Gabe von oralen Steroiden (30 mg Prednisolonäquivalent/ Tag über einen Zeitraum von 14 Tagen, ist bei entsprechender Klinik nahezu beweisend für die Diagnose eines Asthma bronchiale (Criée et al. 2006; Pride, 1992).

### **3.8 Therapie des Asthma bronchiale**

Eine effektive Asthmatherapie setzt bei einer Begrenzung der auslösenden Faktoren einerseits und einer medikamentösen Behandlung des Entzündungsprozesses andererseits an.

Zusätzlich werden bei Bedarf Therapeutika eingesetzt, die die Atemwege erweitern und die Symptome vermindern. Es ist wichtig den individuellen Bedarf an therapeutischen Interventionen (Änderung der Umwelteinflüsse, Pharmakotherapie, Schulung) zu ermitteln, da die Risiko-Nutzen-Abwägung für jeden Patienten unterschiedlich ausfällt (Boulet et al., 1999).

#### **3.8.1 Primär- und Sekundärprävention**

Zur Primärprophylaxe gehören Maßnahmen wie Stillen, die Vermeidung von Passivrauchexposition bzw. bei Erwachsenen Raucherentwöhnung. Die Wirksamkeit verschiedener Diätformen ist ebenfalls häufig Gegenstand der Diskussion. Die Einschränkung oder Abschaffung von fell- und federtragenden Tieren als primärpräventive Maßnahme wird nicht grundsätzlich empfohlen. Ausnahmen sind in Risikopopulationen Katzen und Nagetiere, deren Haltung vermieden werden sollte (Morgan et. al, 2004).

In der Sekundärprävention hat sich Allergenkarenz als sinnvoll erwiesen. Zu den potentiellen Allergenen gehören Hausstaubmilben, Tierallergene und Schimmelpilze. Ähnlich verhält es sich mit dem Einfluss von Mikroorganismen, welche im Rahmen der „Hygiene-Hypothese“ diskutiert werden sowie Tabakrauch und Umweltverschmutzung.

Für die Tertiärprävention liegen noch keine allgemeingültigen Ergebnisse vor (Buhl et al., 2006).

Zusätzliche Maßnahmen der nichtmedikamentösen Behandlung sind Patientenschulung, körperliches Training sowie in Einzelfällen Atem- und Physiotherapie und psychosoziale Betreuung.

### **3.8.2 Pharmakotherapie zur Primärprävention**

Es existieren einige Studien zur Primärprävention des Asthmas durch die Gabe von Medikamenten. H<sub>1</sub>-Antihistaminika mit ausschließlicher Blockade von H<sub>1</sub>-Rezeptoren haben beim Asthma nur einen ungenügenden Effekt. Ketotifen wirkt H<sub>1</sub>-Rezeptor-antagonistisch und zusätzlich mastzellstabilisierend. Cetirizin und Loratadin wirken neben der H<sub>1</sub>-Blockade auch auf eosinophile Granulozyten.

Dieser Effekt auf die Mastzellen und die eosinophilen Granulozyten könnte für die Primärprävention bei bestimmten Risikogruppen verantwortlich sein. Kinder, die Ketotifen einnahmen (2 Studien mit 206 Kindern mit Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis (nicht Asthma) bzw. Kinder, welche aufgrund einer atopischen Diathese als gefährdet einzustufen waren), litten ein und drei Jahre lang seltener unter Asthma als Kinder, die Placebo erhielten (Bustos et al., 1995; Iikura et al., 1992). In der ETAC-Studie (Early Treatment of the Atopic Child) (817 Kinder mit Neurodermitis und einer positiven Familienanamnese für eine Erkrankung des atopischen Formenkreises) halbierte Cetirizin das Auftreten von Asthma in Subgruppen (200 Kinder), die gegenüber Hausstaubmilbe oder Pollen sensibilisiert waren (Warner, 2001). Das optimale Ziel für pharmakologische Primärprävention scheint daher der Hochrisikopatient zu sein.

Primärprävention in der Gesamtbevölkerung dagegen, insbesondere sogar bevor atopische Symptome auftreten, erscheint zurzeit nicht realistisch (de Longueville, 2000).

### **3.8.3 Pharmakotherapie zur Sekundärprävention**

Eine allergen-spezifische subkutane Immuntherapie (SCIT) wird derzeit bei Desensibilisierung gegen Hausstaub, Gräser- und Birkenpollen empfohlen und stellt eine jahrelange klinische Praxis dar. Auch wenn kleinere Studien Vorteile hierfür zeigten, fehlen große randomisierte Studien, so dass eine Anwendung besonders bei seltenen Allergenen umstritten ist. Neuere Techniken wie die allergen-spezifische sublinguale Immuntherapie (SLIT) sind weniger invasiv und zurzeit Gegenstand vieler Studien. Randomisierte Studien konnten präventive Effekte bei Kindern mit Asthma bronchiale zeigen (Abramson et al, 2003; Halken et al., 2008).

### **3.8.4 Pharmakotherapie des Asthma bronchiale**

#### 3.8.4.1 Ziele der Pharmakotherapie

Ziele der Pharmakotherapie des Asthma bronchiale sind die Symptomkontrolle einschließlich der nächtlichen Beschwerden und des Anstrengungsasthmas, die Verhinderung von Exazerbationen und das Erreichen der bestmöglichen Lungenfunktion mit einem Minimum von Nebenwirkungen.

Grundsätzlich sollte die Asthmatherapie sich an folgenden Richtpunkten orientieren (Berdel et al., 2008):

- Normale körperliche Aktivität und normale Belastbarkeit
- Minimale Symptome am Tag und in der Nacht
- Minimaler Bedarf an Notfallmedikation („Reliever“-Medikation)
- Vermeidung von Exazerbationen und Asthmaanfällen
- Wiederherstellung und Erhaltung einer normalen oder bestmöglichen Lungenfunktion (gemessen am FEV<sub>1</sub> und / oder PEF > 80% des Soll- oder Bestwertes)
- Verhinderung einer krankheitsbedingten Beeinträchtigung der körperlichen und geistigen Entwicklung
- Zufriedenheit des Patienten und seiner Angehörigen mit dem Grad der Asthmakontrolle
- Vermeidung von Therapienebenwirkungen
- Vermeidung von Asthmatodesfällen

Der Asthma-Behandlungsplan sollte alle 3-6 Monate überprüft werden. Bei einer über mehrere Monate stabilen Erkrankung ist eine Reduktion der Pharmakotherapie möglich. Diese sollte nur graduell und dem Schweregrad angepasst erfolgen. Üblicherweise wird das zuletzt in den Behandlungsplan aufgenommene Medikament als erstes wieder abgesetzt.

#### 3.8.4.2 Stufenschema

Zur Pharmakotherapie des Asthma bronchiale wird nach den Leitlinien ein Stufenplan eingesetzt, der auf der Klassifikation des Asthmaschweregrades basiert. Hierbei wird zwischen Langzeittherapeutika („Controller“) und Bedarfstherapeutika („Reliever“) unterschieden. Die Zahl der eingesetzten Medikamente sowie deren Dosierung und Applikationshäufigkeit werden dem Schweregrad der Erkrankung angepasst. Da Asthma klinisch-pathologisch durch eine chronische Entzündung der Atemwege mit rekurrierenden Exazerbationen charakterisiert ist, besteht die Basis bei persistierendem Asthma aus der regelmäßigen Anwendung eines antiinflammatorischen Medikaments.

Jeder Patient mit einem persistierenden Asthma bronchiale (Stufe II bis IV) sollte ein antiinflammatorisches Medikament („Controller“) verschrieben bekommen (Adams et al., 2001; Bustos et al., 1995). Jeder Patient mit einem symptomatischen Asthma bronchiale sollte ein kurzwirksames  $\beta_2$ -Sympathomimetikum („Reliever“) verschrieben bekommen (Berdel et al., 2006).

Die Asthmakontrolle kann auf zwei Wegen erreicht werden (Berdel et al., 2006):

- **„Step-up“ Prinzip:** Die Behandlung beginnt auf der Stufe, die dem augenblicklichen Schweregrad der Erkrankung entspricht. Falls keine adäquate Kontrolle erreicht wird, erfolgt der Übergang auf die nächsthöhere Stufe.
- **„step-down“ Prinzip:** Die Behandlung erfolgt auf einer höheren Stufe, als es dem aktuellen Schweregrad entspricht, um eine möglichst rasche Kontrolle zu erzielen. Nachdem diese erreicht wurde, erfolgt der Rückgang auf die nächsttiefere Stufe für die Langzeittherapie.

Angestrebt wird immer die optimale Asthmakontrolle bei minimaler Medikamenten-Dosis (Berdel et al., 2006; Wettengel et al., 1998). Langfristig sind die klinischen Ergebnisse beider Strategien vergleichbar (Powell und Gibson, 2004). Mit einer intensiven Initialtherapie wird in der Regel eine rasche Besserung der Beschwerden und der Lungenfunktion erreicht.

Falls innerhalb eines Monats keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt wird, sollte der Behandlungsplan überprüft und ggf. auch die Diagnostik wiederholt werden.

Bevor ein Patient ein neues Medikament verschrieben bekommt, sollten Therapiecompliance, Inhalationstechnik und Vermeidung von Triggerfaktoren durch den behandelnden Arzt überprüft werden.

Entsprechend der Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga (Wettengel et al., 1998) empfiehlt sich eine der jeweiligen Erkrankungsschwere angepasste Therapie. Asthma-Schweregrad und Therapiestufe müssen nicht übereinstimmen, da bei guter Einstellung ein niedrigerer Schweregrad vorliegen kann.

### **3.8.5 Inhalative Corticosteroide**

Die antiinflammatorische Therapie mit einem inhalativen Steroid ist die effektivste Behandlung um gesetzte Therapieziele zu erreichen (Adams et al., 2001). Sie werden in einer Anwendungsfrequenz von 1-2x/ Tag eingenommen.

Der Zeitpunkt, zu dem mit der Behandlung mit einem inhalativen Steroid begonnen werden sollte, wurde nie endgültig festgelegt. Es besteht eine gute Evidenz, dass Patienten, die mehr als zwei bis dreimal täglich kurzwirksame  $\beta_2$ -Sympathomimetika benötigen, mit inhalativen Steroiden behandelt werden sollten. Patienten, die seltener Bronchodilatoren benötigen, können jedoch durchaus auch von einer Behandlung mit inhalativen Steroiden profitieren.

### **3.8.6 Weitere Langzeittherapeutika („Controller“)**

Als Alternativen mit geringerer klinischer Wirksamkeit gelten:

#### **3.8.6.1 Cromone**

Nedocromil und Dinatriumchromoglykat (DNCG) werden für die Therapie des geringgradig persistierenden Asthmas häufig eingesetzt. Sie haben eine hemmende Wirkung auf die Mastzellmediatorfreisetzung, die allerdings erst 2-4 Wochen nach Therapiebeginn einsetzt. Es existieren ferner Studien, die den stabilisierenden Effekt

von Cromonen bzgl. der bronchialen Hyperreagibilität und des belastungsinduzierten Asthma beim Erwachsenen belegen (Boldy und Ayres, 1993; Clancy und Keogan, 1994; Lindqvist et al., 2003; Schwartz et al., 1996). Da sie nur sehr schlecht resorbiert werden, haben sie fast keine systemischen Nebenwirkungen, lokal können sie zu Reizerscheinungen bis hin zum Bronchospasmus führen. Für die Akutbehandlung sind sie nicht geeignet. Außerdem haben Cromone eine unpraktikable Dosierungsfrequenz von 4-6x/ Tag (Partridge, 2000).

Obwohl hierzu durchaus widersprüchliche Evidenzen zu finden sind, scheinen sich Nedocromil und DNCG nicht wesentlich bzgl. Effizienz und Nebenwirkungsprofil zu unterscheiden (Lal et al., 1993). Auch wenn sie häufig im Kindesalter eingesetzt werden (Barbato et al., 2003), wurden in einem systematischen Review nur unzureichende Evidenzen für den Nutzen von DNCG bei Kindern gefunden (Kannisto et al., 2002; Murphy et al., 2003). Eine erneute Metaanalyse zeigte jedoch einen deutlichen Behandlungseffekt der DNCG insbesondere bei älteren Kindern (Stevens, 2007). In Kombination mit einem inhalativen Corticosteroid wie Fluticason lässt sich jedoch kein zusätzlicher Benefit mehr durch Cromoglycinsäure nachweisen (von Berg et al., 2002).

#### 3.8.6.2 Parasympatholytika/ Anticholinergika

Inhalierbare Parasympatholytika (Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid) können initial eine den  $\beta_2$ -Sympathomimetika vergleichbare Bronchodilatation bewirken (Leahy et al., 1983; Summers und Tarala, 1990; Ward et al., 1981). Obwohl sie insgesamt weniger effektiv sind als  $\beta_2$ -Adrenergika, sind sie doch wirksame antiasthmatische Medikamente insbesondere bei Säuglingen und kleinen Kindern, bei denen  $\beta_2$ -Sympathomimetika weniger geeignet erscheinen (Berdel und von Berg, 1989). Viele Studien, die Ipratropiumbromid mit inhalierbaren  $\beta_2$ -Sympathomimetika vergleichen, sind jedoch älteren Datums und untersuchen nur kleinere Patientenzahlen (Anastasatu et al., 1983; Freeman und Landau, 1989; McDonald und Bara, 2003).

Die kombinierte Inhalation von Ipratropiumbromid und  $\beta_2$ -Agonisten führt erwiesenermaßen zu einer besseren Bronchodilatation als die alleinige Inhalation von  $\beta_2$ -Sympathomimetika (Bryant, 1985; Higgins et al., 1988; Summers und Tarala, 1990).

Dies betrifft insbesondere Patienten mit schwerer Atemwegsobstruktion (Beveridge et al., 1996; O'Driscoll et al., 1989; Rebuck et al., 1987; Ward, 1993). In der fixen Kombination z.B. als Berodual N<sup>®</sup> wird eine bis zu 50% niedrigere Dosis an  $\beta_2$ -Sympathomimetika benötigt, was vor allem für ältere Patienten von Vorteil ist. Die Kombinationstherapie führt erwiesenermaßen auch zu einer schnelleren Erholung und zu kürzeren Liegezeiten im Krankenhaus (Brophy et al., 1998).

Der Nutzen von Parasympatholytika in der Langzeittherapie ist jedoch nicht bewiesen (Gross, 1988; Kerstjens et al., 1992; Storms et al., 1986).

Die Monotherapie mit inhalierbaren Parasympatholytika wird wegen des langsamen Wirkungseintritts nicht befürwortet (Karpel et al., 1996; Rebuck et al., 1987).

#### 3.8.6.3 Leukotrienrezeptorantagonisten

Leukotrienrezeptorantagonisten werden oral eingenommen (Montelukast altersabhängig in einer Dosierung von 4,5 oder 10 mg 1x/ Tag; Zafirlukast ist nicht auf dem deutschen Markt erhältlich). Sie beeinflussen die Entzündung durch Hemmung der proinflammatorischen Mediatoren, die bei der Mastzelldegranulation freigesetzt werden (Demissie et al., 1998; Jenkins et al., 1994; Martinez et al., 1992; O'Driscoll et al., 1989; Rudnitsky et al., 1993; Sichletidis et al., 1993). Ein positiver klinischer Effekt (Besserung der Asthmasymptomatik, Steigerung der Lungenfunktion und der Lebensqualität, Reduktion der Steroiddosis und des Gebrauchs an Bronchodilatoren) konnte in einigen Therapiestudien nachgewiesen werden (Löfdahl et al., 1999; Price et al., 2003). Ihre Wirksamkeit wurde bei Erwachsenen und Kindern mit leichtem und mittelschwerem Asthma bronchiale gezeigt (Ducharme und Kramer, 1993). Im Vergleich sind inhalative Steroide jedoch überlegen (Ducharme und Hicks, 2002). Leukotrienantagonisten wirken nicht im akuten Asthmaanfall, können aber als Begleittherapie eingesetzt werden. In Deutschland ist Montelukast im Unterschied zu anderen Ländern als Alternative zu inhalativen Corticosteroiden nicht als Monotherapie zugelassen und wird auf Stufe IV des Stufenschemas nicht verwendet. Außerhalb Deutschlands wird der Leukotrienantagonist als additive Therapie bei Patienten mit schwerem persistierendem Asthma eingesetzt (Buhl et al., 2006).

Ein vermehrtes Auftreten des Churg-Strauss-Syndroms unter der Therapie mit Leukotrienrezeptorantagonisten ist ätiologisch noch nicht endgültig geklärt. Hierbei handelt es sich um eine meist pANCA-positive Vaskulitis der Panarteriitis-nodosa-Gruppe im Sinne einer allergischen Granulomatose mit bevorzugtem Befall der Lunge mit Asthma bronchiale, Pleura-/ Perikardergüssen und Rhinitis. Es wird von einem Wiederauftreten des Syndroms unter der Reduktion der oralen Steroidgabe während der Therapie mit Leukotrienrezeptorantagonisten, einer sogenannten Demaskierung, ausgegangen (Lilly et al., 2002; Wechsler et al., 1999; Wechsler et al., 2000).

#### 3.8.6.4 Antihistaminika und Ketotifen

Antihistaminika sind zur alleinigen Asthmabehandlung ineffektiv. Es gibt jedoch Hinweise, dass bei gleichzeitig bestehender allergischer Rhinitis, die Asthmasymptomatik positiv beeinflusst werden kann, wenn die Rhinitis mit neueren Antihistaminika behandelt wird. Eine Zulassung zur Asthmatherapie besteht nicht (Baena-Cagnani et al., 2003; Van Ganse et al., 1997).

#### 3.8.6.5 Theophyllin

Theophyllin hat einen positiven klinischen Effekt auf die Asthmasymptomatik, den Gebrauch von Bronchodilatoren und die Lungenfunktion, aber viele unerwünschte Wirkungen und einen engen therapeutischen Bereich, der regelmäßige Spiegelkontrollen notwendig macht.

Die orale Theophyllingabe kann manchmal hilfreich sein, sollte wegen ihrer potentiellen Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen jedoch nur mit Vorsicht erfolgen.

Theophyllin besitzt in der Langzeittherapie des Asthma bronchiale hauptsächlich Bedeutung als Kombinationspartner inhalativer Steroide. In der Unterdrückung nächtlicher Beschwerden zeigt sich Theophyllin den langwirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetika unterlegen (Holimon et al., 2001; Selby et al., 1997; Ukena et al., 1997; Wiegand et al., 1999; Wilson et al., 2000).

Einige Untersuchungen ergaben Hinweise auf antiinflammatorische und immunmodulierende Wirkungen des Theophyllins in einer Serumkonzentration von 5-8 mg/l (Barnes und Pauwels, 1994; Kidney et al., 1995; Magnussen et al., 1987; Sullivan et al., 1994). Dies liegt möglicherweise an einer Phosphodiesterase-4-modulation (Rabe et al., 1998; Spina et al., 1998). Für die Dauerbehandlung werden ausschließlich Retardpräparate eingesetzt. Ausreichende Informationen über die Bioäquivalenz der eingesetzten Präparate existieren bisher nicht (Blume, 1990). In der Dauertherapie ist eine Serumkonzentration von 10 (5-15) mg/l in der Regel ausreichend. Bei einer Serumkonzentration > 20 mg/l nehmen Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen deutlich zu. Zu beachten sind unterschiedliche Plasma-Halbwertszeiten:

Raucher: 4-5 Stunden

Nicht-Raucher: 7-9 Stunden

Patienten mit Herz- und Leberinsuffizienz (ebenso Neugeborene) haben eine deutlich erhöhte Plasma-HWZ (teilweise bis >24 h), die bei Nicht-Beachtung schnell zu toxischen Werten führen kann.

#### 3.8.6.6 Steroidsparende Medikation

Falls orale Steroide eingesetzt werden, besteht das Therapieziel darin, diese baldmöglichst absetzen zu können oder eine möglichst niedrige Dosis zu verabreichen.

Die Gabe von inhalativen Steroiden ist die effektivste Methode die Notwendigkeit der Langzeitgabe von oralen Steroiden zu reduzieren.

Es gibt nur wenig Evidenz, dass Theophyllin, langwirksame  $\beta_2$ -Sympathomimetika oder Leukotrienrezeptorantagonisten in der Lage sind, den Bedarf an oralen Steroiden zu reduzieren.

Immunsuppressiva wie Methotrexat und Gold, vor allem jedoch Cyclosporin bewirken eine Einsparung oraler Steroide (Evans et al., 2001). Diese Medikamente haben jedoch erhebliche Nebenwirkungen.

### 3.8.6.7 Monoklonale-Antikörper

Der Stellenwert der Therapie mit monoklonalen, humanisierten Anti-IgE-Antikörpern wie Omalizumab ist bisher nicht ausreichend belegt. Es existieren jedoch spezielle Patientengruppen wie asthmatische Atopiker, bei denen die Antikörpertherapie positive Effekte zeigt (Corren et al., 2003; Finn et al., 2003; Milgrom et al., 1999). Eine Zulassung besteht für die Behandlung von Kindern ab einem Alter von zwölf Jahren mit schwerem Asthma.

### 3.8.7 $\beta_2$ -Sympathomimetika („Reliever“)

#### 3.8.7.1 Geschichte der Entwicklung

Alexander und Paddock beobachteten 1921 bei Patienten mit Asthma bronchiale, denen sie Pilocarpin injizierten, im Gegensatz zu gesunden Patienten, eine „asthmatische Atmung“. Die Autoren schlossen daraus, dass die Symptome durch Bronchokonstriktion bedingt seien und durch ein Ungleichgewicht von cholinergen und sympathischen Nervenregungen entstünden, auch weil die Atemnot durch die Gabe von Adrenalin rasch beseitigt werden konnte, womit bereits der Vorläufer der  $\beta_2$ -Sympathomimetika gefunden wurde. Das bereits 1856 von Vulipan im Nebennierenmark nachgewiesene Hormon erhielt 1897 den Namen Epinephrine. Seine Reinherstellung gelang 1901, seine synthetische Herstellung 1904 durch Stolz. Der Begriff Rezeptor wurde von Paul Ehrlich im gleichen Jahr in die Pharmakologie eingeführt und hat das pharmakologische Denken und Forschen der nächsten Jahrzehnte bestimmt. Die moderne Rezeptorentheorie besagt, dass ein Medikament auf zellulärer Ebene nur dann wirksam werden kann, wenn ein molekularer Reaktionspartner mit spezifischen Eigenschaften, nämlich ein spezifischer Rezeptor vorhanden ist, bei dem es sich in der Regel um membranintegrierte Strukturen handelt.

1948 zeigte Ahlquist, dass durch Adrenalin nicht ein, sondern zwei Rezeptortypen stimuliert werden können, die er  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren nannte.  $\alpha$ -Rezeptoren befinden sich weitgehend in den Blutgefäßen der Haut und der Schleimhaut,  $\beta$ -Rezeptoren am Herzmuskel und in der glatten Bronchialmuskulatur. Dies erklärt, warum Adrenalin als potenter Bronchodilatator unerwünschte Nebenwirkungen wie Tachykardie,

Blutdruckanstieg und Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs hervorruft, die den therapeutischen Einsatz erheblich einschränken. Auch synthetische Weiterentwicklungen des Adrenalins wie Orciprenalin hatten gravierende kardiale Nebenwirkungen.

1967 gelang Lands der Nachweis von zwei unterschiedlichen Typen von  $\beta$ -Rezeptoren:  $\beta_1$ -Rezeptoren, die überwiegend im Herzmuskel anzutreffen sind, und  $\beta_2$ -Rezeptoren, die hauptsächlich in der glatten Bronchialmuskulatur lokalisiert sind. Dies ermöglichte die Entwicklung weitgehend selektiv wirkender  $\beta_2$ -Agonisten für die Therapie des Asthma bronchiale.

Die Synthese gelang erstmals 1969/70 mit der Entwicklung von Terbutalin, Fenoterol und Salbutamol.

#### 3.8.7.2 Pharmakokinetik

Die  $\beta_2$ -Sympathomimetika nehmen auf zwei Wegen Einfluss auf die bronchiale Obstruktion. Sie haben erstens einen direkten bronchospasmolytischen Effekt über die Stimulierung des Enzyms Adenylatzyklase und die Anreicherung von cAMP in der Zelle, was eine sofortige Muskelrelaxation bewirkt.

Zweitens verhindern die Katecholamine die Freisetzung von anaphylaktischen Mediatorsubstanzen bei der Antigen-Antikörperreaktion aus der Mastzelle. Dieser Effekt kommt ebenfalls durch die Stimulierung der Adenylatzyklase zustande.

Sie fördern außerdem die mukoziliäre Clearance, indem sie die Ziliartätigkeit der unteren Atemwege und damit den Abtransport von Schleim und Fremdkörpern anregen.

#### 3.8.7.3 Nebenwirkungen

Die wichtigste unerwünschte Wirkung der  $\beta_2$ -Sympathomimetika ist die kardiale Stimulation. Sie ist einerseits durch die direkte Wirkung am  $\beta$ -Rezeptor bedingt und ergibt sich andererseits reflektorisch aus der Senkung des arteriellen Mitteldrucks.

Es können Tachykardien, Anfälle von Angina pectoris und infolge heterotoper Erregungsbildung auch Arrhythmien auftreten.

Durch die höhere Affinität/ Spezifität zu  $\beta_2$ - statt  $\beta_1$ -Rezeptoren werden die Nebenwirkungen auf den Blutdruck, sowie die positiv inotrope und chronotrope Wirkung am Herzen reduziert (von Berg, 1987).

Als häufigste Nebenwirkung ist feinschlägiger Tremor in der Frequenz von 8-12 Hz (besonders der Hände) zu beobachten. Der Tremor sistiert häufig nach einer Eingewöhnungsphase von vier Wochen (Larsson, 1977). Auch ein Unruhegefühl wurde berichtet. Die Dauer der Nebenwirkungen ist dabei deutlich kürzer als der broncholytische Effekt.

Neben einer allgemeinen Unruhe treten vor allem bei parenteraler Gabe oder hoher Dosis Hypokaliämien, Störungen des Geschmacksempfindens, Muskelkrämpfe, Kopfschmerzen oder Schlafstörungen auf.

Die Art und Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen sind individuell verschieden und zeigen Abhängigkeiten von der Art des  $\beta_2$ -Adrenergikums.

Es hat sich gezeigt, dass bei einer Dosisreduktion um 50% (im Mittel dann immer noch 80 bis 85% der optimal möglichen Bronchodilatation) eine gleichzeitige Reduktion der Nebenwirkungsquote um 95% erreicht werden kann (Ulmer, 1980).

#### 3.8.7.4 Kurzwirksame $\beta_2$ -Sympathomimetika (SABA)

Nach Inhalation der kurzwirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetika („short-acting beta-mimetics“, SABA) wie Fenoterol, Salbutamol und Terbutalin setzt die Bronchodilatation innerhalb weniger Minuten ein, erreicht nach 30 Minuten ein Maximum und dauert ca. 4-6 Stunden an. Sie sind die wirksamsten Bronchodilatoren zur symptomatischen Behandlung der Atemwegsobstruktion und der Dyspnoe (Global Initiative for Asthma (GINA), 1995; Platts-Mills et al., 1982).

Bei belastungsinduzierter Bronchokonstriktion („exercise induced asthma“, EIA) werden sie prophylaktisch eingesetzt.

Der Verbrauch an kurzwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten ist ein empfindlicher Indikator der Qualität der Asthmabehandlung.

Bei einem leicht bis mittelgradig ausgeprägten persistierenden Asthma hat die regelmäßige Anwendung von kurzwirksamen  $\beta_2$ -Adrenergika nach einem festen Schema keine Vorteile gegenüber der bedarfsweisen Einnahme (Dennis et al., 2000; Drazen et al., 1996).

In der Langzeittherapie kann die regelmäßige Einnahme kurzwirksamer  $\beta_2$ -Agonisten als Monotherapie zu einer Toleranzentwicklung bzgl. der antiobstruktiven, nicht jedoch der bronchodilatatorischen Wirkung führen. Das Ziel eine längere bronchoprotektive und bronchodilatatorische Wirkung von  $\beta_2$ -Sympathomimetika zu erzeugen, führte zur Entwicklung langwirksamer extrem potenter und hochselektiver Agonisten am  $\beta_2$ -Rezeptor, den „long-acting beta-mimetics“ (LABA).

#### 3.8.7.5 Langwirksame $\beta_2$ -Sympathomimetika (LABA)

Der Einsatz von LABA wie Formoterol und Salmeterol vermag Lungenfunktion und Asthmasymptome zu verbessern und die Zahl der Exazerbationen zu reduzieren (Becker und Simons, 1989; Bisgaard, 2003; Kips und Pauwels, 2001).

Die SMART-Studie („Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial“) wurde allerdings nach Einschluss von etwa 26.000 Patienten abgebrochen, da sich in der Salmeterol-Gruppe insbesondere bei Afroamerikanern, aber auch Kaukasiern ohne begleitende Kortikosteroidtherapie, signifikant mehr respiratorisch- oder Asthma bedingte Todesfälle fanden (Nelson et al., 2006).

Formoterol besitzt, im Unterschied zu Salmeterol, ähnlich wie die kurzwirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetika einen raschen Wirkungseintritt und kann daher auch in einer Akutsituation eingesetzt werden (Noord et al., 1996; Palmqvist et al., 1997; van Rabe et al., 1993; von Berg und Berdel, 1990).

### 3.8.7.5.1 Formoterol

Formoterolfumaratdihydrat wurde 1976 erstmalig als konventioneller, oraler  $\beta_2$ -Agonist beschrieben. Erst als Löfdahl und Svedmyr etwa zehn Jahre später die lange Wirkdauer Formoterols entdeckten, wurde das Potential des Wirkstoffs erkannt.

Die Strukturformel zeigt eine für einen  $\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten relativ komplexe Struktur mit einer kennzeichnenden Formamidsubstitution an einem der Benzolringe und zwei optisch aktiven Zentren (siehe Abb. 5). Es hat einen pH-Wert zwischen 3 und 8, ist gering in Wasser und wasserähnlichen Lösungen löslich und reagiert mäßig lipophil.

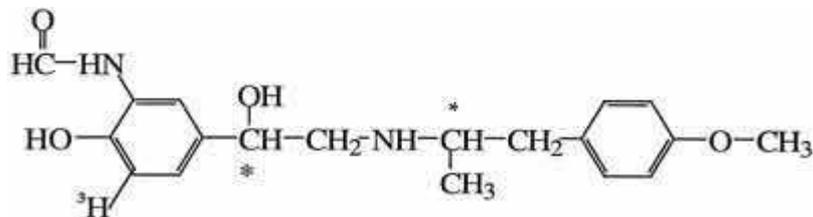


Abbildung 5: Strukturformel von Formoterolfumaratdihydrat mit chiralen Zentren (\*) (Rosenborg et al., 1999)

Die in der Untersuchung verwendete pharmazeutische Präparation von Formoterol besteht aus einer 50:50 Mischung (Racemat) aus R-R- und S-S-Enantiomeren. Der pharmakologische Effekt von Formoterol beruht auf dem R-R-Enantiomer. Die Aktivität ist durch die Anwesenheit des S-S-Enantiomers unbeeinträchtigt (Trofast et al., 1991).

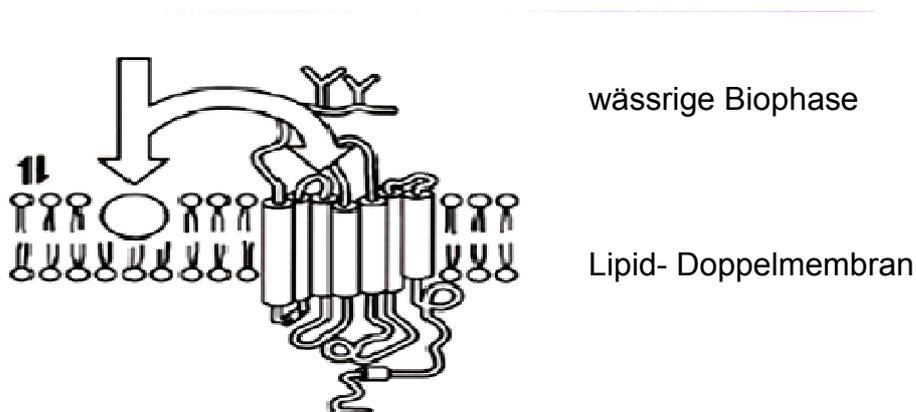


Abbildung 6: Skizze der Formoterol-Wirkung am Rezeptor (Anderson et al., 1994)

Formoterol hat in verschiedenen Studien eine extrem hohe Affinität und Spezifität zum  $\beta_2$ -Adrenozeptor gezeigt.

Die Wirkung von Formoterol am  $\beta_2$ -Rezeptor beginnt mit seiner Anlagerung an die Bindungsstelle. Die freigesetzte Bindungsenergie bewirkt eine Konformationsänderung, also eine Umfaltung der Tertiärstruktur, wodurch eine Aktivierung der Adenylatzyklase verursacht wird. Durch den Umbau von ATP in den „second-messenger“ cAMP durch die Adenylatzyklase und mittels Aktivierung der Proteinkinase A wird eine Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur erreicht.

Die deutlich verlängerte Wirksamkeit von Formoterol gegenüber den kurzwirksamen  $\beta_2$ -Mimetika lässt sich anhand eines Diffusionsmodells erklären. Die inhalierten  $\beta_2$ -Adrenorezeptor-Agonisten werden auf dem Epithelium der Atemwege in einer hohen topischen Konzentration deponiert. Nach dem Überqueren der epithelialen Barriere wird ein Teil der Substanz über die Mikrozirkulation abtransportiert, der Rest diffundiert in die Nähe der glatten Bronchialmuskulatur. Die eigentliche Wirkung der Substanzen ist abhängig von ihrem Lösungsverhalten in der Lipid-Doppelschicht der Zellmembran und der daraus resultierenden Verteilung in der wässrigen Biophase. Der wichtigste Punkt der Diffusionstheorie ist, dass die Lipid-Doppelschicht der Zellmembran als Depot für die  $\beta_2$ -Rezeptor-Agonisten mit mittlerer bis hoher Lipophilität agiert. Wenn die Substanz einmal in diese Doppelschicht eindringt, wird sie nur langsam wieder in die wässrige Biophase ausgewaschen. In der wässrigen Phase findet nun die eigentliche Interaktion des Rezeptor-Agonisten mit dem Rezeptor statt, wobei die Rezeptoren membrangebunden sind und hier durch die Membrannähe eine besonders hohe Konzentration des Formoterols vorliegt.

Das erklärt, warum hydrophile Substanzen wie Salbutamol relativ schnell über die Mikrozirkulation abtransportiert werden.

Die mäßig lipophile Substanz Formoterol wird dagegen teilweise in die Lipid-Doppelschicht aufgenommen, während noch ein Teil der Substanz in der wässrigen Biophase verfügbar ist und somit einen schnellen Wirkungseintritt ermöglicht.

Inhalatives Formoterol wird schnell absorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration etwa 15-30 Minuten nach Inhalation erreicht wird. Die mittlere pulmonale Verfügbarkeit von Formoterol nach der Inhalation durch den Turbohaler® ist etwa 30% der verabreichten Dosis.

Ungefähr 50% der Substanz werden an Plasmaproteine gebunden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ungefähr acht Stunden, die Gewebahalbwertszeit ist dagegen wie oben beschrieben viel länger. Formoterol wird durch direkte Glucuronisierung und O-Methylierung metabolisiert. Nur 9% der Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Formoterol in Pulverform ist weiß, geruchlos und gering-hygroscopisch. Für den Turbohaler® hergestellt ist es ein speziell agglomeriertes Pulver einer mikronisierten Mischung (Formoterol und Laktose), das einem Sphäronisationsprozess unterzogen wurde. Die Sphäronisation ist eine in der Pharmaindustrie weit verbreitete Technik zur Herstellung kleiner runder Pellets (Sphäroid).

#### 3.8.7.5.2 Empfehlungen für langwirksame $\beta_2$ -Sympathomimetika

Bei unzureichender Asthmakontrolle unter niedriger bis mittelhoher Dosis eines inhalativen Steroids verbessert die zusätzliche Gabe eines langwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten die Asthmasymptome, die Lungenfunktion und die Exazerbationshäufigkeit wirksamer als die Erhöhung der Steroiddosis (De Blic et al., 2007; Ind et al., 2002; Moore et al., 1998; Pauwels et al., 1997; Shrewsbury et al., 2000; van der Molen et al., 1997; van Noord et al., 1999; Woolcock et al., 1996; vgl. Tabelle 7).

Die Ergebnisse der SMART-Studie (Nelson et al., 2006) führten zu einer Neubewertung bzw. Warnhinweisen in Bezug auf Salmeterol und LABA im allgemeinen, da Klasseneffekte auch für Formoterol angenommen wurden.

Die Monotherapie mit einem regelmäßig eingenommenen langwirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetikum ist der Monotherapie mit inhalativen Steroiden deutlich unterlegen und ist obsolet (Berdel et al. 2006; Verberne et al., 1997). In Metaanalysen zeigte sich

bei Monotherapie mit LABA eine hochsignifikant erhöhte Sterblichkeit bei gering signifikanter Wirksamkeit (Rodrigo et al., 2009; Walters et al., 2007).

Formoterol	6-48 µg/d (max. 72 µg/d)
Salmeterol	100 µg/d (max. 200 µg/d)

Tabelle 7: Dosierungsempfehlungen für die langwirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetika Formoterol und Salmeterol

### 3.8.8 Inhalationstechnologie

#### 3.8.8.1 Geschichte der Inhalationstechnologie

Historisch gesehen kann die Entwicklung der inhalativen Therapie bis zu ihren Ursprüngen vor 4000 Jahren in Indien zurückverfolgt werden. Die Anfänge der modernen Inhalationstherapie sind jedoch im 19. Jahrhundert anzusiedeln, als mit aufkommender Industrialisierung der Glaskugelvebeler erfunden wurde. Es wurde an der Entwicklung transportabler Inhalationsgeräte gearbeitet, was letztlich zur Erfindung des Dosieraerosols („metered dose inhaler“ = MDI) führte. Später kamen Modifikationen wie die Einführung von Hilfsmitteln (z. B. „Spacer“) und Weiterentwicklungen wie Trockenpulverinhalatoren („dry powder inhaler“ = DPI) sowie die atemzugausgelösten Dosieraerosole („breath-activated metered dose inhaler“ = BA-MDI) hinzu (Grossman, 1994). Seit der Einführung des Dosieraerosols vor über 45 Jahren haben sich Inhalationssysteme mit einer raschen Freisetzung von Corticosteroiden und bronchodilatatorisch wirksamen Substanzen als Mittel der ersten Wahl in der Behandlung von Asthma und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen etabliert.

#### 3.8.8.2 Aerosoldeposition

Die Lungendeposition wird entscheidend durch die Partikel- oder Tröpfchengröße sowie durch das Ausmaß der bronchialen Obstruktion beeinflusst (Köhler und Fleischer, 2000).

Genauer ist die Deposition von Aerosolteilchen in der Lunge vor allem abhängig von:

- den Eigenschaften der Aerosolpartikel

- dem Atemzugvolumen des Patienten
- dem inspiratorischen Atemfluss des Patienten und
- der Atemwegsgeometrie.

Die in der Anfangszeit der Inhalationstherapie noch großen Aerosolpartikel (mittlerer Massendurchmesser von Aerosolteilchen (MMAD)  $> 30 \mu\text{m}$ ) und die hohe Austreibgeschwindigkeit von  $> 30 \text{ m/sec}$  erhöhten, insbesondere zusammen mit einer hastigen Inhalation, das Risiko, den Wirkstoff im Nasenrachenraum und nicht in den Bronchiolen zu deponieren, wo er eigentlich seine Wirkung entfalten soll (Newman, 1991).

Mit steigender Partikelgröße nimmt das Ausmaß der oropharyngealen Deposition erheblich zu. Sie liegt bei Partikeln von  $8 \mu\text{m}$  bei 50% und bei Teilchen von  $16 \mu\text{m}$  und mehr bei nahezu 100%. Partikel zwischen  $5$  und  $10 \mu\text{m}$  gelangen in die großen Atemwege, die zwischen  $1$  und  $5 \mu\text{m}$  in die kleinen Atemwege und Partikel  $< 3 \mu\text{m}$  in die Alveolen.

Die Rezeptoren für  $\beta_2$ -Agonisten liegen überwiegend in der glatten Muskulatur der kleinen Atemwege mit unter  $2 \text{ mm}$  Durchmesser. Bei der Verteilung eines Aerosols in den unterschiedlichen Lungenabschnitten unterscheidet man drei physikalische Prinzipien: Impaktation, Sedimentation und Brown'sche Diffusion.

Schwere Partikel können Richtungswechsel des Luftstroms nicht nachvollziehen und berühren im tangentialen Strom die Atemwege, wo sie liegen bleiben. Dies wird als Impaktation bezeichnet und findet insbesondere dort statt, wo sich die Richtung des Luftstroms ändert, also im Oropharynx und den großen Luftwegen.

Hohe inspiratorische Flussraten, Einengung der Atemwege durch Schleim und bronchiale Obstruktion sowie kleine Lungenvolumina und Hyperventilation führen durch hohe turbulente Flüsse zur vermehrten Impaktation. Bei obstruktiven Patienten überwiegt daher die Impaktation und somit die zentrale Deposition in den großen Atemwegen.

Die Sedimentation folgt der Schwerkraft und hängt von Größe und Dichte der Teilchen ab. Langsame Atemzüge und Luftanhalten begünstigen die Sedimentation, welche bevorzugt in den kleinen Atemwegen und Alveolen stattfindet.

Die Brown'sche Diffusion betrifft nur sehr kleine Partikel ( $< 1 \mu\text{m}$ ) und ist daher klinisch wenig bedeutsam. Teilchen dieser Größe werden durch das zufällige Zusammenstoßen von Gasmolekülen gegen die Alveolar- und Bronchialwände gedrückt und hierdurch deponiert.

Elektrostatische Kräfte, Teilchenform und Teilchenwachstum durch hygroscopische Effekte spielen bei der Aerosoldeposition ebenfalls eine Rolle. Die Bronchialwand selbst ist elektrisch neutral, aber geladene Medikamentenpartikel können Ionen gegensätzlicher Ladung innerhalb der Atemwege mobilisieren und so die Deposition erleichtern. Hygroscopische Teilchen deponieren wegen ihrer raschen Größenzunahme im wasserdampfgesättigten Milieu im proximalen Bronchialbaum.

Sobald Medikamentenpartikel in den Atemwegen deponiert sind, werden sie entweder absorbiert (lösliche Partikel) oder durch mukoziliäre Clearance abtransportiert (un- oder schwerlösliche Partikel). Letztere findet in den ziliärentragenden Atemwegen oberhalb der Bronchiolen statt, wohingegen Phagozytose durch Makrophagen, Absorption und Leckage ins Interstitium in den nichtziliärentragenden Abschnitten der Lunge erfolgen.

### 3.8.8.3 Inhalationssysteme

#### 3.8.8.3.1 Allgemeine Aspekte

Ziel jeder Inhalationstherapie ist es, dem Patienten ein System zur Verfügung zu stellen, das einfach zu handhaben ist, eine hohe Dosiskonstanz und eine optimale Deposition im gewünschten Bereich des Atemtraktes ermöglicht (Voshaar et al., 2001). Seit mehr als vierzig Jahren werden Dosieraerosole zur inhalativen Medikamentenapplikation in der Therapie des Asthma bronchiale eingesetzt.

Es stehen heute mehrere Inhalationssysteme zur Verfügung, die gut geeignet sind, pharmakologisch wirksame Substanzen gezielt in der Lunge zu deponieren.

Das Erreichen einer therapeutisch wirksamen Medikamentendeposition in den Lungen ist im wesentlichen davon abhängig, ob der Patient in der Lage ist, das Gerät richtig zu bedienen und die richtige Inhalationstechnik anzuwenden (Newman, 1991). Dies stellt bereits für viele erwachsene Patienten, insbesondere während eines Asthmaanfalls, ein großes Hindernis dar.

Ein Großteil der Patienten, welche ein Dosieraerosol benutzen, haben Schwierigkeiten mit der Koordination. Der häufigste Fehler besteht darin, dass die Patienten das Dosieraerosol vor oder nach der Inhalation auslösen. Newman et al. (1991) stellten fest, dass 38-48% der Patienten Probleme damit hatten, die Auslösung eines Dosieraerosols mit dem Einatmen zu koordinieren.

Shim und Williams (1980) konnten zeigen, daß 14 von 30 stationären Patienten (47%) eine falsche Inhalationstechnik anwendeten.

Im Rahmen einer anderen Studie beobachtete Shim (1987), dass 10-20% der Patienten auch nach wiederholter Schulung nicht in der Lage waren, die richtige Inhalationstechnik zu erlernen.

Die Erkenntnisse Inhalationsfehler betreffend, zogen, neben der Entwicklung der Spacer, auch die von Trockenpulverinhalatoren und atemzugausgelöster Dosieraerosole nach sich.

In einer weiteren Studie wurde herausgefunden, dass beim Gebrauch eines Dosieraerosols 23-43%, beim Pulverinhalator 53-59% und beim Dosieraerosol mit Spacer 55-57% der Patienten ihr Inhalationssystem korrekt bedienen konnten. Betrachtete man die Technik anhand der korrekt ausgeführten Benutzungsschritte, schnitt das Dosieraerosol mit Spacer etwas besser ab als der Pulverinhalator (Brocklebank et al., 2001).

Eine Schulung in der Handhabung des Inhalationssystems verbesserte die korrekte Handhabung von im Mittel 60% auf 79%. Nach der Schulung konnten 63% das Dosieraerosol, 65% den Pulverinhalator und 75% das atemzuggetriggerte Dosieraerosol korrekt bedienen (Brocklebank et al., 2001).

### 3.8.8.3.2 Treibgasgetriebene Dosieraerosole („pressurized metered dose inhaler“ = pMDI)

Dosieraerosole bestehen aus Tröpfchen mit 20-40 µm Größe, die durch das Verdampfen des Treibgases, bei gleichzeitiger durch Abkühlung einhergehender adiabatischer Expansion, rasch schrumpfen und so eine bessere Alveolargängigkeit besitzen (Köhler und Fleischer, 2000).

Das Medikament liegt meist in mikronisierter lungengängiger Größe (ca. 4 µm) als Suspension in flüssigem Treibgas vor. Einzelne Präparate enthalten den Wirkstoff bereits in gelöster Form. Alle treibgasbetriebenen MDI zeichnen sich durch eine hohe Dosiskonstanz aus. Das Größenspektrum der Teilchen ist weitgehend unabhängig vom inspiratorischen Fluss. Eine Atemanhaltezeit von einigen Sekunden am Ende der Inhalation ist jedoch für die Abscheidung kleiner Partikel unbedingt erforderlich. Bei Koordinationsproblemen kann ein atemzuggetriggertes System eingesetzt werden.

Ein Dosieraerosol sollte mit langsamer gleichmäßiger und tiefer Inspiration und anschließendem Luftanhalten inhaliert werden. Eine Erhöhung des inspiratorischen Flusses von 20 auf 80 l/min führt zu einer Abnahme der Lungendeposition um ca. 50%.

Der Anteil des intrapulmonal deponierten Medikaments beträgt bei  $\beta_2$ -Sympathomimetika ca. 30% der applizierten Gesamtdosis. Es kommt aber auch zu einer Broncholyse d.h. Weitung der Lungenwege bei technisch falscher oder schlechter Inhalation (von Berg, 1987).

Ein Dosieraerosol mit Spacer ist in der Behandlung des milden bis mittelgradigen Asthma bei Erwachsenen und Kindern über zwei Jahren ebenso effektiv wie ein Vernebler (Cates et al., 2003; Ciosa et al., 1998; Leversha et al., 2000).

### 3.8.8.3.3 Inhalationshilfen (Spacer)

Durch Spacersysteme kann die Impaktation im Oropharynx zumindest teilweise verhindert werden.

Es wird zwischen klein- und großvolumigen Hohlraumssystemen unterschieden. Die kleineren Spacer dienen als Distanzhalter, um bei Treibgas-aerosolen den Aufprall an der Rachenhinterwand zu reduzieren. Großvolumige Spacer besitzen ein Einweginspirationsventil. Durch ihre Verwendung wird die oropharyngeale Deposition um das 7-20fache reduziert. Dies ist insbesondere bei der Inhalation topischer Steroide bedeutsam. Eine direkte Koordination zwischen Auslösung des Sprühstoßes und Inspiration ist nicht erforderlich.

Insbesondere zur Inhalation von  $\beta_2$ -Sympathomimetika im akuten Asthmaanfall oder bei inhalativen Steroiden ist die Anwendung eines Spacers empfohlen. Ein Nachteil ist die mangelnde Praktikabilität der oft voluminösen Inhalationshilfen, so dass viele Patienten nicht bereit sind, einen Spacer mit sich zu tragen.

#### 3.8.8.3.4 Trockenpulverinhalatoren („dry powder inhaler“ = DPI)

Pulverinhalatoren dienen dazu, pulverförmige Arzneistoffe ohne zusätzliche Treibmittel inhalierbar zu machen. Das Trockenpulver kann hierbei in Einzelkapseldosen (z. B. Aerolizer<sup>®</sup>, Cyclohaler<sup>®</sup>, Rotahaler<sup>®</sup>, Spinhaler<sup>®</sup>), Multirevolverkapseln bzw. verblisterten Einzeldosen (z.B. Diskus<sup>®</sup> bzw. Accuhaler<sup>®</sup> und Diskhaler<sup>®</sup>) oder als Gesamtreservoir (z.B. Turbohaler<sup>®</sup>, Novolizer<sup>®</sup> und Twisthaler<sup>®</sup>) vorliegen (Köhler und Fleischer, 2000; vgl. Abb. 7).

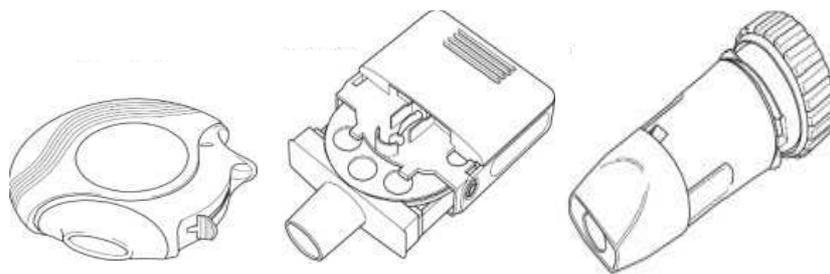


Abbildung 7: Accuhaler<sup>®</sup>, Diskhaler<sup>®</sup> und Turbohaler<sup>®</sup> als Beispiele für gängige Pulverinhalatoren

Die Einatmung durch den Pulverinhalator führt zu turbulenten Flüssen, die das Pulver desagglomerieren, somit in Aerosolform überführen und in den Respirationstrakt befördern. Die Generierung respirabler Partikel ist ebenso wie die Dosisabgabe vom

initialen inspiratorischen Atemfluss abhängig. Die optimalen inspiratorischen Flüsse sind für die einzelnen Geräte unterschiedlich. Die Energie zur Desagglomeration eines Pulvers hängt mit der Geschwindigkeit des Luftstroms zusammen und kann nach dem Energiesatz  $\Delta P = 1/2 \rho v^2$  berechnet werden. Laut Engel et al. ist zur Nutzung eines Pulverinhalationsystems ein spirometrisch erhobener inspiratorischer Spitzenfluss (PIF) von 4,6 l/sec verlangt (1990). Bei einem Inspirationsfluss von 60 l/min oder mehr findet sich eine gute Wirkstoffdeposition im Bronchialsystem. Ob ein solcher Fluss aufgebracht werden kann, hängt vom Ausmaß der Atemwegsobstruktion und dem systemimmanenten Widerstand ab. Zur vollständigen Desagglomeration der Partikel sind in der Regel Flussgeschwindigkeiten von über 200 m/sec erforderlich, so dass der Inspirationsfluss selten ausreicht, um ein mikronisiertes Medikamentenpulver völlig respirabel zu machen. Es verbleiben daher im Aerosol teilweise agglomerierte Partikel, sogenannte Duplets und Triplets. Eine Dosiskonstanz der abgegebenen „respirablen“ Teilchen ist beim Pulverinhalator aus diesem Grund schwerer zu erreichen als beim Dosieraerosol. Meist gelangen weniger als 10% des applizierten Pulverinhalats tatsächlich in die Lunge (von Berg et. al., 2003).

Beim Pulverinhalator führt die langsame Inhalation zur Impaktation in den oberen Luftwegen, da das Pulver nicht in seine wirksamen Bestandteile aufgelöst wird.

Bei rascher Inhalation führt die höhere Geschwindigkeit der kleinen Partikel zwar auch zu einer höheren oropharyngealen Deposition, da die Impaktation jedoch proportional zum Quadrat des Partikeldurchmessers ist und nur indirekt von der Flussrate abhängt, spielt dies nur eine untergeordnete Rolle.

Die Fliesseigenschaften von Pulver in lungengängiger Größe ( $< 10 \mu\text{m}$ ) verändern sich nach Inspiration erheblich. Durch elektrostatische Anziehung und van-der-Waal Kräfte aggregieren die Pulverpartikel. Zusätzlich kommt es durch hygroskopische Effekte zur Umkristallisation und Partikelvergrößerung, was die Funktionsfähigkeit stark herabsetzen kann (Grossman, 1994).

Beim Pulverinhalator werden daher Medikamentenpartikel von  $< 5 \mu\text{m}$  mit großen ( $> 50 \mu\text{m}$ ) inerten Trägerpartikeln, z.B. Laktose oder Glukose, vermischt und so komplexe

Aggregate hergestellt. Dies führt zur Abnahme elektrischer Ladung und besserer Einatembarkeit des Pulvers.

Beim Turbohaler<sup>®</sup> wird aus einem Reservoir über eine perforierte Scheibe durch Rotation eine bestimmte Menge Partikel portioniert und in den Inhalationskanal transportiert. Das Pulver wird hergestellt, in dem die einzelnen mikronisierten Partikel zu ca. 50-200 µm großen, locker gepackten Pellets zusammengefasst werden. Diese werden bei der Inhalation an einem helixartig aufgebauten Austrittsrohr, der „Verwirbelungsdüse“ vor dem Mundstück teilweise zerschlagen, so dass der inhalierfähige Anteil steigt. Der Turbohaler<sup>®</sup> gibt von allen Multidosispulversystemen verglichen mit der Nominaldosis die größte Medikamentenaerosolmasse ab, wobei die Dosis jedoch auch am stärksten variiert.

Beim Gebrauch des Turbohalers<sup>®</sup> wird zur optimalen Medikamentendeposition nach maximaler Expiration schnell und kräftig durch das Gerät eingeatmet (Vitalkapazitätsmanöver). Inspiratorische Flüsse (PIF) von 60 l/min sind hierbei wünschenswert und die hohe Flussgeschwindigkeit, insbesondere in der frühen Einatemphase, ist für die Generierung feiner Partikel entscheidend, so dass sich eine gute Wirkstoffdeposition im Bronchialsystem ergibt (Selroos, 1998).

Ein Vorteil der Trockenpulverinhalatoren gegenüber Dosieraerosolen ist die Tatsache, dass sie keine FCKW freisetzen. Viele Patienten bevorzugen einen Pulverinhalator statt des Dosieraerosols (Brocklebank et al., 2001; Ram et al., 2001).

#### 3.8.8.3.5 Düsenvernebler

Düsenvernebler benötigen Druckluft zur Erzeugung des Aerosols durch den Venturi- bzw. Bernoulli-Effekt. Bei der Geräteauswahl muss auf den aerodynamischen medianen Massendurchmesser (MMAD) geachtet werden, der bei Behandlungen des Bronchialsystems nicht über 6 µm betragen sollte. Dieser ist nicht nur von der Konstruktion des Verneblerkopfes, sondern auch vom Kompressordruck abhängig. Je nach Konstruktionsprinzip werden kontinuierlich arbeitende Düsenvernebler, mittels Unterbrechertaste vom Patienten getriggerte Systeme und atemzuggetriggerte Systeme unterschieden. Die geringsten Anforderungen an die Koordinationsfähigkeit des

Patienten stellen Systeme mit permanenter Verneblung und getrennten Ein- und Ausatemungsventilen sowie atemzuggetriggerte Systeme.

#### 3.8.8.3.6 Ultraschallvernebler

Ultraschallvernebler erzeugen mechanische Schwingungen, die von der Oberfläche der zu vernebelnden Flüssigkeit Aerosoltröpfchen ablösen. Die Größe der erzeugten Aerosolpartikel hängt neben den Eigenschaften der Flüssigkeit insbesondere auch von der Ultraschallfrequenz ab. Zur ausreichenden Generierung respirabler Partikel sind Frequenzen über 1 MHz erforderlich. Verneblerköpfe müssen nach 1 bis 2 Jahren ausgetauscht werden, da sich durch Abnutzung und damit Frequenzverschiebung das Partikelspektrum im Verlauf ändert.

Ein besonderer Vorteil der Düsen- und Ultraschallvernebler ist die Möglichkeit nahezu jede inhalierbare Substanz auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen zu vernebeln. Darüber hinaus werden sie für die Therapie bei Kindern bis zum 4. Lebensjahr, bei Patienten mit insuffizienter Inhalation mittels MDI und/ oder DPI sowie im schweren Asthmaanfall empfohlen. Es konnte jedoch bisher keine eindeutige Überlegenheit des Verneblers gegenüber dem MDI mit großvolumigem Spacer belegt werden.

Beim Vernebler wird langsam und tief eingeatmet, die Luft anschließend kurz angehalten und dann normal ausgeatmet.

#### 3.8.8.3.7 Inhalationssysteme für Kinder

Nach den Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga (Buhl et al., 2006) sollten Kinder bis zum 6. Lebensjahr aus einem Treibgasdosieraerosol mit Spacer inhalieren (Cates et al., 2003; Dewar et al., 1999; Powell et al., 2001). Die Inhalation über Spacer bietet den Vorteil der geringeren zeitlichen Belastung für Elternteil und Kind. Sofern diese Applikationsform nicht erfolgreich ist, müssen Vernebler eingesetzt werden.

Bis ein Kind, etwa ab dem 2. Lebensjahr, sicher durch das Mundstück eines Spacers atmet, kann auf den Verneblerkopf des Düsenverneblers bzw. auf den Spacer eine

Gesichtsmaske aufgesetzt werden. Nach dem 2. Lebensjahr ist eine reine Mundatmung für die Inhalation anzustreben.

#### 3.8.8.3.8 Auswahlkriterien

In den Empfehlungen der Arbeitsgruppe Aerosolmedizin in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Auswahl von Inhalationssystemen wird folgendes ausgeführt (Berdel et al., 2006):

- Falls mehrere Inhalationssysteme theoretisch anwendbar erscheinen, sollten Patientenpräferenzen berücksichtigt werden.
- Eine intensive Schulung und Einweisung in die Handhabung sowie eine regelmäßige Überprüfung der Inhalationstechnik und, falls erforderlich, ein Wechsel des Systems sind unabdingbare Voraussetzungen für eine effektive Therapie. Bei einer ungenügenden Symptomkontrolle unter Therapie oder bei funktioneller Verschlechterung sollten vor Änderung der Medikation die Inhalationstechnik sowie die Auswahl des verordneten Inhalationssystems überprüft werden.

Die Versorgung mit unterschiedlichen Inhalationssystemen ist nach Möglichkeit zu vermeiden.

#### 4 FRAGESTELLUNG

Formoterol hat sich *in vitro* und *in vivo* in verschiedenen Studien v. a. an erwachsenen Patienten, aber auch bei Kindern, als starker Bronchodilatator erwiesen.

Die vorliegende Untersuchung zielte auf den interindividuellen, doppelblinden, randomisierten Vergleich des bronchospasmolytischen und antiobstruktiven Effektes von 4,5 µg b.i.d. und 9 µg b.i.d. Formoterol mit Placebo bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-17 Jahren und überprüfte gleichzeitig die Sicherheit und Verträglichkeit von Formoterol über einen Behandlungszeitraum von zwölf Wochen.

Die vorrangige Frage lautete, ob und wie weit sich beide Formoterol-Dosierungen in der Wirkung untereinander und gegenüber Placebo unterschieden.

Dies wurde vornehmlich in Bezug auf die Asthmakontrolle durch das Ergebnis der PEF-Messungen bestimmt. Akute und dauerhafte Wirksamkeit waren Zielpunkte der spirometrischen Messungen. Als weitere Parameter wurden die Häufigkeit der dokumentierten Asthmasymptome und die Häufigkeit der Einnahme des Notfallmedikamentes mit einbezogen.

Die weiteren Untersuchungskriterien Sicherheit und Verträglichkeit von Formoterol bei Kindern und Jugendlichen in den genannten Dosierungen über drei Monate wurden durch körperliche Untersuchungen und verschiedene Laborparameter überprüft.

Es wurde auch die Frage untersucht, ob sich aus einer Verbesserung der Asthmakontrolle eine bessere Akzeptanz und damit Compliance mit der Dauermedikation ergab.

Die Effektivität und Praktikabilität des Pulverinhalators Turbohaler® insbesondere bei Kindern und Jugendlichen war zusätzlicher Untersuchungsgegenstand.

## **5 PATIENTEN UND METHODE**

### **5.1 Patientenkollektiv**

Es wurden in 32 Zentren in den fünf Ländern (Deutschland, Griechenland, Großbritannien Schweden und Spanien) insgesamt 331 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon wurden 248 Kinder und Jugendliche beim zweiten Studienbesuch randomisiert. 84 Patienten wurden nicht randomisiert. 156 Patienten fielen in die jüngere Altersgruppe (6-12 Jahre), 92 wurden der älteren Altersgruppe (13-17 Jahre) zugeordnet.

### **5.2 Patientenselektion**

#### **5.2.1 Einschlusskriterien**

1. Kinder und Jugendliche im Alter von 6-17 Jahren mit der Diagnose Asthma entsprechend den Leitlinien der American Thoracic Society (ATS, 1987), welches mindestens sechs Monate zuvor diagnostiziert worden war
2. Die Vorbehandlung mit inhalativen Steroiden in der Dosierung von 100-800 µg/d, Nedocromil oder DNCG seit mindestens 30 Tagen in konstanter Dosierung
3. Ein FEV<sub>1</sub>-Wert von mindestens 40% des Normwertes bei der Lungenfunktionsprüfung am ersten Studientermin
4. Die Fähigkeit den Turbohaler<sup>®</sup> und ein Peak-Flow Meter korrekt anzuwenden
5. Das Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung der Eltern bzw. eines Sorgeberechtigten und, soweit möglich, des Patienten selbst, nach Aufklärung über Inhalt, Ablauf, Zielsetzung und Risiken der Studie
6. Genehmigung durch die jeweils zuständige Ethikkommission

Es bestand keine Notwendigkeit, bisher mit kurz- (SABA) oder langwirksamen  $\beta$ -Agonisten (LABA) behandelt worden zu sein. LABA mussten jedoch innerhalb der unten angegebenen Frist vor Studienbeginn abgesetzt werden.

### 5.2.2 Ausschlusskriterien

1. vorbestehende schwere Erkrankung des kardiovaskulären, hämatologischen, hepatischen, renalen, gastrointestinalen, endokrinen, metabolischen oder neurologischen Systems, eine Behinderung, epileptische Anfälle in der Vorgeschichte, eine andere pulmonale Erkrankung oder klinisch relevante abweichende Laborergebnisse, welche nach Einschätzung des Untersuchers den Patienten bei Teilnahme an der Studie einschränken, einem Risiko aussetzen, oder die Studienergebnisse beeinflussen könnten
2. Behandlung mit dem Antihistaminikum Astemizol sowohl 60 Tage vor, als auch während der Studie
3. Veränderung der regelmäßigen antiinflammatorischen Behandlung mit inhalativen, nasalen oder oralen Corticosteroiden, Nedocromil, Disodiumcromoglycat oder Antihistaminika innerhalb von 30 Tagen vor dem ersten Studienbesuch
4. Veränderung der Dosis einer Hyposensibilisierungsbehandlung innerhalb von 90 Tagen vor dem ersten Studienbesuch
5. bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegenüber  $\beta_2$ -Agonisten oder Laktose
6. Therapie mit  $\beta$ -Blockern einschließlich Augentropfen
7. klinisch relevante Atemwegsinfektion, welche das Asthma und das allgemeine Wohlergehen des Patienten nach Einschätzung des Untersuchers beeinflusst
8. klinisch relevante saisonabhängige Allergie, welche während der in Betracht kommenden Saison nicht ausreichend beherrscht werden kann
9. saisonal bedingtes Asthma, welches sich während der spezifischen Saison verschlechtern kann
10. sexuell aktive Patientinnen, die keine sichere Antikonzeption verwenden
11. Schwangere oder stillende Patientinnen

12. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem anderen Studienmedikament innerhalb von 30 Tagen vor und während der Studie
13. Vorherige Randomisierung in dieser Studie
14. Bedingungen, die mit einer schlechten Compliance einhergehen
15. Alkohol- oder Drogenabusus

### 5.3 Methode

#### 5.3.1 Studiendesign

Die Untersuchung wurde als randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte und multizentrische Parallelgruppen-Studie durchgeführt.

Die Studie begann mit einer etwa zweiwöchigen Einlaufphase (14-17 Tage), welche von einer Behandlungsphase von zwölf Wochen (Abstand zwischen den einzelnen der drei Termine unter der Therapie: 24-32 Tage) gefolgt wurde.

Für jeden Patienten waren fünf Studienvisiten vorgesehen. Den genauen Zeitplan der einzelnen Visiten gibt Abbildung 8 wieder:

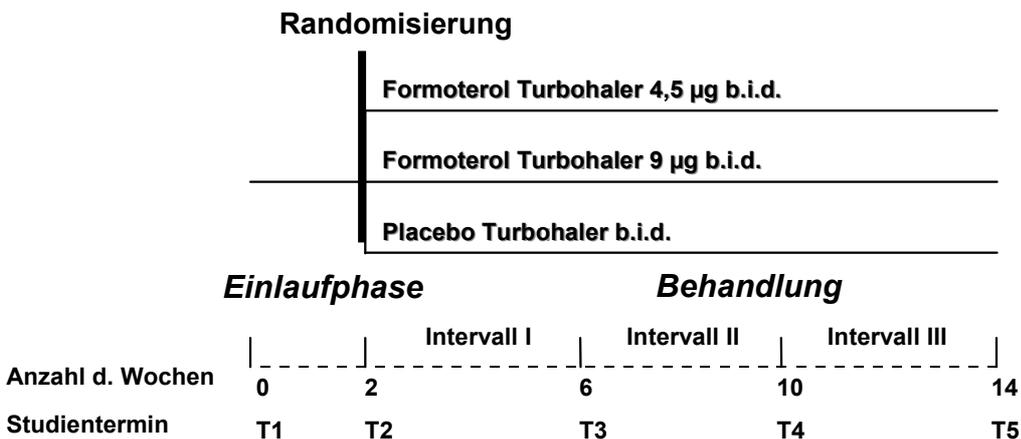


Abbildung 8: Ablaufschema der Studie

Die Untersuchung wurde in Übereinstimmung mit der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt.

### **5.3.2 Behandlungsplan**

#### 5.3.2.1 Beschreibung der Studienmedikamente

*Prüfsubstanz:*

Aktive Wirksubstanz:	Formoterolfumarat 2•H <sub>2</sub> O
weitere Bestandteile:	Lactose
Darreichungsform:	Pulver zur Inhalation mittels Turbohaler <sup>®</sup>
Abgemessene Dosierung:	6 oder 12 µg/ Inhalation
Wirkdosis:	4,5 oder 9 µg/ Inhalation
Anzahl der Dosen:	60 oder 100/ Turbohaler <sup>®</sup>
Hersteller:	Astra pharmazeutische Produktion, Södertälje, Schweden

***Referenzmedikament:***

Placebo:	Lactosemonohydrat
Darreichungsform:	Pulver zur Inhalation mittels Turbohaler <sup>®</sup>
Anzahl der Dosen:	60 oder 100/ Turbohaler <sup>®</sup>
Hersteller:	Astra pharmazeutische Produktion,

Södertälje, Schweden

*Notfallmedikament:*

Wirksubstanz:	Terbutalinsulfat
Handelsname:	Bricanyl <sup>®</sup>
Darreichungsform:	Pulver zur Inhalation mittels Turbohaler <sup>®</sup>
Dosierung:	0,25 mg/ Inhalation
Hersteller:	Astra pharmazeutische Produktion, Södertälje, Schweden

In der zweiwöchigen Einlaufphase wurde keine Studienmedikation verabreicht. Die Patienten behielten während dieser Zeit ihre bisherige Medikation unverändert bei.

Um die Verblindung der Studie zu gewährleisten, war das äußere Erscheinungsbild der Formoterol- und Placebo Turbohaler<sup>®</sup> identisch. Das für den Bronchospasmodolysetest und als Notfallmedikament verwendete Terbutalin war mit einem andersfarbigen (braunen) Etikett gekennzeichnet.

Die Patienten wurden nach Randomisierung in einem Verhältnis von 1:1:1 am zweiten Studientermin nach einem der folgenden Studienprotokolle behandelt:

**4,5 µg Formoterol:** eine Inhalation von 4,5 µg Formoterol jeweils morgens und abends im Abstand von ungefähr zwölf Stunden  
(tägliche Gesamtdosis 9 µg)

**9 µg Formoterol:** Dosierungsschema wie oben beschrieben

(tägliche Gesamtdosis von 18 µg)

**Placebo:** Dosierungsschema wie oben beschrieben

Eine Dosisänderung der Studienmedikation war nicht erlaubt.

#### 5.3.2.2 Absetzen studienrelevanter Medikation

Die nachfolgend aufgeführte Medikation war während der Studie nicht erlaubt und musste vor dem zweiten Studientermin d.h. vor der Randomisierung in Abhängigkeit von den Eliminationzeiten in den angegebenen Zeiträumen abgesetzt werden:

#### **Inhalative $\beta_2$ -Agonisten**

kurzwirksame $\beta_2$ -Agonisten	6 h
langwirksame $\beta_2$ -Agonisten	72 h

#### **Orale $\beta_2$ -Agonisten**

Terbutalin, Salbutamol	8 h
Terbutalin retard, Salbutamol retard	24 h
Bambuterol	48 h

#### **Inhalative Anticholinergika**

Ipratropiumbromid	8 h
-------------------	-----

**Xanthinderivate** 24 h

retard 48 h

**Antihistaminika**

Astemizol 60 Tage

5.3.2.3 Erlaubte Komedikation

Neben der vorausgesetzten Behandlung mit inhalativen Steroiden oder Cromonen waren zusätzlich nasale Steroide und topische Antihistaminika in gleich bleibender Dosierung erlaubt.

Die Änderungen oder der Beginn einer Behandlung mit anderen Medikamenten während der Studie wurden dokumentiert.

5.3.2.4 Notfallmedikation

Den Patienten wurde zu Beginn der Studie ein Bricanyl Turbohaler<sup>®</sup> ausgehändigt, der bei asthmatischen Beschwerden oder aus prophylaktischen Gründen eingenommen werden konnte.

Der Bricanyl Turbohaler<sup>®</sup> wurde bei jedem Studienbesuch gegen einen Neuen ausgetauscht. Dies einerseits, um eine lückenlose Versorgung mit dem Notfallmedikament zu gewährleisten, und andererseits, die Anzahl der Inhalationen anhand von stichprobenartigen Messungen zu überprüfen.

Die Anzahl der Inhalationen dieses Notfallmedikamentes wurde täglich für Tag und Nacht, und nach prophylaktischer oder symptomatischer Anwendung getrennt im Studientagebuch protokolliert. Morgens machten die Patienten zusätzlich Angaben dazu, ob sie innerhalb der letzten sechs Stunden vor der Peak-Flow-Messung die Notfallmedikation angewendet hatten.

### 5.3.3 Durchführung

Alle Studientermine fanden zwischen 7 und 10 Uhr morgens mit einer erlaubten Abweichung von einer Stunde statt.

Den Patienten wurde beim ersten Studientermin ein Einschlusscode, beginnend mit einer für jedes Zentrum spezifischen ein oder zweistelligen Zahl und einer fortlaufenden Nummer, zugeteilt.

Es wurde eine ausführliche Anamnese einschließlich der demographischen Daten wie Alter, Geschlecht, Rasse und Rauchgewohnheiten bzw. -exposition erhoben. Die medizinische Krankengeschichte beinhaltete größere, d.h. für die Zwecke der Studie relevante, vergangene und gegenwärtige medizinische Erkrankungen und chirurgische Eingriffe, welche nach ICD-9 codiert wurden. Außerdem wurde die Dauer der Asthmaerkrankung sowie Art und Dauer der gegenwärtig eingenommenen Medikation einschließlich des Grundes für die Einnahme dokumentiert.

Beim ersten und fünften Studienbesuch wurde eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Am zweiten und fünften Termin wurden Laborparameter bestimmt. Die kardialen Parameter, Herzfrequenz und Blutdruck, wurden an allen fünf Studienterminen ermittelt.

Bei jedem Studienbesuch wurde die richtige Anwendung des Peak-Flow-Meters und die des Turbohalers<sup>®</sup> mittels „Turbohaler<sup>®</sup> Usage Trainer“, einem speziellen Gerät ohne Wirkstoff, überprüft. Bei dem Übungsgerät leuchten bei Inhalation durch einen, mit dem Gerät verbundenen, leeren Turbohaler<sup>®</sup>, eins bis drei Lampen auf, was eine semiquantitative Bestimmung des Inhalationsflusses erlaubt. Das Aufleuchten einer der Lampen zeigte einen inspiratorischen Fluss und Volumen von 30 l/min und wurde als nicht ausreichend bewertet. Das Aufleuchten von mindestens zwei Lampen, entsprechend einem Fluss von etwa 40 l/min, wurde als ausreichender Fluss gewertet. Konnte dieser inspiratorische Fluss nach mehrmaliger Erklärung und Übung während der ersten beiden Studienvisiten nicht erreicht werden, so wurde das Kind oder der Jugendliche nicht randomisiert. Es wurde bei allen Patienten ein Inspirationsfluss von 60 l/min, entsprechend einem Aufleuchten aller drei Lampen, angestrebt.

### **5.3.4 Prüfparameter für Wirksamkeit**

Die Wirkung der Prüfmedikation auf das Bronchialsystem wurde mit Hilfe von regelmäßigen häuslichen Peak-Flow-Messungen und anhand spirometrischer Methoden während der Studientermine überprüft. Das für die Lungenfunktionsprüfungen und Bronchospasmolysetests verwendete Spirometer musste den ATS-Standard-Anforderungen genügen und die Ausstattung ausreichend validiert sein.

#### **5.3.4.1 Peak-Flow-Messung**

Für die Untersuchung wurden Peak-Flow-Meter (Hersteller: Vitalograph®) mit einem Kolbenandruck von 50-750 l/min verwendet.

Der PEF wurde zweimal täglich mit dem beim ersten Studienbesuch ausgehändigten Peak-Flow-Meter vor Inhalation der Studienmedikation gemessen, d. h. ungefähr zwölf Stunden nach der letzten Einnahme des Prüfmedikamentes.

Es wurden drei aufeinanderfolgende Messungen durchgeführt und der Maximalwert in das Tagebuch eingetragen. Die Peak-Flow-Messungen und die nachfolgende Inhalation der Studienmedikation sollten morgens zwischen 7 und 10 Uhr und abends zwischen 19 und 22 Uhr möglichst jeweils zur gleichen Zeit stattfinden.

Um Verfälschungen durch den bronchodilatatorischen Effekt des Notfallmedikamentes zu vermeiden, wurden nur Peak-Flow-Messungen frühestens sechs Stunden nach der letzten Einnahme von Terbutalin berücksichtigt.

#### **5.3.4.2 Spirometrie**

##### **5.3.4.2.1 Spirometrisches Messverfahren**

Die Spirometrie wurde im „offenen“ System durchgeführt. Sie basiert darauf, dass die ein- bzw. ausgeatmete Luft während der Durchströmung des Messgerätes, eines Pneumotachographen, registriert wird. In der Regel wird auf diese Weise die Strömungsgeschwindigkeit der Luft bestimmt. Durch Integration wird daraus das Volumen ermittelt. Der verwendete Pneumotachograph, einer der beiden

Gebräuchlichsten nach Lilly, nach dem Prinzip der Siebssysteme, sorgt für eine Laminarisierung des Luftstroms.

Die wichtigsten Anforderungen an das Gerät waren:

- ein lineares Verhalten über einen ausreichend großen Messbereich (von 0,5 - 8 l)
- eine Abweichung zwischen vorgegebenem und gemessenem Volumen innerhalb dieses Messbereiches unter 3%
- eine stabile Nulllinie
- Abweichungen von einem vorgegebenen Wert für FEV<sub>1</sub> maximal 3%, für PEF maximal 10%.

Jeweils vor Beginn der Lungenfunktionsprüfungen wurde bei jedem Patienten eine Kalibration des Spirometers in Übereinstimmung mit den Hinweisen des Herstellers durchgeführt, welche Abweichungen von höchstens 3% aufweisen durfte. Die Ausdrucke dieser Eichungen wurden vollständig in Kopie gelagert. Vorzugsweise sollte das Gerät während des Studienverlaufes in den jeweiligen Zentren durch denselben Mitarbeiter bedient werden. Der Patient sollte sich bei jeder Messung in der gleichen sitzenden oder stehenden Körperposition befinden. Vor der ersten FEV<sub>1</sub>-Messung wurde die Durchführung der Spirometrie, falls nötig, mit dem Patienten geübt.

Der Messvorgang wurde „on-line“ aufgezeichnet.

#### 5.3.4.2.2 Bronchospasmodolysetest/ Reversibilitätsprüfung

Der höchste FEV<sub>1</sub>-Wert von drei Messungen wurde in den Fallberichtsordner eingetragen. Dabei war eine Abweichung von maximal 5% gegenüber dem nächsthöheren Wert bei höchstens acht Versuchen erlaubt.

Der FEV<sub>1</sub>-Wert vor Studieneinschluss musste mindestens 40% des Soll- oder Normwertes (nach Polgar) betragen, ansonsten wurde der Proband von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Der Normwert für jeden Patienten wurde anhand der Gleichung „ $\log FEV_1 = -2.6781 + 2.7986 \times \log \text{Größe (cm)}$ “ bestimmt.

Den Untersuchern wurde eine Liste mit den Normwerten für alle Körperlängen zur Verfügung gestellt. Wieviel Prozent des Normwertes der Proband erreicht hatte, wurde nach folgender Formel errechnet:

$$\frac{FEV_1 (\text{prä})}{\text{Normwert}} \times 100$$

FEV<sub>1</sub> (pred)

Dazu wurden nach der initialen FEV<sub>1</sub>-Bestimmung vier Hübe à 0,25 mg Terbutalin verabreicht. Zwischen den einzelnen Inhalationen durften nicht mehr als 30 Sekunden liegen. Eine weitere mindestens dreimalige Messung der Einsekundenkapazität wurde 15 Minuten nach der Inhalation durchgeführt.

Die Reversibilität wurde als positiv bewertet, wenn die Einsekundenkapazität nach Inhalation des Bronchospasmolytikums eine Verbesserung von wenigstens 15% im Vergleich zum Ausgangswert aufwies. Dies wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{FEV_1 (\text{post}) - FEV_1 (\text{prä})}{FEV_1 (\text{prä})} \times 100$$

FEV<sub>1</sub> (prä)

Alternativ ließ sich das Ansprechen auf kurzwirksame  $\beta_2$ -Sympathomimetika mit folgender Formel berechnen:

$$\frac{FEV_1 (\text{post}) - FEV_1 (\text{prä})}{FEV_1 (\text{pred})} \times 100$$

FEV<sub>1</sub> (pred)

Dabei musste sich die Einsekundenkapazität um mindestens 9% verbessert haben.

Um beim zweiten Studientermin randomisiert zu werden, mussten die Patienten ihre Ansprechbarkeit auf  $\beta_2$ -Agonisten durch positive Bronchospasmolysetests nachweisen. Dies konnte entweder an den ersten beiden Studienbesuchen in der Klinik, oder einmalig an einem der beiden Studientermine und zusätzlich bei den Peak-Flow-Messungen während der zweiwöchigen Einlaufphase zu Hause geschehen. Die Patienten erhielten zusätzlich zum Bricanyl Turbohaler<sup>®</sup> als Notfallmedikament einen weiteren Turbohaler<sup>®</sup> mit Terbutalin einzig für den häuslichen Reversibilitätsnachweis. In diesem Fall bestimmten die Patienten den PEF direkt nach dem Aufstehen und vor Medikamenteneinnahme dreimal. Nach Inhalation von 1 mg Terbutalin (entsprechend vier Inhalationen á 0,25 mg) und einer Wartezeit von 15 Minuten wurden weitere drei Messungen vorgenommen. Hierbei wurden die jeweiligen Maximalwerte der Messungen vor und nach Medikamenteneinnahme von den Patienten protokolliert. Die Reversibilität wurde am darauffolgenden d. h. zweiten Studientermin vom Untersucher nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{\text{PEF (post)} - \text{PEF (prä)}}{\text{PEF (prä)}} \times 100$$

Die Verbesserung des Peak-Flow-Wertes musste in der Einlaufphase an mindestens vier von sieben aufeinanderfolgenden Tagen 15% oder mehr betragen.

Bronchospasmolyseteste wurden auch nach Randomisierung an jedem weiteren Studientermin durchgeführt, um das Ansprechen der Patienten auf kurzwirksame Bronchospasmolytika während des Studienverlaufs festzuhalten.

#### 5.3.4.3 Studientagebücher

Sowohl während der Einlauf- als auch während der zwölfwöchigen Behandlungsphase protokollierten die Patienten bzw. deren Eltern die Parameter PEF, Asthmasymptome

einschließlich nächtlichem -durch Asthma verursachtes- Erwachen sowie den Gebrauch der Notfallmedikation in einem eigens dafür ausgehändigten Tagebuch.

Auch die Einnahme der Studienmedikation trugen die Patienten in die Tagebücher ein.

Die Vollständigkeit der Aufzeichnungen wurde bei jedem Studienbesuch überprüft. Es wurden für jeden der vier Zeiträume, d. h. Einlaufphase, erstes, zweites und drittes Behandlungsintervall neue, farblich unterschiedliche Tagebücher ausgehändigt und die ausgefüllten Hefte an jedem Wiedervorstellungstermin eingesammelt.

#### 5.3.4.4 Asthmasymptome

Morgens und abends wurden die Asthmasymptome der vergangenen Nacht bzw. des vergangenen Tages nach dem folgenden Punktesystem codiert:

0= keine Symptome während des Tages/ der Nacht

1= Symptome, welche die Lebensgewohnheiten während des Tages nicht einschränkten bzw. den Schlaf während der Nacht nicht beeinträchtigten

2= Symptome, welche wenigstens eine Aktivität während des Tages oder einmal den Nachtschlaf störten

3= Symptome, welche zwei oder mehr tägliche Aktivitäten beeinträchtigten oder den Schlaf während eines Großteils der Nacht oder während der gesamten Nacht störten

Als Asthmasymptome galten Beschwerden wie Atemnot, ein Gefühl der Brustenge, Giemen und Husten (mit oder ohne Auswurf) ohne begleitende Erkältung.

Jeden Morgen wurde die Häufigkeit des nächtlichen Erwachens wegen asthmatischer Beschwerden protokolliert.

#### 5.3.4.5 Überprüfung der Compliance

Ein Teil der verwendeten Turbohaler<sup>®</sup> wurden durch Inspektion, insbesondere des Mundstücks auf Spuren offensichtlichen Gebrauchs hin untersucht. Dabei war das Vorgehen je nach Land und manchmal auch je nach Zentrum unterschiedlich.

#### **5.3.5 Prüfparameter für Sicherheit**

Daten zur körperlichen Untersuchung, zu kardialen Messgrößen, Laboruntersuchungen, unerwünschten Ereignissen (AEs) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE) wurden als Prüfparameter für die Sicherheit herangezogen.

##### 5.3.5.1 Körperliche Untersuchung

Bei Studienstart (T1) und am Abschlusstermin (T5) wurde eine körperliche Untersuchung einschließlich Gewichts- und Längenmessung durchgeführt.

Eine klinisch signifikante Verschlechterung der Untersuchungsergebnisse bei Besuch fünf im Vergleich zum 1. Studientermin stellte ein unerwünschtes Ereignis („adverse event“= AE) dar.

##### 5.3.5.2 Kardiale Messgrößen

Zur Beurteilung wurden herangezogen:

Herzfrequenz [Schläge/ Minute]

Blutdruck [mmHg] (unblutige Messung nach Riva-Rocci)

An allen fünf Studienterminen wurden Puls- und Blutdruckkontrollen durchgeführt.

Nach einer Ruhepause von fünf Minuten wurde als erstes der Puls in sitzender Position durch Palpation der Arteria radialis soweit möglich, andernfalls durch Palpation der Arteria carotis erfasst. Dabei wurde die Anzahl der Schläge innerhalb von 30 Sekunden mit zwei multipliziert.

Nachfolgend wurde der Blutdruck mittels eines Quecksilbermanometers am sitzenden Patienten mit einer dem Oberarmdurchmesser des Kindes in der Breite angepassten Manschette jeweils am selben Arm gemessen.

Diese beiden Messungen wurden jeweils vor den Lungenfunktionstests vorgenommen.

Die Referenzwerte für Puls und Blutdruck für Kinder von 6-18 Jahren beziehen sich auf die Werte von Lurbe et al. (1994) und de Man et al. (1991).

Die klinisch relevante Verschlechterung von einem dieser Parameter wurde als unerwünschtes Ereignis dokumentiert.

#### 5.3.5.3 Laboruntersuchungen

Nach Randomisierung am zweiten und, bei Beendigung der Studie, am fünften Studientermin wurden durch Punktion der Cubitalvene 10 ml Blut zur Untersuchung folgender Parameter entnommen und im Labor des jeweiligen Zentrums analysiert:

Hämoglobin	(g/L)
Erythrozyten	( $\times 10^{12}$ /L)
Leukozyten	( $\times 10^9$ / L)
Thrombozyten	( $\times 10^9$ / L)
Gesamt-Bilirubin	( $\mu\text{mol/ L}$ )
Alkalische Phosphatase	( $\mu\text{kat/ L}$ )
AST (GOT)	( $\mu\text{kat/ L}$ )
ALT (GPT)	( $\mu\text{kat/ L}$ )
Kreatinin	( $\mu\text{mol/ L}$ )

Natrium	(mmol/ L)
Kalium	(mmol/ L)
Calcium	(mmol/ L)
Albumin	(g/ L)
Glukose	(mmol/ L)

Zum Ausschluss einer Proteinurie wurde mittels Uristix eine semiquantitative Bestimmung des Gesamteiweiß im Urin durchgeführt.

Für jede Laborvariable wurde sowohl ein oberer und unterer Alarmgrenzwert als auch ein Wert festgelegt, welcher als auffällige Veränderung galt.

Die Labors der teilnehmenden Kliniken mussten alle durch Zertifikate nachweisen, dass sie an regelmäßigen Ringversuchen teilgenommen hatten. Laborspezifische Werte wurden umgerechnet.

#### 5.3.5.4 Unerwünschte Ereignisse (AEs)

##### 5.3.5.4.1 Definition

Als AE galt:

- jedes unbeabsichtigte, auffällige klinische Zeichen
- jede neu aufgetretene Krankheit oder die Verschlechterung einer präexistenten Krankheit
- jede klinisch relevante Verschlechterung eines hämatologischen oder biochemischen Laborparameters
- jede klinisch relevante Auffälligkeit bei einer anderen Untersuchung, beispielsweise im EKG oder Röntgen
- jede unerwünschte/ unbeabsichtigte Schwangerschaft (d. h. trotz Einnahme von Kontrazeptiva eingetreten)
- Unfälle

Zusätzlich eingeschlossen waren Gründe für:

- Änderungen in Art oder Dosierung der Komedikation
- Konsultationen anderer Ärzte oder eines Apothekers

Dabei war es unerheblich, ob eine Verbindung zur Behandlung bestand.

Geplante Krankenhauseinweisungen oder chirurgische Eingriffe wegen Erkrankungen, welche bereits vor Studienteilnahme bestanden, wurden nicht als unerwünschte Ereignisse eingestuft.

#### 5.3.5.4.2 Umgang mit AEs

AEs wurden bei den Studienbesuchen zwei bis fünf mit der Frage: „Hattest du bzw. hatte ihr Kind seit dem letzten Besuch gesundheitliche Probleme?“ erfragt. Alle Symptome, die nicht mit der Prüfdiagnose zusammenhingen, wurden festgehalten. Auf einem dafür vorgesehenen Formular wurden die objektiven (vom Untersucher beobachteten) und subjektiven (vom Patienten auf Befragung hin angegebenen) Auffälligkeiten dokumentiert.

Es wurden Informationen über:

- Art des Symptoms/ der Nebenwirkung
- Datum des Auftretens und des Abklingens der Symptome
- Schweregrad
- maximale Intensität
- Behandlung und Ergebnis
- Zusammenhang mit der Prüfbehandlung

erhoben.

Die Patienten bzw. deren Eltern wurden gebeten die maximale Intensität mit folgender Skala einzuschätzen:

1 = leicht, das Symptom wird wahrgenommen ohne besonders störend zu sein

2 = mäßig, Beeinträchtigung ausreichend um tägliche Aktivitäten einzuschränken

3 = schwer, Symptome verhindern Teilnahme an normalen Aktivitäten

AEs, welche bei Studienende bestanden, wurden verfolgt, bis sie sistierten oder eine weitere Beobachtung seitens des Untersuchers für unnötig gehalten wurde.

AEs, welche nach Beendigung der Studie auftraten, wurden nicht aktiv nachgefragt. Sobald ein solches Ereignis jedoch einem Untersucher innerhalb eines vertretbaren

Zeitraumes zur Kenntnis gelangte, wurde dieses dokumentiert und ungeachtet seiner Schwere, Ernsthaftigkeit oder ursächlichen Verbindung mit dem Untersuchungsprodukt, in die Auswertung miteingeschlossen.

#### 5.3.5.5 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs)

##### 5.3.5.5.1 Definition

Als SAE galt:

- ein Ereignis, welches in einem ungeplanten Krankenhausaufenthalt, erheblicher oder dauerhafter Behinderung oder Tod resultierte
- alle medizinische oder chirurgische Interventionen, welche nötig wurden, um einen andauernden Schaden vom Körper des Patienten abzuwenden
- Verlängerung eines stationären Aufenthaltes
- lebensbedrohliche Ereignisse

„Lebensbedrohlich“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass eine direkte Bedrohung des Lebens bestanden haben musste und nicht, dass das Ereignis in schwererer Form zum Tode geführt haben könnte.

- maligne Erkrankungen
- jegliche Überdosierung mit dem Studienmedikament

Eine ambulante Notfallbehandlung musste nicht zwangsläufig ein SAE darstellen, wohl aber manche der Gründe, die zur Notfallbehandlung führten, wie beispielsweise ein Bronchospasmus oder ein Larynxödem.

Jedes AE, das eines der o.g. Kriterien erfüllte, wurde unabhängig von der Dosis des verabreichten Medikamentes als SAE betrachtet, selbst wenn es sich um die Folge einer Wechselwirkung, eines Missbrauchs oder einer Überdosierung handelte.

Krebserkrankungen wurden immer als SAE dokumentiert.

#### 5.3.5.5.2 Umgang mit SAEs

Jedes SAE musste unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang innerhalb von 24 Stunden nach bekannt werden an das das Studienmedikament herstellende pharmazeutische Unternehmen gemeldet werden.

Der Untersucher stufte den Zusammenhang zwischen SAE und Studienmedikament in folgende Kategorien ein:

- Wahrscheinlich: Ein zeitlicher Zusammenhang besteht. Kein anderer wahrscheinlicher Kausalfaktor.
- Möglich: Ein zeitlicher Zusammenhang besteht. Andere Kausalfaktoren können angeschuldigt werden.
- Unwahrscheinlich: Zeitlicher Zusammenhang nicht existent oder zweifelhaft. Andere ursächliche Faktoren wahrscheinlich oder sicher verantwortlich.

#### 5.3.5.6 Andere signifikante unerwünschte Ereignisse („other significant adverse events“ = OAEs)

Es wurde zwischen einem SAE und einem OAE unterschieden. Für diese Kategorie bestand keine spezielle Definition, sondern sie war von der Einschätzung des Prüfarztes abhängig.

#### **5.3.6 Abbruchkriterien**

Patienten, deren Eltern oder Sorgeberechtigte konnten die Teilnahme an der Studie zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen und ohne Folgen für ihre weitere Behandlung beenden.

Der Untersucher unterbrach die Studie bei Vorliegen nachfolgender Gründe:

- fehlerhafter Einschluss
- Veränderungen in der antiasthmatischen Therapie

- eine Verschlechterung des Asthma bronchiale, welche einer Behandlung mit einer zusätzlichen antiasthmatischen Therapie über mehr als sieben Tage bedurfte
- Entwicklung eines der o. a. Ausschlusskriterien

#### **5.4 Statistische Methoden**

Die primäre Wirksamkeitsvariable war der Morgen-PEF, wie er von den Patienten in die Tagebücher eingetragen worden war.

Die sekundären Wirksamkeitsvariablen waren der Abend-PEF, die Asthmasymptom-Scores, Schlafunterbrechungen durch Asthmasymptome, die Häufigkeit der Anwendung der Notfallmedikation, FEV<sub>1</sub> an den Studienterminen vor und nach Bronchospasmolyse.

Der primäre Endpunkt für die in den Tagebüchern erhobenen Variablen war der Unterschied zwischen Einlaufphase und den letzten 28 Behandlungstagen.

Die Änderung des PEF-Wertes zwischen Einlaufphase und letztem Behandlungsintervall wurde per Varianzanalyse berechnet, wobei Behandlung und Zentrum die abhängigen Variablen bildeten und der Durchschnittswert der Einlaufphase als Kovariable diente. Zunächst wurde die höhere Dosierung mit dem Placebo verglichen.

Unterschiede von prä- und postdilatorischem FEV<sub>1</sub> (Reversibilität) vom Ende der Einlaufphase zum letzten Behandlungsmonat wurden nach dem gleichen Modell wie beim PEF berechnet.

Für jeden Wirksamkeitsparameter wurden zusätzlich, außer es ist explizit anders beschrieben, die Änderungen der Daten der Einlaufphase im Vergleich zu den Mittelwerten der Besuche nach vier, acht und zwölf Wochen, d. h. über den gesamten Studienzeitraum hinweg, berechnet und analysiert. Alle Analysen wurden auf einer „Intention-to-treat“(ITT)-Basis durchgeführt, wobei der letzte Wert extrapoliert wurde. D.h. es wurden Daten von allen Patienten verwendet, die randomisiert worden waren, mindestens einmalig Studienmedikation eingenommen und sinnvolle Daten geliefert hatten.

Alle Tests waren zweiseitig und p-Werte von  $< 0,05$  wurden als signifikant angesehen.

Aufgrund ähnlicher Studien mit Erwachsenen und Kindern wurde geschlossen, dass die Standardabweichung der Veränderung des Morgen-PEF während der Einlaufphase zum Ausgangswert am ersten Studientermin etwa 40 l/min betragen sollte. Auf dieser Basis wurde berechnet, dass ein Patientenkollektiv von 240 Patienten eine 80%ige Power haben würde, um eine wahre Differenz von 18 l/min festzustellen, bei einem angenommenen zweiseitigen Test und einem Signifikanzlevel von 5%.

Es wurde außerdem der Einfluss von Geschlecht und den unterschiedlichen Altersgruppen untersucht.

Auch die Abbruchrate innerhalb der drei Behandlungsgruppen wurde berechnet.

Ein Teil der statistischen Methoden sind im Ergebnisteil beschrieben.

Die Analyse dieser Studie wurde in Zusammenarbeit mit der Statistischen Abteilung der Astra Draco durchgeführt.

## 6 ERGEBNISSE

### 6.1 Anamnestische Daten

Prüfindikation bei allen untersuchten Kindern war Asthma bronchiale. 156 Patienten wurden der jüngeren (6-12 Jahre), 92 der älteren Altersgruppe (13-17 Jahre) zugeordnet. Die Spannweite der Erkrankungsdauer lag zwischen minimal 1 bis maximal 16 Jahren (Mittelwert 6 Jahre und 3 Monate). Alle bis auf drei Patienten (zwei Asiaten und ein Afroamerikaner) waren kaukasischen Ursprungs.

Verteilt auf die verschiedenen Behandlungsarme ergaben sich die in Tabelle 8 aufgeführten Zahlen:

	<b>Formoterol 9 µg b.i.d. (n = 83)</b>	<b>Formoterol 4,5 µg b.i.d (n = 81)</b>	<b>Placebo (n = 84)</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	10,8 (6–17)	11,6 (6–17)	11,3 (6-17)
<b>Rauchexposition (ja / nein)</b>	35 / 48	33 / 48	36 /48
<b>Asthmadauer (Jahre)</b>	6,3 (1-14)	7,0 (1-6)	5,7 (1-14)
<b>Gebrauch inhalativer Steroide während der Einlaufphase (Patienten in Prozent)</b>	83,1	81,5	82,1
<b>Tägliche Steroiddosis (µg)</b>	460 (0 –2000)	420 (0 –1600)	430 (0– 1500)
<b>FEV<sub>1</sub> (Liter)</b>	2,14	2,17	2,04
<b>FEV<sub>1</sub> (% des Normwertes)</b>	79,5 (45–121)	81,6 (48–124)	81,2 (51– 112)

Tabelle 8: Anamnestische Daten aufgeteilt auf die drei Behandlungsarme

175 (70,6%) Kinder standen unter bronchospasmolytischer Therapie mit inhalativen  $\beta_2$ -Agonisten (sowohl SABA als auch LABA) und vier (1,6%) mit oralen  $\beta_2$ -Agonisten. Alle, bis auf zwei Kinder, erhielten bei Studienstart eine regelmäßige antiinflammatorische Therapie. Diese bestand bei 206 (83,1%) Patienten aus inhalativen Corticosteroiden und bei 74 (29,8%) aus Dinatriumcromoglykat. Jeweils zwei (0,8%) Patienten erhielten vor Beginn der Studie Anticholinergika oder Xanthinderivate. 17 (6,9%) Kinder wurden

zusätzlich mit Antihistaminika therapiert. Keiner der Patienten nahm regelmäßig orale Steroide ein.

Tabelle 9 zeigt die antiasthmatische Behandlung der Patienten vor Studienbeginn bezogen auf die jeweiligen Behandlungszweige:

Medikation	Formoterol 9 µg		Formoterol 4,5 µg		Placebo	
	Anzahl in %		Anzahl in %		Anzahl in %	
<b>Inhalative Steroide</b>	70	84,3	67	82,7	69	82,1
<b>Disodiumcromoglykat</b>	23	27,7	23	28,4	28	33,3
<b>Antihistaminika</b>	9	10,8	2	2,5	6	7,1
<b>Inhalative β<sub>2</sub>- Agonisten</b>	58	69,9	57	70,4	60	71,4
<b>Anticholinergika</b>	0	0	1	1,2	1	1,2
<b>Orale β<sub>2</sub>-Agonisten</b>	0	0	2	2,5	2	2,4
<b>Xanthine</b>	1	1,2	0	0	1	1,2

Tabelle 9: Antiasthmatische Behandlung vor Studienbeginn aufgeteilt auf die drei Behandlungsarme (Anzahl der Patienten in absoluten Zahlen und in Prozent)

Insgesamt beendeten 225 Patienten die Studie, 23 brachen die Untersuchung aus verschiedenen Gründen ab, die weiter unten aufgeführt sind.

Informationen über Einschluss, Randomisierung und Abbruch lassen sich in Abbildung 9 verfolgen.

Die mangelnde Reversibilität beim Bronchospasmodolysetest bildete den häufigsten Grund nicht randomisiert zu werden. Abbruchkriterien nach Randomisierung können ebenfalls der Abbildung 9 entnommen werden.

180 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien bereits beim ersten Studienbesuch. 178 davon aufgrund einer mehr als neunprozentigen Reversibilität bezogen auf ihren vorhergesagten Normwert. 111 Patienten zeigten außerdem eine mehr als 15%ige Reversibilität bezogen auf ihren präinhalativen FEV<sub>1</sub>-Wert. Etwa 10% der Patienten (24 von 248) wurden randomisiert, nachdem sie eine Reversibilität von zumindest 15% ihres morgendlichen Peak-Flow-Wertes gezeigt hatten.

Der erste Patient wurde am 26. September 1996, der letzte am 9. Juli 1997 eingeschlossen, so dass sich eine Einschlussphase von insgesamt 9,5 Monaten ergab. Der letzte Patient beendete die Studie am 22. Oktober 1997.

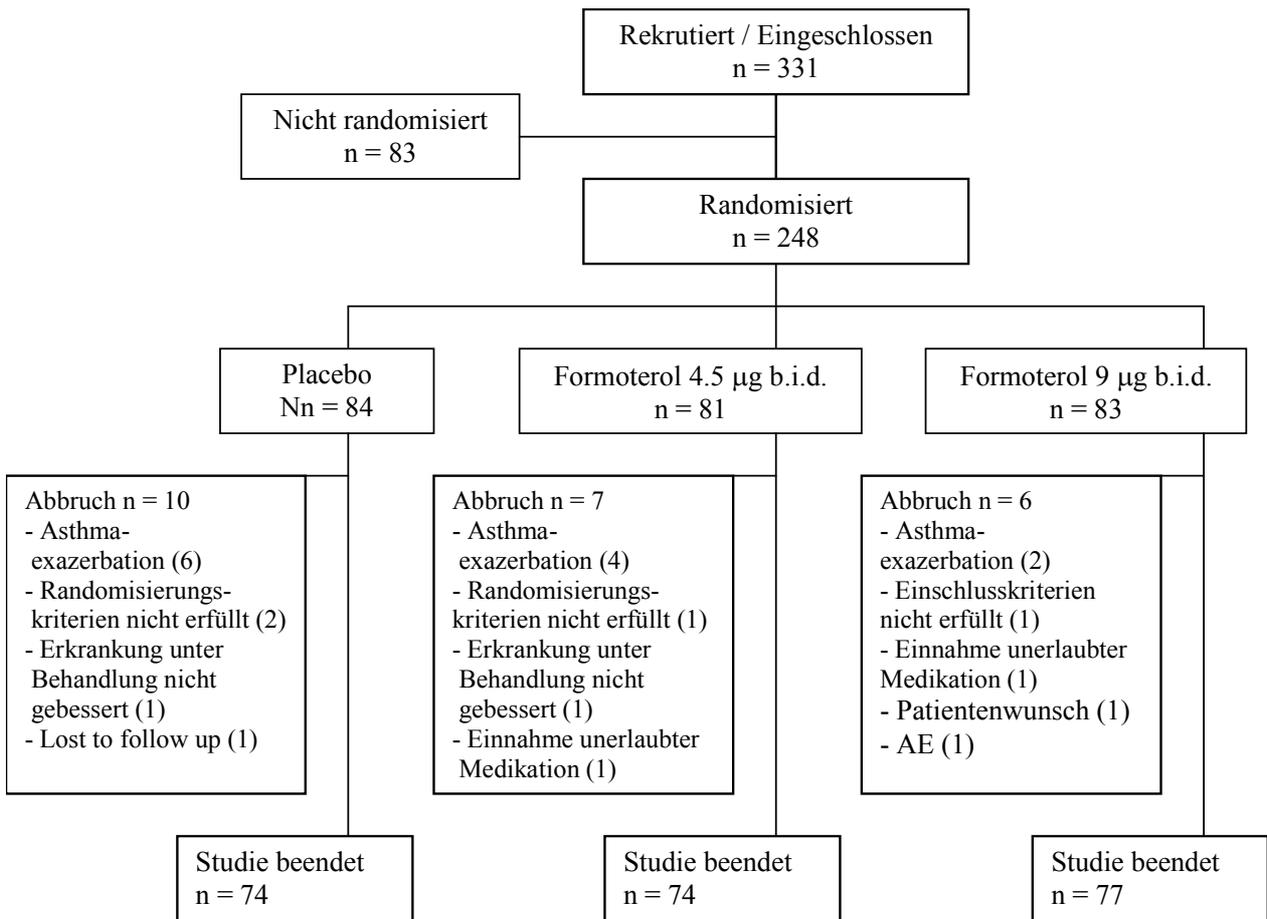


Abbildung 9: Patientenanzahl bei Einschluss, Randomisierung, Abbrüche und deren Ursachen sowie die Patientenanzahl bei Beendigung verteilt auf die drei Behandlungsarme

Aufgeschlüsselt nach Land und Zentrum ergab sich unter Berücksichtigung der verschiedenen Altersklassen bzgl. Einschluss, Randomisierung und Beendigung der Studie folgendes Bild:

Nr.	Zentrum/Ort	6- 12 Jahre einge.	rand.	13- 17 Jahre einge.	rand.	Gesamt einge.	rand.	beendet
<b>Schweden</b>								
1	Helsingborg	11	5	9	4	20	9	7
2	Kristianstad	5	5	1	1	6	6	5
3	Lund	7	5	4	3	11	8	7
4	Göteborg	6	4	6	5	12	9	9
5	Norrköping	9	9	3	3	12	12	12
6	Örebro	7	4	2	1	9	5	5
7	Växjö	7	3	5	1	12	4	4
8	Karlstad	5	4	2	1	7	5	5
	<b>Gesamt:</b> Schweden	57	39	32	19	89	58	54
<b>Griechenland</b>								
20	Athen	4	2	4	3	8	5	4
21	Athen	10	6	7	5	17	11	8
22	Athen	5	5	5	5	10	10	10
23	Patras	8	6	2	1	10	7	7
24	Thessaloniki	7	6	3	1	10	7	7
25	Heraklion	13	11	4	4	17	15	14
	<b>Gesamt:</b> Griechenland	47	36	25	19	72	55	50
<b>Spanien</b>								
30	Las Palmas	10	5	10	3	20	8	4
31	Barcelona	2	2	2	1	4	3	3
32	Lugo	7	6	8	6	15	12	12
33	Córdoba	6	6	6	6	12	12	12
34	Valencia	10	9	9	8	19	17	14
35	Madrid	2	2	3	3	5	5	5

36	Valencia	4	3	3	3	7	6	5
38	Granada	6	6	2	2	8	8	8
39	Santander	4	4	1	1	5	5	4
	<b>Gesamt:</b> Spanien	51	43	44	33	95	76	67
<b>Großbritannien</b>								
50	Aberdeen	2	2	1	1	3	3	2
53	Dundee	5	1	2	1	7	2	2
58	Brighton	1	0	1	0	2	0	0
60	Telford	5	3	0	0	5	3	1
	<b>Gesamt:</b> Großbritannien	13	6	4	2	17	8	5
<b>Deutschland</b>								
70	Wesel	21	19	12	11	33	30	29
71	Berchtes- Gaden	6	6	6	5	12	11	11
72	Frankfurt a. M.	0	0	1	0	1	0	0
73	Aachen	6	5	1	0	7	5	5
74	Halle	2	2	3	3	5	5	4
	<b>Gesamt:</b> Deutschland	35	32	23	19	58	51	49
<b>Σ:</b>	<b>Studie</b>	<b>200</b>	<b>156</b>	<b>128</b>	<b>92</b>	<b>331</b>	<b>248</b>	<b>225</b>

Tabelle 10: Patientenzahlen nach Altersgruppe und Zentrum (einge.= eingeschlossen, rand.= randomisiert)

Neun Zentren schlossen keinen Patienten ein oder zogen ihre Teilnahme an der Studie zurück. Dies waren ein Zentrum in Spanien (Nr. 37) und acht Zentren in Großbritannien (Nr. 51- 52, 54- 57, 59 und 61).

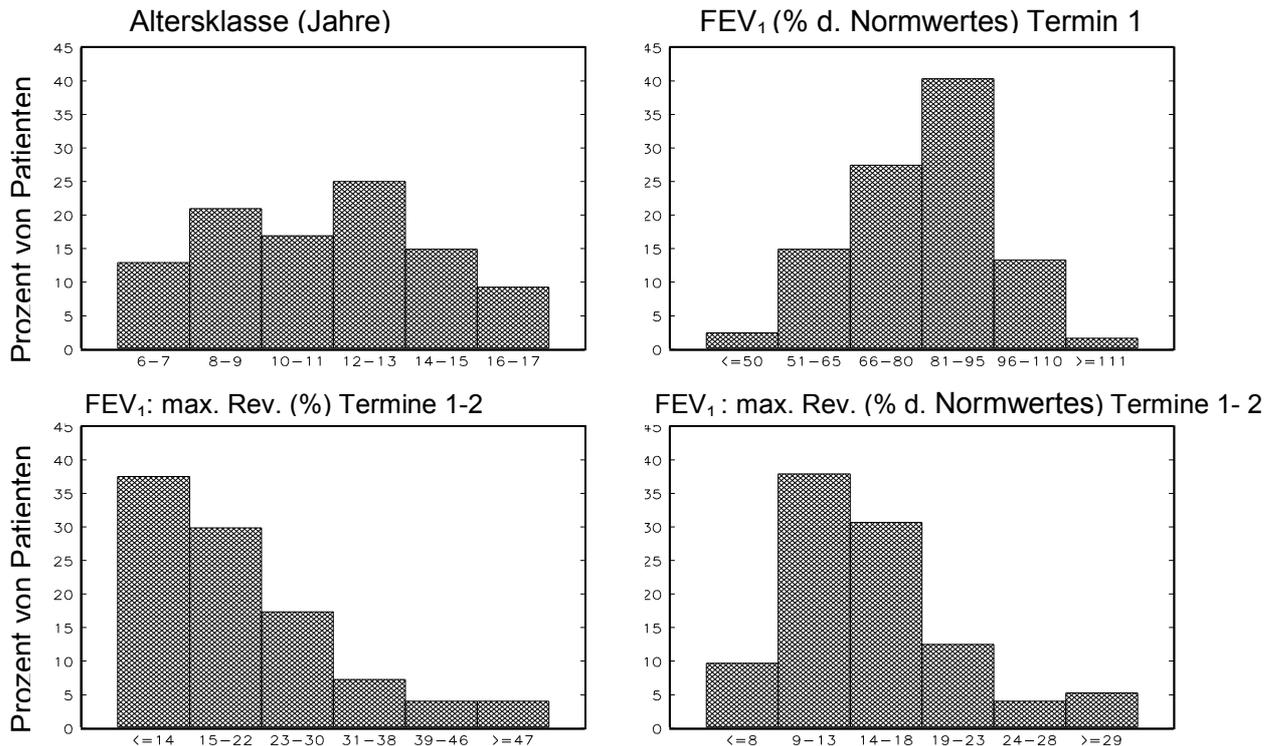


Abbildung 10: Patientencharakteristika zu Beginn der Untersuchung (Rev. = Reversibilität)

Der mittlere FEV<sub>1</sub>-Wert vor Bronchodilatation am ersten Studientag betrug 81% des vorhergesagten Normwertes (Spannweite 5-124%). Die mittlere Reversibilität nach Inhalation von 1 mg Terbutalin lag bei 15,9% (Spannweite 14-75%) bezogen auf FEV<sub>1</sub> vor der Einnahme und bei 11,9% (Spannweite 11-39%) bezogen auf den Sollwert in Prozent.

Die entsprechenden Zahlen für die Reversibilität am zweiten Studientermin lauteten 14,2% (Spannweite 35-98%) und 10,7% (Spannweite 31-63%).

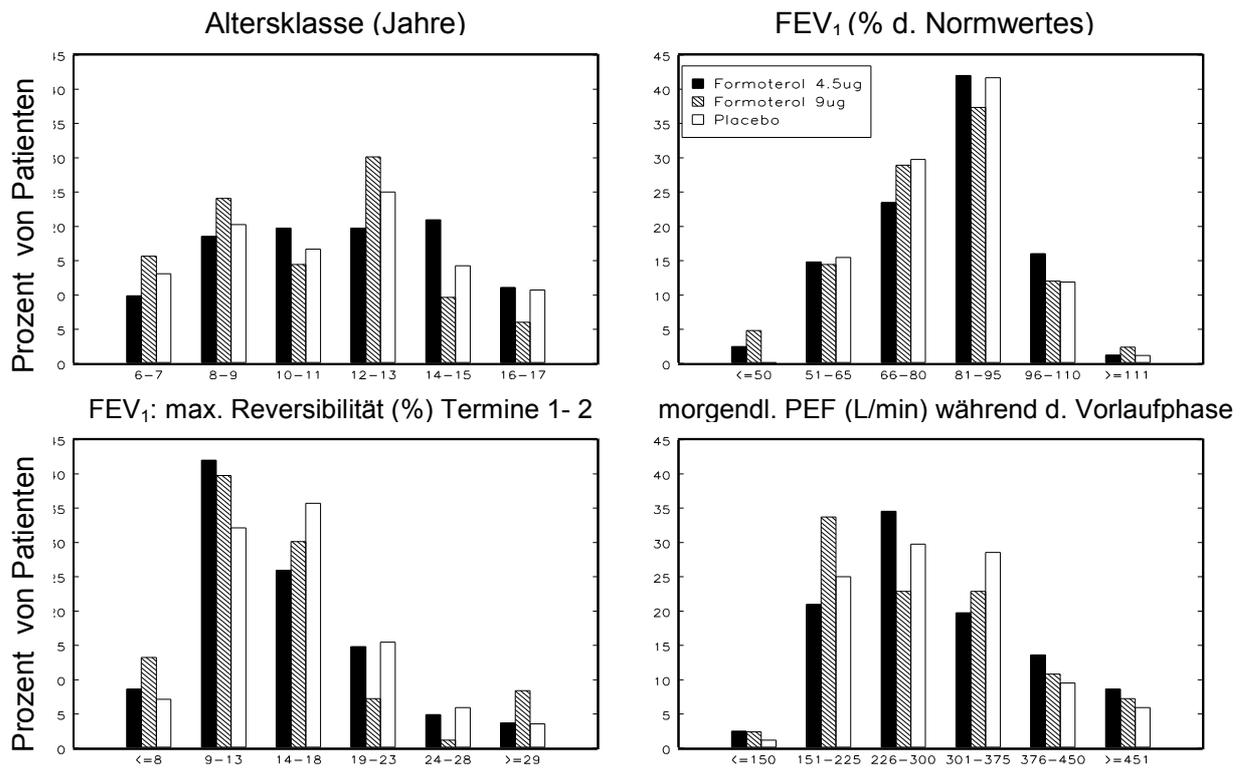


Abbildung 11: Patientencharakteristika zu Beginn der Untersuchung aufgeteilt nach Behandlung (■ = Formoterol 4,5 µg, ▨ = Formoterol 9 µg, □ = Placebo)

Von den randomisierten Patienten war bei 167 extrinsisches Asthma und bei 40 intrinsisches Asthma diagnostiziert worden.

Die Häufigkeit anderer, vergangener oder bestehender Erkrankungen, welche als studienrelevant eingeschätzt wurden, ist in Tabelle 11 angegeben.

<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl d. Pat.</b>	<b>derzeitige Diagnose</b>	<b>derzeitige Medikation</b>
<b>allergische Rhinitis</b>	92	79	33
<b>atopische Dermatitis</b>	37	25	11
<b>Konjunktivitis</b>	10	9	2
<b>allergische Urtikaria</b>	9	9	2
<b>Pneumonie</b>	19	0	0
<b>Nahrungsmittelallergie</b>	5	4	0

Tabelle 11: Begleiterkrankungen der Patienten insbesondere aus dem atopischen Formenkreis mit absoluter Anzahl in der Anamnese, Erkrankung bei Studienteilnahme und begleitender Medikation

45 Patienten hatten größere operative Eingriffe hinter sich, von denen jedoch keiner eine andauernde Medikation erforderlich machte.

## **6.2 Biometrische Daten**

Von den 248 für die Behandlung randomisierten Kindern und Jugendlichen waren 87 Mädchen und 161 Jungen im Alter von 6-17 Jahren (im Mittel 11,2 Jahre). Die Körperhöhe lag zwischen 117 und 203 cm (Mittelwert 149,8 cm) bei einem Körpergewicht zwischen 20 und 93 kg (Mittelwert 44,9 kg, vgl. Tabelle 12).

	<b>Formoterol 9 µg b.i.d.</b>	<b>Formoterol 4,5 µg b.i.d.</b>	<b>Placebo</b>
<b>weibl. / männl. (Anzahl)</b>	29 / 54	27 / 54	31 / 53
<b>Gewicht (kg)</b>	42,7 (20-93)	46,5 (20-90)	45,4 (20-80)
<b>Körperlänge (cm)</b>	147,5 (117-203)	151,7 (117-95)	150,1 (117-184)

Tabelle 12: Biometrische Daten (Geschlecht, Gewicht, Körperlänge) verteilt auf die 3 Behandlungsarme

### **6.3 Wirksamkeitsanalyse**

#### **6.3.1 Peak-Flow-Messung**

##### 6.3.1.1 Morgen-PEF

Die primäre Wirksamkeitsvariable war der morgens gemessene PEF-Wert, welcher von den Patienten oder deren Eltern täglich in die Tagebücher eingetragen wurde.

Die Formoterol 9 µg b.i.d.-Gruppe begann mit PEF-Werten in einem Bereich von durchschnittlich 10 l/min unterhalb denen der beiden anderen Gruppen. Die beiden Formoterol-Gruppen erreichten ihren Maximalbereich recht schnell, während der Morgen-PEF in der Placebo-Gruppe langsam anstieg.

Die durchschnittlichen Einzelwerte während der Behandlungsphase reichten von 112 bis 689 l/min.

Das Ergebnis der statistischen Analyse ist in Abbildung 12 dargestellt.

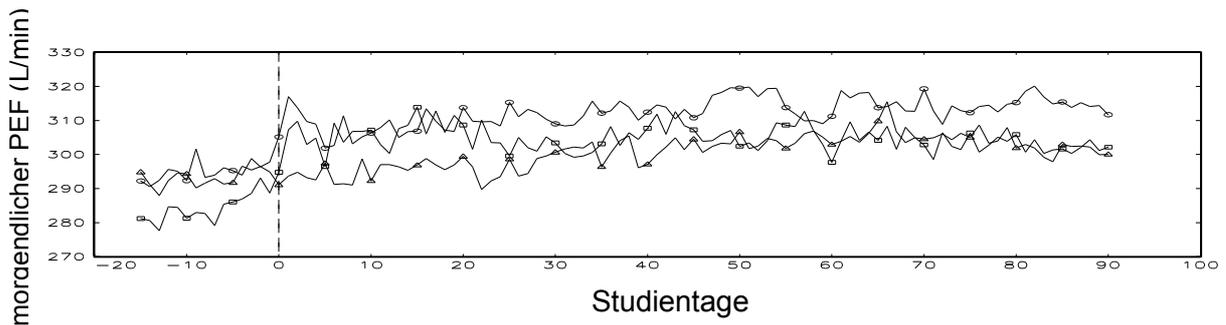


Abbildung 12: Tägliches Mittel des Morgen-PEF (l/min)

( $\Delta$  = Placebo; O = Formoterol 4,5  $\mu$ g b.i.d.;  $\square$  = Formoterol 9  $\mu$ g b.i.d.)

Die Standardabweichung betrug 41,1 l/min. Die Zunahme des Morgen-PEF von der Einlaufphase zu den letzten 28 Behandlungstagen war jedoch insgesamt niedriger als für die Formoterol-Gruppen erwartet. Es trat ein erheblicher Placeboeffekt auf. Bei einem erwarteten  $\Delta$  von 18 l/min fand sich ein deutlich niedrigeres  $\Delta$  von 8-9 l/min.

Das Ergebnis der statistischen Analyse gibt Tabelle 13 wieder:

	Mittlerer PEF (l/min)	Differenz zur Einlaufphase (l/min)	95% iges Konfidenzintervall		p-Wert
<b>Placebo</b>	303,4	12,3	3,1	21,5	
<b>Formoterol 4,5 <math>\mu</math>g</b>	312,4	21,2	11,9	30,6	
<b>Formoterol, 9 <math>\mu</math>g</b>	311,3	20,2	11,0	29,4	
<b>F. 9 <math>\mu</math>g- Placebo</b>		7,87	-4,87	20,6	0,22
<b>F. 4,5 <math>\mu</math>g- Placebo</b>		8,95	-3,84	21,7	0,17
<b>F. 9 <math>\mu</math>g- F. 4,5 <math>\mu</math>g</b>		-1,08	-14,0	11,8	0,87

Tabelle 13: ANOVA des Morgen-PEF, PEF-Mittel der letzten 28 Behandlungstage

Es wurden statistische Berechnungen durchgeführt, um den Einfluss einzelner Individuen auf das Ergebnis zu untersuchen. Der Ausschluss einzelner Patienten mit extremen PEF-Werten änderte das statistische Gesamtergebnis nicht. Der Einschluss der Interaktionsvariable: „Behandlung durch Zentrum“ ergab ebenfalls keine Signifikanz ( $p=0,86$ ).

Es wurde untersucht, ob das Analysemodell verbessert werden konnte, indem beispielsweise verschiedene demographische und andere Basisfaktoren jeweils einzeln als Kovariaten eingesetzt wurden, um einige der verbleibenden Fehler im originären Analysemodell zu erklären. Alter, Größe und Gewicht bei Einschluss ergaben keine signifikante Veränderung des Modells, Dauer der Asthmaerkrankung, FEV<sub>1</sub> in Prozent des vorhergesagten Normwertes oder der täglichen Variation. Der ausschlaggebendste Faktor war hier noch die Körpergröße. Durch Einschluss der Körpergröße in das Modell, ergaben sich zwar wie oben erwähnt keine Signifikanzen, aber die verschiedenen Behandlungszweige verhielten sich nun in erwarteter Weise.

Das Geschlecht der Patienten hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis.

Tendenziell zeigten sich bei der älteren Altersklasse und den Mädchen bessere Ergebnisse mit Formoterol 9 µg b.i.d..

	Differenz zur Einlaufphase (l/min)	95% Konfidenzintervall	Differenz (l/min)	95% Konfidenzintervall
	6-12 Jahre		13-17 Jahre	
<b>F. 9 µg- Placebo</b>	5,74	-10,4 21,9	12,0	-9,1 33,0
<b>F. 4,5 µg-Placebo</b>	11,6	-4,73 27,9	5,29	-15,4 26,0
<b>F. 9 µg- F. 4,5 µg</b>	-5,84	-22,0 10,4	6,67	-14,6 27,9
	Jungen		Mädchen	
<b>F. 9 µg- Placebo</b>	0,77	-15,3 16,9	19,9	-1,61 41,4
<b>F. 4,5 µg-Placebo</b>	10,5	-5,47 26,4	4,38	-17,5 26,3
<b>F. 9 µg- F. 4,5 µg</b>	-9,71	-25,5 6,10	15,5	-6,91 38,0

Tabelle 14: ANOVA des Morgen-PEF nach Altersklasse und Geschlecht, angepasste PEF-Mittelwerte der letzten 28 Behandlungstage

In Griechenland fand sich eine starke Differenz der Ausgangswerte, welche durch ein Ungleichgewicht in der Altersverteilung entstand. Die Formoterol 9 µg b.i.d.-Gruppe bestand aus jüngeren Patienten. Die Differenz verschwand bei Umrechnung auf Normwerte.

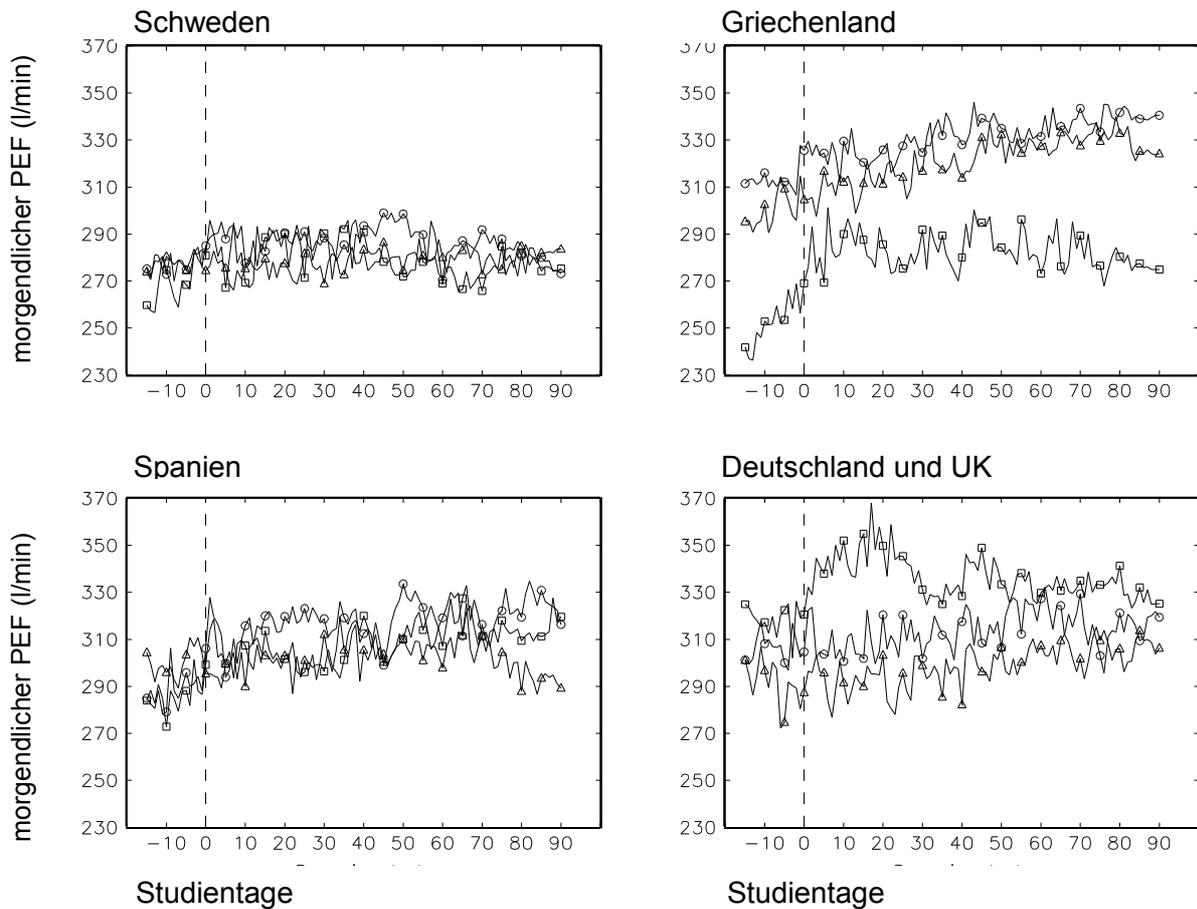


Abbildung 13: Morgen-PEF: Tägliche Mittelwerte im Ländervergleich ( $\Delta$  = Placebo;  $O$  = Formoterol 4,5  $\mu\text{g}$  b.i.d.;  $\square$  = Formoterol 9  $\mu\text{g}$  b.i.d.)

### 6.3.1.2 Zeitliche Entwicklung des Morgen-PEF

Im Protokoll vorgesehen war eine Untersuchung der Änderung der Werte im zeitlichen Verlauf in monatlichen Abständen. Es wurden die Durchschnittswerte aus jedem Behandlungsmonat errechnet. Patienten, welche nur Daten zum ersten Behandlungszeitraum liefern konnten, wurden ausgenommen, da sie nichts zu Behandlungsunterschieden beitragen konnten. Dabei handelte es sich um drei Patienten in der Placebo-Gruppe, fünf in der Formoterol 4,5  $\mu\text{g}$  b.i.d.-Gruppe und einen in der Formoterol 9  $\mu\text{g}$  b.i.d.-Gruppe. Während der ersten zwei Monate ergab sich eine statistisch signifikante Differenz zwischen der Behandlung mit Formoterol in beiden Dosierungen und Placebo. Während des dritten Behandlungsmonats fand sich dagegen

kein Unterschied. Dies vor allem aufgrund eines zunehmenden Behandlungseffektes in der Placebo-Gruppe mit einer Verbesserung der PEF-Werte um 7 l/min innerhalb des letzten Behandlungsmonats. Bei der Formoterol 9 µg-Gruppe wurde eine Abnahme um 1 l/min während dieses Zeitraumes beobachtet. Dagegen nahmen die PEF-Werte in der Gruppe der Patienten mit 4,5 µg Formoterol b.i.d. während des letzten Monats um 2 l/min zu.

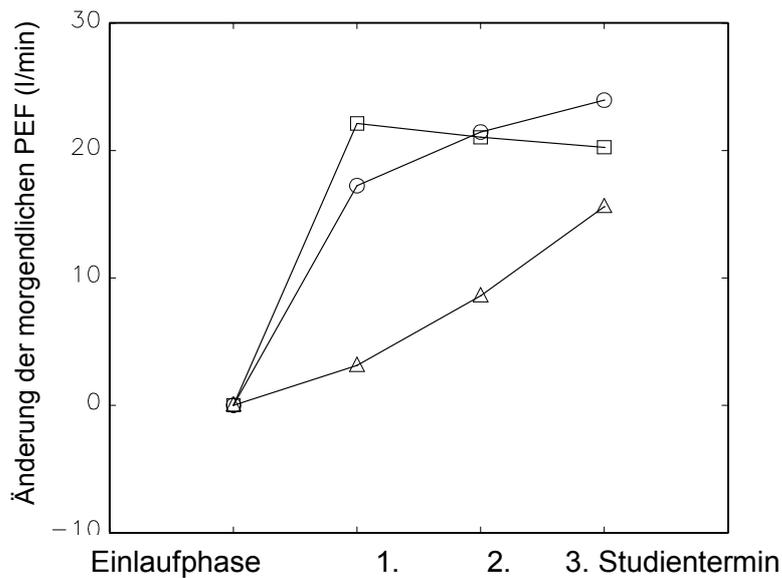


Abbildung 14: Gemittelte Veränderungen im Intervall des Morgen-PEF

(Δ = Placebo; O = Formoterol 4,5 µg b.i.d.; □ = Formoterol 9 µg b.i.d.)

Wählt man als alternativen Auswertungszeitraum die gesamte Behandlungsdauer so ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Formoterol 9 µg b.i.d. und Placebo ( $p= 0,02$ ) und ein Ergebnis nahe der Signifikanzgrenze für Formoterol 4,5 µg b.i.d. und Placebo ( $p= 0,051$ , vgl. Tabelle 15).

	Mittlerer PEF (l/min)	Diff. zur Einlaufphase (l/min)	95% Konfidenzintervall (Grenzwerte)		p-Wert
<b>Placebo</b>	299,2	8,1	0,0	16,1	
<b>Formoterol 4,5 µg</b>	310,3	19,2	11,0	27,4	
<b>Formoterol 9 µg</b>	312,2	21,1	13,1	29,1	
<b>F. 9 µg- Placebo</b>		13,0	1,89	24,2	0,02
<b>F. 4,5 µg- Placebo</b>		11,1	-0,05	22,3	0,051
<b>F. 9 µg- F. 4,5 µg</b>		1,89	-9,38	13,2	0,74

Tabelle 15: ANOVA („analysis of variance“) des Morgen-PEF (angepasste Mittelwerte) über die gesamte dreimonatige Behandlungsdauer

### 6.3.1.3 Abend-PEF

Wie bei der morgendlichen Peak-Flow-Messung begann die Patientengruppe mit Formoterol in der Dosierung von 9 µg b.i.d. mit niedrigeren Ausgangswerten. Zur Analyse wurden die Daten der Einlaufphase mit den letzten 28 Tagen der Behandlungsphase verglichen. Die Steigerung der PEF-Werte betrug nur etwa halb soviel wie die der Morgen-Werte, so dass sich keine statistischen Signifikanzen ergaben.

Die alternative Analyse, welche sich auf den gesamten Behandlungszeitraum bezog, zeigte Steigerungen von 3,8 l/min (Placebo), 12,2 l/min (Formoterol 4,5 µg b.i.d.) und 14,2 l/min (Formoterol 9 µg b.i.d.). Damit ergab sich eine Differenz von 10,4 l/min (p= 0,07) zwischen Formoterol 9 µg b.i.d. und Placebo.

	Mittlerer PEF (l/min)	Diff. zur Einlaufphase (l/min)	95%iges Konfidenzintervall (Grenzwerte)		p-Wert
<b>Placebo</b>	308,2	6,6	-2,8	16,1	
<b>Formoterol 4,5 µg</b>	315,3	13,8	4,2	23,4	
<b>Formoterol 9 µg</b>	315,5	14,0	4,6	23,4	
<b>F. 9 µg- Placebo</b>		7,34	1,89	20,4	0,27
<b>F. 4,5 µg- Placebo</b>		7,12	-0,05	20,2	0,28
<b>F. 9 µg- F. 4,5 µg</b>		0,22	-9,38	13,4	0,97

Tabelle 16: ANOVA des Abend-PEF (angepasste Mittelwerte) über die gesamte dreimonatige Behandlungsdauer

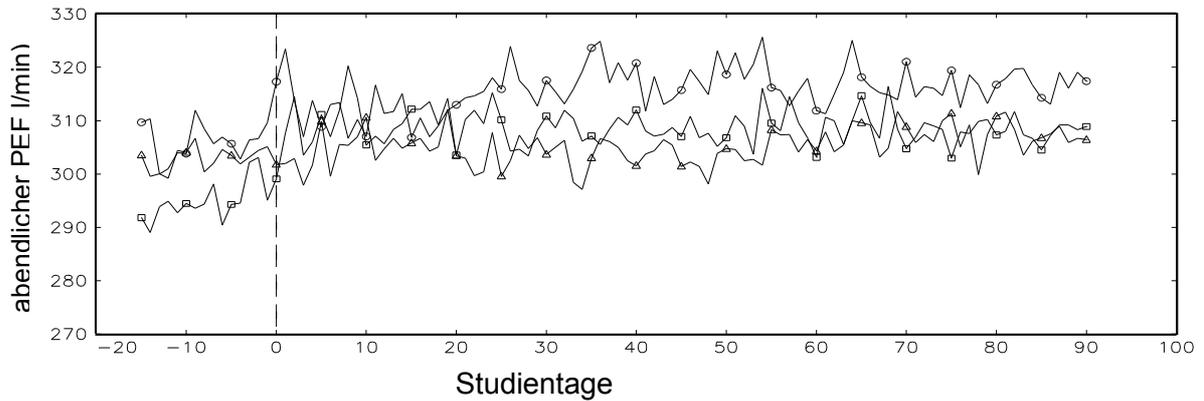


Abbildung 15: Tägliches Mittel des Abend-PEF (l/min)

( $\Delta$  = Placebo; O = Formoterol 4,5 µg b.i.d.;  $\square$  = Formoterol 9 µg b.i.d.)

### 6.3.1.4 Diurnale Variation

Die täglichen Durchschnittswerte der Schwankungen zwischen Morgen- und Abend-PEF wurden untersucht. Dabei ergab sich, dass der durchschnittliche Abfall während der Einlaufphase nur 2-3% betrug und während der Behandlungsperiode noch geringer ausfiel. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungszweigen.

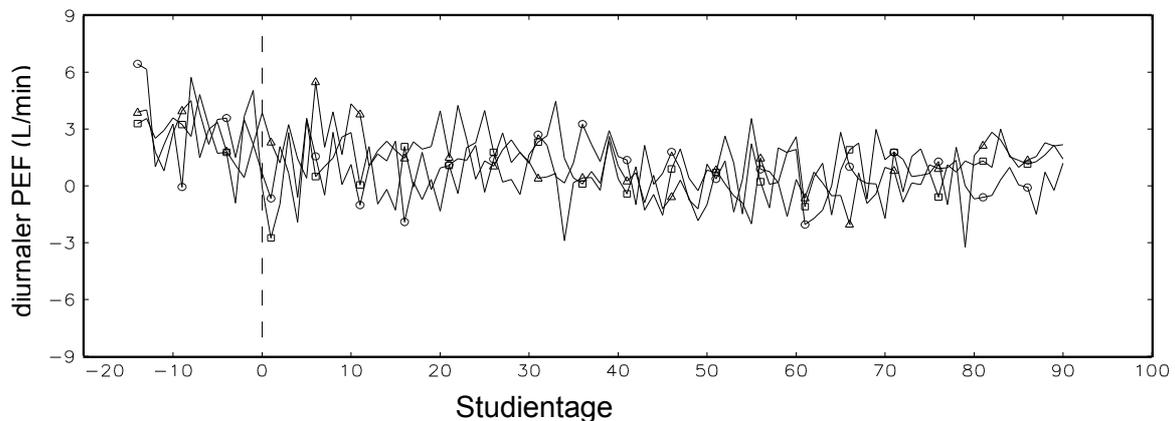


Abbildung 16: Tägliches Mittel der tageszeitlichen Schwankungen des PEF (%)

( $\Delta$  = Placebo; O = Formoterol 4,5  $\mu\text{g}$  b.i.d.;  $\square$  = Formoterol 9  $\mu\text{g}$  b.i.d.)

## 6.3.2 Spirometrie

### 6.3.2.1 Spirometrische Verlaufsparmeter

Wie bereits beim Morgen-PEF sind die Ausgangswerte der Formoterol-Gruppe mit der höheren Dosierung während der Einlaufphase niedriger als in den anderen Patientengruppen. Die Werte nach Inhalation sind für alle drei Behandlungszweige relativ konstant.

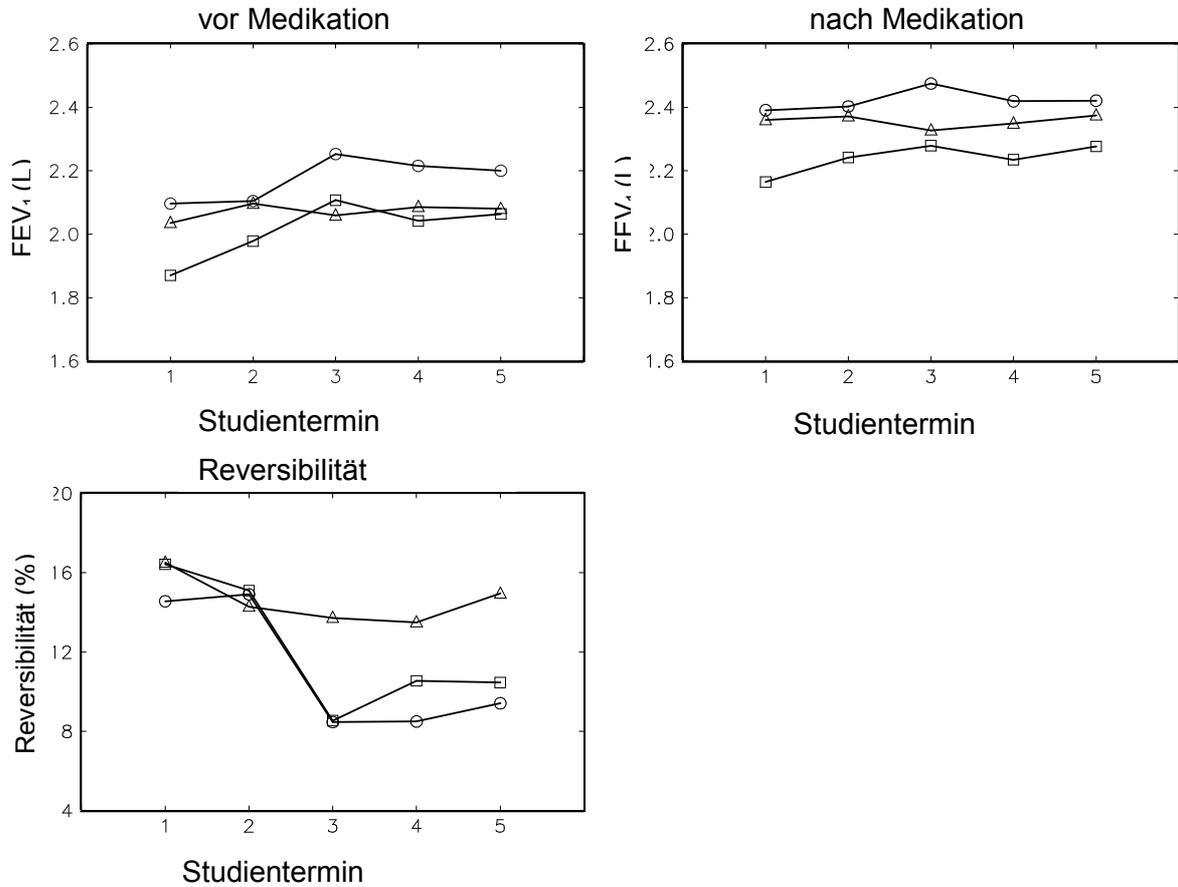


Abbildung 17: FEV<sub>1</sub> (L) und Reversibilität der FEV<sub>1</sub> (%), Kurven der Mittelwerte

(Δ = Placebo; O = Formoterol 4,5 µg b.i.d.; □ = Formoterol 9 µg b.i.d.)

Prä- und post-inhalative FEV<sub>1</sub>-Werte wurden mit einem multiplikativen Modell berechnet, d. h. die Werte wurden zunächst eingegeben, dann berechnet und zuletzt in die Originalskala umgewandelt. Dies ergibt angepasste geometrische Mittel. Das Ergebnis der statistischen Analyse findet sich in Tabelle 17. Statt der Differenzen wurde das Verhältnis zwischen den Behandlungszweigen angegeben.

Das Ergebnis ähnelt dem für Morgen-PEF wobei erneut keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden wurden.

	FEV <sub>1</sub> (prä-Inhalation)			FEV <sub>1</sub> (post-Inhalation)				
	Mittleres FEV <sub>1</sub> (L)	95% Konfidenz- intervall		p-Wert	Mittleres FEV <sub>1</sub> (L)	95% Konfidenz- intervall		p-Wert
<b>Placebo</b>	2,04	1,95	2,13		2,35	2,26	2,44	
<b>F. 4,5 µg</b>	2,14	2,05	2,24		2,32	2,24	2,42	
<b>F. 9 µg</b>	2,14	2,05	2,23		2,36	2,28	2,45	
	Verhältnis (%)			Verhältnis (%)				
<b>F. 9 µg- Placebo</b>	104,7	98,7	111,2	0,13	100,7	95,7	106,1	0,78
<b>F. 4,5 µg- Placebo</b>	105,1	98,9	111,6	0,11	99,0	94,0	104,3	0,71
<b>F. 9 µg- F. 4,5 µg</b>	99,7	93,8	105,9	0,92	101,7	96,5	107,2	0,52

Tabelle 17: ANOVA der FEV<sub>1</sub> mit dem letzten Wert extrapoliert, angepasste geometrische Mittelwerte von Studienbesuch 5

Die Stabilität der Ergebnisse wurde wie beim Morgen-PEF durch die statistische Auswertung der beeinflussenden Faktoren überprüft. Der Einschluss eines Kindes mit extremen prä-inhalativen FEV<sub>1</sub>-Werten ergab fast statistisch signifikante Unterschiede zwischen Formoterol 9 µg b.i.d. und Placebo.

FEV<sub>1</sub> vor und nach Bronchodilatation kann ebenfalls in einem additiven Modell berechnet werden, selbst wenn es besonders in Einzeldosis-Studien üblicher ist, ein multiplikatives Modell zu verwenden und prozentuale Unterschiede zu erhalten. Die Ergebnisse werden im additiven Modell um einiges pointierter. Der geschätzte

Behandlungseffekt beträgt nun 2,20, 2,27 und 2,32 L für Placebo, Formoterol 4,5 µg b.i.d. und Formoterol 9 µg b.i.d. Der Unterschied zwischen Formoterol 9 µg b.i.d. und Placebo wird dadurch statistisch signifikant (p= 0,047).

### 6.3.2.2 Bronchospasmodolysetest/ Reversibilitätsprüfung

Es zeigte sich eine statistisch signifikante geringere Reversibilität nach Inhalation des kurzwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten Terbutalinsulfat bei den beiden Formoterol-Gruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

	<b>Mittlere Reversibilität (%)</b>	<b>95% Konfidenzintervall (Grenzwerte)</b>		<b>p-Wert</b>
<b>Placebo</b>	15,1	12,3	17,9	
<b>Formoterol 4,5 µg</b>	9,85	6,96	12,7	
<b>Formoterol 9 µg</b>	9,74	6,98	12,5	
	Differenz (%)			
<b>F. 9 µg- Placebo</b>	-5,41	-9,27	-1,55	0,006
<b>F. 4,5 µg- Placebo</b>	-5,30	-9,19	-1,40	0,008
<b>F. 9 µg- F. 4,5 µg</b>	-0,11	-4,04	3,81	0,95

Tabelle 18: ANOVA der Reversibilität von FEV<sub>1</sub> mit dem letzten extrapolierten Wert, angepasste arithmetische Mittel des fünften Studientermins

### 6.3.2.3 FEV<sub>1</sub>

Durch Zurückrechnen der prä-inhalativen FEV<sub>1</sub>-Daten in Prozent der Normwerte ergeben sich beim letzten Studientermin: 83,5% für die Placebo-Gruppe, 86,1% für Formoterol 4,5 µg- und 87,4% für die Formoterol 9 µg b.i.d.-Gruppe. Damit nähert sich die Differenz zwischen Formoterol in der höheren Dosierung und Placebo der Signifikanzgrenze (p= 0,06).

Wie für PEF wurde auch für FEV<sub>1</sub> die gesamte Behandlungszeit betrachtet. Im Falle des FEV<sub>1</sub>-Wertes wurden die Besuche 3-5 untersucht. Das Ergebnis für FEV<sub>1</sub> vor Inhalation war für die beiden Formoterol-Gruppen während der ersten beiden Behandlungsmonate am günstigsten.

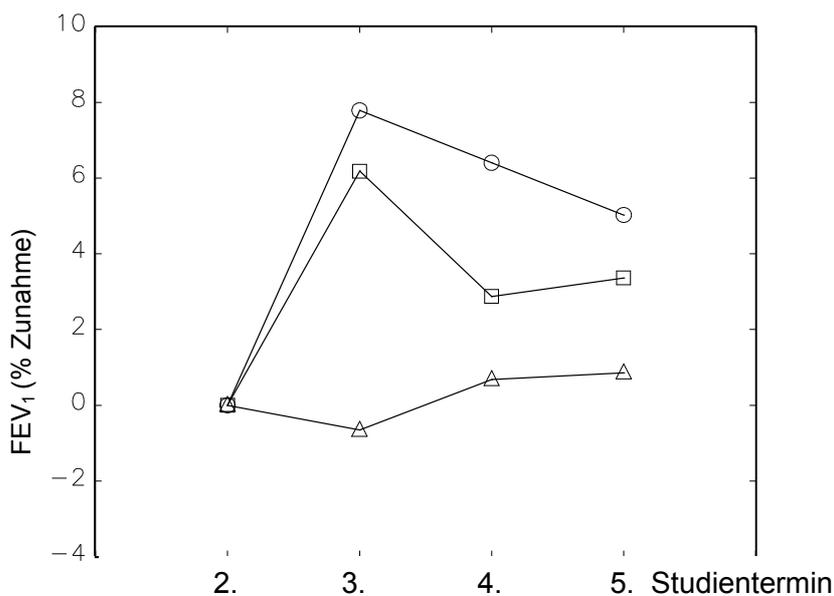


Abbildung 18: Angepasste mittlere Änderung bei den Studienbesuchen im FEV<sub>1</sub> (% Steigerung; vor Inhalation)

(Δ = Placebo; O = Formoterol 4,5 µg b.i.d.; □ = Formoterol 9 µg b.i.d.)

	Studientermin 3			Studientermin 4			Studientermin 5		
	Verhältnis (%)	95% Konfidenzintervall		Verhältnis (%)	95% Konfidenzintervall		Verhältnis (%)	95% Konfidenzintervall	
<b>F. 9 µg / Placebo</b>	106,9	101,3	112,7	102,2	96,9	107,8	102,5	97,1	108,2
<b>F. 4,5 µg / Placebo</b>	108,5	102,8	114,5	105,7	100,1	111,6	104,1	98,6	110,0
<b>F. 9 µg / F. 4,5 µg</b>	98,5	93,4	104,0	96,7	91,6	102,0	98,4	93,2	103,9

Tabelle 19: ANOVA des FEV<sub>1</sub> vor Bronchodilatation nach Studienterminen (F. = Formoterol)

Untersucht man, wie die Ergebnisse ausfallen, wenn man anstatt der FEV<sub>1</sub>-Durchschnittswerte vor Inhalation vom letzten Studientermin alle Termine der Behandlungszeit mit einbezieht, so ergibt sich eine statistische Signifikanz für beide Formoterol-Dosierungen im Vergleich zu Placebo.

	Mittleres FEV <sub>1</sub> (L)	95% Konfidenzintervall (Grenzwerte)		p-Wert
<b>Placebo</b>	2,04	1,97	2,11	
<b>Formoterol 4,5 µg</b>	2,17	2,10	2,26	
<b>Formoterol 9 µg</b>	2,14	2,07	2,22	
	<b>Differenz (%)</b>			
<b>F. 9 µg- Placebo</b>	105,2	100,1	110,6	0,047
<b>F. 4,5 µg- Placebo</b>	106,7	101,5	112,2	0,01
<b>F. 9 µg- F. 4,5 µg</b>	98,6	93,7	103,7	0,59
	Mittleres FEV <sub>1</sub> (L)	95% Konfidenzintervall (Grenzwerte)		p-Wert
<b>Placebo</b>	2,04	1,97	2,11	
<b>Formoterol 4,5 µg</b>	2,17	2,10	2,26	
<b>Formoterol 9 µg</b>	2,14	2,07	2,22	
	<b>Differenz (%)</b>			
<b>F. 9 µg- Placebo</b>	105,2	100,1	110,6	0,047
<b>F. 4,5 µg- Placebo</b>	106,7	101,5	112,2	0,01
<b>F. 9 µg- F. 4,5 µg</b>	98,6	93,7	103,7	0,59

Tabelle 20: ANOVA des FEV<sub>1</sub> vor Bronchodilatation (Durchschnittswerte der Termine 3-5). (F. = Formoterol)

### 6.3.3 Asthmasymptome

Die Formoterol 9 µg b.i.d.-Gruppe berichtete von weniger Asthmasymptomen als diejenige unter Placebo ohne statistisch signifikant zu sein. Die Gruppe der Patienten, welche Formoterol in der Dosierung von 4,5 µg b.i.d. erhielt, notierte eine im Vergleich zu Placebo erhöhte Anzahl von Symptomen.

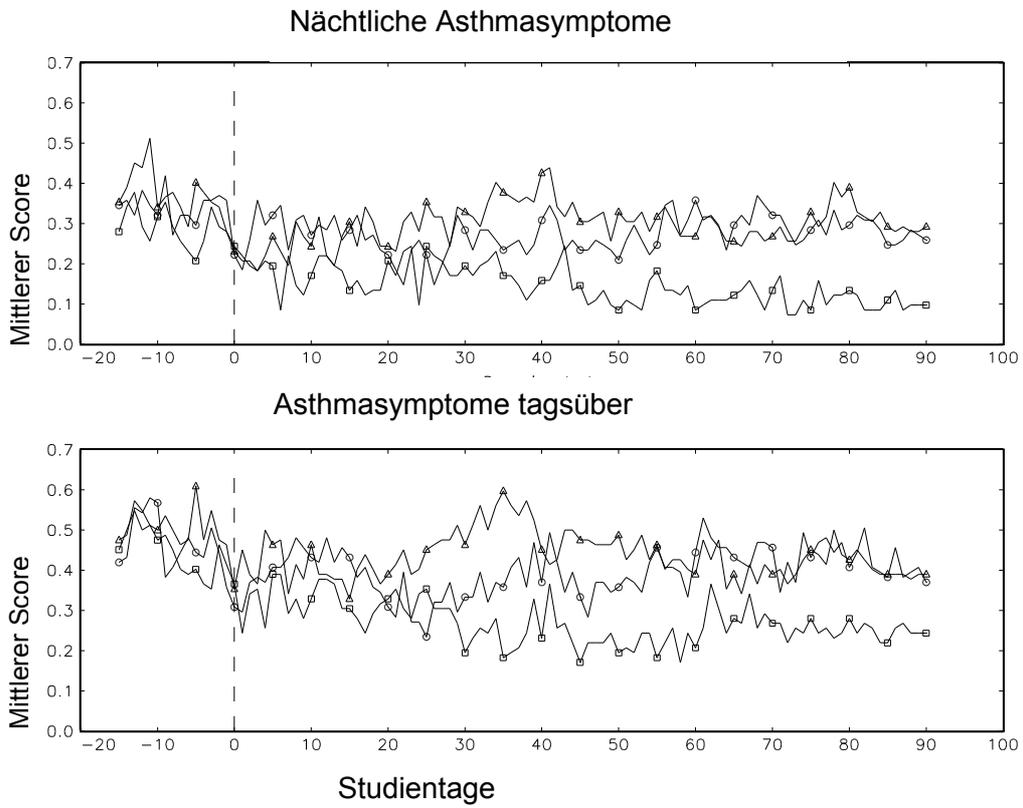


Abbildung 19: Tägliche Mittelwerte des Asthmasymptom-Scores ( $\Delta$  = Placebo; O = Formoterol 4,5 µg b.i.d.;  $\square$  = Formoterol 9 µg b.i.d.)

	Nacht			Tag				
	Mittlerer Punkt-wert	95% Konfidenz-intervall		p-Wert	Mittlerer Punkt-wert	95% Konfidenz-intervall		p-Wert
<b>Placebo</b>	0,22	0,14	0,31		0,33	0,23	0,43	
<b>Formoterol 4,5 µg</b>	0,26	0,18	0,34		0,41	0,31	0,51	
<b>Formoterol 9 µg</b>	0,13	0,05	0,21		0,24	0,15	0,34	
	Verhältnis (%)			Verhältnis (%)				
<b>F. 9 µg- Placebo</b>	-0,09	-0,21	0,02	0,11	-0,09	-0,22	0,05	0,19
<b>F. 4,5 µg- Placebo</b>	0,04	-0,08	0,15	0,54	0,08	-0,06	0,21	0,27
<b>F. 9 µg- F. 4,5 µg</b>	-0,13	-0,25	-0,01	0,03	-0,16	-0,30	0,03	0,02

Tabelle 21: ANOVA des Asthmasymptom-Scores, gemittelte Werte der letzten 28 Tage (F. = Formoterol)

Auch hier wurde eine zusätzliche Analyse durchgeführt, welche den gesamten Behandlungszeitraum untersuchte. Die Ergebnisse werden zwar deutlicher, bleiben aber weiterhin ohne statistische Signifikanz ( $p= 0,07$ ) zwischen Formoterol 9 µg b.i.d. und Placebo sowohl für nächtliche als auch für Symptome, die tagsüber auftraten.

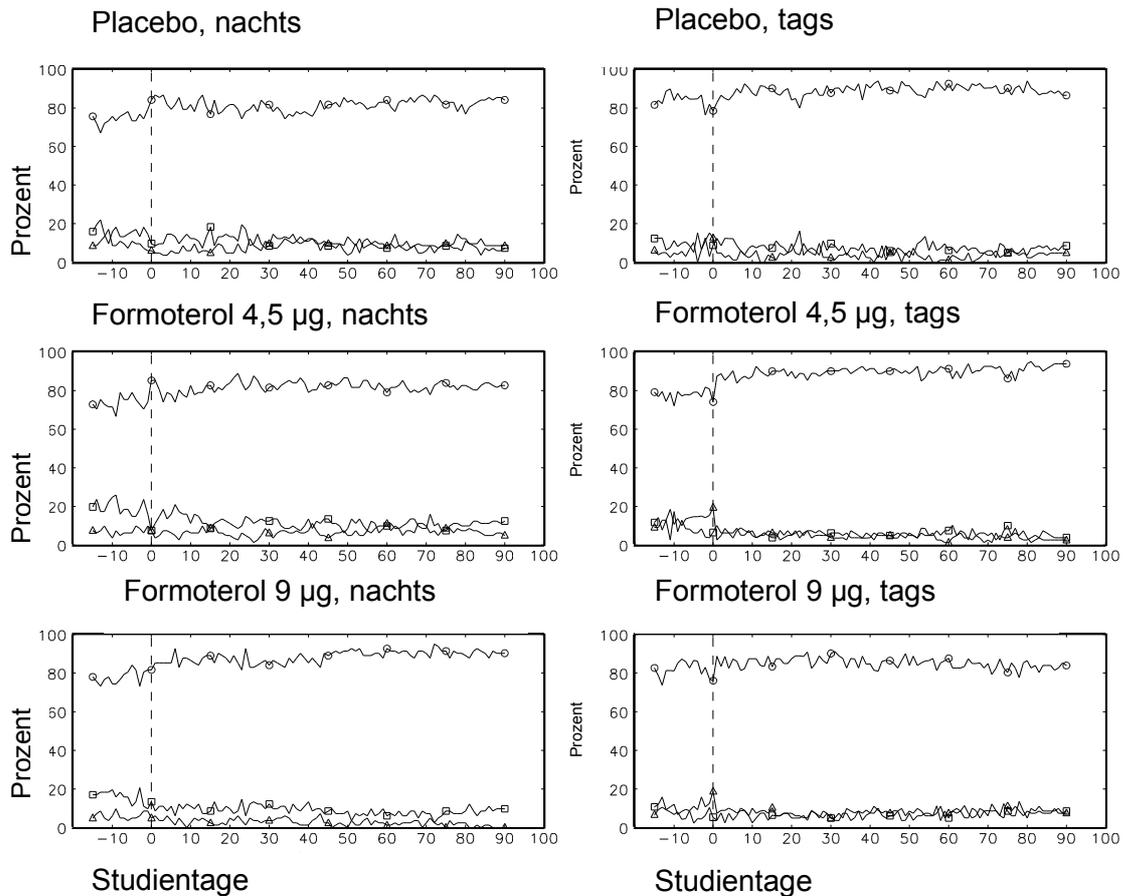


Abbildung 20: Asthmasymptom-Scores pro Tag in Prozent

(O = score 0; □ = score 1; Δ = score 2-3)

### 6.3.4 Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund von Asthmasymptomen

Die Anzahl des Erwachens wegen Asthmasymptomen wurde ebenfalls im Tagebuch der Kinder und Jugendlichen vermerkt. Maximal 10% der Patienten jeder Gruppe erwachten in der Einlaufphase wegen Asthmasymptomen. Die Häufigkeit des Aufwachens war in der Formoterol 9 µg b.i.d.-Gruppe geringer, ohne jedoch statistisch signifikant zu sein. Wenn der gesamte Behandlungszeitraum als Zielvariable verwendet wurde, ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlungsgruppe mit Formoterol in der höheren Dosierung und der Placebo-Gruppe ( $p=0,044$ ).

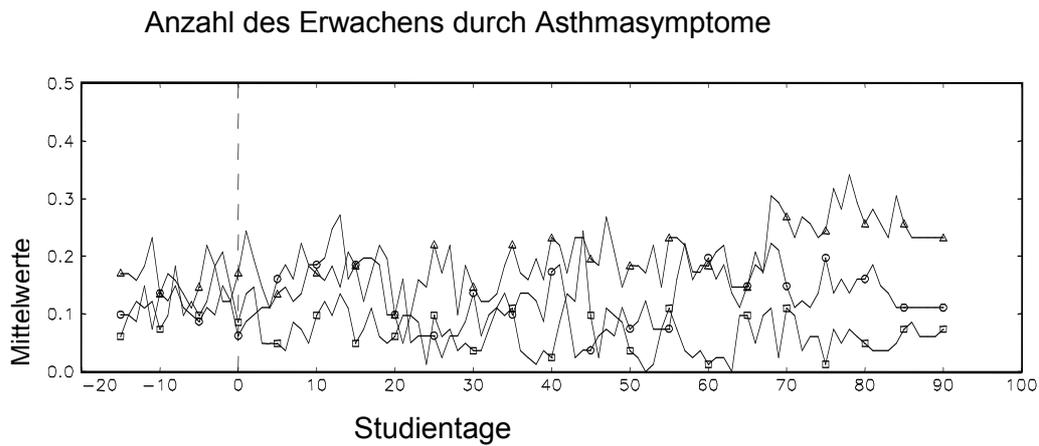


Abbildung 21: Tägliches Mittel der Häufigkeit des Aufwachens wegen Asthmasymptomen

( $\Delta$  = Placebo;  $O$  = Formoterol 4,5  $\mu\text{g}$  b.i.d.;  $\square$  = Formoterol 9  $\mu\text{g}$  b.i.d.)

	Differenz	95% Konfidenzintervall		p-Wert
<b>Formoterol 9 <math>\mu\text{g}</math> / Placebo</b>	-0,10	-0,21	-0,01	0,09
<b>Formoterol 4,5 <math>\mu\text{g}</math> / Placebo</b>	0,04	-0,07	0,16	0,45
<b>Formoterol 9 <math>\mu\text{g}</math> / Formoterol 4,5 <math>\mu\text{g}</math></b>	-0,14	-0,26	-0,03	0,01

Tabelle 22: ANOVA der Anzahl des Erwachens aufgrund von Asthma, angegliche Mittelwerte der letzten 28 Tage.

### 6.3.5 Bedarf an kurzwirksamen $\beta_2$ - Sympathomimetika

Die Anzahl der Inhalationen, welche der Symptombekämpfung dienten oder aus prophylaktischen Gründen eingenommen wurden, wurden getrennt notiert. Die Patienten, die Formoterol 9  $\mu\text{g}$  b.i.d. erhielten, verwendeten weniger Terbutalin als die

anderen beiden Gruppen. Die Anzahl der Inhalationen war für alle drei Gruppen insgesamt niedrig.

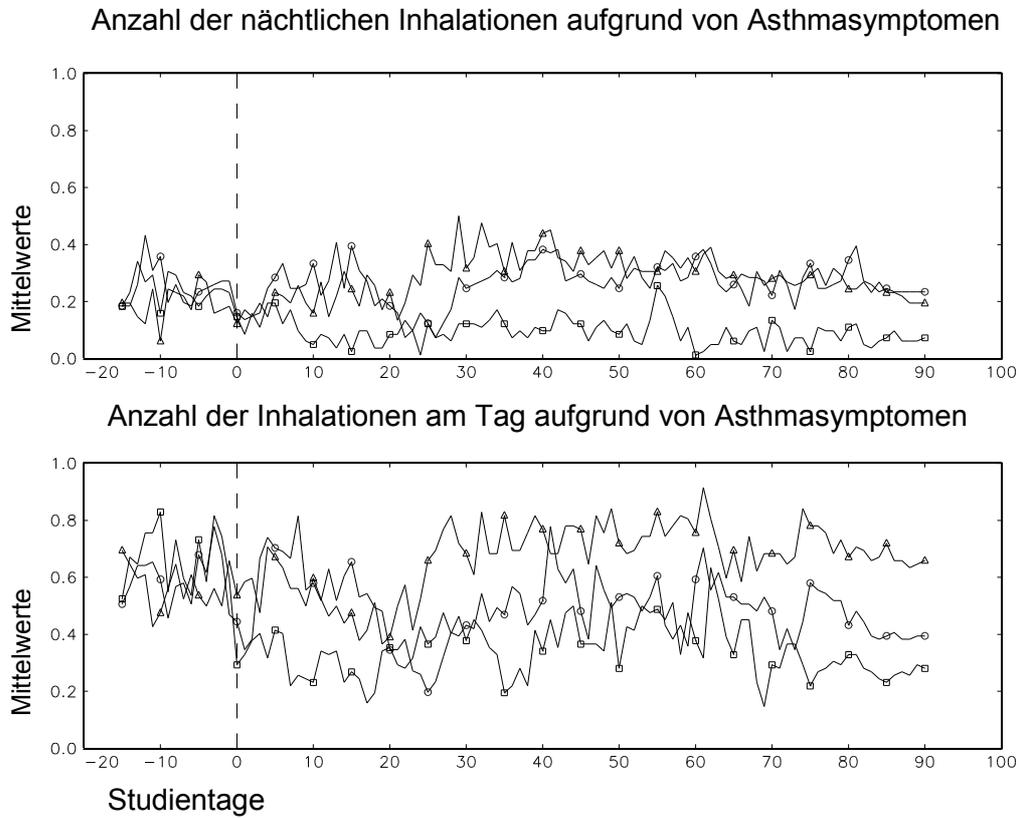


Abbildung 22: Tägliches Mittel der Anzahl der Terbutalin-Inhalationen aufgrund von Asthmasymptomen

( $\Delta$  = Placebo;  $O$  = Formoterol 4,5  $\mu\text{g}$  b.i.d.;  $\square$  = Formoterol 9  $\mu\text{g}$  b.i.d.)

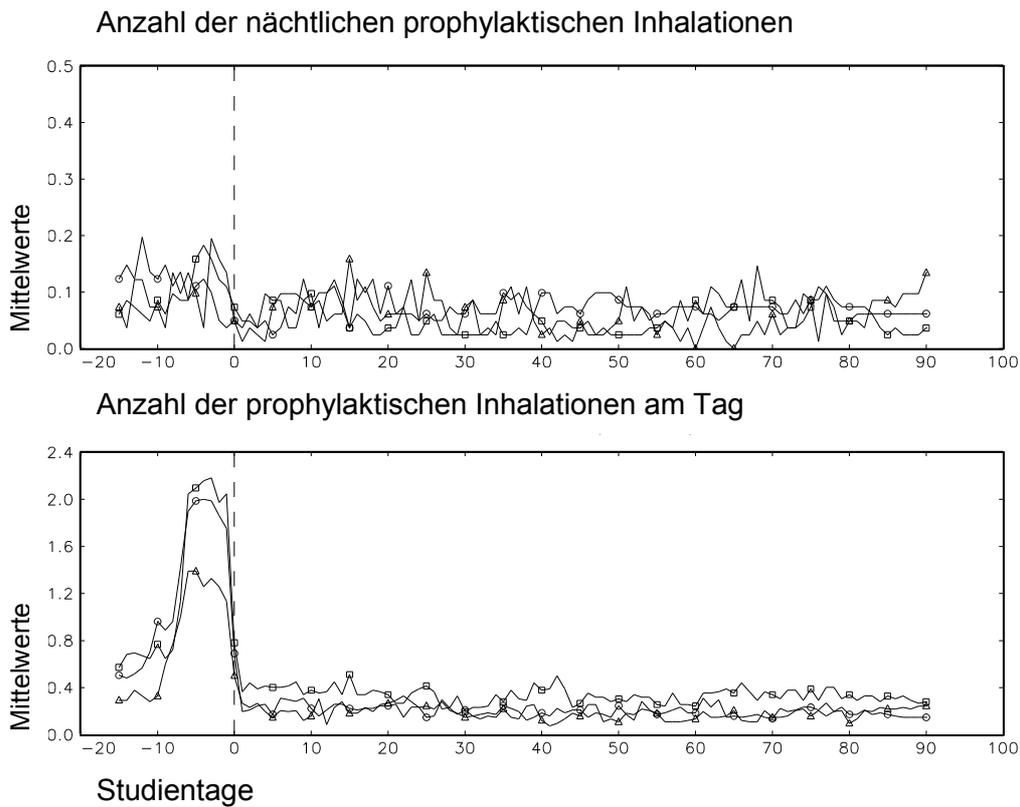


Abbildung 23: Tägliche Durchschnittswerte der Anzahl der Terbutalin-Inhalationen aus prophylaktischen Gründen

( $\Delta$  = Placebo;  $O$  = Formoterol 4,5  $\mu\text{g}$  b.i.d.;  $\square$  = Formoterol 9  $\mu\text{g}$  b.i.d.)

Die Spitzenwerte während der zweiten Hälfte der Einlaufphase (Abbildung 23) rühren von Reversibilitätstests her, die zu Hause von den Kindern durchgeführt wurden, welche beim ersten Studienbesuch noch keine Reversibilität gezeigt hatten. Die aus diesem Grund inhalierten Hübe Terbutalin wurden während der Studientage 8-14 unter der Rubrik prophylaktische Inhalation eingetragen. Es ergab sich eine ungleiche Verteilung der Patienten, welche einen Reversibilitätstest durchführten. Es handelte sich um 14 Patienten aus der Placebo-Gruppe, 22 in der Formoterol 4,5  $\mu\text{g}$  b.i.d.-Gruppe und 24 Patienten in der Formoterol 9  $\mu\text{g}$  b.i.d.-Gruppe. Dies erklärt die deutlich geringeren Spitzenwerte in der Placebo-Gruppe.

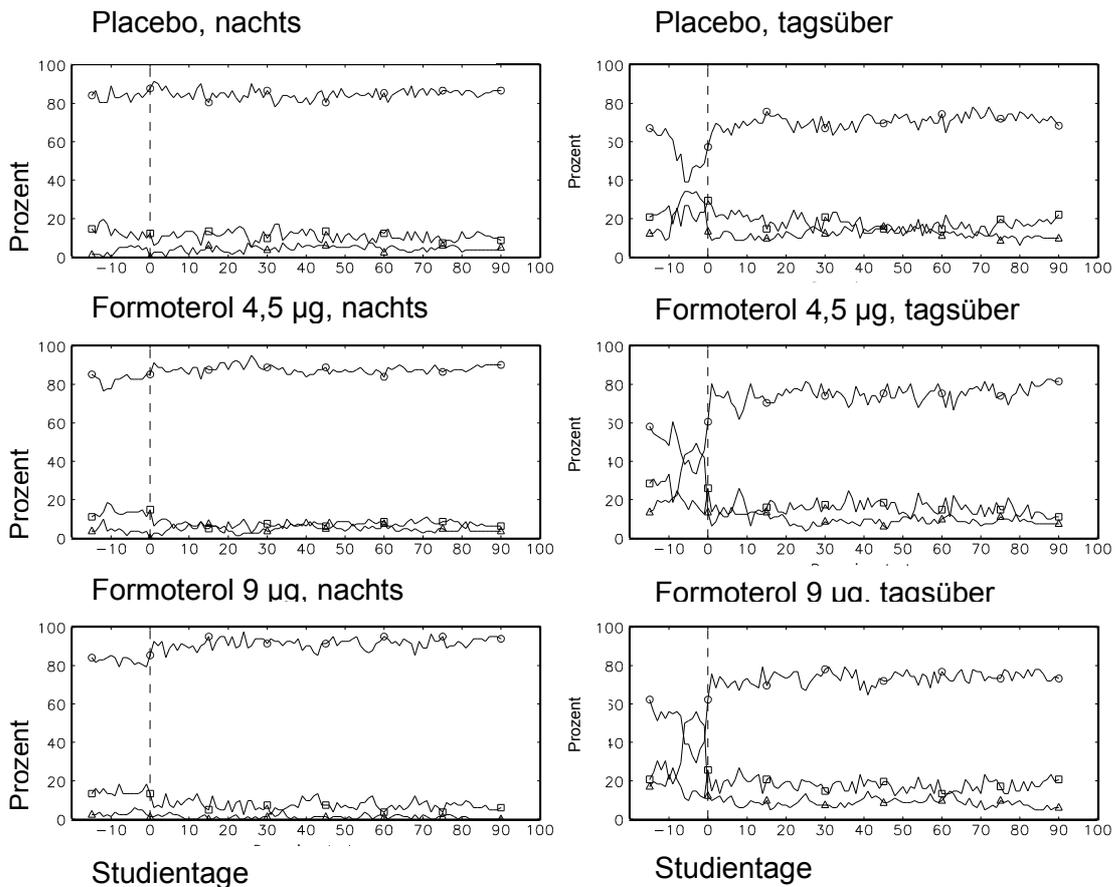


Abbildung 24: Gesamtanzahl der Inhalation von Notfallmedikament pro Tag in Prozent

(O = 0 Inhalationen; □ = 1-2 Inhalationen; Δ = ≥3 Inhalationen)

Die Anzahl der Inhalationen aus symptomatischen und aus prophylaktischen Gründen wurde sowohl getrennt voneinander als auch zusammengefasst ausgewertet.

Die Anzahl der Inhalation von Terbutalin war in der Formoterol 9 µg b.i.d.-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe sowohl tagsüber als auch nachts signifikant niedriger. Diese Signifikanz ergab sich nicht, wenn man die Inhalationen aus prophylaktischen Gründen alleine oder zusammengefasst betrachtete. Auch hier fand sich eine Annäherung an die Signifikanzgrenze, wenn man die gesamte Behandlungsphase als Zielvariable betrachtet. Die Gesamthäufigkeit der Anwendung des Notfallmedikamentes beider Patientengruppen mit Formoterol war im Vergleich zur Placebo-Gruppe tagsüber

statistisch signifikant niedriger (Formoterol 4,5 µg: p= 0,04; Formoterol 9 µg: p= 0,03). Während der Nacht ergab sich diese Signifikanz nur für die Formoterol-Gruppe mit der höheren Dosierung (p= 0,02).

	Nacht				Tag		
	Differenz	95% Konfidenz- intervall		p-Wert	Differenz	95% Konfidenz- intervall	p- Wert
	aufgrund von Symptomen						
<b>F. 9 µg / Placebo</b>	-0,13	-0,24	-0,02	0,02	-0,29	-0,55 0,03	<b>0,03</b>
<b>F. 4,5 µg / Placebo</b>	-0,04	-0,15	0,06	0,42	-0,20	-0,47 0,06	<b>0,13</b>
<b>F. 9 µg / F. 4,5 µg</b>	-0,09	-0,20	0,02	0,21	-0,09	-0,35 0,18	0,52
	aus prophylaktischen Gründen						
<b>F. 9 µg / Placebo</b>	0,03	-0,03	0,10	0,32	0,11	-0,06 0,28	0,20
<b>F. 4,5 µg / Placebo</b>	0,03	-0,04	0,10	0,38	-0,02	-0,19 0,15	0,82
<b>F. 9 µg / F. 4,5 µg</b>	0,00	-0,06	0,07	0,92	0,13	-0,04 0,30	0,13
	Gesamtzahl der Inhalationen						
<b>F. 9 µg / Placebo</b>	-0,10	-0,24	0,04	0,18	-0,26	-0,60 0,07	0,13
<b>F. 4,5 µg / Placebo</b>	-0,01	-0,15	0,13	0,86	-0,30	-0,63 0,04	0,08
<b>F. 9 µg / F. 4,5 µg</b>	-0,08	-0,22	0,06	0,25	0,03	-0,30 0,37	0,84

Tabelle 23: ANOVA der Anzahl von Terbutalin-Inhalationen, gemittelte Werte der letzten 28 Tage

Die Ergebnisse der Asthma-Symptomskala und die Anwendung des Notfallmedikamentes wurden zusammengefasst und die Prozentzahl der symptomfreien

,Tage oder Nächte, an denen keine Einnahme des Notfallmedikamentes notwendig war, berechnet. Die statistische Auswertung zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen.

Die Ergebnisse für die drei Behandlungszweige lauteten: 79,7%, 82,3% und 84,6% symptomfreie Tage in der Placebo-, Formoterol 4,5 µg b.i.d.- und der Formoterol 9 µg b.i.d.-Gruppe. Die entsprechenden Zahlen für die symptomfreien Nächte ergaben 64,4%, 67,3% und 70,8%.

### **6.3.6 Überprüfung der Compliance**

In Griechenland wurden 50% aller Formoterol-Inhalatoren der randomisierten Patienten inspiziert. In Spanien überprüfte der Monitor 50% aller Inhalatoren, in den Kliniken in denen acht oder mehr Patienten randomisiert wurden. An den anderen spanischen Kliniken wurden alle Turbohaler<sup>®</sup> untersucht. In Schweden wurde mindestens ein Inhalator pro Patient inspiziert. In Deutschland und Großbritannien wurden 20% aller verwendeten Inhalatoren überprüft. Hierüber ist allerdings keine gesonderte Dokumentation verfügbar. Alle untersuchten Turbohaler<sup>®</sup> zeigten Zeichen des Gebrauchs.

## **6.4 Sicherheitsanalyse**

### **6.4.1 Körperliche Untersuchung**

Die körperlichen Untersuchungsergebnisse wurden in der gleichen Weise analysiert wie die Laborwerte (Tabellen 28 und 29).

Die durchschnittliche Gewichtszunahme während der drei Behandlungsmonate betrug 1,1 kg (Spannweite: (-9) -10kg, n=234). Das mittlere Größenwachstum lag bei 1,2 cm (Spannweite: (-1,4) -7cm, n=236).

Bei der Abschlussuntersuchung ergaben sich keine pathologischen Befunde im Vergleich zur Erstuntersuchung.

Die Ergebnisse der Größen- und Gewichtsbestimmungen sind in Tabelle 24 aufgeführt.

	Gewicht (kg)			Körperhöhe (cm)		
	Besuch 1	Besuch 5	Zunahme	Besuch 1	Besuch 5	Zunahme
<b>Anzahl (n)</b>	248	234	234	248	236	236
<b>Mittel</b>	44,8	45,8	1.1	149,8	151,1	1,2
<b>Standardabweichung</b>	15,9	16,0	2.2	17,7	17,7	1,4
<b>Minimum</b>	20	21	- 9	117	118	-1,4
<b>Median</b>	42	43	1	150	150	1
<b>Maximum</b>	93	93	10	203	203	7

Tabelle 24: Entwicklung von Gewicht und Körperhöhe während der Studie

#### 6.4.2 Kardiale Messgrößen

In der 4,5 µg Formoterol-Gruppe ergab sich im Vergleich zu Placebo ein leichter Anstieg des mittleren systolischen Blutdrucks und in der 9 µg Formoterol-Gruppe eine leichte Abnahme des mittleren systolischen Blutdrucks. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Betrachtet man die individuellen Unterschiede von den Ausgangs- zu den Endergebnissen, dann zeigten die beiden Formoterol-Gruppen leicht mehr Veränderungen von normalem zu etwas erniedrigtem systolischen Blutdruck und von normalem zu etwas höherem diastolischen Blutdruck. Es gab keinen mit der Behandlung korrelierbaren Trend für die Herzfrequenz. Die Anzahl der aus der Behandlung hervorgehenden Veränderungen bei Herzfrequenz und Blutdruck war in den Formoterol-Gruppen etwas höher. Die Veränderungen in den Vitalzeichen waren generell niedrig und es war kein klinisch relevantes Muster erkennbar.

Alle Variablen wurden wie FEV<sub>1</sub> in einem additiven Modell berechnet. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet.

Durchschnittliche Abweichungen und individuelle Veränderungen außerhalb des Referenzbereiches sowie Änderungen in Puls und Blutdruck werden in den Abbildungen 25, 26 und 27 sowie Tabelle 25-28 dargestellt.

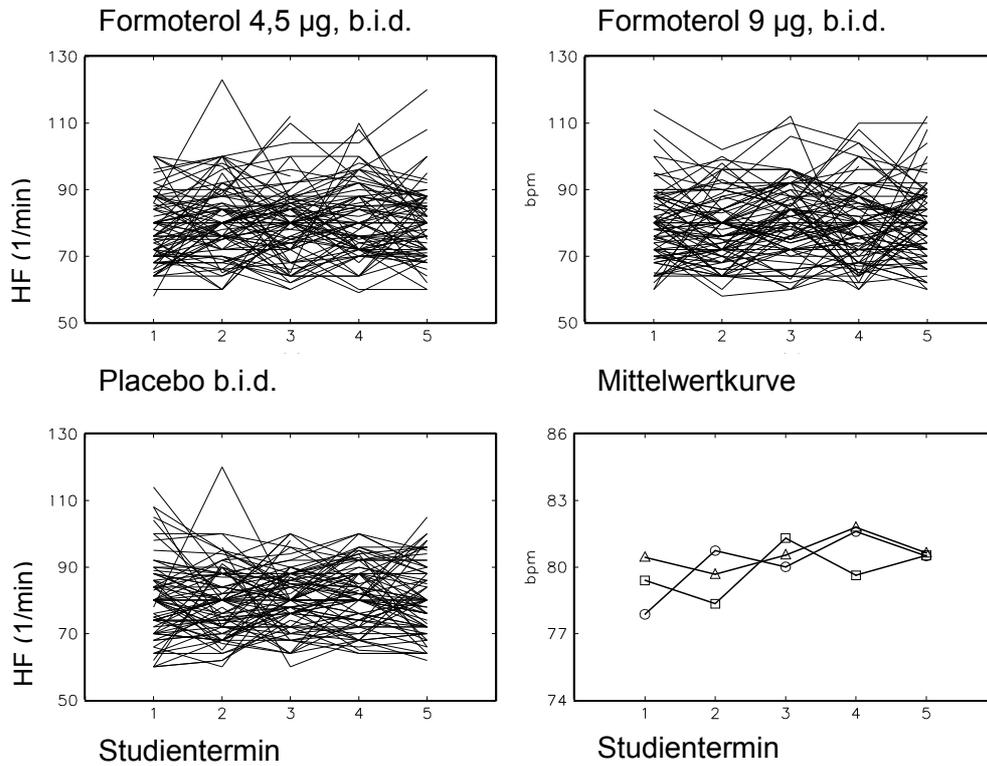


Abbildung 25: Herzfrequenz an den Studienterminen

(Δ = Placebo; O = Formoterol 4,5 µg b.i.d.; □ = Formoterol 9 µg b.i.d.)

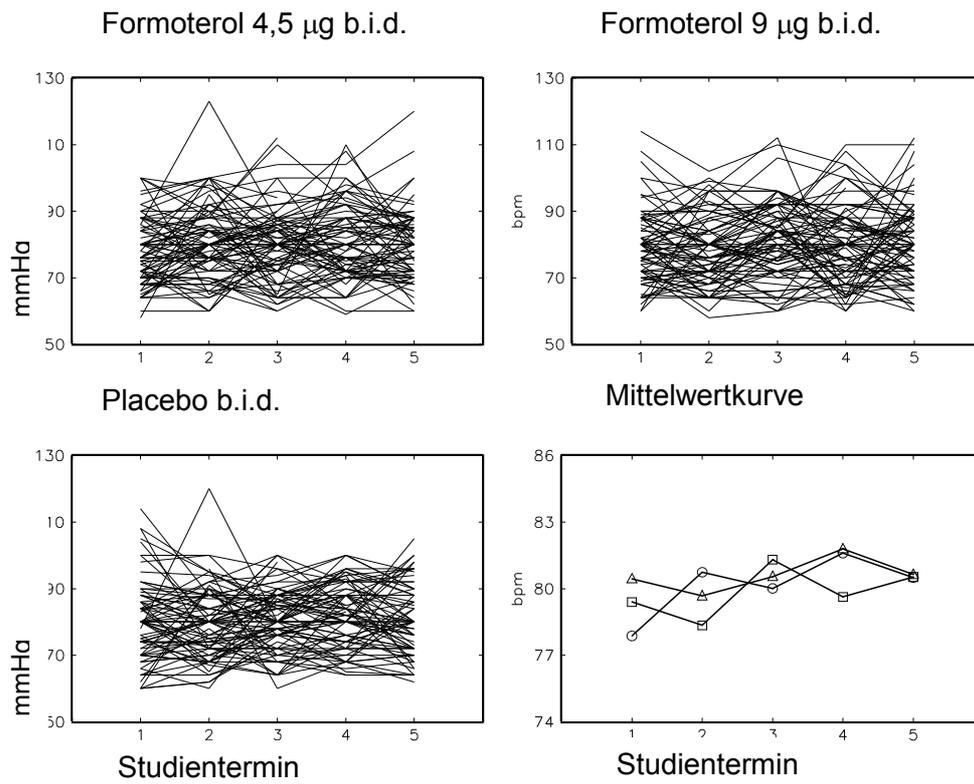


Abbildung 26: Systolischer Blutdruck an den Studienterminen  
( $\Delta$  = Placebo; O = Formoterol 4,5 µg b.i.d.;  $\square$  = Formoterol 9 µg b.i.d.)

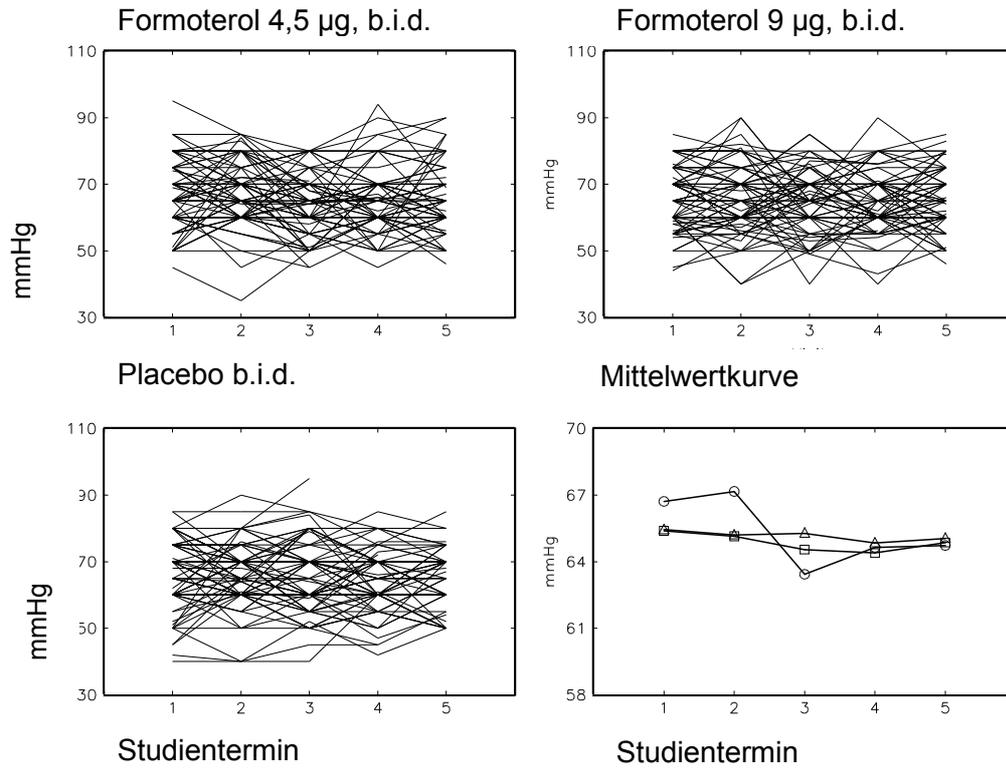


Abbildung 27: Diastolischer Blutdruck an den Studienterminen (△ = Placebo; ○ = Formoterol 4,5 µg b.i.d.; □ = Formoterol 9 µg b.i.d.)

	<b>Mittel</b>	<b>95% Konfidenz intervall</b>		<b>p- Wert</b>	<b>Mittel</b>	<b>95% Konfidenz intervall</b>		<b>p-Wert</b>
	Herzfrequenz (Schläge/ Minute)							
Placebo	80,3	78,2	82,5					
Formoterol 4,5 µg	79,6	77,4	81,8					
Formoterol 9 µg	80,6	78,4	82,7					
	Differenz							
F. 9 µg- Placebo	0,26	-2,70	3,22	0,86				
F. 4,5 µg- Placebo	-0,71	-3,68	2,26	0,64				
F. 9 µg- F. 4,5 µg	0,97	-2,03	3,97	0,52				
	Systolischer Blutdruck (mmHg)				Diastolischer Blutdruck (mmHg)			
Placebo	106,4	104,6	108,3		64,8	63,0	66,7	
Formoterol 4,5 µg	105,9	104,1	107,8		63,7	61,9	65,6	
Formoterol 9 µg	105,0	103,2	106,8		64,8	62,9	66,6	
	Differenz				Differenz			
F. 9 µg- Placebo	-1,41	-3,92	1,10	0,27	-0,04	-2,56	2,48	0,97
F. 4,5 µg- Placebo	-0,48	-3,00	2,05	0,71	-1,06	-3,61	1,48	0,41
F. 9 µg- F. 4,5 µg	-0,93	-3,48	1,62	0,47	1,02	-1,54	3,58	0,43

Tabelle 25: ANOVA von Herzfrequenz und Blutdruck, angeglichenen Mittelwerte des fünften Studienbesuchs

Variable	Referenzbereich	Anzahl der Abweichungen		
		Placebo	Formoterol 4,5 µg b.i.d.	Formoterol 9 µg b.i.d.
<b>Puls (Schläge/ min.)</b>	55 - 95	0,40	3,18	2,99
<b>Syst. Blutdruck (mmHg)</b>	100 - 160	-0,70	-0,93	-2,67
<b>Diast. Blutdruck (mmHg)</b>	60 - 95	-1,35	-2,62	-0,68

Tabelle 26: Durchschnittliche Veränderungen der kardialen Parameter mit Referenzbereichen, sowie Anzahl der Abweichungen verteilt auf die drei Behandlungsarme

Variable	Placebo	Formoterol 4,5 µg b.i.d.	Formoterol 9 µg b.i.d.
<b>Puls (Schläge/ min.)</b>	1 UO, 5 NO, 6 NU	2 NO, 5 NU	2 UO, 5 NO, 6 NU
<b>Syst. Blutdruck (mmHg)</b>	2 NU	7 NU	1 NO, 7 NU, 1 OU
<b>Diast. Blutdruck (mmHg)</b>	2 NO	4 NO	6 NO

Tabelle 27: Anzahl der Patienten mit Veränderungen der kardialen Variablen ausgehend vom Wert des ersten Studientages bezogen auf das Ende der Studie

(UO: unterhalb des Referenzbereiches bei Beginn der Studie und oberhalb nach Behandlungsende, NO: innerhalb des Referenzbereichs bei Beginn der Studie und oberhalb nach Behandlungsende, NU: innerhalb des Referenzbereiches bei Beginn der Studie und unterhalb nach Behandlungsende, OU: oberhalb des Referenzbereiches bei Beginn der Studie und unterhalb nach Behandlungsende)

Variable	Anzahl von Abweichungen		
	Placebo	Formoterol 4,5 µg b.i.d.	Formoterol 9 µg b.i.d.
Puls (Schläge/ min.)	14/ 84	18/ 81	22/ 83
Systolischer Blutdruck (mmHg)	6/ 84	14/ 81	13/ 83
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	12/ 84	16/ 81	18/ 83

Tabelle 28: Patientenanzahl mit Vitalzeichenveränderungen am Ende der Studie jeweils bezogen auf die Gesamtzahl der verschiedenen Behandlungszweige

### 6.4.3 Laboruntersuchungen

#### 6.4.3.1 Normierung

In diese multizentrische Studie war eine Anzahl verschiedener Laboratorien involviert, die alle unterschiedliche Referenzwerte und Methoden nutzten, so dass die numerischen Werte nicht vergleichbar waren.

Aus diesem Grund wurden die Daten (x) durch die nachfolgende Formel angeglichen:

$$(x - \text{ref}_{\text{low}}) / (\text{ref}_{\text{high}} - \text{ref}_{\text{low}}).$$

Die individuellen Referenzbereiche wurden in den Standard-Referenzbereich der Universität Lund für erwachsene Männer umgeformt. Ein Nebeneffekt dieses Vorgehens ist, dass einige Laborwerte eine negative Konzentration zeigen können, wenn beispielsweise die untere Grenze des Referenzbereiches bei 0 festgelegt wurde und die individuelle untere Referenzgrenze im positiven Bereich lag. Ein Laborwert unterhalb des Referenzwertes von einem solchen individuellen Referenzbereich erscheint nach der Umformung als eine Konzentration im negativen Bereich. Alle Werte unterhalb der Quantifikationsgrenze wurden im Wert halbiert.

Manchmal mussten bei einem Patienten mehrere Werte einer Variablen erhoben werden. Dies konnte durch einen Fehler bei der Bestimmung des ersten Wertes oder die

Notwendigkeit einer Kontrolluntersuchung entstanden sein. Von diesen zusätzlichen Werten wurde der erste fehlerfreie Wert verwendet. Falls die Nachuntersuchung durch einen extremen Wert motiviert war und dieser unauffällig ausfiel, wurde der Extremwert übersprungen.

Die Schlüsselvariable ist der Unterschied vom Ausgangswert zum Behandlungsende, abgekürzt: Delta ( $\Delta$ ). Dieses wurde definiert als Veränderung von der Messung vor Behandlungsbeginn mit dem Studienprodukt (Besuch 2) zur letzten Messung am Ende der Behandlungsphase (Besuch 5).

Die Veränderungen der durchschnittlichen Laborwerte waren klein und wiesen nicht auf einen Einfluss des Prüfmedikamentes hin.

#### 6.4.3.2 Laborwerte im Verlauf

Es wurde eine semiquantitative Analyse auffälliger Laborwerte durchgeführt, deren Ergebnis in Tabelle 29 aufgeführt ist.

Es könnte einen schwachen Trend in der Anzahl der individuellen Veränderungen für Thrombozyten und Kalium geben. Die geringe Anzahl der Fälle beschränkt jedoch die Auswertung. Außerdem waren die Abweichungen nur gering und wurden als klinisch irrelevant eingeschätzt.

<b>Variable</b>	<b>Placebo</b>	<b>Formoterol 4,5 µg b.i.d.</b>	<b>Formoterol 9 µg b.i.d.</b>
Hämoglobin	3 NO, 4 NU	1 NO, 5 NU	1 UO, 1 NO, 2 NU
Erythrozyten	3 NO	2 NO, 3 NU	2 NO
Leukozyten	1 UO, 2 NO, 3 NU	3 NO, 1 NU	2 NO, 4 NU
Thrombozyten	1 NU	2 NO, 1 NU	5 NO
ALAT	-	1 NO	1 NO
ASAT	1 NO	-	1 NO
ALP	-	1 NO	3 NO
Bilirubin	2 NO	-	-
Natrium	-	3 NO, 1 NU	1 NO, 2 NU
Kalium	1 NO	1 NO, 1 NU	4 NU
Calcium	4 NU	1 NO, 2 NU	2 NU
Kreatinin	5 NU	3 NU	5 NU
Albumin	2 NO	2 NO, 2 NU	6 NO
Glukose	7 NO, 4 NU	2 NO, 2 NU, 2 OU	2 UO, 6 NO, 2 NU

Tabelle 29: Anzahl der Patienten mit Abweichungen in individuellen Laborwerten vom Ausgangswert zum Behandlungsende

(UO: unterhalb des Referenzbereiches bei Beginn der Studie und oberhalb nach Behandlungsende, NO: innerhalb des Referenzbereichs bei Beginn der Studie und oberhalb nach Behandlungsende, NU: innerhalb des Referenzbereiches bei Beginn der Studie und unterhalb nach Behandlungsende, OU: oberhalb des Referenzbereiches bei Beginn der Studie und unterhalb nach Behandlungsende)

Die Variable eines Patienten wurde dann hervorgehoben, wenn wenigstens eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

- zumindest ein Wert während der Behandlungsphase ist außerhalb der festgelegten Limits, wobei der Ausgangswert innerhalb des Referenzbereichs gelegen haben musste
- die Veränderung einer Variablen an einem der Studientermine war gleich oder größer dem festgelegten Wert.

Diese Veränderungen wurden als aus der Behandlung hervorgehende Laborveränderungen („treatment emergent laboratory abnormalities/ changes“= TELAC) beschrieben und sind in Tabelle 30 aufgeführt.

Die Anzahl der Patienten mit TELAC war in allen Behandlungsgruppen insgesamt niedrig. Beim Vergleich der Formoterol-Gruppen mit der Placebo-Gruppe ergaben sich keine Unterschiede und es konnten auch keine Tendenzen im Zusammenhang mit dem Prüfmedikament erkannt werden.

Variable	Anzahl der Abweichungen		
	Placebo	Formoterol 4,5 µg b.i.d.	Formoterol 9 µg b.i.d.
Hämoglobin	3/ 80	4/ 80	2/ 81
Erythrozyten	0/ 80	3/ 80	0/ 81
Leukozyten	3/ 80	1/ 80	2/ 81
Thrombozyten	4/ 80	4/ 80	7/ 81
ALAT	0/ 81	0/ 80	1/ 81
ASAT	0/ 81	0/ 80	0/ 81
ALP	4/ 81	1/ 80	3/ 81
Bilirubin	2/ 81	0/ 80	0/ 81
Natrium	0/ 81	1/ 80	1/ 81
Kalium	5/ 81	4/ 80	3/ 81
Calcium	4/ 81	3/ 80	2/ 81
Kreatinin	7/ 81	3/ 80	5/ 81
Albumin	2/ 81	3/ 80	6/ 81
Glukose	1/ 81	1/ 80	0/ 81
Protein im Urin	4/ 82	5/ 80	5/ 81

Tabelle 30: Anzahl von Patienten mit aus der Behandlung hervorgehenden Veränderungen

#### **6.4.4 Dauer der Exposition zum Studienmedikament**

Nur Patienten, die zumindest eine Dosis des Untersuchungsproduktes einnahmen oder die Möglichkeit dazu hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen. Daher gingen alle 248 randomisierten Patienten in die Sicherheitsevaluation ein.

23 Patienten brachen die Studie während der randomisierten Behandlung ab; zwölf, da sich die Grunderkrankung unter der Behandlung verschlechtert hatte, einer, wegen eines anderen unerwünschten Ereignisses und zehn aus anderen Gründen.

Abbrüche im Zusammenhang mit der Grunderkrankung wurden als „Verschlechterung der Erkrankung unter Studienmedikation“ zusammengefasst, obwohl sie auch als AEs berichtet wurden. Die übrigen Abbrüche wegen AEs werden gesondert diskutiert und zusammengefasst. Daher ist die Gesamtzahl der Abbrüche die Summe dieser beiden Subgruppen.

Die Verteilung der Patienten und das Ausmaß der Exposition gegenüber dem Untersuchungsprodukt sind in Tabelle 31 zusammengefasst. Der Kontakt zu den jeweiligen Behandlungen war vergleichbar, mit etwas niedrigerer Expositionszeit in der Formoterol 4,5 µg b.i.d.-Gruppe.

	<b>Placebo</b>	<b>Formoterol 4,5 µg b.i.d.</b>	<b>Formoterol 9 µg b.i.d.</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	84	81	83
<b>männlich</b>	53	54	54
<b>weiblich</b>	31	27	29
<b>Expositionszeit mit dem Studienprodukt (Tage)</b>			
<b>Mittel</b>	80	79	83
<b>Range</b>	1-105	20-98	20-97
<b>Gesamtzeit in Tagen</b>	6624	6526	6888
<b>Abbrüche wegen:</b>			
<b>-Verschlechterung der Grunderkrankung</b>	6	4	2
<b>-anderes AE</b>	0	0	1
<b>-andere Gründe</b>	4	3	3
<b>Gesamtzahl der Abbrüche</b>	10	7	6
<b>Studie beendet</b>	74	74	77

Tabelle 31: Verteilung der Patienten auf das Studienmedikament und Dauer des Kontaktes

### 6.4.5 Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt kam es zu 295 unerwünschten Ereignissen.

Die vollständige Anzahl von unerwünschten Ereignissen während der Behandlungsphase und pro 1000 Behandlungstagen während der Einlaufphase und der Behandlungsphase sind in Tabelle 32 und Abbildung 26 aufgeführt.

	<b>Placebo</b>	<b>Formoterol 4,5 µg b.i.d.</b>	<b>Formoterol 9 µg b.i.d.</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	84	81	83
<b>Gesamtzahl der AEs</b>	107	84	104
<b>Anzahl der Pat. mit AEs</b>	53	52	63
<b>Max. Anzahl von AEs/ Pat.</b>	9	5	5
<b>Anzahl d. Behandlungstage</b>	6624	6526	6888
<b>Anzahl AEs/ 1000 Beh. tage</b>	16.2	12.9	15.1

Tabelle 32: Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

In Abbildung 27 wird die Anzahl der AEs mit der Anzahl der Behandlungstage mit folgender Berechnung angeglichen:

„Anzahl der AEs pro 1000 Behandlungstage“ =  $1000 \times (\text{Anzahl der AEs} / \text{Anzahl der Behandlungstage})$ .

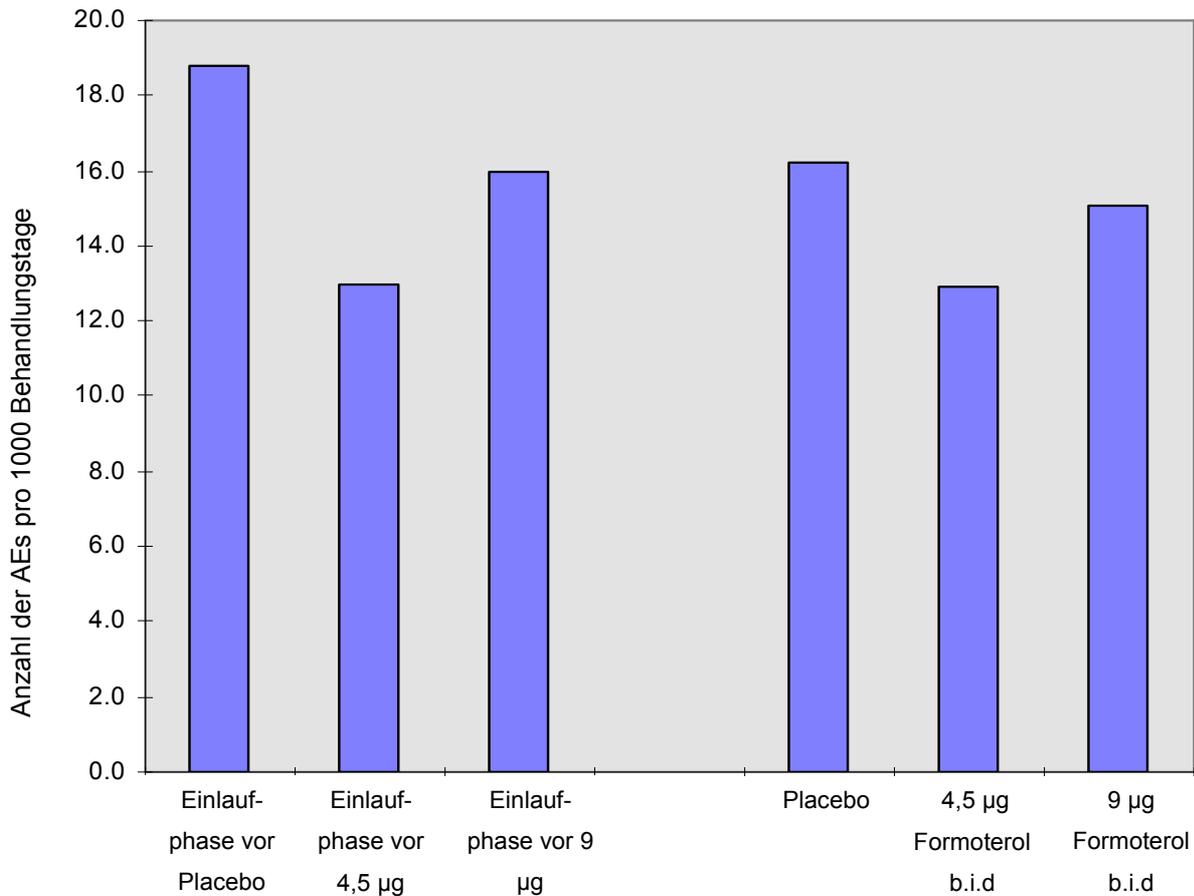


Abbildung 26: Anzahl der AEs pro 1000 Behandlungstage während der Einlaufphase und der Behandlung jeweils nach Behandlungszweig

Das häufigste unerwünschte Ereignis waren Erkrankungen des Respirationstraktes und eine Verschlechterung des Asthmas. Die Verteilung der unerwünschten Ereignisse auf die verschiedenen Organklassen war für alle Behandlungsgruppen ähnlich.

	<b>Placebo</b>	<b>Formoterol 4,5 µg b.i.d.</b>	<b>Formoterol 9 µg b.i.d.</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	84	81	83
<b>Anzahl der Pat. mit AEs</b>	53	52	63
Störg. des Respirationssystems	41	46	51
Störg. des Nervensystems	7	4	9
Allgemeine Störungen	6	5	5
Störg. d. Gastrointestinaltraktes	7	1	6
Störg. des Immunsystems (Infektionen)	8	4	3
Sehstörungen	2	2	2
Störg. des kardiovask. Systems	1	2	1
Störg. des urogenitalen Systems	1	0	3
Störung des Skelettsystems	2	0	2

Tabelle 33: Anzahl der unerwünschten Ereignisse nach Organsystem

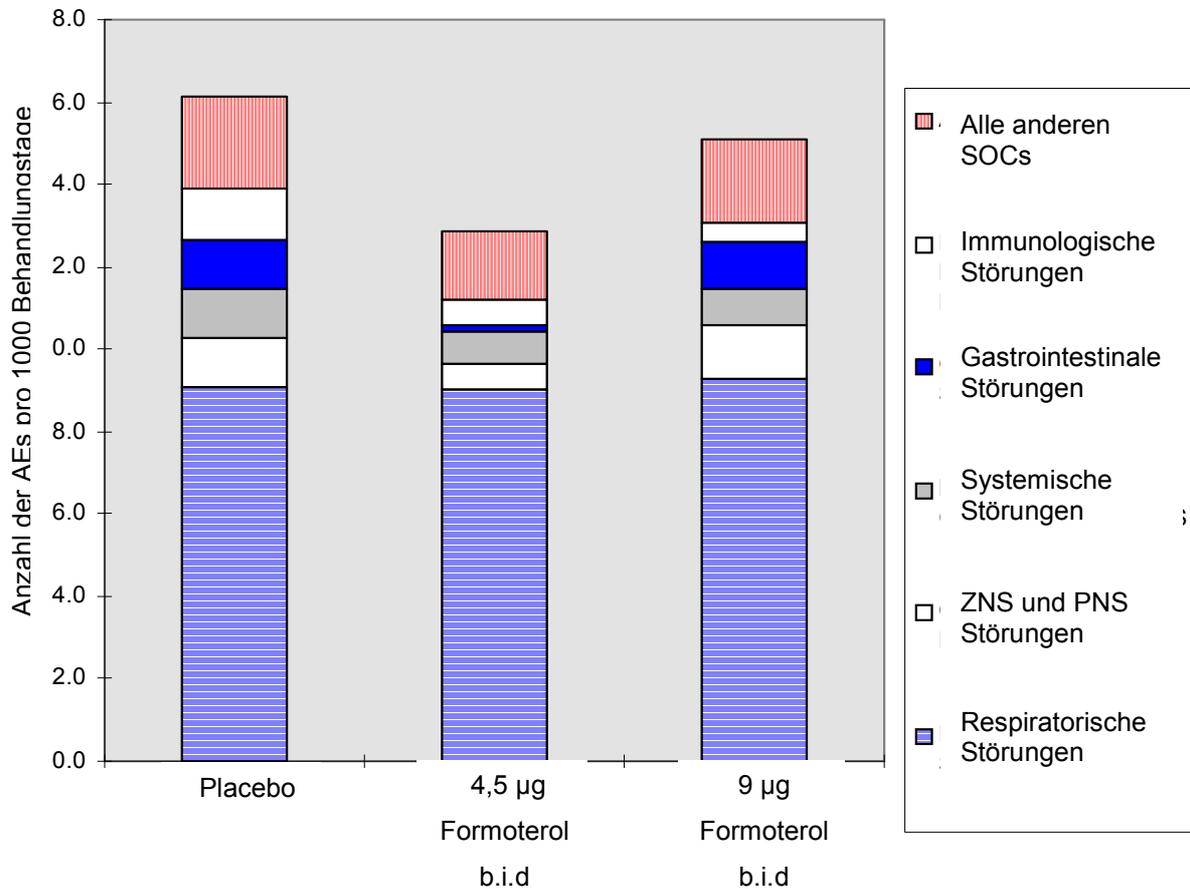


Abbildung 27: Anzahl der AEs bezogen auf das Organsystem pro 1000 Behandlungstage (SOC = „system organ class“)

Zur besseren Lesbarkeit wurden die zehn häufigsten unerwünschten Ereignisse ausgewählt, die von den Patienten der beiden Formoterol-Gruppen genannt wurden.

Diese zehn AEs wurden für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst und sind in absteigender Reihenfolge in Tabelle 33 aufgeführt. Atemwegsinfektionen und Verschlechterungen des Asthmas traten in allen Behandlungsgruppen am häufigsten auf. Das Verteilungsmuster für alle drei Behandlungszweige war ähnlich.

	Placebo	Formoterol 4,5 µg b.i.d.	Formoterol 9 µg b.i.d.
<b>Anzahl der Patienten</b>	84	81	83
<b>Anzahl der Pat. mit AEs</b>	53	52	63
Infektion d. Respirationssystems	22	23	22
Asthmaverschlechterung	14	17	16
Rhinitis	8	8	9
Kopfschmerzen	7	4	5
Pharyngitis	4	2	5
Bronchospasmus (incl. wheezing)	6	4	3
Unfall u. /o. Verletzung	2	3	3
Husten	2	2	2
Konjunktivitis	2	2	2
virale Infektion	3	3	1

Tabelle 34: Anzahl und Diagnosen der jeweils zehn häufigsten aufgetretenen unerwünschten Ereignisse

„Asthmaverschlechterung“, „Bronchospasmus“, „Husten“ und „Dyspnoe“ wurden der Grunderkrankung zugeordnet.

Unterteilt in die Subkategorien, unerwünschte Ereignisse mit und ohne Zusammenhang mit der Grunderkrankung, zeigt sich kein Unterschied in den Behandlungsgruppen für die mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehenden AEs (Abbildung 28).

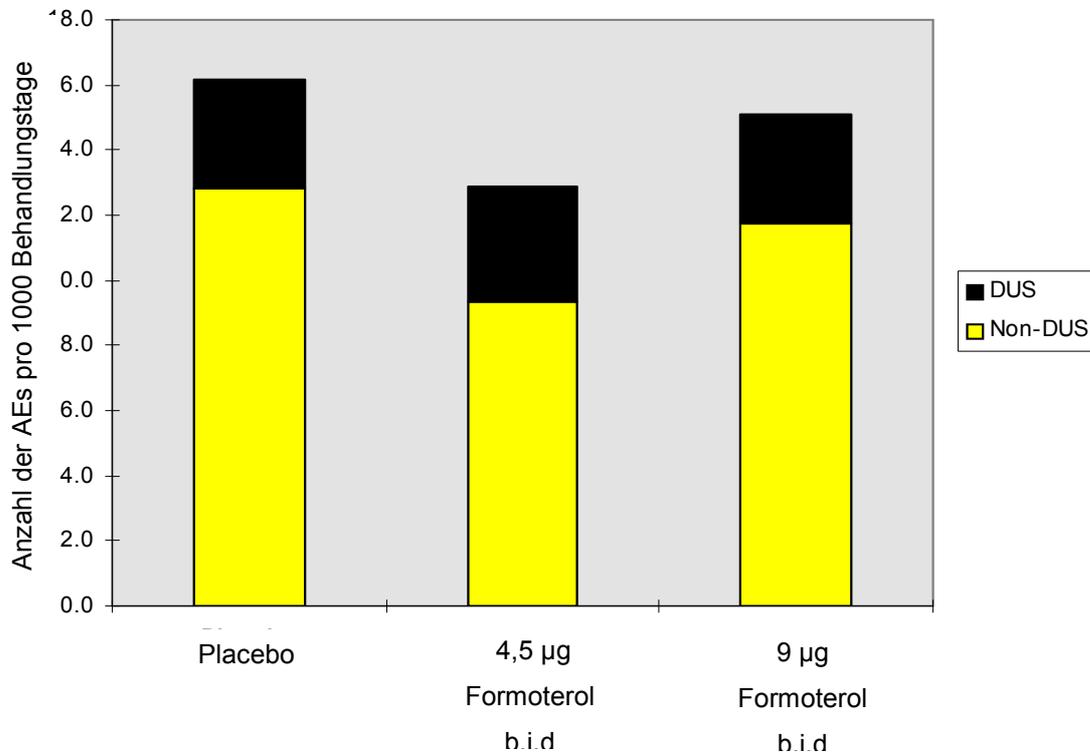


Abbildung 28: AEs im Verhältnis zur Erkrankung während der Untersuchung pro 1000 Behandlungstage (DUS = „Disease under Study deteriorated“; Non-DUS = andere Ursachen für AE)

In der Einschätzung der Intensität der unerwünschten Ereignisse fanden sich nur minimale Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungszweigen. Für objektive Befunde, welche als AEs angegeben wurden, wurde keine Intensität erfasst (Abbildung 29).

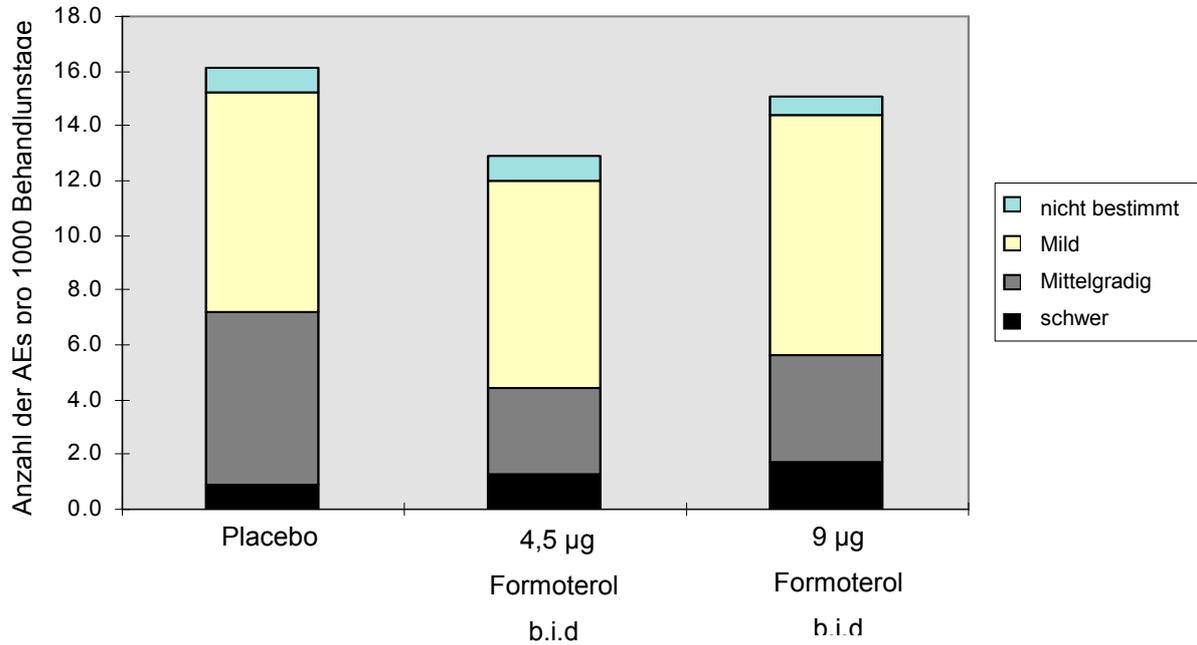


Abbildung 29: Berichtete maximale Intensität von AEs pro 1000 Behandlungstagen, verteilt auf die Behandlungsarme

Eine Gesamtzahl von 16 durch Messungen objektivierbaren Befunden wurde beobachtet. Davon traten insgesamt zehn in beiden Formoterol-Gruppen und sechs in der Placebo-Gruppe auf.

		Placebo	Formoterol 4,5 µg b.i.d.	Formoterol 9 µg b.i.d.
<b>Hämatologie</b>		0	1	0
	Thrombozytämie	-	1	-
<b>Leber</b>		3	1	0
	SGOT ↑	1	-	-
	SGPT ↑	1	-	-
	alkal. Phosphatase ↑	-	1	-
	Bilirubinämie	1	-	-
<b>Nieren</b>		1	0	1
	Albuminurie	1	-	1
<b>Elektrolyte</b>		1	2	0
<b>Blutzucker</b>	Hypocalcämie	-	1	-
	Hyperglykämie	1	1	-
<b>Vitalzeichen</b>		1	2	3
	Hypotension	-	1	-
	Hypertension	-	1	1
<b>Gesamt</b>		6	6	4

Tabelle 35: Objektive Befunde (AEs); (-) bedeutet: kein solches AE berichtet

Es ergab sich kein Hinweis darauf, dass die unerwünschten Ereignisse durch die Behandlung mit Formoterol hervorgerufen wurden.

#### **6.4.6 Schwerwiegende und andere signifikante unerwünschte Ereignisse**

Zwei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten während der Einlaufphase auf. Ein sechs Jahre alter Junge erlitt eine Fingerfraktur, welche operativ behandelt werden musste. Eine 15-jährige Patientin brach die Studie aufgrund einer Asthmaexazerbation ab.

Während der Behandlung mit Formoterol 9 µg b.i.d. erlitt ein 13-jähriger Studienteilnehmer (Pat.-Nr.: 3403, Zentrum 34) nach 26 Tagen eine Subarachnoidalblutung. Er war in der Nacht mit Erschöpfung und mäßiger Dyspnoe aufgewacht, inhalierte insgesamt 1 mg Terbutalin und fühlte sich danach besser. Er ging zur Toilette, fiel nach der Defäkation hin, hatte einen epileptischen Anfall und einen respiratorischen Arrest. Es verging etwa eine Stunde bis zur Einlieferung ins Krankenhaus, wo in der Notaufnahme eine Reanimation durchgeführt wurde. Es kam zu einer Wiederaufnahme der Herztätigkeit, das EEG zeigte jedoch keine Aktivität. Im Schädel-CT wurde eine Hirnblutung nachgewiesen. Der Patient wurde durch eine Herz-Lungen-Maschine am Leben erhalten. Zwei Tage nach dem Ereignis wurde sein Tod festgestellt. Es gab eine familiäre Belastung mit arteriovenösen Aneurysmen. Die Komedikation bestand neben dem Prüfmedikament und Terbutalin aus Beclometasondipropionat (Becotide<sup>®</sup>) und Nedocromil (Tilade<sup>®</sup>). Eine ursächliche Beziehung zum Studienmedikament wurde sowohl vom Untersucher (Prüfarzt) als auch seitens des Pharmaunternehmens als unwahrscheinlich beurteilt ("clinical study reports", 1998).

Acht weitere schwerwiegende Ereignisse wurden während der Behandlung mit Formoterol und eines in der Placebo-Gruppe gemeldet (Tabelle 36 und 37). Das Kriterium für die Einschätzung als schwerwiegend war für alle SAEs eine Einweisung in ein Krankenhaus. Keines der Ereignisse wurde von Prüfarzten oder dem Pharmaunternehmen als mit dem Prüfmedikament in ursächlichem Zusammenhang stehend eingeschätzt.

	<b>Placebo</b>	<b>Formoterol 4,5 µg b.i.d.</b>	<b>Formoterol 9 µg b.i.d.</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	84	81	83
<b>Todesfälle</b>	0	0	1
<b>Anzahl d. SAEs außer Tod</b>	1	3	5
<b>Anzahl der Patienten mit SAEs</b>	1	3	3
<b>Max. Anzahl d. SAEs / Patient</b>	1	1	2
<b>Andere signifikante AEs</b>	0	0	0
<b>Grunderkrankung verschlechtert</b>	6	4	3
<b>Andere AEs</b>	0	0	1

Tabelle 36: Zusammenfassung der Anzahl von SAEs, OAEs und Abbrüchen aufgrund von AEs aufgeteilt auf die Behandlungszweige

Pat.-Nr.	Alter* (Jahre)	Geschlecht	Dauer d. Behdlg. (Tage)	Unerwünschtes Ereignis	Ergriffene Maßnahmen**	Ursächlicher Zusammenhang
Placebo						
7133	15	F	25	Theophyllin-intoxikation	U	unwahrscheinlich
Formoterol 4,5 µg b.i.d.						
804	10	M	23	Contusio cerebri (Unfall)	K	unwahrscheinlich
2001	9	M	22	Asthma-verschlechterung	K	unwahrscheinlich
3402	12	M	52	Asthma-verschlechterung	A	unwahrscheinlich
Formoterol 9 µg b.i.d.						
831	13	M	65	Asthma-verschlechterung	K	unwahrscheinlich
2105	9	M	1	Hämaturie	K	unwahrscheinlich
2105	9	M	78	Asthma-verschlechterung	A	unwahrscheinlich
7303	9	F	29	Bauchschmerzen	K	unwahrscheinlich
7303	9	F	65	Appendizitis	U	unwahrscheinlich

Tabelle 37: Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit Patientenummer, Alter und Geschlecht, Dauer bei Eintritt, Art des SAE, ergriffene Maßnahmen sowie Einschätzung des Zusammenhangs

\* bei Eintreten des SAE

\*\* A= Studienprodukt abgesetzt; U= Studienprodukt unterbrochen; K= keine Maßnahmen

Alle Studienabbrüche wegen AEs (DAEs= „discontinuations due to adverse events“) wurden durch den Untersucher entweder als Exazerbation der Grunderkrankung (Asthmaverschlechterung) oder als anderes AE (OAE) gewertet. Insgesamt wurden 13 DAEs gemeldet; zwölf, von denen zwei SAEs waren, wurden als Abbrüche aufgrund von Asthmaverschlechterung klassifiziert. Ein DAE entstand durch das SAE des 13-jährigen Jungen mit Subarachnoidalblutung. Die zwölf DAEs wegen Asthmaexazerbation werden in Tabelle 38 aufgeführt.

Die Anzahl der Abbrüche wegen Verschlechterung der Grunderkrankung war in der Placebo-Gruppe höher als in den beiden Formoterol-Gruppen. Von den beiden SAEs wurde einer in der Formoterol 4,5 µg b.i.d.-Gruppe und einer in der Formoterol 9 µg b.i.d.-Gruppe beobachtet.

Pat.- Nr.	Alter (Jahre)	Geschlecht	Dauer der Behandlung* (Tage)		Unerwünschtes Ereignis	SAE (Ja / Nein)
			Bei Beginn des AE	bei Abbruch		
<b>Placebo</b>						
132	15	F	31	40	Asthma- verschlechterung	Nein
302	12	M	33	33	Asthma- verschlechterung	Nein
2133	13	M	30	59	Asthma- verschlechterung	Nein
3010	12	M	68	69	Asthma- verschlechterung	Nein
3038	13	F	27	27	Asthma- verschlechterung	Nein
7013	6	F	1	45	Asthma- verschlechterung	Nein
<b>Formoterol 4,5 µg b.i.d.</b>						
3034	15	F	5	30	Bronchospasmus	Nein
3402	12	M	53	52	Asthma- verschlechterung	Ja
3607	12	F	4	29	Asthma- verschlechterung	Nein
3901	6	F	3	22	Asthma- verschlechterung	Nein
<b>Formoterol 9 µg b.i.d.</b>						
2105	9	M	79	78	Asthma- verschlechterung	Ja
3008	10	M	67	67	Asthma- verschlechterung	Nein

Tabelle 38: Abbrüche aufgrund von AEs, einzelne Patienten mit Patientenummer, Alter, Geschlecht und Dauer der Behandlung bei Beginn des AE und Abbruch durch Verschlechterung der Grunderkrankung und Einschätzung als SAE

## **7 DISKUSSION**

Die therapeutische Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Formoterol in Pulverform, die sich bereits in Untersuchungen an Erwachsenen zeigte (Clauzel et al., 1998; Lötvall und Ankerst, 2008; Maesen et al., 1992; Rennard et al., 2009; Van den Broek et al., 2008), kann durch die vorliegende Untersuchung bei Kindern bestätigt werden. Es fanden sich jedoch weniger aussagekräftige Ergebnisse als erwartet und die primäre Wirksamkeitsvariable Morgen-PEF war während des letzten Behandlungsintervalls im Vergleich zur Einlaufphase statistisch nicht signifikant.

### **7.1 Wirksamkeitsanalyse**

#### **7.1.1 Peak-Flow-Messung**

##### **7.1.1.1 Morgen-PEF**

Die erste Zielvariable stellte der Morgen-PEF der Einlaufphase im Vergleich zum Morgen-PEF der letzten 28 Behandlungstage dar. Dabei konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Der Effekt von Formoterol zeigte sich in den ersten Tagen nach Behandlungsbeginn mit einem maximalen Effekt für beide Formoterol-Gruppen innerhalb von zwei Wochen. Die Verbesserung der PEF-Werte lag mit 20-21 l/min oder 5,6-6,5% der zu erwartenden Normwerte nach Polgar in einer vergleichbaren Größenordnung oder nur leicht geringer als zuvor bei anderen Untersuchungen über drei Monate mit 25 und 50 µg Salmeterol (Lenney et al., 1995; Pearlman et al., 1996; Russell et al., 1995). Auch bei Betrachtung der einzelnen Studientermine, zeigt sich nach zwei Monaten der Prüfperiode ein signifikantes Ergebnis in dem gewählten Parameter Morgen-PEF. Dieser initiale Unterschied wird bei fortgesetzt gutem Behandlungseffekt durch Formoterol durch ein Aufholen der Placebo-Gruppe im letzten Beobachtungsmonat nivelliert.

Wurde die gesamte Behandlungsdauer betrachtet, fand sich für die höhere Formoterol-Dosierung ein signifikantes Ergebnis und für die niedrige Dosierung ein fast signifikanter Unterschied zu Placebo.

Ein erheblicher Placeboeffekt in Studien ist bereits bekannt (Hyland, 2003; Macedo et al., 2003). Auch in einem Teil der o.g. Studien mit Salmeterol fanden sich starke Effekte in den Placebo-Gruppen (Meijer et al., 1995; Russell et al., 1995). Dies wird häufig unter anderem auf die regelmäßigen Arztbesuche und engmaschigeren Kontrollen zurückgeführt. Außerdem konnte neben der therapeutischen Beziehung und der Erwartung des klinischen Nutzens durch die Patienten auch eine Wirkung auf die endogenen Opioidtransmitter in Studien zu Analgetika festgestellt werden (Benedetti, 2002; Eccles, 2002). Es kann auch diskutiert werden, dass die Patienten vor Einschluss in die Studie mit ihrer antiinflammatorischen Therapie nicht ausreichend behandelt waren. Möglicherweise nahmen die Patienten im Zusammenhang mit der Einnahme der Prüfmedikation und den Tagebucheintragungen auch vorher verordnete Medikamente regelmäßiger ein. Eine solche verbesserte Compliance könnte auch auf ein grösseres Krankheitsverständnis hindeuten, da im Rahmen der Studienerläuterungen zusätzliche Informationen zur Erkrankung gegeben werden („empowerment“).

Es profitierten in diesem Fall zwar alle Behandlungszweige vom Studieneffekt, die Kinder und Jugendlichen in den Formoterol-Gruppen würden jedoch eine schnellere Zunahme des Morgen-PEF erfahren. Dass es im weiteren Verlauf der Studie zu keinem zusätzlichen Anstieg des morgendlichen PEF in den Formoterol-Gruppen kam, deutet darauf hin, dass das therapeutisch mögliche Maximum erreicht war.

Zusätzliche Analysen, bei denen Subpopulationen bezüglich Alter und Geschlecht gebildet wurden, ergaben ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Es zeigte sich allerdings die Tendenz, dass Formoterol in der höheren Altersklasse und bei Mädchen besser wirksam war. Eine Erklärung für dieses Phänomen findet sich nicht. Möglicherweise lag dem eine bessere Compliance bei größerem Krankheitsverständnis bei den Mädchen und in der höheren Altersklasse in der Einnahme des Studienmedikamentes zugrunde. Aufgrund der niedrigeren PEF-Werte in der jüngeren Altersgruppe fielen die Verbesserungen dort insgesamt gering aus.

#### 7.1.1.2 Abend-PEF

Der Abend-PEF war in dieser Untersuchung sekundäre Zielvariable. Auch hier wurden die Werte der Einlaufphase mit denen der letzten 28 Behandlungstage verglichen. Die Änderungen in diesem Parameter zeigten tendenzielle Steigerungen über den gesamten Untersuchungszeitraum, die jedoch kein signifikantes Niveau erreichten. Im Vergleich mit dem Morgen-PEF fielen die Werte deutlich geringer aus und lagen bei etwa 50%. Eine schlüssige Erklärung über die bei den morgendlichen PEF-Werten hinausgehenden Hypothesen findet sich nicht.

#### 7.1.1.3 Diurnale Variation

Die tageszeitlichen Schwankungen zwischen Morgen-PEF und Abend-PEF waren bereits in der Einlaufphase gering und nahmen im Studienverlauf weiter ab. Dies könnte ebenfalls auf einen positiven Studieneffekt hindeuten. Bei ohnehin geringen Veränderungen der einzelnen PEF-Werte war jedoch auch wenig Raum für weitere Verbesserung.

### 7.1.2 Spirometrie

Wie beim Morgen-PEF fand sich bei den FEV<sub>1</sub>-Messungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungszweigen nach dreimonatiger Behandlung (T<sub>5</sub>). Diese weist ebenfalls auf einen erheblichen Placeboeffekt hin. Betrachtet man den gesamten Verlauf von Studientermin 3-5, so war FEV<sub>1</sub> vor Inhalation in beiden Formoterol-Gruppen statistisch signifikant höher, als für die Kinder und Jugendlichen mit Placebo, was für eine andauernd bessere Bronchodilatation spricht, insbesondere, da die Ausgangswerte für die Formoterol 9 µg b.i.d.-Gruppe niedriger lagen.

Die Werte nach Inhalation des SABA waren über die gesamte Behandlungsphase hinweg auf einem konstanten Niveau, was das Erreichen des therapeutischen Maximums impliziert.

Die statistisch signifikant geringere Reversibilität der Formoterol-Gruppen am Ende der Behandlungsphase im Vergleich zu Placebo könnte darauf hindeuten, dass sich bei

regelmässiger Behandlung mit LABA eine partielle Toleranz und insbesondere eine Kreuz-Toleranz auf SABA entwickelt (Adler et al., 2006; Bisgaard, 2000; Yates et al., 1997). Es gibt jedoch auch Studien, welche belegen, dass gegenüber der bronchodilatatorischen Wirkung von langwirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetika im Gegensatz zur bronchoprotektiven Wirkung auch nach längerer Therapiedauer keine klinisch relevante Toleranz oder Tachyphylaxis auftritt (Bhagat et al., 1995; Cheung et al., 1992; Kozlik-Feldmann et al., 1996; Lipworth et al., 1998; Nelson et al., 1998; Ramage et al., 1994). Es gibt Untersuchungen, welche Verbesserungen in der Lungenfunktion und Kontrolle der Asthmasymptome über einen Behandlungszeitraum von bis zu 15 Monaten beschreiben und keinen Hinweis auf eine reduzierte bronchodilatatorische Reagibilität oder Verschlechterung der Asthmakontrolle fanden (Bensch et al., 2002; Chuchalin et al., 2005; Pearlman et al., 2002; Rennard et al., 2009).

Bei insgesamt besseren Werten vor Inhalation in den Formoterol-Gruppen bestand in unserer Untersuchung allerdings auch hier eine geringere Spanne für Verbesserungen, so dass die Ergebnisse keine klare Aussage zu dieser Frage zulassen.

### **7.1.3 Asthmasymptome**

Die berichteten Asthmasymptome waren bereits in der Einlaufphase entsprechend den Einschlusskriterien (mildes bis mittelstarkes Asthma) gering. Daher gab es erneut wenig Raum für eine deutliche Verbesserung. Sowohl tagsüber als auch nachts zeigten sich keine Unterschiede.

### **7.1.4 Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund von Asthmasymptomen**

Da maximal 10 % der Patienten jeder Gruppe nächtliches Aufwachen wegen Asthmasymptomen vermerkten, blieb auch hier erneut wenig Raum für eine deutliche Verbesserung. Tendenziell war die Anzahl in der 9  $\mu$ g Formoterol-Gruppe geringer. Über den gesamten Studienzeitraum hinweg ergab sich dagegen ein signifikanter Unterschied zwischen der höheren Formoterol-Dosis und Placebo, woraus man auch hier einen positiven Behandlungseffekt für Formoterol insbesondere in höherer Dosierung ableiten könnte.

### **7.1.5 Bedarf an kurzwirksamen $\beta_2$ -Sympathomimetika**

Erwartungsgemäß benötigten die Kinder und Jugendlichen in der Formoterol-Gruppe insbesondere mit der höheren Dosierung weniger Notfallmedikation. Die Häufigkeit der Einnahme war sowohl tagsüber als auch nachts während der letzten 28 Behandlungstage für Formoterol 9  $\mu\text{g}$  b.i.d. statistisch signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe, was einen besseren Behandlungseffekt für die höhere Dosierung andeutet. Betrachtet man den gesamten Behandlungszeitraum, wurde der Gebrauch des Notfallmedikamentes sowohl zur Symptombekämpfung als auch aus prophylaktischen Gründen in beiden Formoterol-Gruppen statistisch signifikant.

Erneut war die Anzahl der Inhalationen von Terbutalin insgesamt gering. Spitzen in der Einnahme des SABA in der zweiten Woche der Einlaufphase stammen aus dem Reversibilitätstest, den diejenigen Kinder zu Hause durchführten, die beim ersten Studientermin nicht ausreichend reversibel gewesen waren. Die Ungleichverteilung der Patienten, die den Reversibilitätstest zu Hause durchführten (14 Patienten in der Placebo-Gruppe, 22 Patienten in der Formoterol 4,5  $\mu\text{g}$ - und 24 in der Formoterol 9  $\mu\text{g}$ -Gruppe), führte zu einem deutlich niedrigeren Spitzenwert in der Einlaufphase in der Placebo-Gruppe. Die Unterschiede bezüglich der prophylaktischen Einnahme von Terbutalin im letzten Behandlungsmonat waren jedoch nicht signifikant.

## **7.2 Sicherheitsanalyse**

### **7.2.1 Körperliche Untersuchung**

Wie erwartet fanden sich keine klinisch relevanten pathologischen Ergebnisse in den Nachfolgeuntersuchungen, welche nicht bereits bei der ersten Untersuchung vorhanden gewesen wären.

### **7.2.2 Kardiale Messgrößen**

Weder bei den Puls- noch bei den Blutdruckwerten zeigten sich über den gesamten Studienzeitraum hinweg klinisch signifikante Veränderungen zwischen den verschiedenen Untersuchungsprodukten. Tendenziell ergab sich in den Formoterol-

Gruppen eine etwas höhere Herzfrequenz, wie sie bei einem  $\beta_2$ -Sympathomimetikum zu erwarten ist.

Aus einer Untersuchung an erwachsenen Patienten mit akuter Bronchokonstriktion mit Dosen von bis zu 90  $\mu\text{g}$  inhalativem Formoterol im Vergleich zu 10 mg Terbutalin ging hervor, dass die Pulsfrequenz stärker durch Terbutalin als durch Formoterol beeinflusst wurde. Insgesamt erwies sich die untersuchte Dosis als sicher und gut verträglich (Malolepszy et al., 2001).

In der Studie von Ind et al. (2002) wurde eine statistisch signifikante Zunahme der Herzfrequenz unter Terbutalin im Vergleich zu Formoterol festgestellt. Auch hier erwies sich Formoterol als wirksam, gut verträglich und mindestens so sicher wie Terbutalin.

Wolfe et al. untersuchten in einer placebo-kontrollierten Parallelgruppen-Studie Formoterol 12 und 24  $\mu\text{g}$  b.i.d. während einer 16wöchigen Behandlungsphase und fanden keine klinisch relevanten Unterschiede bei Puls oder Blutdruck zwischen den verschiedenen Behandlungszweigen (2006).

### **7.2.3 Laboruntersuchungen**

Es gab keine Veränderungen in den durchschnittlichen Laborwerten, welcher auf den Einfluss des Untersuchungsproduktes hinwies. Individuelle Laborparameter zeigten generell nur kleine Veränderungen, welche als klinisch irrelevant befunden wurden. Die Anzahl der aus der Behandlung hervorgehenden veränderten Ergebnisse waren für Formoterol und Placebo vergleichbar. Tendenziell fand sich in der 9  $\mu\text{g}$  b.i.d.-Gruppe eine leicht erhöhte Thrombozytämie-Rate und in vier Fällen eine klinisch nicht relevante Hypokaliämie. Dies ist bemerkenswert, da in Untersuchungen an Erwachsenen niedrigere Kaliumwerte unter Formoterolgebrauch aufgefallen waren (Gross et al., 2008).

In einer Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit von bis zu 90  $\mu\text{g}$  Formoterol traten in der Vergleichsgruppe unter 10 mg Terbutalin stärkere Effekte in Bezug auf Hypokaliämien auf (Malolepszy et al., 2001). Bei einer weiteren Studie an 357 erwachsenen Patienten, bei der eine regelmässige Einnahme von 9  $\mu\text{g}$  b.i.d. Formoterol

mit einer Bedarfsmedikation von 4,5 µg Formoterol und 0,5 mg Terbutalin p.r.n. verglichen wurde, zeigten sich keine Unterschiede insbesondere in Bezug auf die Kaliumwerte im Serum (Ind et al., 2002). Ostrom schätzt in einer Übersichtarbeit die metabolische und kardiovaskuläre Verträglichkeit kurzzeitig verabreichten, hochdosierten Formoterols (kumulative Dosis bis zu 228 µg) als mit der von kurzwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten vergleichbar ein (2003).

Um genauere Aussagen machen zu können, müssten auch bei Kindern längerfristige Studien unternommen und/oder höhere Dosierungen verwendet werden.

#### **7.2.4 Unerwünschte Ereignisse**

Die Anzahl der AEs war in den Formoterol-Gruppen niedriger als in der Placebo-Gruppe, mit der niedrigsten Rate in der Formoterol 4,5 µg b.i.d.-Gruppe. Das am häufigsten genannte unerwünschte Ereignis waren Atemwegsinfektionen und Verschlechterungen der bestehenden Grunderkrankung. Die mit der Grunderkrankung in Verbindung stehenden Begleiterscheinungen waren in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Auch in der Intensität zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen

Auffällige klinische („objektive“) Befunde waren selten und für alle drei Gruppen ähnlich (siehe auch kardiale- und Laborparameter). Es ergab sich kein spezifisches Muster, das einen ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung vermuten ließe. Insbesondere Tremor, Palpitationen, Schwindel oder Unruhe, welcher als typische  $\beta_2$ -adrenerge Nebenwirkungen bekannt sind, traten in den Behandlungsgruppen nicht signifikant häufiger auf.

Unter den zehn am häufigsten genannten AEs war Kopfschmerz das einzige Symptom, dass eine bekannte  $\beta_2$ -adrenerg vermittelte Nebenwirkung darstellt. Diese wurde jedoch in ähnlicher Häufigkeit in allen drei Behandlungsgruppen berichtet, wobei die Frequenz in der Placebo-Gruppe am höchsten war.

Auch die Einwirkdauer des Prüfmedikamentes ergab keinen Zusammenhang zwischen der Länge des Kontaktes mit dem Prüfmedikament und der Häufigkeit des Auftretens von AEs.

## **7.2.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

### 7.2.5.1 Todesfall

Den Tod eines 13jährigen Jungen während der Studie betreffend, kann aufgrund mangelnder Informationen nur eine hypothetische Diskussion geführt werden. Die Grunderkrankung ist nicht bekannt. Es wurde seitens des Untersuchers angegeben, dass es in der Familienanamnese gehäuft arteriovenöse Aneurysmata gegeben hat. Es bleibt unbekannt, ob der Junge eine arteriovenöse Fehlbildung, ein Angiom oder ein arterielles Aneurysma hatte, da kein Autopsie-Protokoll zur Verfügung steht.

Außerdem ist unklar, was im Zusammenhang mit dem Sturz des Jungen passierte. Es ist möglich, dass er ohnmächtig wurde und sich durch den nachfolgenden Sturz eine Kopfverletzung zuzog. Dieses Trauma könnte dann ebenfalls die Subarachnoidalblutung verursacht haben. Es ist ebenfalls denkbar, dass ein vorhandenes Aneurysma spontan rupturierte und damit die Bewusstlosigkeit, den Sturz und den nachfolgenden epileptischen Anfall bewirkte.

Falls die Ruptur des Aneurysmas oder der arteriovenösen Fehlbildung nicht durch das Trauma hervorgerufen wurde, könnte auch ein Anstieg des Blutdrucks als beitragender Faktor angeschuldigt werden. Es gibt keine Hinweise darauf, dass der Blutdruck des Jungen während der Studienteilnahme erhöht war oder sich unter der Studienmedikation erhöht hätte.

Es ist bekannt, dass eine Aneurysmaruptur häufig spontan auftritt, auch bei Personen, die keine anstrengende Tätigkeit ausführen.

Es ist sehr unwahrscheinlich, dass die Medikation (1 mg Terbutalin zusätzlich zu 18 µg Formoterol/ d) eine signifikante Blutdruckerhöhung auszulösen vermag. In einer retrospektiven Studie mit 77 Kindern, in der Terbutalin i. v. in einer Dosierung von 1-5 µg/kg/min verabreicht wurde, wurde zwar ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz

gesehen, gleichzeitig kam es aber auch zu einem signifikanten Abfall im diastolischen Blutdruck und keiner der Patienten zeigte kardiale Arrhythmien. Daher wurde geschlossen, dass Terbutalin in den genannten Dosierungen sicher ist (Kambalapalli et al., 2005).

Falls ein Anstieg des Blutdrucks überhaupt zu einer Ruptur beigetragen hat, dann muss am ehesten der Effekt des Valsalva-Manövers bei der Defäkation in Betracht gezogen werden. Es wird angegeben, dass ein solches Manöver bei einer gesunden Person einen Blutdruckanstieg von 140/ 80 mmHg zu 220/ 120 mmHg verursachen kann, d. h. einen fast zehnfachen Anstieg des systolischen Drucks im Vergleich zum erwähnten Terbutalin-Effekt.

Zusammenfassend schätzte der Untersucher den Zusammenhang mit der Medikation als unwahrscheinlich ein (nach einer Stellungnahme von A. Ottosson, 1998).

#### 7.2.5.2 Sonstige SAEs

Die Anzahl der aufgetretenen SAEs war klein. Dabei fand sich eine etwas höhere Anzahl an SAEs in den Verumgruppen. Keines dieser weiteren SAEs wurde seitens der Untersucher als mit dem Prüfmedikament in Zusammenhang stehend beurteilt.

Es bestehen widersprüchliche Meinungen darüber, ob die Anwendung von LABA insbesondere Formoterol zu höheren Frequenz an schwerwiegenden Asthmaexazerbationen oder im Fall von Salmeterol gar zu vermehrten Asthma-assoziierten Todesfällen oder lebensbedrohlichen Ereignissen führt (Donohue und Fromer, 2006). Auch aufgrund eines Artikels von Mann et al. (2003) und der SMART-Studie (2006), die eine geringe, aber signifikante Zunahme an Todesfällen im Zusammenhang mit Asthma feststellte, wurden verschiedene weitere Untersuchungen zu dieser Frage durchgeführt. Insbesondere Wolfe et al. konnten in ihrer Studie mit über 2000 Patienten keinen solchen Zusammenhang nachweisen (2006). Es bleibt festzuhalten, dass sich nach Bisgaard in einer Analyse von acht Studien keine protektive Wirkung von LABA bei Kindern im Vergleich zu einer vergleichbaren Behandlung fand (2003). Notwendig erscheint die Kombination von LABA mit einem antiinflammatorischen Wirkstoff, wie sie in den Leitlinien empfohlen wird.

Alle anderen AEs, die zu einem Studienabbruch führten, waren auf Verschlechterungen der Grunderkrankung während der Studie zurückzuführen. Die Anzahl der DAEs war in der Placebo-Gruppe höher als in den Formoterol-Gruppen, womit wir in unserer Studie die Befunde von Wolfe et al. bestätigen können (2006).

### **7.3 Ländervergleich**

Der statistisch signifikante Unterschied zwischen Spanien und Griechenland lässt sich anhand der Daten nur schwer erklären. Im Ländervergleich fanden sich Unterschiede zwischen Spanien, Griechenland und den anderen Nationen. In Spanien war Formoterol in beiden Dosierungen statistisch signifikant besser wirksam als Placebo. Dies konnte durch das jüngere Alter der Patienten erklärt werden und war nach Berücksichtigung dieses Sachverhaltes in der Analyse nicht mehr signifikant. Bei Fortbestehen der Unterschiede wäre erneut die Frage der Dauer und Art der Komedikation interessant gewesen, die bei vergleichbarem Schweregrad der Erkrankung sicherlich einen deutlichen Einfluss auf das Ergebnis der Studie haben kann.

### **7.4 Methodenkritik**

#### **7.4.1 Patientenselektion**

Die demographischen Variablen zeigten im Hinblick auf alle wichtigen Charakteristika wie Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung, Rauchgewohnheiten und rassische Zugehörigkeit bei den Studienteilnehmern keine signifikanten Unterschiede.

Der Einschluss der Patienten ab einem Mindestalter von sechs Jahren war sinnvoll, da für die Inhalation mittels Turbohaler® ein inspiratorischer Fluss von 60 l/min wünschenswert ist. Bei den jüngeren Kindern bedurfte es einiger Übung, diesen Spitzenfluss aufzubauen, vereinzelt konnten Kinder aus diesem Grund nicht randomisiert werden. Daraus lässt sich im Einklang mit der Literatur ableiten, dass die Behandlung mit einem Pulverinhalator unter einem Mindestalter von sechs Jahren nur in Einzelfällen und unserer Ansicht nur nach Übung und unter Kontrolle mit einem „Turbohaler® Usage Trainer“ empfehlenswert ist. Für Kleinkinder erscheint die

Medikation mittels Pulverinhalator aus Kraft-, Koordinations- und Arbeitsgründen nicht geeignet. Abgesehen davon ist die Behandlung mit  $\beta_2$ -Sympathomimetika bei Säuglingen und Kleinkindern nicht empfohlen.

Auch die gewählten Untersuchungsmethoden (wie PEF, FEV<sub>1</sub> und Tagebucheintragen) verlangten eine ausreichende Fähigkeit zu Mitarbeit, die erst ab dieser Altersklasse gegeben ist.

#### **7.4.2 Schweregrad der Grunderkrankung**

Der leichte Schweregrad des Asthma beim Patientenkollektiv ließ nur wenig Raum zur Verbesserung, so dass die Effekte zwischen den einzelnen Behandlungszweigen nur gering ausfallen konnten.

Im Stufenschema zur Behandlung des Asthma bronchiale werden die langwirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetika im Übrigen erst ab der dritten Stufe, d.h. bei mittelgradigem bis schwerem Asthma als „Add-on-Medikament“ empfohlen.

#### **7.4.3 Vorgegangene- und Komedikation**

Auf der Suche nach Ursachen für den unerwartet knappen Ausgang der statistischen Analyse, fiel das Augenmerk auf mehrere Faktoren.

Es wäre denkbar, dass bei einigen der 248 Patienten erst vor kurzem – also nur wenig länger als 30 Tage vor Studienbeginn – mit der antiinflammatorischen Behandlung begonnen worden war. Dies könnte auch in der Placebo-Gruppe zu einer deutlichen Verbesserung der Lungenfunktionsparameter geführt haben.

Die potentiellen Einflüsse des Placeboeffektes wurden bereits oben dargestellt.

Eine weitere Einschränkung stellte die Tatsache dar, dass Aussagen zur vorangegangenen Asthmabehandlung aufgrund der ambulanten Studienbedingungen meist nur durch Befragen von Eltern und Patienten getroffen werden konnten. Die Kinder und Eltern erschienen bei freiwilliger Studienteilnahme jedoch motiviert und durchgängig „compliant“, so dass kein Anlass bestand die Angaben anzuzweifeln.

#### 7.4.4 Darreichungsform und Prüfmedikation

Im Asthmaanfall sind Dosieraerosole oder Vernebler aufgrund des reduzierten inspiratorischen Flows bei Obstruktion der Atemwege entsprechend den nationalen Versorgungsleitlinien geeigneter als Pulverinhalatoren, auch wenn sich während der Studie kein Fall fand, wo die Gabe des Notfallmedikamentes Terbutalin per Turbohaler<sup>®</sup> als unzureichend empfunden wurde. Da eine erhebliche Verschlechterung des Asthmas jedoch einen Studienabbruch nach sich zog, lässt sich im Rahmen dieser Studie nicht klären, ob sich der Turbohaler<sup>®</sup> im Anfall ähnlich dem Dosieraerosol bewährt.

Die Inhalationstechnik stellt, wie bereits erläutert, höhere Anforderungen an die koordinativen Fähigkeiten des Patienten und ist nur für diejenigen Kinder geeignet, die einen ausreichenden inspiratorischen Fluss aufbauen können. Dies gelang allen teilnehmenden Patienten z. T. nach einiger Übung bzw. stellte in einigen wenigen Fällen ein Ausschlusskriterium bei der Teilnahme an der Studie dar. Wird die Technik der Pulverinhalation beherrscht bzw. ist der Atemzug kräftig genug, ist die Koordination mit der Inhalation einfacher und es wird kein voluminöser Spacer benötigt. Eine weitere Einschränkung der Studienmedikation könnte das von manchen Patienten als unangenehm angegebene Reizgefühl von Pulver im Hals darstellen. Dagegen lässt sich einwenden, dass auch Dosieraerosole ohne Spacer durch Kälteeffekt und hohe Aufprallgeschwindigkeit der Substanz in Mund- und Rachenraum Hustenreiz und eine bronchokonstriktive Reaktion auslösen können.

Es bleibt schlussendlich der Präferenz der Patienten überlassen, welche inhalative Darreichungsform als die Geeigneste empfunden wird. Die Wahl des Inhalationssystems hängt nicht zuletzt von der Komedikation beispielsweise des inhalativen Corticosteroids ab, da zu gleichen Systemen geraten wird. Es steht damit mit dem Formoterol Turbohaler<sup>®</sup> eine gute Ergänzung zu dem Budesonid- und dem Terbutalin Turbohaler<sup>®</sup> zur Verfügung.

Langwirksame  $\beta_2$ -Sympathomimetika spielen in der Behandlung von Asthma wie bereits einleitend bemerkt eine wichtige Rolle. Sie haben einen klaren Nutzen in der Reduktion von Asthmasymptomen und verbessern die Lungenfunktion, sollten aber in der

Kombination mit inhalativen Corticosteroiden verwandt werden (Donohue, 2006). Die lange Wirksamkeit von Formoterol auch in Pulverform, wie sie in unserer Untersuchung durch die zweimal tägliche Erhebung der PEF-Werte nachgewiesen wurde, wird als Vorteil insbesondere bei Kindern betrachtet. Die kontinuierliche Weitstellung der Bronchien führt, wie bei einer geeigneten Asthmabehandlung gefordert, zu langdauernden Symptommfreiheit und ist daher gerade für Kinder und Jugendliche, welche schnell von Ruhephasen zu Spiel und Sport wechseln, sehr geeignet. Die geringere Inhalationshäufigkeit führt zu einer guten Akzeptanz und damit höheren Compliance. Eine Stigmatisierung durch zwischenzeitliche Medikamenteneinnahmen fällt dadurch weg. Der Spielfluss muss nicht unterbrochen werden.

Es zeigten sich nur geringe Unterschiede zwischen den verschiedenen Dosierungen von Formoterol. Das mag daran liegen, dass es sich bei den Studienpatienten um solche mit leichtem bis mäßigem Asthma bronchiale handelte, welche größtenteils bereits gut behandelt waren, so dass eine Dosierung von 4,5 µg insbesondere in der jüngeren Altersgruppe eine ausreichende Bronchospasmyse herbeiführte. Wie durch die untersuchten Parameter gezeigt, wurde bei den verwendeten Dosierungen eine gute Bronchodilatation erreicht. Es ergab sich auch keine erhöhte Nebenwirkungsrate für die höhere Dosierung.

Hinweise auf die Wirkdauer des Medikamentes ergaben sich, wie schon erwähnt, aus der Methode der täglichen PEF-Messung.

Der Wirkungseintritt wurde im Rahmen unserer Studie nicht untersucht, ist allerdings aus vorangegangenen Untersuchungen als sehr schnell (innerhalb der ersten Minuten nach Inhalation) (von Berg und Berdel, 1990) und damit den kurzwirksamen Reliever vergleichbar bekannt (Derom und Pauwels, 1992).

#### **7.4.5 Lungenfunktionstests**

Auf Einschränkungen und Fehlerquellen der PEF-Messung wurde bereits im Kapitel 2.7.1 ausführlich hingewiesen. Hinzu kommt die bei häuslicher Messung mangelnde Motivation mit nachlässiger Durchführung oder Vergessen der regelmäßigen Messungen. Eine Überprüfung auf Richtigkeit der Durchführung und Konsistenz der

Daten fand während des Studienverlaufes regelmässig bei jedem Studienbesuch durch in der Klinik gemessene PEFs statt. Erhebliche Abweichungen zwischen häuslich gemessenen PEF-Werten und denen in der Klinik ergaben sich nicht.

Die PEF-Messung ist intraindividuell gut zur Verlaufsbeobachtung geeignet, dabei einfach handhabbar und nicht invasiv. Sicher wäre eine für den Prüfarzt lückenlose kontrollierbare Methode wünschenswert. Eine andere Möglichkeit der täglichen Überprüfung der Lungenfunktion über einen derartig langen Zeitraum ist auch aus zeitlichen und finanziellen Praktikabilitätsgründen derzeit nicht gegeben.

Der Einsatz des Bronchospasmodolysetestes oder der Reversibilitätsprüfung ist in klinischen Studien zu Asthma bronchiale zur Überprüfung der kontinuierlichen Ansprechbarkeit auf  $\beta_2$ -Agonisten üblich. Es werden damit die wichtigsten Parameter wie Basislungenfunktion sowie Verbesserung der Einsekundenkapazität erfasst. Einschränkungen der Methode stellt ebenso wie beim PEF die Arbeitsabhängigkeit der FEV<sub>1</sub>-Messung dar (Buhr, 1990). Hinzu kommt, dass in unterschiedlichen Zentren unterschiedliche Prüfarzte und Studienhelfer bei der Gewinnung der Daten beteiligt waren. Innerhalb eines Zentrums sollten die Untersucher jedoch möglichst nicht gewechselt werden.

Die mäßige Sensitivität der Methode ist bereits seit langem bekannt. Der FEV<sub>1</sub>-Wert ist nicht bei jeder Erhöhung des Atemwiderstandes erniedrigt. Auch die Möglichkeit der Induktion eines „Spirometerasthmas“ mit entsprechend verfälschten Werten besteht, zeigte sich in unserer Untersuchung jedoch nicht in statistisch relevanter Weise.

#### **7.4.6 Studientagebücher**

Um den Langzeiteffekt der bronchodilatatorischen Wirkung und die direkte Antwort auf kurzwirksame  $\beta$ -Agonisten über die gesamte Behandlungsphase hinweg beurteilen zu können, wurden die Tagebucheintragen der Patienten ausgewertet. Dabei sind Eintragungsfehler, unkontrollierte oder auch fehlende Messungen eine erhebliche Fehlerquelle. Die Eltern waren in die Erhebung der Daten insbesondere bei jüngeren Patienten aktiv eingebunden und hatten bereits in der Einlaufphase den Aufwand, den die Methode mit sich brachte, kennen gelernt und sich als zuverlässig erwiesen.

Letztendlich war anzunehmen, dass einzelne fehlende Tagebucheintragungen bei den gemittelten Werten zu keiner systematischen Verzerrung der Studienaussage führten, auch da die Bedingungen für alle drei Gruppen gleich waren. Die mangelnde Überprüfbarkeit und das damit notwendige Vertrauen in die Sorgfalt und verlässliche Mitarbeit der Patienten und ihrer Eltern bleibt jedoch eine Einschränkung der Methode.

## 8 ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, erstmalig die Langzeit-Wirksamkeit und Sicherheit des Formoterol Turbohalers® bei Kindern in der Dosierung von 4,5 µg und 9 µg zweimal täglich während drei Monaten zu untersuchen. Die primäre Wirksamkeitsvariable war der Morgen-PEF, welcher täglich in die Tagebücher eingetragen wurde. Der Effekt von Formoterol zeigte sich nur wenige Tage nach Beginn der Behandlung. Die maximale Wirkung beider Formoterol-Dosierungen wurde innerhalb von zwei Wochen erreicht.

Während der Studie zeigte sich, außer im letzten Monat, dass es einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied beim Morgen-PEF für beide Formoterol-Gruppen gegenüber Placebo gab. Während des letzten Behandlungsmonats blieb der Behandlungseffekt von Formoterol auf einem konstanten Level. Die Morgen-PEF-Werte der Placebo-Gruppe nahmen jedoch während dieser Zeit zu, wodurch die statistische Analyse des gewählten primären Endpunktes (die letzten 28 Tage der Behandlungsphase) keine statistische Signifikanz erreichte.

Der Placeboeffekt war bemerkenswert, wobei ein Effekt von 20-30% in fast allen kontrollierten Therapiestudien vorkommt und beispielsweise auf die verbesserte Compliance möglicherweise als Folge der häufigen Kontakte zum Arzt oder auch durch die Überwachung der eigenen Lungenfunktion im Rahmen der regelmäßigen Tagebucheintragungen zurückgeführt werden kann. Dieser Effekt käme zwar allen Behandlungsgruppen zugute, die Kinder und Jugendlichen in den Formoterol-Gruppen erfuhren jedoch zusätzlich eine sofortige Verbesserung des Morgen-PEF. Entsprechende Placeboeffekte sind auch in ähnlichen Studien mit Salmeterol aufgetreten (Meijer et al., 1995; Russell et al., 1995) und können nicht vollständig erklärt werden.

Die Tatsache, dass der Morgen-PEF der Formoterol-Gruppen während der Studie nicht weiter anstieg, ließ darauf schließen, dass das therapeutische Maximum bereits erreicht war, was sich auch an den FEV<sub>1</sub>-Werten nach der Inhalation von 1 mg Terbutalin bei den Studienbesuchen zeigte.

Der positive Effekt von Formoterol konnte ebenfalls am Verbrauch der Notfallmedikation aufgrund von Asthmasymptomen abgelesen werden. Obwohl die meisten Kinder und Jugendlichen von keinen oder nur wenigen Asthmasymptomen während der Einlaufphase berichteten, konnte mit Formoterol in der Dosierung von 9 µg b.i.d. der Verbrauch der Notfallmedikation während der Studie weiter reduziert werden. Bei der Analyse anderer Variablen z. B. den Asthmasymptomen und dem nächtlichen Erwachen, die für das allgemeine Wohlbefinden der Kinder und Jugendlichen bezeichnend sind, wurden die gleichen, wenn auch im Vergleich zu Placebo statistisch nicht signifikanten, Beobachtungen gemacht.

Die Ergebnisse der Studie weisen darauf hin, dass Formoterol in der Dosierung von 9 µg b.i.d., in fast allen Wirksamkeitsvariablen etwas effektiver als Formoterol 4,5 µg sein könnte. Beide Dosierungen waren bezogen auf den Morgen-PEF im Vergleich zu Placebo in den ersten beiden Behandlungsmonaten und bezogen auf FEV<sub>1</sub> sogar bei der Analyse des gesamten Behandlungszeitraums statistisch signifikant besser wirksam.

Das Risiko einer Toleranzentwicklung während der Behandlung mit langwirksamen β<sub>2</sub>-Agonisten wurde diskutiert. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass der Effekt beider Formoterol-Dosierungen auf den Morgen-PEF nach drei Monaten der gleiche war, wie nach dem ersten Behandlungsmonat und der Bedarf an Notfallmedikation nicht zunahm. Es gab allerdings zum Ende der Studie hin einen abfallenden Trend in den prä-inhalativen FEV<sub>1</sub>-Werten bei beiden Formoterol-Gruppen. In einer vorangegangenen Studie mit dem Formoterol Turbohaler<sup>®</sup>, welche auf die Untersuchung einer Toleranzentwicklung bei Langzeitanwendung abzielte, wurden keine Anzeichen einer solchen Entwicklung gesehen (van der Molen et al., 1997). Außerdem zeigten die FEV<sub>1</sub>-Werte nach Inhalation von Terbutalin, dass das gleiche maximale Ausmaß an Bronchodilatation während der gesamten Studie für beide Formoterol-Dosierungen erreicht wurde. Diese ausbleibende Toleranzentwicklung in Bezug auf kurzwirksame β<sub>2</sub>-Agonisten ist bereits in vorangegangenen Studien mit Formoterol Turbohaler<sup>®</sup> bei Erwachsenen gezeigt worden (Ekström et al., 1998).

Die Anzahl der berichteten SAEs war insgesamt gering und für kein SAE wurde ein kausaler Zusammenhang mit dem Prüfmedikament hergestellt. Während der Studie kam

es zu einem Todesfall, der nicht ursächlich auf die Anwendung des Prüfmedikamentes zurückgeführt wurde. Alle Studienabbrüche aufgrund von AEs, außer bei dem verstorbenen Patienten, waren auf die Grunderkrankung zurückzuführen. Die Anzahl der AEs war in den Formoterol-Gruppen niedriger als in der Placebo-Gruppe.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich Formoterol, verabreicht durch den Turbohaler® in der Dosierung von 4,5 und 9 µg zweimal täglich, in der Behandlung asthmatischer Kinder mit Asthmaschweregrad II und III über einen Behandlungszeitraum von drei Monaten hinweg als wirksam und sicher erwiesen hat.

## 9 LITERATURVERZEICHNIS

Aberg N, Engstrom I. Natural history of allergic diseases in children. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 206-211

Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD001186

ACCP-ATS (1975). Joint Committee on Pulmonary Nomenclature. Pulmonary terms and symbols. *Chest* 1975; 67: 583-593.

Adams N, Bestall J, Jones PW. Inhaled fluticasone propionate for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD003135.

Adler A, Uziel Y, Mei-Zahav M, Horowitz I. Formoterol induces tolerance to the bronchodilating effect of Salbutamol following methacholine-provocation test in asthmatic children. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 281-285

American Thoracic Society (ATS). Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225–244

Anastasatu C, Dutu S, Morgenstern H. Possibilities of reducing the efficient dose of fenoterol by combining it with ipratropiumbromide in bronchial asthma. *Prax Klin Pneumol* 1983; 37 Suppl 1: 929-930

Anderson SD, Rozea PJ, Dolton RI. Inhaled and oral bronchodilator therapy in exercise induced asthma. *Aust NZJ Med* 1975; 5: 544-550

Anderson GP, Linden A, Rabe KF. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? *Eur Respir J* 1994; 7: 569-578

Andersson F, Stahl E, Barnes PJ, Löfdahl CG, O'Byrne PM, Pauwels RA, Postma DS, Tattersfield AE, Ullman A. Formoterol and Corticosteroid Establishing Therapy. International Study Group. *Respir Med* 2001; 95: 505-512

Anderson HR, Ruggles R, Strachan DP, Austin JB, Burr M, Jeffs D, Standring P, Steriu A, Goulding R. Trends in prevalence of symptoms of asthma, hay fever and eczema in 12-14 year olds in the British Isles. 1995-2002: questionnaire survey. *BMJ* 2004; 328: 1052-1053

Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008; 372: 1107-1119

Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy* 1998; 52-66: 90-91

Baena-Cagnani CE, Berger WE, DuBuske LM, Gurne SE, Stryszak P, Lorber R, Danzig M. Comparative effects of desloratadine versus montelukast on asthma symptoms and use of beta 2-agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 130: 307-313

Barbato A, Panizzolo C, Biserna L, Cantarutti L, Giaquinto C, Frati F, Marcucci F, Monciotti C, Testi R, di Blasi P, Sturkenboom MC. Asthma prevalence and drug prescription in asthmatic children. *Allerg Immunol* 2003; 35: 47-51

Barbee RA, Murphy S. The natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 65-72

Barnes PJ, Pauwels RA. Theophylline in the management of asthma: time for reappraisal? *Eur Respir J* 1994; 7: 579-591

Becker AB, Simons FE. Formoterol, a new long-acting selective beta 2-adrenergic receptor agonist: double-blind comparison with salbutamol and placebo in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 891-895

Benedetti F. How the doctor's words affect the patient's brain. *Eval Health Prof* 2002; 25: 369-386

Bensch G, Berger WE, Blokhin BM, Socolovsky AL, Thomson MH, Till MD, Castellsague J, Della Cioppa G. One-year efficacy and safety of inhaled formoterol dry powder in children with persistent asthma. International Study Group on Foradil Evaluation in Pediatric Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 180-190

Berdel D, von Berg A. Use of parasympatholytics. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1989; 30: 378-388

Berdel D, Buhl R, Dierkesmann R, Niebling W, Schultz K, Ukena D, Worth H, von Wichert P, Ollenschläger G, Kopp I. Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma: Empfehlungen und Evidenz zum Thema "Asthma-Prävention". *Z ärztl Fortbild Qual Gesundh wes* 2006; 199: 425-430

Berdel D, Forster J, Gappa M, Kiosz D, Leupold W. Leitlinie zum Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2007; 155: 957-967

Berdel D, Buhl R, Dierkesmann R, Niebling W, Schultz K, Ukena D, Worth H. Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma. 2008

Beveridge RC, Grunfeld AF, Hodder RV, Verbeek PR. Guidelines for the emergency management of asthma in adults. CAEP/CTS Asthma Advisory Committee. Canadian Association of Emergency Physicians and the Canadian Thoracic Society. *CMAJ* 1996; 155: 25-37

Bhagat R, Kalra S, Swystun VA, Cockcroft DW. Rapid onset of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. *Chest* 1995; 108: 1235-1239

Bisgaard H. Long-acting  $\beta$ 2-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 29: 221-234

Bisgaard H. Effect of long-acting  $\beta$ 2agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 391-398

Blair H. Natural history of childhood asthma. 20-year follow-up. *Arch Dis Child* 1977; 52: 613-619

Blume H. ZL-Expertentreffen. Bioäquivalenzbewertung retardierter Theophyllin-Fertigarzneimittel. Frankfurt: Govi-Verlag, 1990

Boldy DA, Ayres JG. Nedocromil sodium and sodium cromoglycate in patients aged over 50 years with asthma. *Respir Med* 1993; 87: 517-523

Boulet LP, Becker A, Berube D, Ernst P, Beveridge R. 1998 revision of the Canadian Asthma Consensus Guidelines. Asthma Consensus Conference Editorial Committee. *Can Respir J* 1999; 6: 231-232

Brocklebank D, Ram F, Wright J, Barry P, Cates C, Davies L, Douglas G, Muers M, Smith D, White J. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess* 2001; 5: 1-149

Broide D. New perspectives on mechanisms underlying chronic allergic inflammation and asthma in 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: 475-480

Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, Clarke C, Luyt DK, Simpson H. The natural history of respiratory symptoms in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1872-1878

Brophy C, Ahmed B, Bayston S, Arnold A, McGivern D, Greenstone M. How long should Atrovent be given in acute asthma? *Thorax* 1998; 53: 363-367

Bryant DH. Nebulized ipratropium bromide in the treatment of acute asthma. *Chest* 1985; 88: 24-29

Buhl R, Berdel D, Criée CP, Gillissen A, Kardos P, Kroegel C, Leupold W, Lindemann H, Magnussen H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Rabe K, Rolke M, Schultze-Werninghaus G, Sitter H, Ukena D, Vogelmeier C, Welte T, Wettengel R, Worth H. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie* 2006; 60: 139-183

Buhr W, Reimnitz P, Joerres R, Berdel D. Sensitivität und Spezifität von polyfrequenter Oszillationsmethode, Bodyplethysmographie und Spirometrie bei Asthmatikern im Alter von 5-8 Jahren. *Pneumonologie* 1990; 44: 1196-1198

Bundesärztekammer et al., Hrsg. Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma. Langfassung. Berlin: Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung, 2006

Bustos GJ, Bustos D, Romero O. Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children: a three-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 568-573

Cates CC, Bara A, Crilly JA. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD000052

Chervinsky P, Baker J, Bensch G, Parasuraman B, Boggs R, Martin P, O'Dowd L. Patient-reported outcomes in adults with moderate to severe asthma after use of budesonide and formoterol administered via 1 pressurized metered-dose inhaler. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101: 463-473

Cheung D, Timmers MC, Zwinderman AH, Bel EH, Dijkman JH, Sterk PJ. Long-term effects of a long-acting beta 2-adrenoceptor agonist, salmeterol, on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1198-1203

Chuchalin A, Kasl M, Bengtsson T, Nihlen U, Rosenborg J. Formoterol used as needed in patients with intermittent or mild persistent asthma. *Respir Med* 2005; 99: 461-470

Clancy L, Keogan S. Treatment of nocturnal asthma with nedocromil sodium. *Thorax* 1994; 49: 1225-1227

Clarke JR, Salmon B, Silverman M. Bronchial responsiveness in the neonatal period as a risk factor for wheezing in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1434-1440

Clauzel AM, Molimard M, Le Gros V, Lepère E, Febvre N, Michel FB. Use of formoterol dry powder administered for three months via a single-dose inhaler in 1380 asthmatic patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 265-270

Clemens U. Bronchospasmolytischer Effekt eines neuen Langzeit-Beta-2-Sympathomimetikums in der Akut- und Dauertherapie bei Kindern mit Asthma bronchiale. Dissertation, 1992

Clinical study report, Report No. SD-037-CR-0003, Draco Läkemedel AB 1998

Closa RM, Ceballos JM, Gomez-Papi A, Galiana AS, Gutierrez C, Marti-Henneber C. Efficacy of bronchodilators administered by nebulizers versus spacer devices in infants with acute wheezing. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 344-348

Clough JB, Keeping KA, Edwards LC, Freeman WM, Warner JA, Warner JO. Can we predict which wheezy infants will continue to wheeze? *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1473-1480

Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 87-90

Criée CP, Berdel D, Heise D, Kardos P, Köhler D, Leupold W, Magnussen H, Marek W, Merget R, Mitfessel H, Rolke M, Sorichter S, Worth W, Wuthe H. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Spirometrie. München-Orlando: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, 2006: 1-17

de Blic J. Groupe de Recherche sur les Avancées en PneumoPédiatrie. Therapeutical compliance in asthmatic children. Recommendations for clinical practice *Rev Mal Respir.* 2007; 24: 419-425

de Longueville M. ETAC Study Group (Early Treatment of the Atopic Child). What are the candidate groups for pharmacotherapeutic intervention to prevent asthma? *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11 Suppl 13: 41-44

de Man SA, Andre JL, Bachmann H, Grobbee DE, Ibsen KK, Laaser U, Lippert P, Hofman A. Blood pressure in childhood: pooled findings of six European studies. *J Hypertens* 1991; 9: 109-114

Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1091-1095

Dennis SM, Sharp SJ, Vickers MR, Frost CD, Crompton GK, Barnes PJ, Lee TH. Regular inhaled salbutamol and asthma control: the TRUST randomised trial. Therapy Working Group of the National Asthma Task Force and the MRC General Practice Research Framework. *Lancet* 2000; 355: 1675-1679

Derom EY, Pauwels RA. Time course of bronchodilating effect of inhaled formoterol, a potent and long-acting sympathomimetic. *Thorax* 1992; 47: 30-33

Dewar AL, Stewart A, Cogswell JJ, Connett GJ. A randomized controlled trial to assess the relative benefits of large volume spacers and nebulisers to treat acute asthma in hospital. *Arch Dis Child* 1999; 80: 421-423

Donohue JF, Fromer L. Long-acting beta-agonists role in asthma management. *J Fam Pract* 2006; Suppl: 1-6

Dodge R, Martinez FD, Cline MG, Lebowitz MD, Burrows B. Early childhood respiratory symptoms and the subsequent diagnosis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 48-54

Drazen JM, Israel E, Boushey HA, Chinchilli VM, Fahy JV, Fish JE, Lazarus SC, Lemanske RF, Martin RJ, Peters SP, Sorkness C, Szefler SJ. Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. Asthma Clinical Research Network. *N Engl J Med* 1996; 335: 841-847

Ducharme FM, Kramer MS. Relapse following emergency treatment for acute asthma: can it be predicted or prevented? *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1395-1402

Ducharme FM, Hicks GC. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD002314

Duncan JM, Sears MR. Breastfeeding and allergies: time for a change in paradigm? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 398-405

Eccles R. The powerful placebo in cough studies? *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 303-308

Ekström T, Ringdal N, Sobradillo V, Runnerstrom E, Soliman S. Low-dose formoterol Turbuhaler (Oxis<sup>®</sup>) b.i.d., a 3-month placebo-controlled comparison with terbutaline (q.i.d.). *Respir Med* 1998; 92: 1040-1045

Ekström T, Ringdal N, Tukiainen P, Runnerstrom E, Soliman S. A 3-month comparison of formoterol with terbutaline via turbuhaler. A placebo-controlled study.

*Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 225-230

Engel T, Heinig JH, Madsen F, Nikander K. Peak inspiratory flow and inspiratory vital capacity of patients with asthma measured with and without a new dry-powder inhaler device (Turbuhaler). *Eur Respir J* 1990; 3: 1037-1041

Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Cyclosporin as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD002993

Finn A, Gross G, van Bavel J, Lee T, Windom H, Everhard F, Fowler-Taylor A, Liu J, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 278-284

Foucard T, Lonnerholm G. A study with cumulative doses of formoterol and salbutamol in children with asthma. *Eur Respir J* 1991; 4: 1174-1177

Freeman J, Landau LI. The effects of ipratropium bromide and fenoterol nebulizer solutions in children with asthma. *Clin Pediatr* 1989; 28: 556-560

Frischer T, Kuhr J, Meinert R, Karmaus W, Forster J, Urbanek R. Relation between response to exercise and diurnal variability of peak expiratory flow in primary school children. *Thorax* 1993; 48: 249-253

Giles GG, Lickiss N, Gibson HB, Shaw K. Respiratory symptoms in Tasmanian adolescents: a follow up of the 1961 birth cohort. *Aust N Z J Med* 1984; 14: 631-637

Global Initiative for Asthma (GINA), Global strategy for asthma management

and prevention. Publication No. 95-3659. USA Bethesda: Weltgesundheitsorganisation (WHO) und National Institutes of Health (NIH). 1995; 81: 61-66

Godden DJ, Ross S, Abdalla M, McMurray D, Douglas A, Oldman D, Friend JA, Legge JS, Douglas JG. Outcome of wheeze in childhood. Symptoms and pulmonary function 25 years later. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 106-112

Graff-Lonnevig V, Browaldh L. Twelve hours' bronchodilating effect of inhaled formoterol in children with asthma: a double-blind cross-over study versus salbutamol.

*Clin Exp Allergy* 1990; 20: 429-32

Gross NJ. Ipratropium bromide. *N Engl J Med* 1988; 319: 486-494

Gross NJ, Kerwin E, Levine B, Kim KT, Denis-Mize K, Hamzavi M, Carpenter M, Rinehart M. Nebulized formoterol fumarate: Dose selection and pharmacokinetics. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 818-823

Grossman J. The evolution of inhaler technology. *J Asthma* 1994; 31: 55-64

Halken S, Lau S, Valovirta E. New visions in specific immunotherapy in children: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 60-70

Henriksen JM, Agertoft L, Pedersen S. Protective effect and duration of action of inhaled formoterol and salbutamol on exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 1176-1182

Hermann-Kunz E. Häufigkeit allergischer Krankheiten in Ost- und Westdeutschland. *Gesundheitswesen, Sonderheft 2* 1999; 61: 100-105

Hetzel MR, Clark TJ. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980; 35: 732-738

Higgins BG, Britton JR, Chinn S, Jones TD, Jenkinson D, Burney PG, Tattersfield AE. The distribution of peak expiratory flow variability in a population sample. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1368-1372

Higgins RM, Stradling JR, Lane DJ. Should ipratropium bromide be added to beta-agonists in treatment of acute severe asthma? *Chest* 1988; 94: 718-722

Holimon TD, Chafin CC, Self TH. Nocturnal asthma uncontrolled by inhaled corticosteroids: theophylline or long-acting beta2 agonists? *Drugs* 2001; 61: 391-418

Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest* 2002; 121: 1051-1057

Hyland ME. Using the placebo response in clinical practice. *Clin Med* 2003; 3: 347-350

Ida H. Comparison of the action of BD 40 A and some other beta-adrenoceptor stimulants on the isolated trachea and atria of the guinea pig. *Arzneimittelforschung* 1976a; 26: 839-842

Ida H. Cardiorespiratory activities of 3-formylamino-4-hydroxy-alpha-(n-1-methyl-2-p-methoxyphenethylaminomethyl)-benzylalcohol-hemifumarate(BD 40A) and some other beta-adrenoceptor stimulants in conscious guinea pigs. *Arzneimittelforschung* 1976b; 26: 1337-1340

Iikura Y, Naspitz CK, Mikawa H, Talaricoficho S, Baba M, Sole D, Nishima S. Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992; 68: 233-236

Ind PW, Villasante C, Shiner RJ, Pietinalho A, Boszormenyi NG, Soliman S, Selroos O. Safety of formoterol by Turbuhaler as reliever medication compared with terbutaline in moderate asthma. *Eur Respir J* 2002; 20: 859-866

Jamison JP, McKinley RK. Validity of peak expiratory flow rate variability for the diagnosis of asthma. *Clin Sci* 1993; 85: 367-371

Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, Flander LB, Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ* 1994; 309: 90-93

Johnstone DE. A study of the natural history of bronchial asthma in children. *Am J Dis Child* 1968; 115: 213-216

Kambalapalli M, Nichani S, Upadhyayula S. Safety of intravenous terbutaline in acute severe asthma: a retrospective study. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1214-1217

Kamps AW, Roorda RJ, Brand PL. Peak flow diary in childhood asthma are unreliable. *Thorax* 2001; 56: 180-182

Kannisto S, Voutilainen R, Remes K, Korppi M. Efficacy and safety of inhaled steroid and cromone treatment in school-age children: a randomized pragmatic pilot study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 24-30

Kaplan AP. *Allergy*. London: Harcourt Ltd, 1997: 478

Karpel JP, Schacter EN, Fanta C, Levey D, Spiro P, Aldrich T, Menjoge SS, Witek TJ. A comparison of ipratropium and albuterol vs albuterol alone for the treatment of acute asthma. *Chest* 1996; 110: 611-616

Kerstjens HA, Brand PL, Hughes MD, Robinson NJ, Postma DS, Sluiter HJ, Bleecker ER, Dekhuijzen PN, de Jong PM, Mengelers HJ. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 1413-1419

Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1907-1914

Kips JC, Pauwels RA. Long-acting inhaled beta(2)-agonist therapy in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 923-932

Kjellman B, Hesselmar B. Prognosis of asthma in children: a cohort study into adulthood. *Acta Paediatr* 1994; 83: 854-861

Köhler D, Fleischer W. *Theorie und Praxis der Inhalationstherapie*. München: Arcis Verlag, 2000

Kozlik-Feldmann R, von Berg A, Berdel D, Reinhardt D. Long-term effects of formoterol and salbutamol on bronchial hyperreactivity and beta-adrenoceptor density on lymphocytes in children with bronchial asthma. *Eur J Med Res* 1996; 1: 465-470

Lal S, Dorow PD, Venho KK, Chatterjee SS. Nedocromil sodium is more effective than cromolyn sodium for the treatment of chronic reversible obstructive airway disease. *Chest* 1993; 104: 438-447

Lange P, Ulrik CS, Vestbo J. Mortality in adults with self-reported asthma. Copenhagen City Heart Study Group. *Lancet* 1996; 347: 1285-1289

Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1194-1200

Larsson S, Svedmyr N, Thiringer G. Lack of bronchial beta adrenoceptor resistance in asthmatics during long-term treatment with terbutaline. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 93-100

Leahy BC, Gomm SA, Allen SC. Comparison of nebulized salbutamol with nebulized ipratropium bromide in acute asthma. *Br J Dis Chest* 1983; 77: 159-163

Lebecque P, Kiakulanda P, Coates AL. Spirometry in the asthmatic child: is FEF<sub>25-75</sub> a more sensitive test than FEV<sub>1</sub>/FVC? *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 19-22

Lenney W, Pedersen S, Boner AL, Ebbutt A, Jenkins MM. Efficacy and safety of salmeterol in childhood asthma. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 983-990

Leversha AM, Campanella SG, Aickin RP, Asher MI. Costs and effectiveness of spacer versus nebulizer in young children with moderate and severe acute asthma. *J Pediatr* 2000; 136: 497-502

Lilly CM, Churg A, Lazarovich M, Pauwels R, Hendeles L, Rosenwasser LJ, Ledford D, Wechsler ME. Asthma therapies and Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 1-19

Lindqvist A, Karjalainen EM, Laitinen LA, Kava T, Altraja A, Pulkkinen M, Halme M, Laitinen A. Salmeterol resolves airway obstruction but does not possess anti-eosinophil efficacy in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel group biopsy study comparing the effects of salmeterol, fluticasone propionate, and disodium cromoglycate. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 23-28

Lipworth B, Tan S, Devlin M, Aiken T, Baker R, Hendrick D. Effects of treatment with formoterol on bronchoprotection against methacholine. *Am J Med* 1998; 104: 431-438

Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:176-181

Löfdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, Seidenberg BC, Capizzi T, Kundu S, Godard P. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999; 319: 87-90

Lötvall J, Ankerst J. Long duration of airway but not systemic effects of inhaled formoterol in asthmatic patients. *Respir Med* 2008; 102: 449-456.

Lurbe E, Redon J, Liao Y, Tacons J, Cooper RS, Alvarez V. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive children. *J Hypertens* 1994; 12: 1417-1423

Luyt DK, Burton PR, Simpson H. Epidemiological study of wheeze, doctor diagnosed asthma, and cough in preschool children in Leicestershire. *BMJ* 1993; 306: 1386-1390

Macedo A, Farre M, Banos JE. Placebo effect and placebos: what are we talking about? Some conceptual and historical considerations. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 337-342

Maesen FP, Costongs R, Smeets SJ, Zweers PG, Goedhart DM. Formoterol as dry powder inhalation. A dose finding study in comparison with formoterol metered dose inhaler and placebo. *Chest* 1992; 101: 1376-1381

Magnussen H, Reuss G, Jorres R. Theophylline has a dose-related effect on the airway response to inhaled histamine and methacholine in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1163-1167

Malolepszy J, Boszormenyi Nagy G, Selroos O, Larsson P, Brander R. Safety of formoterol Turbuhaler at cumulative dose of 90 microg in patients with acute bronchial obstruction. *Eur Respir J* 2001; 18: 928-934

Erratum in: *Eur Respir J* 2002; 19: 384 Correction of dosage error in abstract.

Martin AJ, McLennan LA, Landau LI, Phelan PD. The natural history of childhood asthma to adult life. *Br Med J* 1980; 280: 1397-1400

Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics* 1992; 89: 21-26

Martinez FD, Helms PJ. Types of asthma and wheezing. *Eur Respir J Suppl* 1998; 27: 3-8

Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 915-920

McDonald NJ, Bara AI. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD003535

Meijer GG, Postma DS, Mulder PG, van Aalderen WM. Long-term circadian effects of salmeterol in asthmatic children treated with inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1887-1892

Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, Metzger WJ. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAb-E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1966-1973

Miller MR, Dickinson SA, Hitchings DJ. The accuracy of portable peak flow meters. *Thorax* 1992; 47: 904-909

Moffatt MF. Genes in asthma: new genes and new ways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 411-417

Moore RH, Khan A, Dickey BF. Long-acting inhaled beta2-agonists in asthma therapy. *Chest* 1998; 113: 1095-1108

Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R 3rd, Stout J, Malindzak G, Smartt E, Plaut M, Walter M, Vaughn B, Mitchell H. Inner-City Asthma Study Group. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1068-1080

Murphy KR, Fitzpatrick S, Cruz-Rivera M, Miller CJ, Parasuraman B. Effects of budesonide inhalation suspension compared with cromolyn sodium nebulizer solution on health status and caregiver quality of life in childhood asthma. *Pediatrics* 2003; 112: 212-219

Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129: 15-26

Nelson JA, Strauss L, Skowronski M, Ciufo R, Novak R, McFadden ER Jr. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 141-146

Newman SP. Aerosol physiology, deposition and metered dose inhalers. *Allergy Proc* 1991; 12: 42-45

Newman SP, Weisz AW, Talaei N, Clarke SW. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax* 1991; 46: 712-716

Nolte D. *Asthma*. München: Urban & Schwarzenberg, 1995

Nowak RM, Pensler MI, Sarkar DD, Anderson JA, Kvale PA, Ortiz AE, Tomlanovich MC. Comparison of peak expiratory flow and FEV1 admission criteria for acute bronchial asthma. *Ann Emerg Med* 1982; 11: 64-69

Nunn AJ, Gregg I. New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. *BMJ* 1989; 298: 1068-1070

O'Driscoll BR, Taylor RJ, Horsley MG, Chambers DK, Bernstein A. Nebulised salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. *Lancet* 1989; 1: 1418-1420

Ostrom NK. Tolerability of short-term, high-dose formoterol in healthy volunteers and patients with asthma. *Clin Ther* 2003; 25: 2635-2646

Palmqvist M, Persson G, Lazer L, Rosenborg J, Larsson P, Lötvall J. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. *Eur Respir J* 1997; 10: 2484-2489

Park ES, Golding J, Carswell F, Stewart-Brown S. Preschool wheezing and prognosis at 10. *Arch Dis Child* 1986; 61: 642-646

Partridge MR. In what way may race, ethnicity or culture influence asthma outcomes? *Thorax* 2000; 55: 175-176

Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ulman A. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-1411

Pearce N, Douwes J. The global epidemiology of asthma in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 125-132

Pearlman DS, Bronsky E, Chervinsky P. Inhaled salmeterol powder compared with placebo administered over 12 weeks to children with mild-to-moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 76

Pearlman DS, Kottakis J, Till D, Della Cioppa G. Formoterol delivered via a dry powder inhaler (Aerolizer): results from long-term clinical trials in children. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 445-455

Petzold U, Kremer HJ, Nguyen DT, Munzel U, Dietrich H, Maus J. Single-dose pharmacokinetics and safety pharmacodynamics of formoterol delivered by two different dry powder inhalers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008; 21: 309-319

Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkins SR. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2: 675-678

Powell CV, Maskell GR, Marks MK, South M, Robertson CF. Successful implementation of spacer treatment guideline for acute asthma. *Arch Dis Child* 2001; 84: 142-146

Powell H, Gibson PG. Initial starting dose of inhaled corticosteroids in adults with asthma: a systematic review. *Thorax* 2004; 59: 1041-1045

Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, Konstantopoulos S, Rojas R, van Noord JA, Pons M, Gilles L, Leff JA. Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy (COMPACT) International Study Group. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003; 58: 211-216

Pride NB. Asthma. Definition and clinical spectrum. *Br Med Bull* 1992; 48: 1-9

Quackenboss JJ, Lebowitz MD, Krzyzanowski M. The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates. Relationship to symptoms and respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 323-330

Rabe KF, Jorres R, Nowak D, Behr N, Magnussen H. Comparison of the effects of salmeterol and formoterol on airway tone and responsiveness over 24 hours in bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1436-1441

Rabe KF, Dent G. Theophylline and airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 3: 35-41

Ram FS, Wright J, Brocklebank D, White JE. Systematic review of clinical effectiveness of pressurised metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering beta (2) agonists bronchodilators in asthma. *BMJ* 2001; 323: 901-905

Ram FS. Clinical efficacy of inhaler devices containing beta(2)-agonist bronchodilators in the treatment of asthma: cochrane systematic review and meta-analysis of more than 100 randomized, controlled trials. *Am J Respir Med* 2003; 2: 349-365

Ramage L, Lipworth BJ, Ingram CG, Cree IA, Dhillon DP. Reduced protection against exercise induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol. *Respir Med* 1994; 88: 363-368

Rebuck AS, Chapman KR, Abboud R, Pare PD, Kreisman H, Wolkove N, Vickerson F. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am J Med* 1987; 82: 59-64

Rennard SI, Tashkin DP, McElhattan J, Goldman M, Ramachandran S, Martin UJ, Silkoff PE. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol in one hydrofluoroalkane pressurized metered-dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 1-year randomized controlled clinical trial. *Drugs* 2009; 69: 549-565

Ringdal N, Derom E, Wahlin-Boll E, Pauwels R. Onset and duration of action of single doses of formoterol inhaled via Turbuhaler®. *Respir Med* 1998; 92: 1017-1021

Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, Castro-Rodriguez JA. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 9-19

Roorda RJ, Gerritsen J, Van Aalderen WM, Schouten JP, Veltman JC, Weiss ST, Knol K. Risk factors for the persistence of respiratory symptoms in childhood asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1490-1495

Roorda RJ. Prognostic factors for the outcome of childhood asthma in adolescence. *Thorax* 1996; 51 Suppl 1: 7-12

Rosenborg J, Larsson P, Tegner K, Hallström G. Mass balance and metabolism of [(3)H] Formoterol in healthy men after combined i.v. and oral administration-mimicking inhalation. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 1104-1116

Rudnitsky GS, Eberlein RS, Schoffstall JM, Mazur JE, Spivey WH. Comparison of intermittent and continuously nebulized albuterol for treatment of asthma in an urban emergency department. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1842-1846

Russell G, Williams DA, Weller P, Price JF. Salmeterol xinafoate in children on high dose inhaled steroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 423-428

Schwartz HJ, Blumenthal M, Brady R, Braun S, Lockey R, Myers D, Mansfield L, Mullarkey M, Owens G, Ratner P, Repsher L, van As A. A comparative study of the clinical efficacy of nedocromil sodium and placebo. How does cromolyn sodium compare as an active control treatment? *Chest* 1996; 109: 945-952

Seidel C. Familiäre Assoziationen klinischer Charakteristika des Asthma bronchiale und Einflussfaktoren auf den Asthmaschweregrad. Dissertation, 2006: 45

Selby C, Engleman HM, Fitzpatrick MF, Sime PM, Mackay TW, Douglas NJ. Inhaled salmeterol or oral theophylline in nocturnal asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 104-108

Selroos O. Oxis® (formoterol) Turbuhaler®: its pharmacological and clinical properties. *Eur Respir Rev* 1998; 8: 216–20

Shaw RJ, Waller JF, Hetzel MR, Clark TJ. Do oral and inhaled terbutaline have different effects on the lung? *Br J Dis Chest* 1982; 76: 171-176

Shim C, Williams MH. The adequacy of inhalation aerosol from canister nebulizers. *Am J Med* 1980; 69: 891- 894

Shim C. Inhalation aids of metred dose inhalers. *Chest* 1987; 91: 315-316

Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000; 320: 1368-1373

Sichletidis L, Daskalopoulou E, Kyriazis G, Kosmidou I, Koupidou S, Pechlivanidis T, Chloros D. Comparative efficacy of salbutamol and salmeterol in exercise-induced asthma. *J Int Med Res* 1993; 21: 81-88

Sly PD, Cahill P, Willet K, Burton P. Accuracy of mini peak flow meters in indicating changes in lung function in children with asthma. *BMJ* 1994; 308: 572-574

Spina D, Landells LJ, Page CP. The role of theophylline and phosphodiesterase 4 isoenzyme inhibitors as anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 3: 24-34

Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood- a birth cohort study. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1050-1053

Stevens MT, Edwards AM, Howell JB. Sodium cromoglicate: an ineffective drug or meta-analysis misused? *Pharm Stat* 2007; 6: 123-137

Storms WW, Bodman SF, Nathan RA, Busse WW, Bush RK, Falliers CJ, O'Hollaren JD, Weg JG. Use of ipratropium bromide in asthma. Results of a multi-clinic study. *Am J Med* 1986; 81: 61-66

Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996; 312: 1195-1199

Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact in asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 937-944.

Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994; 343: 1006-1008

Summers QA, Tarala RA. Nebulized ipratropium in the treatment of acute asthma. *Chest* 1990; 97: 425-429

Svedmyr N, Löfdahl CG. Physiology and pharmacokinetics of beta-adrenergic agonists. In: Jenne JW, Murphy S, eds. *Drug therapy for Asthma*. New York: Dekker, 1987: 177-211

Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, Ramachandran S, Martin UJ, Silkoff PE, Goldman M. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs* 2008; 68: 1975-2000

Toelle BG, Ng K, Belousova E, Salome CM, Peat JK, Marks GB. Prevalence of asthma and allergy in schoolchildren in Belmont, Australia: three cross sectional surveys over 20 years. *BMJ* 2004; 328: 386-387

Trefny P, Stricker T, Baerlocher C, Sennhauser FH. Family history of atopy and clinical course of RSV infection in ambulatory and hospitalized infants. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 302-306

Trofast J, Österberg K, Källström B-L, Waldeck B. Steric aspects of agonism at  $\beta$ -adrenoceptors: synthesis of and pharmacological experiments with the enantiomers of formoterol and their diastereomers. *Chirality* 1991; 3: 443-450

Ukena D, Koper I, Braun H, Leutz M, Schlimmer P, Sybrecht GW. Therapy of nocturnal asthma: salmeterol versus nocturnal administration of retard theophylline--comparison of effectiveness and tolerance. *Pneumologie* 1997; 51: 317-323

Ulmer WT. Kontrollierter Vergleich verschiedener Dosierungen von Fenoterol, Ipratropium und ihrer Kombination. In: Nolte D, Lichtenfeld A, Hrsg. Interaktion von Vagus und Sympathikus bei Bronchialerkrankungen. München- Wien- Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1980: 35-38

Ulrik CS, Backer V, Hesse B, Dirksen A. Risk factors for development of asthma in children and adolescents: findings from a longitudinal population study. *Respir Med* 1996; 90: 623-630

Van den Broek KM, Wielders PL, Creemers JP, Smeenk FW. Efficacy of formoterol Turbuhaler in the emergency treatment of patients with obstructive airway diseases. *Respir Med* 2008; 102: 579-585

van der Molen T, Postma DS, Turner MO, Jong BM, Malo JL, Chapman K, Grossman R, de Graaff CS, Riemersma RA, Sears MR. Effects of the long acting beta agonist formoterol on asthma control in asthmatic patients using inhaled corticosteroids. The Netherlands and Canadian Formoterol Study Investigators. *Thorax* 1997; 52: 535-539

Van Ganse E, Kaufman L, Derde MP, Yernault JC, Delaunois L, Vincken W. Effects of antihistamines in adult asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Eur Respir J* 1997; 10: 2216-2224

van Noord JA, Smeets JJ, Raaijmakers JA, Bommer AM, Maesen FP. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action. *Eur Respir J* 1996; 9: 1684-1688

van Noord JA, Schreurs AJ, Mol SJ, Mulder PG. Addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate in patients with mild to moderate asthma. *Thorax* 1999; 54: 207-212

Verberne AA, Frost C, Roorda RJ, van der Laag H, Kerrebijn KF. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. The Dutch Paediatric Asthma Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 688-695

von Berg A. Untersuchungen zum antiobstruktiven Effekt von Broncholytika als Dosieraerosol bei Kindern mit allergischem Asthma. Dissertation, 1987

von Berg A, Berdel D. Formoterol and salbutamol metered aerosols: comparison of a new and an established beta-2-agonist for their bronchodilating efficacy in the treatment of childhood bronchial asthma. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7: 89-93

von Berg A, Berdel D. Efficacy of formoterol metered aerosol in children. *Lung* 1990; 168 Suppl: 90-98

von Berg A, Gappa M, Steinkamp G. Flit-DNCG Study Group. Fluticasone for the treatment of symptomatic bronchial asthma in children treated with sodium cromoglycate - a prospective, randomised trial. *Eur J Med Res* 2002; 28: 257-264

von Berg A, Papageorgiou Saxon F, Wille S, Carrillo T, Kattamis C, Helms PJ. Efficacy and tolerability of formoterol Turbuhaler in children. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 852-856

von Mutius E. The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 5: 45-49; discussion 50-51

Voshaar T, App EM, Berdel D, Buhl R, Fischer J, Gessler T, Haidl P, Heyder J, Kohler D, Kohlhauf M, Lehr CM, Lindemann H, Matthys H, Meyer T, Olschewski H, Paul KD, Rabe K, Raschke F, Scheuch G, Schmehl T, Schultze-Werninghaus G, Ukena D, Worth H. Arbeitsgruppe Aerosolmedizin der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. Empfehlungen für die Auswahl von Inhalationssystemen zur Medikamentenverabreichung. *Pneumologie* 2001; 55: 579-586

Walters EH, Gibson PG, Lasserson TJ, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007: CD001385

Ward MJ, Fentem PH, Smith WH, Davies D. Ipratropium bromide in acute asthma. *Br Med J* 1981; 282: 598-600

Ward MJ. The role of anti-cholinergic drugs in acute asthma. In: Gross NJ, ed. *Anticholinergic Therapy in Obstructive Airways Disease*. London: Franklin Scientific Publications Ltd., 1993: 155-162

Warner JO. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 929-937

Wechsler ME, Pauwels R, Drazen JM. Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome: adverse effect or response to corticosteroid withdrawal? *Drug Saf* 1999; 21: 241-251

Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, Westlake R, Barker A, Haranath SP, Pauwels RA, Kips JC, Drazen JM. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000; 117: 708-713

Wettengel R, Berdel D, Hofmann D, Krause J, Kroegel C, Kroidl RF, Leupold W, Lindemann H, Magnussen H, Meister R, Morr H, Nolte D, Rabe K, Reinhardt D, Sauer R, Schultze-Werninghaus G, Ukena D, Worth H. [Asthma therapy in children and adults. Recommendations of the German Respiratory League of the German Society of Pneumology]. *Med Klin* 1998; 93: 639-650

Wiegand L, Mende CN, Zaidel G, Zwillich CW, Petrocella VJ, Yancey SW, Rickard KA. Salmeterol vs theophylline: sleep and efficacy outcomes in patients with nocturnal asthma. *Chest* 1999; 115: 1525-1532

Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD001281

Wolfe R, Carlin JB, Oswald H, Olinsky A, Phelan PD, Robertson CF. Association between allergy and asthma from childhood to middle adulthood in an Australian cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2177-2181

Wolfe J, LaForce C, Friedman B, Sokol W, Till D, Della Cioppa G, van As A. Formoterol, 24 µg bid, and Serious Asthma Exacerbations. *Chest* 2006; 129: 27-38

Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1481-1488

Yates DH, Worsdell M, Barnes PJ. Effect of regular salmeterol treatment on albuterol-induced bronchoprotection in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 988-991

Young S, O'Keeffe PT, Arnott J, Landau LI. Lung function, airway responsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1995; 72: 16-24

Zöller IK, Weiland SK, Piechotowski I, Gabrio T, von Mutius E, Link B, Pfaff G, Kouros B, Wuthe J. No increase in the prevalence of asthma, allergies and atopic sensitisation among children in Germany: 1992-2001. *Thorax* 2005; 60: 545-548

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. D. Berdel und Frau Dr. med. A. von Berg danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die freundliche Betreuung bei der Abfassung der Arbeit.

Besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mich unterstützt und ermutigt haben.

Nicht zuletzt danke ich den erkrankten Kindern und deren Eltern, ohne deren Kooperationsbereitschaft diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.