



Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale

- Vorbericht –

(vorläufige Nutzenbewertung)

[Auftrag A05-14]

Version 1.0

Stand: 24.11.2005

Thema: Nutzenbewertung von Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale, auch im Vergleich mit anderen Therapieoptionen

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 22. Februar 2005

Interne Auftragsnummer: A05-14

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Internet: www.iqwig.de

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Email: A05-14@iqwig.de

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung der Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Asthma bronchiale. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und/oder Überarbeitung des Berichts führen können.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
INHALTSVERZEICHNIS	4
TABELLENVERZEICHNIS	7
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	9
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	11
1 ZIELE DER UNTERSUCHUNG	13
2 HINTERGRUND	14
3 PROJEKTABLAUF	16
4 METHODEN	17
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	17
4.1.1 Population.....	17
4.1.2 Interventionen und Vergleichsbehandlungen.....	17
4.1.3 Zielgrößen	18
4.1.4 Studientypen.....	18
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	19
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien	20
4.2 Informationsbeschaffung	21
4.2.1 Literaturrecherche	21
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	22
4.2.3 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	22
4.2.4 Identifizierung relevanter Studien.....	23
4.3 Informationsbewertung	24
4.4 Informationssynthese und –analyse	25
4.4.1 Charakterisierung der Studien.....	25
4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	27
4.4.3 Meta-Analyse	28
4.4.4 Sensitivitätsanalyse	28
4.4.5 Subgruppenanalyse.....	29

4.5	Abweichungen vom Berichtsplan	30
5	ERGEBNISSE	31
5.1	Verfügbare Studien	31
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	31
5.1.2	Studienregister.....	33
5.1.3	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen	34
5.1.4	Anfrage an Hersteller	35
5.1.5	Anfrage an Autoren	36
5.1.6	Resultierender Studienpool	36
5.2	Leichtes bis mittelgradiges chronisches Asthma bronchiale.....	45
5.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien.....	45
5.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen	45
5.2.1.2	Studien- und Publikationsqualität	62
5.2.2	Ergebnisse zu Therapiezielen (Heranwachsende und Erwachsene)	68
5.2.2.1	Asthmasymptomatik.....	68
5.2.2.2	Asthma-Exazerbationen	77
5.2.2.3	Krankenhausaufnahmen und ambulante ärztliche Behandlungen	87
5.2.2.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	92
5.2.2.5	Aktivitäten des täglichen Lebens und erkrankungsbezogene Lebensqualität..	103
5.2.2.6	Körperliche Belastbarkeit.....	106
5.2.2.7	Asthmabedingte Letalität und Gesamtmortalität.....	106
5.2.2.8	Therapiezufriedenheit.....	107
5.2.3	Ergebnisse zu Therapiezielen (Kinder).....	109
5.2.4	Subgruppenanalysen.....	110
5.2.5	Zusammenfassung der Ergebnisse zum leichten bis mittelschweren chronischen Asthma	111
5.3	Belastungsasthma	118
5.3.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien.....	118
5.3.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen	118
5.3.1.2	Studien- und Publikationsqualität	123

5.3.2	Ergebnisse zu Therapiezielen.....	123
5.3.2.1	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	123
5.3.2.2	Körperliche Belastbarkeit.....	123
5.3.3	Subgruppenanalysen.....	123
5.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Belastungsasthma	123
6	ZUSAMMENFASSUNG	123
7	LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN	123
8	LITERATUR.....	123

Anhänge

Anhang A: Suchstrategie

Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen

Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten

Anhang D: Muster-Extraktionsbogen

Anhang E: Studieninformationen pharmazeutischer Unternehmen

Anhang F: weiterer Zeitplan

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienpool zum leichten und mittelschweren chronischen Asthma.....	37
Tabelle 2: Studienpool zum Belastungsasthma.....	37
Tabelle 3: Geschätzter Anteil (%) Patienten mit FEV ₁ (% des Sollwerts) ≤ 60 %	39
Tabelle 4: Eingeschlossene Studien leichtes und mittelgradiges chronisches Asthma – Übersicht (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen).....	49
Tabelle 5: Eingeschlossene Studien leichtes und mittelgradiges chronisches Asthma – Übersicht (Studien mit Kindern)	53
Tabelle 6: Antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)	54
Tabelle 7: Antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Kindern)	59
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)	60
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studien mit Kindern).....	62
Tabelle 10: Studien- und Publikationsqualität (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)	64
Tabelle 11: Studien- und Publikationsqualität (Studien mit Kindern).....	67
Tabelle 12: Asthma Symptom Score ^a (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen).....	69
Tabelle 13: Symptomfreie Tage und Nächte (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)	72
Tabelle 14: Nächtliches Erwachen (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen).....	75
Tabelle 15: Definitionen von Asthma-Exazerbationen bzw. Asthma-Attacken	77
Tabelle 16: Asthma-Exazerbationen oder Asthma-Attacken (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)	81
Tabelle 17: Krankenhausaufnahmen und ambulante ärztliche Behandlungen (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)	88

Tabelle 18: Unerwünschte Ereignisse (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)	93
Tabelle 19: Reduktion der ICS Dosis (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)...	101
Tabelle 20: Erkrankungsbezogene Lebensqualität (Fragebogen AQLQ, Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)	104
Tabelle 21: Evaluation der Therapie durch die Patienten (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)	108
Tabelle 22: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zum leichten und mittelschweren chronischen Asthma (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)	112
Tabelle 23: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zum leichten und mittelschweren chronischen Asthma (Studien mit Kindern)	117
Tabelle 24: Eingeschlossene Studien Belastungsasthma – Übersicht (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)	120
Tabelle 25: Eingeschlossene Studien Belastungsasthma – Übersicht (Studie mit Kindern) .	123
Tabelle 26: Antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)	123
Tabelle 27: Antiasthmatische Therapie in der eingeschlossenen Studie (Studie mit Kindern)	123
Tabelle 28: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)	123
Tabelle 29: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie mit Kindern).....	123
Tabelle 30: Studien- und Publikationsqualität (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)	123
Tabelle 31: Studien- und Publikationsqualität (Studie mit Kindern).....	123
Tabelle 32: Unerwünschte Ereignisse (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen sowie Kindern).....	123
Tabelle 33: Körperliche Belastbarkeit (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)..	123
Tabelle 34: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zum Belastungsasthma (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen sowie Kindern)	123

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliographische Literaturrecherche und Literaturscreening	32
Abbildung 2: Studienpool der Nutzenbewertung von Montelukast.....	42
Abbildung 3: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Placebo/ICS, Asthma Symptom Score, Änderung des Scores am Studienende im Vergleich zum Studienbeginn, 16-Wochen-Studien.....	70
Abbildung 4: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, nächtliches Erwachen (Nächte mit Erwachen pro Woche), Gruppenunterschied der Änderung am Studienende im Vergleich zu Studienbeginn, 48-Wochen-Studien	76
Abbildung 5: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, Patienten mit Exazerbationen, 12-Wochen-Studien	86
Abbildung 6: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, Patienten mit Exazerbationen, 48-Wochen-Studien	87
Abbildung 7: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, Krankenhausaufnahmen während der Studie, 48-Wochen-Studien.....	90
Abbildung 8: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, Besuche der Notaufnahmen während der Studie, 48-Wochen-Studien.....	91
Abbildung 9: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, ungeplante Arztbesuche während der Studie, 48-Wochen-Studien.....	91
Abbildung 10: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Placebo/ICS, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, 16-Wochen-Studien.....	96
Abbildung 11: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Placebo/ICS, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, 12-Wochen-Studien.....	98
Abbildung 12: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Placebo/ICS, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, 48-Wochen-Studien.....	98
Abbildung 13: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Placebo/ICS, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, 12-Wochen-Studien.....	99
Abbildung 14: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Placebo/ICS, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, 48-Wochen-Studien.....	99

Abbildung 15: Meta-Analyse Montelukast versus Salmeterol, Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse, aktivkontrollierte 8-Wochen-Studien..... 123

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire (Asthma Lebensqualitätsfragebogen)
bid	zweimal täglich
CDRS	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second (Einsekundenkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
GSK	GlaxoSmithKline
HTA	Health Technology Assessment
ICS	Inhalative Kortikosteroide
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LABA	Langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten
m	männlich
max	maximal
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
min	Minuten
MI	Montelukast
MSD	MSD SHARP & DOHME
N	Patientenzahl

n.g.	nicht genannt
NNT	Number needed to treat
PEF	Peak expiratory flow (exspiratorischer Spitzenfluss)
PEFR	Peak expiratory flow rate (exspiratorischer Spitzenfluss)
Plc	Placebo
RCT	Randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
RRR	Relative Risikoreduktion
Salm	Salmeterol
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
sid	einmal täglich
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
V'O ₂ max	maximum oxygen uptake (maximale Sauerstoffaufnahme)
W	Wochen
w	weiblich
WMD	Weighted mean difference (gewichtete Mittelwertdifferenz)

1 ZIELE DER UNTERSUCHUNG

Die Ziele der Untersuchung ergaben sich aus der Auftragsformulierung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sowie der Verfügbarkeit und des Zulassungsstatus der Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten in Deutschland.

Basierend auf dem Zulassungsstatus waren die Ziele der vorliegenden Untersuchung

- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Montelukast vs. Placebo oder einer anderen antiasthmatischen Behandlung, jeweils additiv zur Behandlung mit Kortikosteroiden, hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit leichtem bis mittelgradigem chronischen Asthma bronchiale,
- die vergleichende Nutzenbewertung einer Monotherapie mit Montelukast vs. Placebo oder einer anderen antiasthmatischen Behandlung, hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Belastungsasthma.

Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen (Nutzen-Schaden-Abwägung).

2 HINTERGRUND

Asthma bronchiale stellt mit einer Prävalenz von ca. 5 % bei Erwachsenen und ca. 5 % bis 10 % bei Kindern eine Volkskrankheit mit erheblicher gesundheitspolitischer Relevanz dar (1,2). Ohne adäquate Behandlung oder bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie ist Asthma mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden (3).

Den asthmatypischen Symptomen Atemnot, Giemen, Brustenge und Husten liegt eine chronische Entzündung der Atemwege zu Grunde (4). Die Symptome gehen einher mit einer zumeist episodisch auftretenden Obstruktion der Atemwege auf dem Boden einer durch die bronchialen Entzündungsvorgänge ausgelösten bronchialen Hyperreagibilität. Die Atemwegsobstruktion ist häufig spontan oder nach entsprechender Behandlung reversibel (5).

Die pathophysiologischen Veränderungen beim Asthma nehmen ihren Ausgangspunkt in einer Infiltration des Bronchialgewebes durch Entzündungszellen (eosinophile und neutrophile Granulozyten, Mastzellen und T-Helfer-Zellen). Diese Immunzellen produzieren zahlreiche Entzündungsmediatoren, u.a. die sehr potenten Leukotriene, die über die 5-Lipoxygenase aus Arachidonsäure synthetisiert werden (6). Die Leukotriene stimulieren die Produktion von Bronchialsekret und bewirken eine Bronchokonstriktion sowie eine erhöhte Gefäßpermeabilität. Außerdem wirken sie chemotaktisch auf eosinophile Granulozyten und aktivierend auf neutrophile Granulozyten. Somit scheinen die Leukotriene eine Schlüsselrolle bei der Entstehung des Krankheitsbildes Asthma einzunehmen (7). Innerhalb der Gruppe der Anti-Leukotriene unterscheidet man die 5-Lipoxygenaseinhibitoren, die über eine Verminderung der Leukotrienproduktion wirken und die Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, die über eine Wechselwirkung mit dem Leukotrienrezeptor ihre Wirkung entfalten.

Ausgehend von der Pathophysiologie der Erkrankung hat sich bei Asthma bronchiale die medikamentöse entzündungshemmende Therapie zur Basis der Behandlung entwickelt. Der Nutzen dieses Therapieansatzes, auch hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, wurde mehrfach übereinstimmend in Interventionsstudien mit inhalativen Kortikosteroiden nachgewiesen (8-11). Unter Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden treten jedoch unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf, deren Häufigkeit vielfach dosisabhängig ist (8-11). Insofern erscheint es denkbar, dass durch die gleichzeitige Gabe eines anderen antientzündlich wirksamen Medikaments die Dosis des inhalativen Kortikosteroids und damit das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen reduziert werden kann, ohne einen Verlust hinsichtlich der Effektivität der Therapie in Kauf zu nehmen.

Aufgrund ihres anti-inflammatorischen Wirkprofiles ist der Einsatz von Anti-Leukotrienen nicht nur in Kombination mit Steroiden, sondern auch als Basistherapeutikum denkbar.

Montelukast (Singulair®) ist derzeit der einzige in Deutschland zugelassene und verfügbare Leukotrien-Rezeptor-Antagonist. Montelukast ist in Deutschland sowohl als additive Therapie zu Kortikosteroiden bei leichtem bis mittelgradigem chronischen Asthma bronchiale sowie als alleinige Therapie zur Prophylaxe der Symptome eines Belastungsasthmas zugelassen (12). Die Nutzenbewertung der Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten wird sich deshalb auf Montelukast in den oben genannten Indikationen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele beschränken.

Die Therapieziele bei der Behandlung des Asthma sind insbesondere die Verbesserung der Lebensqualität durch Symptomverringering und der Erhalt der Fähigkeit zur Teilnahme am Alltags- und Berufsleben bei möglichst geringer Nebenwirkungsrate, sowie die Vermeidung schwerer Exazerbationen, die zu einem großen Teil für das erhöhte Sterberisiko verantwortlich sind (6).

3 PROJEKTABLAUF

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung verschiedener in der Asthma-Therapie zugelassener Medikamente beauftragt. Darunter fällt auch die Nutzenbewertung von Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 02.02.2005.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und –bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Um in die Definition der patientenrelevanten Endpunkte für die Nutzenbewertung auch die Sicht von Patienten mit einzubeziehen, wurden Vertreter des Deutschen Allergie- und Asthmabundes konsultiert. Die Ergebnisse dieser Konsultation wurden jedoch nicht berücksichtigt, da die gehörten Patientenvertreter keine Darlegung potenzieller Interessenkonflikte abgegeben haben.

Der Berichtsplan in der Version vom 04.07.2005 wurde am 20.07.2005 im Internet veröffentlicht. Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können. Die Stellungnahmefrist endet am xxx. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die auf den Internetseiten des Instituts (www.iqwig.de) dargelegt sind. Substantielle Stellungnahmen werden gegebenenfalls in einer wissenschaftlichen Anhörung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Peer Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Anhörung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 2 Monate später im Internet veröffentlicht.

4 METHODEN

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Aufgrund der Epidemiologie von Asthma bronchiale und des Zulassungsstatus von Montelukast sollten Kinder (ab 6 Monaten), heranwachsende und erwachsene Patienten in die Untersuchung mit einbezogen werden. In den identifizierten Studien wurden allerdings nur Kinder ab 6 Jahren behandelt.

Für die Indikation chronisches Asthma sollte sich die Analyse auf Patienten mit leichtem und mittelgradigem Asthma beschränken, jeweils nach der in der jeweiligen Publikation dargestellten Definition, weil Montelukast nur für diese Schweregrade zugelassen ist. Da der Asthmaschweregrad der Patienten in vielen Studien nicht eindeutig definiert war, wurde eine Abschätzung des Anteils von Patienten mit „schwerem Asthma“ in den Studien vorgenommen, um gegebenenfalls Studien aus der Bewertung auszuschließen und so den Zulassungsstatus näherungsweise abzubilden (siehe Abschnitt 4.4.1).

Ebenfalls aufgrund des Zulassungsstatus wurde Belastungsasthma definiert als asthmatische Erkrankung, deren überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

Auch beim Belastungsasthma handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Im vorliegenden Bericht wurden das „leichte bis mittelgradige chronische Asthma“ und das „Belastungsasthma“ getrennt behandelt, da Montelukast für die erste Indikation nur als Kombinationstherapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS), für die zweite Indikation dagegen als Monotherapie zugelassen ist.

4.1.2 Interventionen und Vergleichsbehandlungen

Für die Indikation leichtes bis mittelschweres chronisches Asthma war die zu prüfende Intervention der Einsatz des Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten Montelukast als additive Therapie zu inhalativen Kortikosteroiden. Die Vergleichsbehandlungen waren eine Monotherapie mit inhalativen Kortikosteroiden (mit Placebo als additiver Therapie) oder eine Kombinationstherapie aus inhalativen Kortikosteroiden und einer anderen additiven Therapie. In Ergänzung zum Berichtsplan wurden auch Studien, in denen die Kontrollgruppe ausschließlich ICS erhielt, in denen also ein Placebo als additive Therapie fehlte, in die Bewertung mit eingeschlossen.

Für die Indikation Belastungsasthma wurde Montelukast als Monotherapie untersucht. Als Vergleich wurde die Behandlung mit einer anderen medikamentösen Therapie oder Placebo herangezogen.

4.1.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung wurden Parameter zugrunde gelegt, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Reduktion der Anzahl und Schwere der Asthmasymptome
- Reduktion von Exazerbationen mit und ohne Notfallbehandlung
- Reduktion von Krankenhausaufnahmen und/oder Reduktion der Zahl ambulanter ärztlicher Behandlungen
- Reduktion der Häufigkeit und/oder der Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- Reduktion von Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Besserung bzw. Erhalt der erkrankungsbezogenen Lebensqualität
- Erhalt und Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit
- Reduktion der asthmabedingten Letalität und/oder Gesamtmortalität

In Ergänzung zum Berichtsplan wurde zusätzlich folgendes Therapieziel bewertet:

- Therapiezufriedenheit

Sofern verschiedene Therapieoptionen bezüglich dieser Therapieziele gleichwertig erscheinen, sollte der langfristige Einfluss auf die Lungenfunktion als weiteres Kriterium in die Nutzenbewertung einfließen.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte klinische Studien (RCT) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und für alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten,

kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht wurden deshalb ausschließlich RCT als relevante wissenschaftliche Literatur für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Bei der Behandlung von Patienten mit chronischem Asthma bronchiale handelt es sich um eine Langzeittherapie. Die vorliegende Untersuchung sollte explizit den Nutzen einer Langzeitbehandlung mit Montelukast darlegen. Dies erfordert, dass die Wirkung bezüglich patientenrelevanter Therapieziele über mehrere Monate beurteilt wird.

Eine mögliche Alternative zu einer additiven Therapie mit Montelukast sind nach verschiedenen Therapieschemata lang wirksame Beta-2-Rezeptoragonisten. Für diese Präparate wurde ein Gewöhnungseffekt innerhalb von Behandlungen bis zu 24 Wochen beschrieben (13). Nach einer jüngeren Meta-Analyse zeigen sich Gewöhnungseffekte allerdings auch schon nach kürzeren Zeiträumen (14). Um bei einem chronischen Geschehen wie dem Asthma bronchiale den längerfristigen Nutzen beurteilen zu können, wurden nur Studien mit einer Mindestbehandlungs- und -beobachtungsdauer von drei Monaten (12 Wochen) eingeschlossen.

In die Bearbeitung der Fragestellung zum Belastungsasthma gingen aufgrund eines anderen primären Therapieziels (der Prävention der Akutsymptomatik bei Belastung) auch Studien mit kürzerer Laufzeit ein.

4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien

E 1a	Indikation: Leichtes bis mittelgradiges chronisches Asthma bronchiale	E 1b	Indikation: Belastungsasthma (Patienten, bei denen eine symptomatische Bronchokonstriktion überwiegend durch körperliche Belastung ausgelöst wird)
E 2a	Intervention und Vergleichsbehandlung (Indikation gemäß E 1a): Gabe von Montelukast additiv zu Kortikosteroiden im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit Kortikosteroiden (mit und ohne ¹ Placebo) oder Kortikosteroiden und einer anderen additiven Therapie	E 2b	Intervention und Vergleichsbehandlung (Indikation gemäß E 1b): Gabe von Montelukast als Monotherapie im Vergleich zu Placebo oder einen anderen antiasthmatischen medikamentösen Therapie
E 3a	Behandlungs- und Beobachtungsdauer (Indikation gemäß E 1a): mindestens 3 Monate (12 Wochen)	E 3b	Behandlungs- und Beobachtungsdauer (Indikation gemäß E 1b): keine Einschränkung
E 4	Studiendesign: RCT		
E 5	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch		
1: Ergänzung zum Berichtsplan, siehe Abschnitt 4.5			

Ausschlusskriterien

A 1	Doppelpublikationen, sofern diese keine zusätzliche Informationen für die Beurteilung der Studie liefern
A 2	Studien, die keine aus den unter 4.1.3 genannten Therapiezielen ableitbare Zielgrößen erheben
A 3	Publikationen, die nur als Abstract zur Verfügung stehen ¹
1: Als Volltext-Publikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements (15) genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die zur Nutzenbewertung von Montelukast bei leichtem bis mittelgradigen chronischen Asthma und bei Belastungsasthma wesentliche Informationen liefern.

4.2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach relevanten, veröffentlichten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- bibliographische Datenbanken (Medline; EMBASE; Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL))
- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliographischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte in 2 Schritten:

- Erstrecherche am 20.04.2005 (Medline und Cochrane Datenbanken) und 21.04.2005 (EMBASE)
- Nachrecherche am 19.08.2005 für den Zeitraum 4/2005 bis 8/2005 nach Veröffentlichung des Berichtsplans (Medline, EMBASE, Cochrane Datenbanken)

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen) erfolgte in den Datenbanken Medline und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur mittels geeigneter Formulierung der Suchstrategie (siehe Anhang A). Zusätzlich wurde eine Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und HTA Database (HTA) vorgenommen (Erstrecherche und Nachrecherche wie oben).

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zur Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien wurden folgende Schritte unternommen:

- Anfrage bei der MSD SHARP & DOHME GMBH, Haar, Deutschland
- Suche nach Studienberichten abgeschlossener Studien in via Internet öffentlich zugänglichen Studienergebnisdatenbanken der Hersteller von Montelukast bzw. von Präparaten für die Studien mit Montelukast als Vergleichsintervention durchgeführt wurden (<http://www.clinicalstudyresults.org>, <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>, Zugriff am 26.09.2005)
- Suche auf den Internetseiten der European Medicines Agency (EMA, <http://www.emea.eu.int>, Zugriff am 29.07.2005) und der U.S. Food and Drug Administration (FDA, <http://www.fda.gov>, Zugriff am 29.7.2005)

4.2.3 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Die in der Literaturrecherche identifizierten Studien wurden ggf. durch weitere relevante Studien aus den in 4.2.2 beschriebenen Dokumenten ergänzt. In den nach 4.2.2 gefundenen Dokumenten wurde außerdem nach ergänzender Information zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Studien gesucht.

Darüber hinaus wurden Autoren von Publikationen und Sponsoren von Studien kontaktiert, wenn im Lauf der Bewertung Fragen zu eingeschlossenen Studien aufgeworfen wurden, die aus den Publikationen nicht beantwortet werden konnten.

4.2.4 Identifizierung relevanter Studien

Titel- und Abstract-Screening der Ergebnisse der Recherche in bibliographischen Datenbanken

Die durch die Suche in bibliographischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewern als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur ein Reviewer als potenziell relevant eingestufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Überprüfung potenziell relevanter Volltexte

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden
- Studien, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in drei Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen (z.B. Publikation und Angaben in Zulassungsdokumenten)
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Datenextraktion

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen vorgenommen. Ein Musterextraktionsbogen findet sich in Anhang D. Ein Reviewer führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Angaben zu folgenden Aspekten der Studienqualität wurden systematisch extrahiert:

- Randomisierungsprozess und Verdeckung der Gruppenzuweisung (allocation concealment)
- Verblindung
- Fallzahlplanung
- Definition und Umsetzung der Intention-to-treat (ITT)-Analyse
- Beschreibung der Studienabbrecher

Überprüfung der Datenkonsistenz

An die Datenextraktion schloss sich ggf. ein Abgleich mit Informationen, die durch die in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.3 beschriebene weiterführende Suche zu publizierten Studien gewonnen wurden, an. Sofern sich hieraus (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb der Publikation selbst) Diskrepanzen ergaben, die auf die Ergebnisse bzw. die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil dargestellt.

Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global, mittels eines vier Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“), durchgeführt. Mögliche Ausprägungen waren:

- keine erkennbaren Mängel
- leichte Mängel
- grobe Mängel
- unklar

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird. Bei „grobe Mängel“ wäre die Gesamtaussage grundsätzlich in Frage zu stellen, wenn die Mängel behoben würden.

4.4 Informationssynthese und –analyse

4.4.1 Charakterisierung der Studien

Im Bericht wurden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus wurde die antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien, d.h. die Testintervention in der Montelukast Gruppe und in der Vergleichsgruppe, die Vorbehandlung vor der Studie, die Behandlung in der Run-in Phase und ggf. weitere antiasthmatische Behandlungen während der Studie, z.B. Bedarfsmedikation, dargestellt. Die Studienpopulationen wurden durch demographische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der asthmatischen Erkrankung (FEV₁ zu Studienbeginn, Dauer der Erkrankung) und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben.

Abschätzung des Anteils von Patienten mit „schwerem Asthma“ in den Studien

Im Lauf des Projekts ergab sich die Notwendigkeit, den Anteil von Patienten mit „schwerem Asthma“ in den Studien abzuschätzen. Montelukast ist nur für die Behandlung von leichtem bis mittelschwerem Asthma zugelassen, deshalb sollten nur Studien mit Patienten mit Asthma dieser Schweregrade in die Nutzenbewertung einfließen. Zur Beurteilung des Schweregrads sollte laut Berichtsplan die in der jeweiligen Studie verwendete Schweregraddefinition herangezogen werden. Dieses Vorgehen war nicht durchführbar, weil der Schweregrad des Asthmas der Patienten in den meisten Publikationen nicht eindeutig definiert war und weil die

Ein-/Ausschlusskriterien vieler Studien den Einschluss von Patienten mit Asthma unterschiedlicher Schweregrade erlaubten. Subgruppenanalysen nach Asthmaschweregrad standen für keine der eingeschlossenen Studien zur Verfügung.

Um den Zulassungsstatus in der Nutzenbewertung näherungsweise abzubilden, wurde zunächst auf Basis der Angaben zur Einsekundenkapazität zu Studienbeginn (% des Sollwerts) der Anteil der Patienten mit „schwerem Asthma“ in den vorliegenden Studien abgeschätzt.

Die Schweregradeinteilung erfolgte in Anlehnung an die in der GINA Guideline (4) angegebenen Grenzen für FEV₁ (% des Sollwerts):

- FEV₁ (% des Sollwerts) \geq 80 %: leichtes chronisches Asthma
- FEV₁ (% des Sollwerts) $>$ 60 % – $<$ 80 %: mittelschweres chronisches Asthma
- FEV₁ (% des Sollwerts) \leq 60 %: schweres chronisches Asthma

Für jede Studie wurde unter Annahme der Normalverteilung der Anteil der Patienten mit FEV₁ \leq 60 % des Sollwerts aus den Mittelwerten für FEV₁ (% des Sollwerts) zu Studienbeginn und der entsprechenden Standardabweichung errechnet. Wenn keine Standardabweichung sondern der Standardfehler angegeben war, wurde die Standardabweichung aus dem Standardfehler und der Fallzahl abgeleitet.

Studien, für die der Anteil der Patienten mit einem FEV₁ (% des Sollwerts) von \leq 60 % in mindestens einer der in die Bewertung eingehenden Behandlungsgruppen auf mehr als 20 % der Patienten geschätzt wurde, wurden aus der vorliegenden Nutzenbewertung ausgeschlossen. Die Festlegung der Grenze für den Ausschluss von Studien erfolgte ohne Kenntnis der Ergebnisse der einzelnen Studien.

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Therapiezielen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Dabei wurden folgende Zielgrößen berücksichtigt:

Therapieziel	Zielgröße
Reduktion der Anzahl und Schwere der Asthmasymptome	<ul style="list-style-type: none"> • Asthma Symptom Score • Symptomfreie Tage und Nächte • Nächtliches Erwachen
Reduktion von Exazerbationen mit und ohne Notfallbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von Asthma-Exazerbationen / Asthma-Attacken
Reduktion der Krankenhausaufnahmen und/oder Reduktion der Zahl ambulanter ärztlicher Behandlungen	<ul style="list-style-type: none"> • Krankenhausaufnahmen • Besuche der Notaufnahme • ungeplante Arztbesuche
Reduktion der Häufigkeit und/oder Schwere der Arzneimittelnebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • häufige unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • Reduktion der ICS Dosis
Reduktion der Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Besserung bzw. Erhalt der erkrankungsbezogenen Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse eines krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogens (Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ)
Erhalt und Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Belastungszeit bis zur Erschöpfung • Subjektives Belastungsempfinden der Patienten (Borg Score)
Reduktion der asthmabedingten Letalität und/oder Gesamtmortalität	<ul style="list-style-type: none"> • keine relevanten Daten verfügbar
Therapiezufriedenheit ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Asthma-Status durch die Patienten • Skala zur Messung der Therapiezufriedenheit
a: Ergänzung des Berichtsplans, zusätzlich aufgenommenes Therapieziel	

4.4.3 Meta-Analyse

Daten zu einer Zielgröße sollten in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ.

Für die primäre Analyse wurde ein Modell mit festen Effekten verwendet. Bei Hinweisen auf eine mögliche Heterogenität der Einzelstudienresultate ($I^2 > 0$) wurden zur Überprüfung der Ergebnisstabilität zusätzlich Modelle mit zufälligen Effekten gerechnet (siehe Abschnitt 4.4.4).

Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den Publikationen beschrieben waren, verwendet.

Für kontinuierliche Variablen wurde die gewichtete Mittelwertdifferenz als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen mit dem relativen Risiko sowie dem Odds Ratio durchgeführt. Im Bericht werden die Meta-Analysen mit dem relativen Risiko gezeigt. Das Odds Ratio wird zusätzlich präsentiert, wenn die Ergebnisse der Analyse von den Ergebnissen der Analyse des relativen Risikos nennenswert abweichen.

Wurde für binäre Variablen in keiner der beiden Behandlungsgruppen ein Ereignis beobachtet, so wurde die Studie im Rahmen der Meta-Analyse nicht ausgewertet. Trat in nur einer der Behandlungsgruppen das Ereignis bei keinem Patienten ein, so wurde in der zugrunde liegenden Vierfeldertafel zu jeder Zellenhäufigkeit ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software von SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA in der Version 9.1.3 durchgeführt.

4.4.4 Sensitivitätsanalyse

Innerhalb der Meta-Analysen wurden Sensitivitätsanalysen bezüglich folgender Faktoren im Berichtsplan festgelegt:

- biometrische Qualitätsbewertung (siehe Abschnitt 4.3)
- in den Publikationen beschriebenen Intention-to-Treat-Auswertungen versus Per-Protokoll-Auswertungen
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten versus ein Modell mit zufälligen Effekten

Nach der Zusammenstellung der verfügbaren Daten zeigte sich, dass jeweils nur wenige Studien in die einzelnen Meta-Analysen eingingen. Da zudem die Mehrzahl der Studien mit groben Mängeln behaftet war, erschien eine Sensitivitätsanalyse nach biometrischer

Qualitätsbewertung nicht sinnvoll. Für die meisten Studien standen keine Ergebnisse einer Per-Protokoll-Auswertung zur Verfügung, so dass auch eine Sensitivitätsanalyse nach Auswertungsstrategie nicht durchgeführt werden konnte. Die Bewertung der Heterogenität der Studienergebnisse basierte primär auf dem I^2 -Maß (16). Im Fall eines positiven I^2 -Wertes ($I^2 > 0$) wurden für die Meta-Analysen sowohl Modelle mit festen als auch mit zufälligen Effekten gerechnet.

4.4.5 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen waren laut Berichtsplan – soweit durchführbar – für folgende Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Asthma-Schweregrad
- Raucherstatus
- Kortikosteroid Dosis

Für den Fall einer auffälligen Heterogenität (I^2 -Wert $\geq 50\%$ (16)) in einer Meta-Analyse sollte gegebenenfalls eine Subgruppenanalyse für Merkmale, die möglicherweise die Heterogenität erzeugen, durchgeführt werden. In den Fällen, in denen I^2 in der vorliegenden Nutzenbewertung über 50 % lag, gingen jeweils nur 2 bzw. 3 Studien in die Meta-Analyse ein, so dass weitere Subgruppenanalysen innerhalb dieses Studienpools nicht sinnvoll waren.

4.5 Abweichungen vom Berichtsplan

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik. Diese Änderungen betrafen im Wesentlichen folgende Punkte:

- Suche nach nicht publizierten Studien sowie zusätzlichen Informationen zu publizierten Studien in öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden (EMA und FDA) sowie in Studienergebnisdatenbanken
- explizite Angabe der Datenquellen zur Suche nach systematischen Übersichten, Meta-Analysen und HTA-Berichten
- Berücksichtigung von Studien zum leichten bis mittelgradigen chronischen Asthma, in denen die Kontrollgruppe weder eine aktive additive Therapie noch ein Placebo zusätzlich zu den ICS erhalten hat (diese Studien wurden in die Gruppe der placebokontrollierten Studien eingeordnet, da sie wie die placebokontrollierten Studien die Montelukast/ICS Kombinationstherapie mit einer ICS Monotherapie vergleichen)
- Abschätzung des Anteils von Patienten mit schwerem Asthma in den einzelnen Studien und Ausschluss von Studien, in denen dieser Anteil > 20 % betrug (siehe Abschnitt 5.1.6)
- Ergänzung der Therapieziele um „Therapiezufriedenheit“

5 ERGEBNISSE

5.1 Verfügbare Studien

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliographischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Ein- / Ausschlusskriterien.

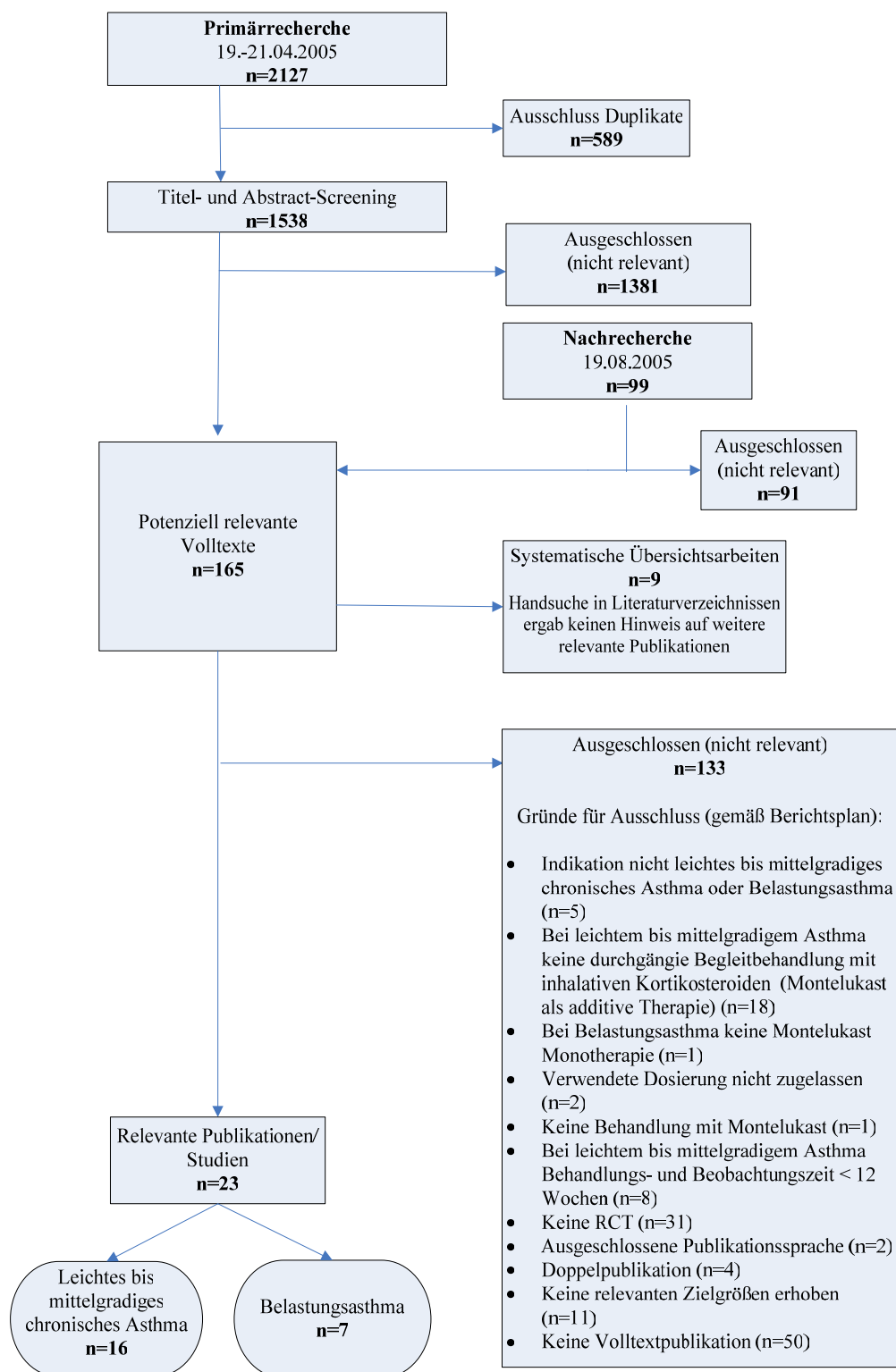


Abbildung 1: Bibliographische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung siehe Abbildung 2

Nach Ausschluss von Duplikaten ergab die Primärrecherche 1538 Treffer, von denen 1381 im Konsens von beiden Reviewern als nicht relevant ausgeschlossen wurden. Eine Nachrecherche vom 19.08.2005, die das Jahr 2005 bis zum Recherchedatum abdeckte und damit teilweise überlappend mit der Primärrecherche war, ergab 99 Treffer von denen 91 - ebenfalls im Konsens der beiden Reviewer - als nicht relevant oder bereits in der Primärrecherche identifiziert ausgeschlossen wurden.

Insgesamt wurden 165 Volltexte überprüft. Bei 9 dieser Arbeiten handelte es sich um systematische Reviews (siehe Anhang C). In den Literaturverzeichnissen dieser Reviews fanden sich keine Primärstudien, die nicht bereits in der Literaturrecherche identifiziert wurden. Aus den übrigen 156 Arbeiten wurden 23 Publikationen von 23 Studien als relevant eingeschlossen. Diese 23 Arbeiten berichteten 16 Studien in der Indikation leichtes bis mittelgradiges chronisches Asthma und 7 Studien in der Indikation Belastungsasthma (siehe Kapitel 5.1.6). Die Zitate der 133 im Volltext gesichteten, nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes im Anhang B.

5.1.2 Studienregister

Studien mit Montelukast wurden von den Unternehmen MSD SHARP & DOHME (MSD, Hersteller von Montelukast) und GlaxoSmithKline (GSK, Studien mit dem GSK Präparat Salmeterol mit Montelukast als Vergleichsintervention) durchgeführt. MSD hatte bis zum September 2005 keine Studienergebnisse in Studienergebnisdatenbanken veröffentlicht (<http://www.clinicalstudyresults.org>, Zugriff am 26.09.2005). Die Studienergebnisdatenbank von GSK enthielt folgende Studien, die den Ein-/Ausschlusskriterien dieser Untersuchung entsprachen (<http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>, Zugriff am 26.09.2005):

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
• SAM40030 (17)	Abstraktpublikation: McCarthy 2003 (18)
• SAS40015 (19)	Vollpublikation: Ringdal 2003 (20)
• SAS40018 (21)	Vollpublikation: Nelson 2000 (22)

Die Studien von Ringdal 2003 und Nelson 2000 waren bereits in der Literaturrecherche identifiziert worden. Die in den Publikationen präsentierten Daten dieser Studien wurden für den vorliegenden Bericht durch Ergebnisse aus der Studienergebnisdatenbank ergänzt.

Die Studie SAM40030 war während des Literaturscreenings ausgeschlossen worden, weil keine Vollpublikation vorlag. Auch die Informationen im Bericht der Studienergebnisdatenbank waren nicht ausreichend, um die Studie bewerten zu können. Deshalb wurde der Abschlussbericht der Studie bei GSK angefragt. Der Bericht wurde von GSK zur Verfügung

gestellt und die Studie konnte daraufhin in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Eine kurze Beschreibung der Studie findet sich in Anhang E. Da die wesentlichen Informationen zu dieser Studie aus dem Studienbericht stammen, wird die Studie im weiteren Bericht mit dem Studienkürzel des Berichts bezeichnet und nicht mit dem Autor der Abstractpublikation.

5.1.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Eine Suche auf der EMEA Internetseite (<http://www.emea.eu.int>, Zugriff am 29.07.2005) ergab keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen für Montelukast.

Unter <http://www.fda.gov> (Zugriff am 29.07.2005) fanden sich folgende Dokumente, die Hinweise auf Studien enthielten, die den Ein-/Ausschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen:

- FDA Application No. 020829 (10 mg Tablette): Medical Review (vom 09.01.1998) und Statistical Review (vom 16.08.1997)
- FDA Application No. 020830 (5 mg Kautablette): Medical Review (vom 24.01.2000) und Statistical Review (vom 16.08.1997)

Unter den in diesen Dokumenten beschriebenen Studien waren 4 Studien, die die Ein-/Ausschlusskriterien der vorliegenden Bewertung von Montelukast erfüllten. In 2 Studien wurde Montelukast als Kombinationstherapie mit ICS verwendet, in 2 weiteren Studien wurde eine Montelukast Monotherapie bei Belastungsasthma untersucht. Eine Nachfrage bei MSD ergab, dass diese 4 Studien in folgenden Publikationen veröffentlicht wurden:

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
• 046 (Montelukast/ICS Kombinationstherapie)	Vollpublikation: Löfdahl 1999 (23)
• 029 (Montelukast/ICS Kombinationstherapie)	Vollpublikation: Laviolette 1999 (24)
• 040 (Montelukast Monotherapie)	Vollpublikation: Kemp 1998 (25)
• 042 (Montelukast Monotherapie)	Vollpublikation: Leff 1998 (26)

Alle Studien wurden auch in der Literaturrecherche identifiziert und in die Bewertung eingeschlossen.

5.1.4 Anfrage an Hersteller

MSD SHARP & DOHME GMBH

Im April 2005 wurden bei MSD, dem Hersteller von Montelukast, Übersichten zu Studien mit Montelukast angefragt. MSD stellte daraufhin Zulassungsunterlagen und eine Liste publizierter Studien zur Verfügung. Zwischenzeitlich ergab sich die Notwendigkeit, bezüglich der Übermittlung von Studieninformationen von Seiten pharmazeutischer Unternehmen an das IQWiG, zu einem geregelten, einheitlichen Vorgehen zu kommen. In den folgenden Monaten wurde eine entsprechende generelle Vereinbarung erarbeitet, die vor der Übersendung von Unterlagen zwischen dem IQWiG und den Unternehmen abgeschlossen werden soll. Da diese Vereinbarung zum Zeitpunkt der Anfrage bei MSD noch nicht vorlag, vereinbarte das IQWiG mit MSD, die übermittelten Unterlagen nicht zu verwenden, bevor nicht eine entsprechende Vereinbarung unterzeichnet wurde. Da die generelle Vereinbarung bis zum 10. Oktober 2005 nicht unterzeichnet wurde, konnten die übermittelten Unterlagen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingesetzt werden.

Über die generelle Anfrage zu Studieninformationen zu Montelukast hinaus, wurden Anfragen zu 2 spezifischen Studien an MSD gerichtet. Während der Bewertung der Studien von Bjermer 2003 und Ilowite 2004 ergaben sich Fragen zur Studienmethodik und zu den Ergebnissen, die sich aus den Publikationen nicht klären ließen. Deshalb wurden die Abschlussberichte der beiden Studien angefragt. Die Berichte wurden von MSD zur Verfügung gestellt (27,28). Aus den Berichten war eine Beantwortung der offenen Fragen möglich, die Informationen aus den Publikationen wurden im Bericht entsprechend ergänzt.

GlaxoSmithKline

Im der Studienergebnisdatenbank von GSK wurde eine bisher unveröffentlichte Studie identifiziert (SAM40030). Diese Studie wurde auf Basis des Studienberichts (29) in die Nutzenbewertung einbezogen (siehe Kapitel 5.1.2).

Darüber hinaus ergaben sich zu den Studien von Nelson 2000 und Ringdal 2003, die von GSK gesponsort worden waren, Fragen zur Auswertungsmethodik und zu den Ergebnissen, die sich weder aus den Publikationen noch aus den Studienregisterberichten der Studien beantworten ließen. Auch zu diesen Studien wurden die Abschlussberichte bei GSK angefragt. Aus den von GSK zur Verfügung gestellten Unterlagen konnten die offenen Fragen zu Nelson 2000 geklärt werden, der Bericht wurde um die relevanten Informationen ergänzt (30). Der Studienbericht zu Ringdal 2003 enthielt die notwendigen Angaben nicht, eine zusätzliche Anfrage bezüglich der erforderlichen Daten wird zurzeit bearbeitet (31). Die zusätzlichen Informationen werden gegebenenfalls in den Abschlussbericht eingearbeitet.

5.1.5 Anfrage an Autoren

Bis zum 15. November 2005 lagen keine Antworten auf Anfragen an Autoren von Publikationen vor.

5.1.6 Resultierender Studienpool

Die Tabellen 1 und 2 zeigen den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Studienpool für leichtes und mittelgradiges chronisches Asthma und für Belastungsasthma.

In allen folgenden Tabellen werden die Studien zum leichten und mittelgradigen chronischen Asthma mit Heranwachsenden und Erwachsenen als placebokontrollierte und aktivkontrollierte Studien gruppiert. Unter „placebokontrolliert“ werden alle Studien gefasst, die eine Montelukast/ICS Therapie mit einer ICS Monotherapie vergleichen. In der Regel wird in diesen Studien in der ICS Monotherapie Gruppe ein Montelukast Placebo gegeben. In 2 der Studien (Riccioni 2002 und Riccioni 2005) wurde kein Placebo verwendet. Diese Studien werden der besseren Übersichtlichkeit wegen trotzdem als „placebokontrolliert“ eingruppiert, da sie Montelukast/ICS mit einer ICS Monotherapie vergleichen.

Tabelle 1: Studienpool zum leichten und mittelschweren chronischen Asthma

Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen (≥ 15 Jahre ^a)	Identifiziert durch	Einschluss in den Bericht
Placebokontrolliert		
<i>Konstante ICS Dosis</i>		
Laviolette 1999 (24)	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Riccioni 2002 (32)	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Vaquerizo 2003 (33)	Bibliographische Literaturrecherche	ja
<i>Reduktion der ICS Dosis</i>		
Kanniess 2002 (34)	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Löfdahl 1999 (23)	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Riccioni 2005 (35)	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Tohda 2002 (36)	Bibliographische Literaturrecherche	ja
<i>Erhöhte ICS Dosis</i>		
Price 2003 (37)	Bibliographische Literaturrecherche	nein ^b
Aktivkontrolliert		
<i>Konstante ICS Dosis</i>		
Bjermer 2003 (38)	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Fish 2001 (39)	Bibliographische Literaturrecherche	nein ^b
Grosclaude 2003 (40)	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Ilowite 2004 (41)	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Nelson 2000 (22)	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Ringdal 2003 (20)	Bibliographische Literaturrecherche	ja
SAM40030 2003 (29)	Studienergebnisdatenbank GlaxoSmithKline	ja
Studien mit Kindern (6-14 Jahre)		
Placebokontrolliert		
<i>Konstante ICS Dosis</i>		
Karaman 2004 (42)	Bibliographische Literaturrecherche	ja
<i>Reduktion der ICS Dosis</i>		
Phipatanakul 2003 (43)	Bibliographische Literaturrecherche	ja
a: in 2 Studien ≥ 14 Jahre (Ilowite 2004, Ringdal 2003)		
b: Ausschluss wegen eines zu großen Anteils von Patienten mit schwerem Asthma, siehe Tabelle 3 und den Text unter Tabelle 3		
ICS: inhalatives Kortikosteroid		

Tabelle 2: Studienpool zum Belastungsasthma

Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen (≥ 14 Jahre)	Identifiziert durch	Einschluss in den Bericht
Placebokontrolliert		
Bronsky 1997 (44)	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Leff 1998 (26)	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Steinshamn 2002 (45)	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Aktivkontrolliert		
Edelman 2000 (46)	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Steinshamn 2004 (47)	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Villaran 1999 (48)	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Studien mit Kindern (6-14 Jahre)		
Placebokontrolliert		
Kemp 1998 (25)	Bibliographische Literaturrecherche	ja

Ausschluss von Studien aufgrund eines hohen Anteils von Patienten mit schwerem Asthma

Von den Studien, die ursprünglich für die Indikation leichtes bis mittelschweres chronisches Asthma identifiziert wurden (siehe Abbildung 1), wurden 2 Studien aufgrund eines zu hohen Anteils von Patienten mit schwerem Asthma aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Da Montelukast nur für die Behandlung von leichtem bis mittelschwerem Asthma zugelassen ist, sollten nur Studien mit Patienten mit Asthma dieser Schweregrade in die Nutzenbewertung einfließen. Zur Beurteilung des Schweregrads sollte laut Berichtsplan die in der jeweiligen Studie verwendete Schweregraddefinition herangezogen werden. Während der Bearbeitung des Projekts stellte sich heraus, dass dieses Vorgehen nicht durchführbar war. Zum einen war der Schweregrad des Asthmas der Patienten in den meisten Publikationen nicht eindeutig definiert, zum anderen erlaubten die Ein-/Ausschlusskriterien vieler Studien den Einschluss von Patienten mit Asthma unterschiedlicher Schweregrade. Um den Zulassungsstatus in der Nutzenbewertung näherungsweise abzubilden, wurde zunächst auf Basis der Angaben zur Einsekundenkapazität zu Studienbeginn (% des Sollwerts) der Anteil der Patienten mit „schwerem Asthma“ in den vorliegenden Studien abgeschätzt. Dann wurden Studien, die mehr als 20 % Patienten mit „schwerem Asthma“ enthielten, aus der Bewertung ausgeschlossen. Die Definition von „schwerem Asthma“ (FEV_1 zu Studienbeginn ≤ 60 % des Sollwerts) sowie die entsprechenden Berechnungen werden in Abschnitt 4.4.1 beschrieben.

Die folgende Tabelle zeigt die Studiendaten zu FEV_1 (% des Sollwerts) und die daraus abgeleiteten Prozentsätze an Patienten mit „schwerem Asthma“.

Tabelle 3: Geschätzter Anteil (%) Patienten mit FEV₁ (% des Sollwerts) ≤ 60 %

Kontrolle		FEV₁ % des Sollwerts zu Studienbeginn				Geschätzter Anteil (%) Patienten mit FEV₁ % des Sollwerts ≤ 60 %
<i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	Mittelwert	SD	SE^a	N		
Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen (≥15 Jahre^b)						
Placebokontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>						
Laviolette 1999						
Montelukast/ICS	72,00	12,00				15,87
Placebo/ICS	71,00	12,00				17,97
Riccioni 2002						
Montelukast/ICS	99,00					0 ^c
ICS	97,00					0 ^c
Vaquerizo 2003						
Montelukast/ICS	81,00	19,00				13,45
Placebo/ICS	81,00	21,00				15,87
<i>Reduktion der ICS Dosis</i>						
Kanniess 2002						
Montelukast/ICS	95,00	10,20	2,0	26		0,03
Placebo/ICS	92,30	8,82	1,8	24		0,01
Löfdahl 1999						
Montelukast/ICS	84,80	11,10				1,27
Placebo/ICS	82,30	12,90				4,19
Riccioni 2005						
Montelukast/ICS	91,00	14,10				1,40
ICS	90,70	10,40				0,16
Tohda 2002						
Montelukast/ICS	87,40	18,40				6,82
Placebo/ICS	85,60	24,80				15,10
<i>Gesteigerte ICS Dosis</i>						
Price 2003						
Montelukast/ICS	69,00	13,30				24,93
Placebo/ICS	68,30	13,40				26,78

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Geschätzter Anteil (%) Patienten mit FEV₁ (% des Sollwerts) ≤ 60 %

Kontrolle	FEV₁ % des Sollwerts zu Studienbeginn				Geschätzter Anteil (%) Patienten mit FEV₁ % des Sollwerts ≤60 %
<i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	Mittelwert	SD^a	SE	N	
Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen (≥15 Jahre^b)					
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Bjermer 2003					
Montelukast/ICS	71,30	13,20			19,60
Salmeterol/ICS	72,70	13,90			18,04
Grosclaude 2003					
Montelukast/ICS	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.	
Salmeterol/ICS					
Fish 2001					
Montelukast/ICS	68,60	10,93	0,4	747	21,57
Salmeterol/ICS	68,10	10,90	0,4	743	22,88
Ilowite 2004					
Montelukast/ICS	74,30	11,50			10,68
Salmeterol/ICS	74,30	11,70			11,08
Nelson 2000					
Montelukast/ICS	70,80	7,50	0,5	225	7,49
Salmeterol/ICS	70,00	7,45	0,5	222	8,97
Ringdal 2003					
Montelukast/ICS	74,30	16,10			18,72
Salmeterol/ICS	75,80	15,30			15,09
SAM40030 2003					
Montelukast/ICS	76,08	6,64			0,77
Salmeterol/ICS	75,12	9,12			4,87
Studien mit Kindern (2-14 Jahre)					
Karaman 2004					
Montelukast/ICS	95,60	12,00			0,15
ICS	87,30	9,90			0,29
Phipatanakul 2003					
Montelukast/ICS	80,25	11,76			4,25
Placebo/ICS	85,29	12,68			2,30
a: für Studien, in denen keine Standardabweichung angegeben war, wurde diese aus dem Standardfehler und der Patientenzahl errechnet (soweit Daten vorhanden, in diesen Fällen auch Angabe von SE und N) b: 2 Studien mit Patienten ≥ 14 Jahre (Ilowite 2004, Ringdal 2003) c: Minimum > 60 % des Sollwerts in beiden Gruppen FEV ₁ : Einsekundenkapazität, ICS: inhalatives Kortikosteroid, N: Zahl der Patienten, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler					

Für die Studie von Grosclaude 2003 lagen keine Angaben zur Einsekundenkapazität zu Studienbeginn vor. Die Einschlusskriterien verlangten jedoch einen PEF von 60-80% des maximalen Werts nach Gabe von Salbutamol, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten nicht in überwiegender Zahl an schwerem Asthma litten.

Aufgrund der Abschätzung des Anteils von Patienten mit schwerem Asthma wurden die Studien von Price 2003 und Fish 2001 aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Der Studienpool der Nutzenbewertung von Montelukast setzte sich demnach wie folgt zusammen:

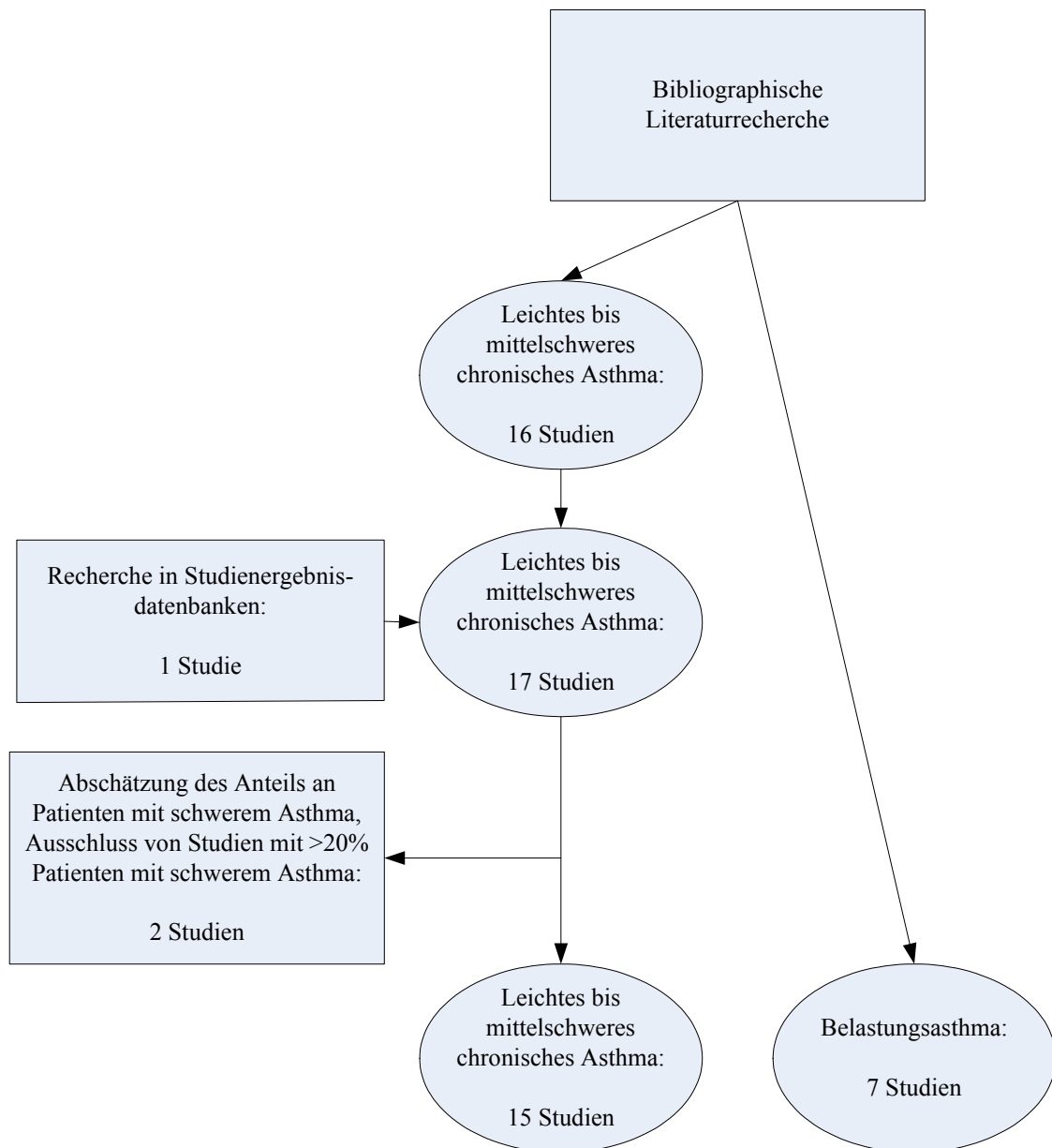


Abbildung 2: Studienpool der Nutzenbewertung von Montelukast

Im folgenden Bericht werden die Ergebnisse der Studien getrennt für die Indikationen leichtes und mittelgradiges chronisches Asthma sowie Belastungsasthma dargestellt. Innerhalb einer

Indikation werden zunächst die Daten für Heranwachsende und Erwachsene (≥ 15 Jahre) gezeigt, dann die Ergebnisse für Kinder.

Typen von Studiendesigns bei Studien zum leichten bis mittelgradigen chronischen Asthma

In allen Studien zum leichten bis mittelgradigen chronischen Asthma wurde Montelukast als additive Therapie zu einer ICS Therapie untersucht (Einschlusskriterium). Bezüglich des Studiendesigns können drei Typen von Studien unterschieden werden, die die Untersuchung dreier verschiedener Fragestellungen erlauben.

- Placebokontrollierte Studien mit vergleichbarer, konstanter ICS Dosis in beiden Behandlungsgruppen

Dieses Design eignet sich für die Untersuchung der Frage, ob eine additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zu einer ICS Monotherapie bei gleicher ICS Dosis zu einer verbesserten Kontrolle der Asthmasymptomatik führt. Diese Studien werden in der Regel mit Patienten durchgeführt, deren Asthma unter ICS Monotherapie unzureichend kontrolliert ist.

- Placebokontrollierte Studien, in denen die ICS Dosis in beiden Gruppen sukzessive verringert wird

Mit Hilfe dieses Designs lässt sich klären, ob eine additive Therapie mit Montelukast eine Verringerung der ICS Dosis bei Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle (definiert z.B. durch Symptom Scores, Gebrauch an kurzwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten, Lungenfunktion) erlaubt. Diese Studien werden in der Regel mit Patienten durchgeführt, die unter der ICS Startdosis ausreichend kontrolliert sind. In diesen Studien wird die ICS Dosis nach einem festen Schema oder abhängig von der Asthmakontrolle variiert.

In den Studien, in denen die ICS Dosis nach einem festen Schema reduziert wird, zeigen die Zielgrößen, die die Asthmakontrolle beschreiben (z.B. Symptom Scores), in der Placebo/ICS Gruppe den Effekt der Dosisabsenkung der ICS an. In der Montelukast/ICS Gruppe kann überprüft werden, ob Montelukast den eventuell in der Placebo/ICS Gruppe auftretenden Verlust der Asthmakontrolle verhindern kann, ob also die additive Therapie mit Montelukast eine Verringerung der ICS Dosis bei unverändert guter Asthmakontrolle erlaubt. In diesen Studien erfolgt die Bewertung der untersuchten Therapiealternativen deshalb insbesondere über die Zielgrößen, die die Asthmakontrolle beschreiben.

In Studien, in denen die ICS Dosis abhängig von der Asthmakontrolle variiert wird, zeigen Zielgrößen, die die Asthmakontrolle beschreiben, nicht direkt den Effekt der Montelukast Therapie an, sondern dienen lediglich als Parameter für die mögliche Absenkung der ICS Dosis. Das Hauptziel dieser Studien ist die Untersuchung der Verringerung der ICS Dosis. In diesen Studien erfolgt die Bewertung der Therapiealternativen also über die erreichte Verringerung der ICS Dosis.

- Aktivkontrollierte Studien mit vergleichbarer, konstanter ICS Dosis in beiden Behandlungsgruppen

Diese Studien ermöglichen den Vergleich von Montelukast mit anderen additiven Therapien. Auch für die aktivkontrollierten Studien sind Designs mit konstanter ICS Dosis und mit einer sukzessiven Verringerung der ICS Dosis denkbar. Die Recherche der vorliegenden Nutzenbewertung ergab allerdings ausschließlich Studien mit konstanter ICS Dosis in den Behandlungsgruppen. In der vorliegenden Untersuchung handelt es sich bei den Vergleichspräparaten in allen Fällen um den lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten (LABA) Salmeterol.

Die Ergebnisse zum leichten und mittelschweren chronischen Asthma werden in den Tabellen und im Text gemäß der oben genannten Designtypen strukturiert. Dadurch sollen die Daten zu den 3 Fragestellungen

- additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zur ICS Monotherapie
- Verringerung der ICS Dosis durch Montelukast
- Vergleich von Montelukast und LABA in Kombination mit ICS

übersichtlich präsentiert werden.

5.2 Leichtes bis mittelgradiges chronisches Asthma bronchiale

5.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die Tabellen 4 bis 9 zeigen die wichtigsten Aspekte des Studiendesigns, der antiasthmatischen Therapie und die Charakteristika der Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien.

Die Recherche hat 13 Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen (≥ 15 Jahre, 2 Studien ≥ 14 Jahre) und 2 Studien mit Kindern (2-14 Jahre) identifiziert. Für die Nutzenbewertung von Montelukast bei Kindern stehen damit nur sehr begrenzt Daten zur Verfügung.

Studiendesign

Die Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen waren in ihrer Mehrzahl randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien. Zwei der Studien (Riccioni 2002, Grosclaude 2003) hatten ein offenes Parallelgruppendesign, eine Studie (Riccioni 2005) wurde als einfach-blind bezeichnet. In der einfach-blinden Studie wurde kein Placebo verwendet, d.h., die Patienten konnten offenbar nicht verblindet sein (siehe Abschnitt 5.2.1.2). Die Studien von Riccioni 2002 und Riccioni 2005 werden in diesem Bericht in der Gruppe der placebokontrollierten Studien präsentiert, obwohl in diesen Studien kein Placebo verwendet wurde, weil in diesen Studien der Kombinationstherapie mit Montelukast und ICS eine ICS Monotherapie gegenübergestellt wird.

Generell wäre eine Verblindung der offenen bzw. einfach-blinden Studien möglich gewesen. Durch das offene Design ist eine Verzerrung der Ergebnisse möglich, so dass den Ergebnissen dieser Studien nicht der gleiche Stellenwert eingeräumt werden kann wie den Ergebnissen der doppelblinden Studien.

Von den 7 placebokontrollierten Studien wurde in 3 Studien Montelukast als additive Therapie bei konstanter ICS Dosis in beiden Behandlungsgruppen untersucht. In 4 Studien erfolgte eine Titration der ICS Dosis entweder nach einem festen Schema oder abhängig von der Kontrolle der Asthmasymptomatik. In den 6 aktivkontrollierten Studien handelte es sich bei dem aktiven Vergleichspräparat in allen Fällen um Salmeterol.

Alle Studien begannen mit einer Run-in Phase. Die Run-in Phasen wurden zum einen genutzt, um Baseline Daten zu erheben. Für Tagebuchdaten wie tägliche Symptom Scores wird in der Auswertung in der Regel auf eine definierte Zahl von Tagen vor der entsprechenden Studienvisite zugegriffen (z.B. auf die 7 Tage vor der Randomisierungsvisite für die

Symptome zu Studienbeginn). In vielen Studien wurden die Patienten in den Run-in Phasen außerdem auf die während der Behandlung mit Montelukast einzusetzenden ICS eingestellt (siehe Tabelle 6). Die Run-in Phasen dauerten 1 bis 7 Wochen.

In den meisten Studien betrug die Behandlungsdauer mit Montelukast 12 Wochen, in 3 Studien wurden die Patienten 16 Wochen behandelt und in einer 24 Wochen. Zwei der aktivkontrollierten Studien hatten eine Behandlungsdauer von 48 Wochen.

Bei den Studien mit Kindern handelt es sich um eine kontrollierte, offene Parallelgruppenstudie von 12 Wochen Dauer, die die additive Therapie mit Montelukast bei konstanter ICS Dosis untersucht und um eine placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie mit 2 Studienabschnitten, einer vierwöchigen additiven Therapie mit Montelukast bei konstanter ICS Dosis und einer 20-wöchigen Behandlungsphase, in der die ICS Dosis abhängig von der Asthmakontrolle titriert wurde. In die Nutzenbewertung ging aus dieser zweiten Studie nur die ICS Titrationsphase ein, weil nur diese Phase die prädefinierte minimale Behandlungsdauer von 12 Wochen erreichte. Beide Studien hatten zusätzlich eine Run-in Phase von 2 Wochen. In beiden Studien waren die Fallzahlen klein.

Antiasthmatische Therapie

In allen Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen wurde Montelukast in einer Dosierung von 10 mg pro Tag eingesetzt. In den Studien mit Kindern wurde eine Dosierung von 5 mg pro Tag verwendet.

In den placebokontrollierten Studien mit konstanter ICS Dosis bei Heranwachsenden und Erwachsenen wurden verschiedene ICS-Wirkstoffe in unterschiedlicher Dosierung eingesetzt. In den Studien von Laviolette 1999 und Riccioni 2002 erhielten alle Patienten die gleiche Dosierung des ICS, bei Vaquerizo 2003 konnte die Dosis von Budesonid zwischen 400 und 1600 µg pro Tag liegen, sollte aber während der Studie konstant bleiben. Die Patienten in den Studien von Laviolette 1999 und Vaquerizo 2003 erhielten bereits vor der Studie eine ICS Therapie, während bei Riccioni 2002 ausschließlich Patienten ohne vorherige antiasthmatische Dauertherapie eingeschlossen wurden.

In den placebokontrollierten Studien mit Reduktion der ICS Dosis wurde die ICS Dosis in 2 Studien (Kanniess 2002 und Riccioni 2005) nach festem Schema unabhängig von der Asthmakontrolle reduziert. In den Studien von Löfdahl 1999 und Tohda 2002 erfolgte die Titration des ICS dagegen abhängig von klinischen Scores, die die Asthmakontrolle abbildeten. In diesen Studien war bei unzureichender Asthmakontrolle auch eine Erhöhung der ICS Dosis möglich. Die Bedeutung dieser Unterschiede im Design der ICS Reduktionsstudien für die Interpretation der Ergebnisse dieser Studien wird in Kapitel 5.1.6 beschrieben. Während die ICS Ausgangsdosis bei Kanniess 2002 und Riccioni 2005 bei allen

Patienten gleich war, wurden in die Studien von Löfdahl 1999 und Tohda 2002 Patienten mit unterschiedlichen ICS Ausgangsdosen eingeschlossen.

In den aktivkontrollierten Studien wurde - mit Ausnahme der Studie von Grosclaude 2003 - eine Therapie mit Montelukast und Fluticason einer Therapie mit Salmeterol und Fluticason gegenübergestellt. Dabei wurden innerhalb aller Studien in beiden Gruppen die gleichen Dosierungen der ICS eingesetzt. In der Studie von Grosclaude 2003 dagegen wurde in der Montelukast/ICS Gruppe ein anderes ICS als in der Salmeterol/ICS Gruppe eingesetzt. Ein Vergleich der beiden Gruppen ist trotzdem möglich, da die eingesetzten ICS in den vorliegenden Dosierungen als äquivalent angesehen werden können. In den Studien von Grosclaude 2003, Nelson 2000 und in SAM40030 wurde Salmeterol/Fluticason in einem fixen Kombinationspräparat verwendet. In allen aktivkontrollierten Studien waren die Patienten mit ICS vorbehandelt.

Bei Kindern wurden eine placebokontrollierte Studie mit konstanter ICS Dosis und eine placebokontrollierte Studie mit einer Phase mit konstanter ICS Dosis gefolgt von einer Phase mit Reduktion der ICS Dosis durchgeführt. Die Reduktion der ICS Dosis wurde abhängig von einem klinischen Score vorgenommen. Die Vorbehandlung in der Studie von Karaman 2004 ist unklar, in der Studie von Phipatanakul 2003 waren die Patienten vorbehandelt.

In fast allen Studien konnten die Patienten kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten als Bedarfsmedikation einsetzen. Für die Studien von Riccioni 2002 und Bjermer 2003 ist der Einsatz von Bedarfsmedikation unklar.

Die Änderungen der Zielparameter im Verlauf der Studie werden außer durch die Testinterventionen (Montelukast bzw. Kontrolle) auch durch die begleitende ICS Therapie sowie durch die Vorbehandlung der Patienten beeinflusst. Deshalb ist ein Vergleich zwischen den Studien nur unter Berücksichtigung der begleitenden ICS Therapie und Vorbehandlung möglich.

Charakteristika der Studienpopulationen

Innerhalb der einzelnen Studien waren die Behandlungsgruppen bezüglich demographischer Charakteristika und des Schweregrads bzw. der Dauer der asthmatischen Erkrankung vergleichbar.

In den placebokontrollierten Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen gab es zwischen den Studien leichte Unterschiede bezüglich der demographischen Faktoren. Außerdem war der Schweregrad des Asthmas, charakterisiert durch die Einsekundenkapazität, in der Studie von Laviolette 1999 im Mittel höher als in den anderen Studien. In den aktivkontrollierten Studien war die mittlere Einsekundenkapazität generell geringer als in den placebokontrollierten Studien. Innerhalb der aktivkontrollierten Studien waren die

Patientenpopulationen bezüglich des Asthmaschweregrads und der demographischen Faktoren vergleichbar.

In den Studien mit Kindern betrug das mittlere Alter etwa 10 Jahre. In der Studie von Karaman 2004 wurden Kinder ab 8 Jahren, in der von Phipatanakul 2003 Kinder ab 6 Jahren behandelt. In die Studie von Karaman 2004 wurden Kinder mit leichterem Schweregrad und kürzerer Erkrankungsdauer eingeschlossen als in die Studie von Phipatanakul 2003.

Tabelle 4: Eingeschlossene Studien leichtes und mittelgradiges chronisches Asthma – Übersicht (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien^a
Placebokontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Laviolette 1999	RCT, doppelblind, parallel	Run-in: 4 W Behandlung: 16 W	Gesamtzahl: 642 ^b 193 (ML/ICS) 200 (Plc/ICS) + 2 weitere Gruppen	Afrika, Asien, Australien, Europa, Nordamerika; Zeitraum unklar	primäre Zielkriterien: FEV ₁ und Asthma Symptom Score (Tag) andere Zielkriterien: Asthma Symptom Score (gesamt), nächtliches Erwachen, Asthma-Exazerbationen, Asthma-Attacken, Globalbeurteilung durch Patienten, unerwünschte Ereignisse
Riccioni 2002 ^c	RCT, offen, parallel	Run-in: 4 W Behandlung: 16 W	Gesamtzahl: 45 ^d 15 (ML/ICS) 15 (ICS) + 1 weitere Gruppe	Italien (monozentrisch); Zeitraum 01/2000 bis 10/2000 (Rekrutierung)	primäres Zielkriterium: nicht eindeutig definiert andere Zielkriterien: asthmaspezifische Lebensqualität
Vaquerizo 2003	RCT, doppelblind, parallel	Run-in: 2 W Behandlung: 16 W	Gesamtzahl: 639 326 (ML/ICS) 313 (Plc/ICS)	Spanien (multizentrisch); Zeitraum unklar	primäres Zielkriterium: Prozentsatz der Tage mit Exazerbationen andere Zielkriterien: asthmafremde Tage, asthmaspezifische Lebensqualität, Symptom Score, Globalbeurteilung durch Patienten, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien leichtes und mittelgradiges chronisches Asthma – Übersicht (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien^a
Placebokontrolliert <i>Reduktion der ICS Dosis</i>					
Kanniess 2002	RCT, doppelblind, parallel	Run-in: 1-3 W Behandlung: 12 W	Gesamtzahl: 50 26 (ML/ICS) 24 (Plc/ICS)	Deutschland (monozentrisch); Zeitraum unklar	primäres Zielkriterium: PEF andere Zielkriterien: Asthma Symptom Score tagsüber und nachts
Löfdahl 1999	RCT, doppelblind, parallel	Run-in: max. 7 W Behandlung: 12 W	Gesamtzahl: 226 113 (ML/ICS) 113 (Plc/ICS)	Europa, Kanada, USA; Zeitraum unklar	primäres Zielkriterium: letzte tolerierbare ICS-Dosierung andere Zielkriterien: Prozentsatz der Patienten mit Verlust der Asthmakontrolle, mit kompletter Beendigung der ICS, mit Halbierung der ICS, ohne Reduzierung ICS
Riccioni 2005 ^e	RCT einfach-blind ^e , parallel	Run-in: 4 W Behandlung: 12 W	Gesamtzahl: 45 22 (ML/ICS) 23 (ICS)	Italien (monozentrisch); Zeitraum unklar	primäre Zielkriterien: FEV ₁ und PEF andere Zielkriterien: Exazerbationen, unerwünschte Ereignisse
Tohda 2002	RCT, doppelblind, parallel	Run-in: 4 W Behandlung: 24 W	Gesamtzahl: 191 93 (ML/ICS) 98 (Plc/ICS)	Japan (multizentrisch); Zeitraum unklar	primäres Zielkriterium: PEF andere Zielkriterien: Änderung ICS Dosis, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien leichtes und mittelgradiges chronisches Asthma – Übersicht (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien^a
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Bjermer 2003	RCT, doppel-blind, double-dummy, parallel	Run-in: 4 W Behandlung: 48 W	Gesamtzahl: 1490 747 (ML/ICS) 743 (Salm/ICS)	Durchführung in 37 Ländern (Europa, Südamerika, Afrika, Asien); 01/2000-12/2001	primäres Zielkriterium: % Patienten mit mindestens einer Exazerbation andere Zielkriterien: asthmabezogene Lebensqualität, nächtliches Erwachen, unerwünschte Ereignisse
Grosclaude 2003	RCT, offen, parallel	Run-in: 1-2 W Behandlung: 12 W	Gesamtzahl: 253 130 (ML/ICS) 123 (Salm/ICS)	Ort unklar; 04/2001 – 01/2002	primäres Zielkriterium: PEF andere Zielkriterien: Asthma-Exazerbationen, symptomfreie Tage, asthmafremie Nächte, unerwünschte Ereignisse
Ilowite 2004	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel	Run-in: 4 W Behandlung: 48 W	Gesamtzahl: 1473 743 (ML/ICS) 730 (Salm/ICS)	USA (multi-zentrisch); Zeitraum unklar	primäres Zielkriterium: % Patienten mit mindestens einer Exazerbation andere Zielkriterien: asthmabezogene Lebensqualität, Tagessymptomatik, nächtliches Erwachen, unerwünschte Ereignisse
Nelson 2000	RCT, doppelblind, single-dummy, parallel	Run-in: 3 W Behandlung: 12 W	Gesamtzahl: 447 225 (ML/ICS) 222 (Salm/ICS)	USA (multi-zentrisch); 04/1999 – 01/2000	primäres Zielkriterium: PEF andere Zielkriterien: Symptom Scores für Giemen, Brustenge, Atemnot, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien leichtes und mittelgradiges chronisches Asthma – Übersicht (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien^a
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Ringdal 2003	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel	Run-in: 4 W Behandlung: 12 W Follow-up nach Behandlungsende: 2 W	Gesamtzahl: 806 401 (ML/ICS) 404 (Salm/ICS) 1 Patient ohne Behandlung	Durchführung in 19 Ländern (Europa, Afrika); 03/1999 – 05/2000	primäres Zielkriterium: PEF andere Zielkriterien: Symptom Scores nachts und tags, Exazerbationen, Gopalbeurteilung durch Patienten, unerwünschte Ereignisse
SAM40030 2003	RCT, doppelblind, single-dummy, parallel (explorative Studie)	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W	Gesamtzahl: 66 33 (ML/ICS) 33 (Salm/ICS)	Großbritannien, multizentrisch; 5/2001-8/2002	primäre Zielkriterien: primäre Entzündungsmarker (Zahl der neutrophilen, Eosinophilen, Lymphozyten und Makrophagen im induzierten Sputum) andere Zielkriterien: Asthma Symptome
<p>a: primäre Zielkriterien wie in der Studie geplant, andere Zielkriterien unter Berücksichtigung der im Abschnitt „Methodik“ genannten patientenrelevanten Therapieziele</p> <p>b: in der Studie wurden zusätzlich Patienten mit Montelukast- bzw. Placebo-Monotherapie beobachtet</p> <p>c: offene Studie ohne Placebo in der Kontrollgruppe, Präsentation in der Gruppe der placebokontrollierten Studien, da die ML/ICS Therapie mit einer ICS Monotherapie verglichen wird</p> <p>d: in der Studie gab es eine weitere Behandlungsgruppe (n=15 Patienten) mit Montelukast-Monotherapie</p> <p>e: in der Publikation wurde nicht beschrieben, dass ein Placebo gegeben wurde, daher wahrscheinlich offen für die Patienten, Präsentation in der Gruppe der placebokontrollierten Studien, da die ML/ICS Therapie mit einer ICS Monotherapie verglichen wird</p> <p>FEV₁: Einsekundenkapazität, ICS: Inhalative Kortikosteroide; ML: Montelukast, Plc: Placebo; PEF: Peak Expiratory Flow; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie, Salm: Salmeterol, W: Wochen</p>					

Tabelle 5: Eingeschlossene Studien leichtes und mittelgradiges chronisches Asthma – Übersicht (Studien mit Kindern)

Kontrolle Studie (ICS Dosis in der Studie)	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien^a
Placebokontrolliert					
Karaman 2004 ^b (konstante ICS Dosis)	RCT, offen, parallel	Run-in: 2 W Behandlung: 12 W	Gesamtzahl: 63 ^c 21 (ML/ICS) 22 (ICS) + 1 weitere Gruppe	Ort unklar; Zeitraum unklar	primäre Zielkriterien: nicht klar definiert andere Zielkriterien: Tagessymptomatik, nächtliches Erwachen, globale Beurteilung von Patient und Arzt, außerplanmäßige notfallmäßige Behandlung, unerwünschte Ereignisse
Phipatanakul 2003 (Reduktion ICS Dosis)	RCT, doppelblind, parallel, (Pilotstudie)	Run-in: 2 W Behandlung mit konstanter ICS Dosis: 4 W (ML additiv) ^d Behandlung mit angepasster/reduz. ICS Dosis: 20 W (ML additiv)	Gesamtzahl: 36 19 (ML/ICS) 17 (Plc/ICS)	USA (monozentrisch); Zeitraum unklar	primäre Zielkriterien: prozentuale Veränderung der ICS-Dosierung (im Vergleich zu Studienbeginn) andere Zielkriterien: Anzahl der Patienten, die bei Beobachtungsende keine ICS-Behandlung mehr benötigen
<p>a: primäre Zielkriterien wie in der Studie geplant, andere Zielkriterien unter Berücksichtigung der im Abschnitt „Methodik“ genannten patientenrelevanten Therapieziele</p> <p>b: offene Studie ohne Placebo in der Kontrollgruppe</p> <p>c: in der Studie gab es eine weitere Behandlungsgruppe (N=20 Patienten) mit Montelukast-Monotherapie</p> <p>d: nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, Behandlungsdauer zu kurz</p> <p>ICS: Inhalative Kortikosteroide; ML: Montelukast, Plc: Placebo; W: Wochen, RCT: randomisierte, kontrollierte Studie, W: Wochen</p>					

Tabelle 6: Antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	Montelukast Gruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Placebokontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Laviolette 1999	ML 10 mg sid Beclomethason 200 µg bid	Placebo sid Beclomethason 200 µg bid	ICS (≥ 6 Wochen)	Placebo sid Beclomethason 200 µg bid	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten
Riccioni 2002	ML 10 mg sid Budesonid 400 µg bid	Budesonid 400 µg bid	keine; antiasthmatische Dauermedikation im Vorfeld galt als Ausschlusskriterium	n.g.	n.g.
Vaquerizo 2003	ML 10 mg sid Budesonid bid (400-1600 µg/d)	Placebo sid Budesonid bid (400-1600 µg/d)	ICS (≥ 8 Wochen) äquivalent zu 400-1600 µg/d Budesonid	400-1600 µg/d Budesonid	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten (Salbutamol)

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	Montelukast Gruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Placebokontrolliert <i>Reduktion der ICS Dosis</i>					
Kanniess 2002	ML 10 mg sid (abends) W 1-6: ICS äquivalent zu 400 µg/d Beclomethason W 7-12: ICS äquivalent zu 200 µg/d Beclomethason <i>unklar, ob ICS-Gabe sid oder bid erfolgte</i>	Placebo sid (abends) W 1-6: ICS äquivalent zu 400 µg/d Beclomethason, W 7-12: ICS äquivalent zu 200 µg/d Beclomethason <i>unklar, ob ICS-Gabe sid oder bid erfolgte</i>	ICS > 8 Wochen, äquivalent zu 800 µg/d Beclomethason	ICS äquivalent zu 800 µg/d Beclomethason	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten (Salbutamol)
Löfdahl 1999	ML 10 mg sid (abends) und Anpassung der ICS-Dosierung (unveränderte Dosis bzw. Erniedrigung oder Erhöhung der Dosis um etwa 25% abhängig von der Symptomatik) alle 2 Wochen in Klinik nach vorab festgelegten Kriterien	Placebo ICS-Schema wie in ML-Gruppe	Unveränderte ICS-Dosierung über mind. 3 Wochen (500-3600 µg/d, verschiedene Präparate)	max. zweimalige Reduktion (je nach Symptomatik) der ICS-Dosierung (300-3000 µg/d, verschiedene Präparate)	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	Montelukast Gruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Placebokontrolliert <i>Reduktion der ICS Dosis</i>					
Riccioni 2005	ML 10 mg sid Budesonid 400 µg bid Halbierung der ICS-Dosierung nach 4, 8 und 12 W	Budesonid 400 µg bid Halbierung der ICS-Dosierung nach 4, 8 und 12 W	Konstante Therapie (Dauer n.g.) mit Budesonid 400 µg bid	Budesonid 400 µg bid	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten
Tohda 2002	ML 10 mg sid und W 0: Reduktion der ICS um 50% (in Bezug zur Run-in-Dosierung) W 8: je nach Symptomen, PEFr und Beta-2-Rezeptoragonist-Gebrauch weitere 50% Reduktion oder Erhöhung W 16: wie Woche 8; auf eine Erhöhung durfte keine Senkung folgen	Placebo sid ICS-Reduktion: Schema wie in ML-Gruppe	ICS (800-1600 µg/d) Zeitdauer n.g.	Beclomethason 800-1600 µg/d	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	Montelukast Gruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Bjermer 2003	Montelukast 10 mg sid (abends) Salmeterol Placebo bid Fluticason 100 µg bid	Placebo-Montelukast sid (abends) Salmeterol 50 µg bid Fluticason 100 µg bid	ICS äquivalent zu 200-1000 µg/d Beclomethason (≥8 W), kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten (Mittel ≥1 Hub / Tag)	Fluticason 100 µg bid ; in den letzten 2 Wochen bekamen die Patienten einfach-blind Placebo-Salmeterol und Placebo-Montelukast	Bedarfstherapie: unklar
Grosclaude 2003	Montelukast 10 mg (abends) Beclomethasone 500 µg (bid)	Salmeterol 50 µg + Fluticasone 250 µg bid (fixe Kombination)	ICS (äquivalent zu 1000 µg/d Beclomethasone) seit mindestens 1 Monat	Behandlung vor Studieneintritt wird weitergeführt	kurzwirksame inhalative Bronchodilatoren
Ilowite 2004	Montelukast 10 mg sid Placebo-Salmeterol bid Fluticason 110 µg bid ^a	Placebo-Montelukast sid Salmeterol 42 µg bid ^a Fluticason 110 µg bid ^a	ICS (≥ 8 Wochen)	Fluticason 110 µg bid W2-4 Run-in: zusätzlich Placebo (Montelukast + Salmeterol)	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten
Nelson 2000	Montelukast 10 mg sid Fluticason 100 µg bid	Placebo-Montelukast sid Salmeterol 50 µg + Fluticason 100 µg bid (fixe Kombination)	ICS (≥ 30 Tage) BDP 252-420 µg/d, Budesonid 400 µg/d, Flunisolid 1000 µg/d, Fluticason 176-220 µg/d oder Triamcinolon 600-800 µg/d	Fluticason: 100 µg bid	Bedarfsmedikation: Albuterol (kurzwirksamer Beta-2-Rezeptoragonist)

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	Montelukast Gruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Ringdal 2003	Montelukast 10 mg sid Fluticason 100 µg bid	Placebo-Montelukast sid Salmeterol 50 µg + Fluticason 100 µg bid (fixe Kombination)	ICS ≥ 4 Wochen 400-1000 µg/d Beclomethason, Budesonid oder Flunisolid bzw. 200- 500µg/d Fluticason	Fluticason: 100 µg bid	Bedarfsmedikation: Salbutamol andere Asthma- medikamente (außer Steroiden oral, intravenös., intramuskulär) waren unter Beibehaltung einer konstanten Dosierung erlaubt
SAM 40030 2003	Montelukast 10 mg sid Fluticason 100 µg bid	Placebo-Montelukast sid Salmeterol 50 µg + Fluticason 100 µg bid (fixe Kombination)	Konstante tägliche ICS Dosis (bis 400 µg Beclomethason- Äquivalent) für 4 Wochen vor Studienbeginn	Weiterführung der Vorbehandlung	Bedarfsmedikation: Salbutamol
a: Dosis ex actuator bid: zweimal tägliche Gabe; ICS: inhalatives Kortikosteroid; n.g.: nicht genannt; PEFR: Peak Expiratory Flow Rate; sid: einmal tägliche Gabe; W: Woche; /d: pro Tag					

Tabelle 7: Antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Kindern)

Kontrolle Studie (ICS Dosis in der Studie)	Montelukast Gruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in Phase	Weitere antiasthmatische Behandlung
Placebokontrolliert					
Karaman 2004 (konstante ICS Dosis)	Montelukast 5 mg sid, Budesonid 400 µg bid	Budesonid 400 µg bid	n.g.	n.g.	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2- Rezeptoragonisten
Phipatanakul 2003 (Reduktion ICS Dosis in Studienabschnitt III)	Montelukast 5 mg sid, Konstante ICS Dosis (4 W): ICS aus Vorbe- handlung, Dosierung wie in Run-in Phase	Placebo-Montelukast sid Konstante ICS Dosis (4 W): ICS aus Vorbe- handlung, Dosierung wie in Run-in Phase	Konstante ICS ≥ 1 Monat, niedrige bis mäßige Dosierung	konstante ICS- Dosierung + Placebo- Montelukast	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2- Rezeptoragonisten
	Angepasste ICS Dosis (20 W): ICS aus Vorbehandlung, Anpassung der Dosierung (± 25-50%) abhängig von prädefiniertem klinischem Score	Angepasste ICS Dosis (20 W): ICS aus Vorbehandlung, Anpassung der Dosierung (± 25-50%) abhängig von prädefiniertem klinischem Score			
bid: zweimal tägliche Gabe; ICS: inhalatives Kortikosteroid; n.g.: nicht genannt; sid: einmal tägliche Gabe; W: Wochen					

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	N^a	Alter [Jahre]^b	Geschlecht m/w [%]	FEV₁ zu Studienbeginn^b [% Sollwert]	Dauer der Erkrankung^b [Jahre]	Studien- abbrecher N (%)
Placebokontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>						
Laviolette 1999						
Montelukast/ICS	193	40 (15-76) ^c	56/44	72 (12)	19 (0,5-62) ^c	16 (8)
Placebo/ICS	200	39 (15-78) ^c	52/48	71 (12)	18 (0,5-59) ^c	22 (11)
Riccioni 2002						
Montelukast/ICS	15	28 (10)	33/67	99 (84-131) ^d	n.g.	n.g.
ICS	15	27 (12)	53/47	97 (76-123) ^d		
Vaquerizo 2003						
Montelukast/ICS	326	42 (15)	62/38	81 (19)	14 (11)	34 (10)
Placebo/ICS	313	44 (16)	61/39	81 (21)	14 (12)	32 (10)
<i>Reduktion der ICS Dosis</i>						
Kanniess 2002						
Montelukast/ICS	26	38 (12) ^e	50/50	95 (2) ^e	n.g.	3 (12)
Placebo/ICS	24	43 (11) ^e	46/54	92 (2) ^e		2 (8)
Löfdahl 1999						
Montelukast/ICS	113	40 (17-70) ^d	42/58	85 (11)	18 (13)	18 (16)
Placebo/ICS	113	41 (16-68) ^d	54/46	82 (13)	19 (14)	31 (27)
Riccioni 2005						
Montelukast/ICS	20 ^f	39 (15)	45/55	91 (14)	n.g.	2 (9) ^g
ICS	20 ^f	38 (13)	50/50	91 (10)		3 (13) ^g
Tohda 2002						
Montelukast/ICS	84	N/% ^h ML/ICS	58/42	87 (18)	N/% ML/ICS	5 (6) ⁱ
Placebo/ICS	84	<60: 56/67 >60: 28/33 Plc/ICS <60: 47/56 >60: 37/44	58/42	86 (25)	<10: 57/68 ≥10: 27/32 Plc/ICS <10: 56/67 ≥10: 28/33	6 (7) ⁱ

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i>	N^a	Alter [Jahre]^b	Geschlecht m/w [%]	FEV₁ zu Studienbeginn^b [% Sollwert]	Dauer der Erkrankung^b [Jahre]	Studien- abbrecher N (%)
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>						
Bjermer 2003						
Montelukast/ICS	747	41 (14)	45/55	71 (13)	n.g.	125 (17)
Salmeterol/ICS	743	41 (14)	45/55	73 (14)		110 (15)
Grosclaude 2003						
Montelukast/ICS	127	45	39/61	n.g.	ML/ICS (%) <10 Jahre: 33	16 (13)
Salmeterol/ICS	119	43	39/61		≥10 Jahre: 66	7 (6)
					Salm/ICS (%) <10 Jahre: 44	
					≥10 Jahre: 56	
Ilowite 2004						
Montelukast/ICS	743	39 (14-73) ^d	41/59	74 (12)	n.g.	128 (17) ^j
Salmeterol/ICS	730	38 (15-70) ^d	38/63	74 (12)		113 (16) ^j
Nelson 2000						
Montelukast/ICS	225	43 (14)	40/60	71 (0,5)	n.g.	29 (13)
Salmeterol/ICS	222	40 (14)	39/61	70 (0,5)		24 (11)
Ringdal 2003						
Montelukast/ICS	369 ^k	43 (14-79) ^d	45/55	74 (16)	n.g.	37 (10)
Salmeterol/ICS	356 ^k	43 (15-75) ^d	46/54	76 (15)		19 (5)
SAM40030 2003						
Montelukast/ICS	33	34 (8)	58/42	76 (7)	18 (10)	4 (12)
Salmeterol/ICS	33	36 (8)	45/55	75 (9)	21 (13)	9 (27)
<p>a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: wenn nichts anderes genannt als Mittelwert (Standardabweichung), gegebenenfalls gerundet c: Median (Spannweite) d: Mittelwert (Spannweite) e: gemäß Publikation Mittelwert (Standardfehler), vermutlich Mittelwert (Standardabweichung) f: Ergebnisse für Patienten, die die Studie abgeschlossen haben (randomisierte Patienten: 45) g: Prozentsatz bezogen auf randomisierte Patienten (Montelukast/ICS: 22; ICS: 23) h: in den Altersstrata in der Publikation fehlt das Alter 60 Jahre i: Studienabbrecher in der Population zur Auswertung der Wirksamkeit j: zusätzlich wurde für 85 Patienten in der ML/ICS Gruppe und 84 Patienten in der Salm/ICS Gruppe die Studie wegen „Überrekrutierung“ vorzeitig beendet k: in dieser Studie wurden 806 Pat. randomisiert, 805 erhielten Studienmedikation, 81 von 806 Patienten wurden nach Randomisierung wegen Verletzung der Randomisierungskriterien nicht in die Efficacy-Analyse (n=725), sondern nur in die Safety-Analyse (n=805; ML+ICS: 401/ Salm+ICS: 404) eingeschlossen. Die Baseline-Charakteristika wurden mit n=725 berechnet. FEV₁: Einsekundenkapazität; ICS: inhalative Kortikosteroide; m: männlich; ML: Montelukast; N: Zahl der Patienten; n.g.: nicht genannt; Plc: Placebo, w: weiblich</p>						

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studien mit Kindern)

Kontrolle Studie (ICS Dosis in der Studie)	N^a	Alter [Jahre] ^b	Geschlecht m/w [%]	FEV₁ zu Studienbeginn^b [% Sollwert]	Dauer der Erkrankung^b [Jahre]	Studien- abbrecher N (%)
Placebokontrolliert						
Karaman 2004 (konstante ICS Dosis)						
Montelukast/ICS	21	9,7 (2,0)	67/33	96 (12)	2,3 (1,7)	3 (14)
ICS	22	9,6 (1,8)	55/45	87 (10)	2,4 (1,3)	2 (9)
Phipatanakul 2003 (Reduktion ICS Dosis)						
Montelukast/ICS	19	10,7 (2,1)	47/53	80 (12)	8 (3,2)	0
Placebo/ICS	17	9,5 (2,2)	41/59	85 (13)	7 (3,2)	0
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: Mittelwert (Standardabweichung), gegebenenfalls gerundet FEV ₁ : Einsekundenkapazität; m: männlich; N: Zahl der Patienten; w: weiblich						

5.2.1.2 Studien- und Publikationsqualität

Die Tabellen 10 und 11 fassen Informationen zur Studien- bzw. Publikationsqualität der eingeschlossenen Studien zusammen.

Die Randomisierung und das Concealment der Zuweisung zu den Behandlungsgruppen (Allocation Concealment) waren in der Mehrzahl der Publikationen unzureichend beschrieben und blieben damit unklar.

Bis auf 3 Ausnahmen waren die Studien doppelblind. In den aktivkontrollierten Studien, in denen die Gabe einer Tablette (Montelukast) mit einem inhalativen Präparat (Salmeterol) verglichen wurde, wurde die double-dummy Technik eingesetzt. In 3 Studien wurde das Salmeterol auch in einer Fixkombination mit dem ICS gegeben, so dass keine Placebo-Inhalation in der Montelukast/ICS Gruppe notwendig war.

Die fehlende Verblindung in den Studien von Riccioni 2002 und Grosclaude 2003 bzw. das einfach-blinde Design der Studie von Riccioni 2005 muss als grober Mangel angesehen werden. In der Publikation von Riccioni 2005 wird zudem die einfache Verblindung unzureichend beschrieben. In der Studie wurde kein Placebo gegeben, d.h. die Patienten waren nicht verblindet. Deshalb muss sich die Einfach-Verblindung auf die Prüfarzte beziehen, die Publikation enthält dazu allerdings keine Angaben. Gleichzeitig wird auch nicht beschrieben, ob und wie sich die Personen, die die Gruppenzuweisung vornahmen, und die

Personen, die die Studiendaten erhoben haben, unterschieden. Damit ist auch die Einfach-Verblindung selbst unklar.

Die Resultate vieler in Asthmastudien erhobener Zielgrößen sind anfällig für eine subjektive gewollte oder ungewollte Beeinflussung. So kann z.B. die Dokumentation von Asthmasymptomen in Patiententagebüchern, der Gebrauch an Bedarfsmedikation und die Dokumentation von gesundheitsbezogener Lebensqualität mit Hilfe von Fragebögen, bei Kenntnis der Behandlung durch eine Erwartungshaltung der Patienten, gelenkt werden. Auch die Definitionen von Asthmaexazerbationen enthalten Komponenten, die es erlauben, die Rate von Exazerbationen gewollt oder ungewollt zu beeinflussen. Anfällig für eine Verzerrung durch Kenntnis der Behandlung sind auch unerwünschte Ereignisse. Die Ergebnisse offener Studien haben deshalb eine geringere Validität als die doppelblinder Untersuchungen.

Die Fallzahlplanung war nur für 5 der 15 Studien adäquat und ausreichend beschrieben. Bei 2 Studien (SAM40030 2003 und Phipatanakul 2003) handelte es sich um eine explorative Studie bzw. um eine Pilotstudie, so dass die fehlende Fallzahlplanung nicht den gleichen Stellenwert hat wie bei konfirmatorischen Studien.

Ein wesentliches Problem in vielen Publikationen war die unzureichende Darstellung des Umgangs mit Studienabbrechern und den damit fehlenden Daten bzw. die inadäquate Berücksichtigung der Abbrecher in den Auswertungen (inadäquate Intention-to-treat (ITT) Auswertung). Deshalb war für viele Studien eine Verzerrung der Ergebnisse durch Studienabbrecher oder fehlende Daten nicht auszuschließen.

In der Summe war die Studien- bzw. Publikationsqualität der Mehrzahl der Studien mit groben Mängeln behaftet. Die Gründe für die Beurteilung der einzelnen Studien können den Fußnoten zu den Tabellen entnommen werden.

Tabelle 10: Studien- und Publikationsqualität (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	Randomisierung / Concealment adäquat	Verblindung^a	Fallzahl- planung^b	Studienabbrucher genannt / Abbruchgründe genannt	ITT Analyse adäquat	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikations- qualität^c
Placebokontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>							
Laviolette 1999	ja / unklar	ja	inadäquat	ja / ja	unklar ^c	nein	grobe Mängel ^e
Riccioni 2002	unklar / unklar	nein	n.g.	nein / nein	ja	nein	grobe Mängel ^f
Vaquerizo 2003	ja / ja	ja	adäquat	ja / ja	nein ^g	nein	grobe Mängel ^h
<i>Reduktion der ICS Dosis</i>							
Kanniess 2002	unklar / unklar	ja	inadäquat	ja / ja	ja	nein	grobe Mängel ⁱ
Löfdahl 1999	ja / unklar	ja	inadäquat	ja / ja	ja ^j	nein	leichte Mängel
Riccioni 2005	unklar / unklar	unklar ^k	nein	ja / ja	nein	nein	grobe Mängel ^l
Tohda 2002	unklar / unklar	ja	adäquat	ja / nein	nein	nein	grobe Mängel ^m

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	Randomisierung / Concealment adäquat	Verblindung^a	Fallzahl- planung^b	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	ITT Analyse adäquat	Relevante Dateninkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikations- qualität^c
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>							
Bjermer 2003	ja / ja	ja	adäquat	ja / ja	ja	nein	keine Mängel ⁿ
Grosclaude 2003	unklar / unklar	nein	n.g.	ja / unzureichend	nein	nein	grobe Mängel ^o
Ilowite 2004	ja / unklar	ja	adäquat	ja / ja	nein ^p	ja ^q	keine Mängel ⁿ
Nelson 2000	ja / ja	ja	adäquat	ja / ja	ja	nein	keine Mängel
Ringdal 2003	ja / unklar	ja	adäquat	ja / ja	nein	nein	grobe Mängel ^f
SAM40030 2003	ja / ja	ja	nein ^s	ja/ ja	ja	nein	keine Mängel ^t

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

a: Verblindung von Patient, Prüfarzt und Endpunkterhebung
b: inadäquate Fallzahlplanung: Angaben unzureichend
c: Def: *keine Mängel*: diese Kategorie beinhaltet auch kleine, d.h. unwesentliche Mängel; *leichte Mängel*: aufgrund der Mängel ist die Gesamtaussage nicht in Frage zu stellen; *grobe Mängel*: aufgrund der Mängel ist die Gesamtaussage in Frage zu stellen
d: 5 bzw. 6 Patienten sind aufgrund fehlender Daten aus der Analyse des Symptom Scores bzw. FEV₁ ausgeschlossen, die Zuordnung dieser Patienten zu den Behandlungsgruppen ist unklar
e: grobe Mängel wegen fehlender Adjustierung bei zwei primären Zielkriterien und wegen unklarer Informationen zum Umgang mit fehlenden Werten in der Analyse der primären Zielparameter
f: grobe Mängel wegen fehlender Verblindung, fehlender Definition eines primären Zielparameters, fehlender Fallzahlplanung und fehlender Information zu unerwünschten Ereignissen
g: 14 Patienten wurden zwar randomisiert, aber wegen fehlender Werte unter Behandlung nicht ausgewertet; darüber hinaus fehlt die Strategie für das Ersetzen fehlender Werte bei den 52 Patienten, die vorzeitig die Studie verlassen haben
h: grobe Mängel wegen fehlender Strategie zum Umgang mit Studienabbruchern in der primären Analyse
i: grobe Mängel wegen fehlender Definition des primären Zielparameters
j: die Ersetzung fehlender Werte wird nicht beschrieben, in die Auswertung gingen aber bis auf einen Patienten (Montelukast-Gruppe) alle randomisierten Patienten ein
k: die Studie wird als einfach-blind bezeichnet, es gibt keine Angabe zur Placebogabe, deshalb vermutlich Verblindung des Prüfarztes
l: grobe Mängel wegen fehlender Verblindung der Patienten und fehlender Definition eines primären Zielparameters
m: grobe Mängel wegen inadäquater ITT Definition und wegen unzureichender Definition des primären Zielparameters
n: in der Publikation war der Umgang mit Studienabbruchern und der Verlauf des Studienabbruchs in den Behandlungsgruppen unzureichend dargestellt, nach Ergänzung der Informationen zur Studie durch den Studienbericht des Herstellers konnten die offenen Fragen geklärt werden
o: grobe Mängel wegen fehlender Verblindung
p: 21 Patienten (Montelukast/ICS Gruppe: 9; Salmeterol/ICS Gruppe: 12), die randomisiert wurden, aber keine Tagebuchdaten unter Behandlung hatten, wurden aus der ITT Auswertung ausgeschlossen
q: die Zahl der Patienten unter Risiko in der Kaplan-Meier Analyse der Exazerbationen ist aus der Publikation nicht nachvollziehbar, die offene Frage zur Auswertung wurden jedoch durch den Studienbericht des Herstellers geklärt
r: grobe Mängel wegen Ausschluss von Protokollverletzern aus der ITT Analyse
s: explorative Studie ohne Fallzahlschätzung
t: explorative Studie, deshalb fehlende Fallzahlschätzung und fehlende Adjustierung bei multiplen primären Endpunkten kein methodischer Mangel
ICS: inhalatives Kortikosteroid; ITT: intention-to-treat

Tabelle 11: Studien- und Publikationsqualität (Studien mit Kindern)

Kontrolle Studie (ICS Dosis in der Studie)	Randomisierung / Concealment adäquat	Verblindung^a	Fallzahl- planung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	ITT Analyse adäquat	Relevante Dateninkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikations- qualität^b
Placebokontrolliert							
Karaman 2004 (konstante ICS Dosis)	unklar / unklar	nein	nein	ja /ja	unklar ^c	nein	grobe Mängel ^d
Phipatanakul 2003 (Reduktion ICS Dosis)	ja / unklar	ja	nein (Pilotstudie)	keine Abbrecher	ja ^e	nein	leichte Mängel
<p>a: Verblindung von Patient, Prüfarzt und Endpunkterhebung b: Def: <i>keine Mängel</i>: diese Kategorie beinhaltet auch kleine, d.h. unwesentliche Mängel; <i>leichte Mängel</i>: aufgrund der Mängel ist die Gesamtaussage <u>nicht</u> in Frage zu stellen; <i>grobe Mängel</i>: aufgrund der Mängel ist die Gesamtaussage in Frage zu stellen c: in der Publikation fehlt eine Angabe über die Auswertungsstrategie und es ist nicht zu entnehmen, wie viele Patienten tatsächlich ausgewertet wurden d: grobe Mängel wegen fehlender Verblindung, fehlender Definition eines primären Zielparameters und fehlender Angabe der Auswertungsstrategie e: ITT adäquat durchgeführt bis auf fehlende FEV₁-Werte von 3 Patienten, die nicht ersetzt wurden</p>							

5.2.2 Ergebnisse zu Therapiezielen (Heranwachsende und Erwachsene)

5.2.2.1 Asthmasymptomatik

Der Einfluss der Interventionen auf die Asthmasymptomatik wurde mit Hilfe folgender Zielgrößen charakterisiert:

- Asthma Symptom Score
- symptomfreie Tage und Nächte
- nächtliches Erwachen

Diese Zielgrößen wurden nicht konsistent in allen Studien erhoben. Die folgenden Tabellen zeigen die jeweils für die einzelnen Zielgrößen verfügbaren Daten. Soweit möglich und sinnvoll, wurde die Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien durch Meta-Analysen ergänzt.

Tabelle 12 stellt die Ergebnisse für den Asthma Symptom Score dar. In den einzelnen Studien wurden unterschiedliche Skalen zur Messung der Asthmasymptomatik verwendet. Deshalb können die absoluten Effektgrößen nicht zwischen den einzelnen Studien verglichen werden. Für alle verwendeten Skalen gilt jedoch, dass kleine Werte eine leichte Symptomatik und große Werte eine schwere Symptomatik anzeigen. Entsprechend bedeutet eine negative Änderung der Scores eine Verbesserung und eine positive Veränderung eine Verschlechterung der Symptomatik.

Tabelle 12: Asthma Symptom Score^a (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	N^b	Studien- beginn	Änderung verglichen zu Studienbeginn	Gruppenunter- schied [95% KI]	p-Wert Gruppen- unterschied
Placebokontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Laviolette 1999 ^c					
Montelukast/ICS	193 ^d	2,2 (0,8)	-0,13 [-0,22; -0,05]	n.g.	0,041
Placebo/ICS	200 ^d	2,2 (0,8)	-0,02 [-0,10; 0,06]		
Vaquerizo 2003 ^e					
Montelukast/ICS	317	2,2 (0,8)	-0,34 [-0,46; -0,22]	-0,09 [-0,19; 0,01]	0,07
Placebo/ICS	308	2,3 (0,8)	-0,24 [-0,37; -0,12]		
<i>Reduktion der ICS Dosis</i>					
Kanniess 2002 ^e					
<i>Symptom Score Tag</i>					
Montelukast/ICS	26	n.g.	-0,18 (0,11)	n.g.	n.g.
Placebo/ICS	24		0,18 (0,15)		
<i>Symptom Score Nacht</i>					
Montelukast/ICS	26	n.g.	0,07 (0,07)	n.g.	n.g.
Placebo/ICS	24		0,15 (0,06)		
Löfdahl 1999 ^f					
Montelukast/ICS	112	1,29 (0,7)	0,07	„kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen“ (p-Wert nicht genannt)	
Placebo/ICS	113	1,38 (0,8)	0,12		
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Ilowite 2004 ^g					
Montelukast/ICS	734	2,28 (0,89)	-0,48 (0,03)	0,18 [0,10; 0,26]	n.g.
Salmeterol/ICS	718	2,28 (0,88)	-0,66 (0,03)		
Nelson 2000 ^h					
Montelukast/ICS	225	1,33 (0,06)	-0,41 (0,03)	n.g.	0,199
Salmeterol/ICS	222	1,36 (0,06)	-0,49 (0,04)		
<p>a: verschiedene Skalen, kleine Werte: leichte Symptomatik, große Werte: schwere Symptomatik, negative Änderung im Lauf der Studie: Verbesserung der Symptomatik, positive Änderung im Lauf der Studie: Verschlechterung der Symptomatik</p> <p>b: Zahl der Patienten in der Auswertung</p> <p>c: Symptom Score (Tag) mit Skala von 0 bis 6, Studienbeginn: Mittelwert (SD), Änderung: adjustierter Mittelwert [95% KI]</p> <p>d: randomisierte Patienten, aus der Auswertung wurden 5 Patienten ausgeschlossen, diese Patienten können auf Basis der Publikation nicht den Behandlungsgruppen zugeordnet werden</p> <p>e: Symptom Score mit Skala von 0 – 4 für Tag und Nacht, Mittelwert (SE)</p> <p>f: Symptom Score (Tag) mit Skala von 0-6, Änderung unter letzter tolerierter Dosis (Lokationsmaß unklar)</p> <p>g: Symptom Score (Tag), Mittelwert (SD); mittlere Änderung während W 1-48</p> <p>h: Symptom Score (Tag) mit Skala von 0-5, Mittelwert (SD), mittlere Änderung während W 1-12</p> <p>ICS: inhalatives Kortikosteroid; KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten, n.g.: nicht genannt, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, W: Woche</p>					

Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zu ICS Monotherapie

In beiden placebokontrollierten Studien führte die additive Therapie mit Montelukast zu einer geringfügig stärkeren Verbesserung der Asthmasymptomatik als die Therapie mit ICS allein. Der Gruppenunterschied erreichte bei Laviolette 1999 statistische Signifikanz, bei Vaquerizo 2003 nicht. Die folgende Abbildung zeigt eine Meta-Analyse der Ergebnisse der beiden Studien.

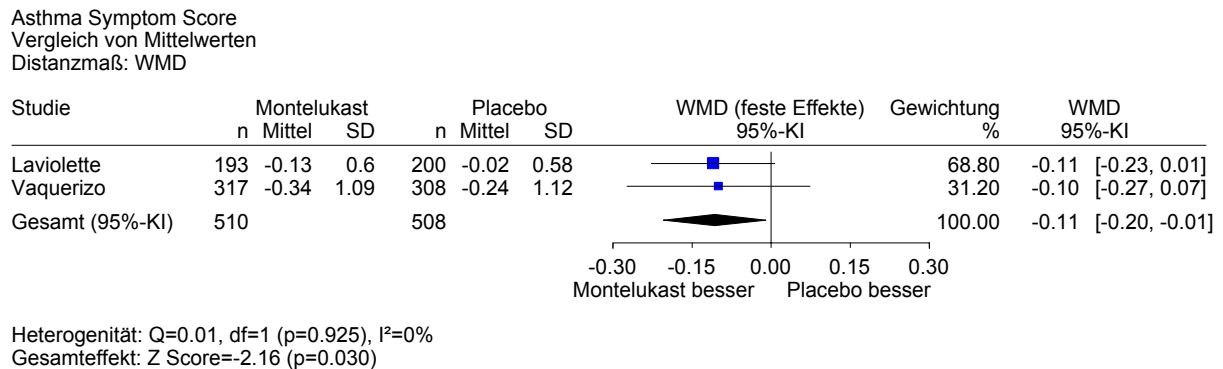


Abbildung 3: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Placebo/ICS, Asthma Symptom Score, Änderung des Scores am Studienende im Vergleich zum Studienbeginn, 16-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten

ICS: inhalative Kortikosteroid; KI: Konfidenzintervall; n: Patientenzahl; SD: Standardabweichung; WMD: weighted mean difference

Die Meta-Analyse ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil für Montelukast. Die klinische Relevanz der beobachteten Effektgröße ist unklar.

Verringerung der ICS Dosis durch Montelukast

In der Studie von Kannies 2002 wurde die ICS Dosis einem festen Schema folgend abgesenkt. In diesem Design beschreibt der Symptom Score den Effekt des Therapieregimes auf die Symptomatik (siehe Kapitel 5.1.6).

Der Symptom Score für den Tag zeigte trotz Absenkung der ICS Dosis eine Verbesserung der Symptomatik unter Montelukast/ICS an, unter ICS Monotherapie führte die Dosisverringerng zu einer Verschlechterung der Symptomatik. Der Symptom Score für die Nacht nahm in beiden Gruppen zu, der Anstieg unter ICS Monotherapie war geringfügig größer als unter Montelukast/ICS Therapie. Die Ergebnisse zeigen, dass die Verringerung der ICS Dosis in der Montelukast/ICS Gruppe geringfügig besser toleriert wurde als in der Placebo/ICS Gruppe. Auch hier ist die klinische Relevanz der Unterschiede auf der

Symptomskala zu diskutieren (Unterschied zu Placebo 0,36 für Symptome am Tag und 0,08 für Symptome in der Nacht bei Verwendung einer Skala von 0-4).

In der Studie von Löfdahl 1999 wurde die ICS Dosis abhängig von der erreichten Asthmakontrolle variiert. Dabei wurde u.a. der Symptom Score als Maß für die Asthmakontrolle verwendet. Die ICS Dosis konnte nur verringert werden, wenn der Symptom Score in gewissem Rahmen stabil blieb (Änderung $\leq 20\%$ der Werts zu Studienbeginn). In diesem Design ist der Symptom Score nicht geeignet, den Effekt der Montelukast Therapie zu beschreiben. Er dient lediglich der Überprüfung, ob die kontrollierte Absenkung der ICS Dosis nicht doch zu einer Verschlechterung der Erkrankung führte.

Die Arbeit von Löfdahl 1999 zeigt eine geringe Zunahme des Symptom Scores (d.h. eine Verschlechterung der Symptomatik) unter der letzten tolerierten ICS Dosis in beiden Gruppen. Diese Verschlechterung war in der ICS Monotherapie Gruppe geringfügig größer als in der Montelukast/ICS Gruppe. In der Montelukast/ICS Gruppe war die letzte tolerierte ICS Dosis (Mittelwert 526 $\mu\text{g}/\text{Tag}$) kleiner als in der ICS Monotherapie Gruppe (Mittelwert 727 $\mu\text{g}/\text{Tag}$, siehe Kapitel 5.2.2.4). Das Ergebnis des Symptom Scores zeigt, dass dieser Unterschied nicht zu einer schlechteren Kontrolle der Asthmasymptome in der Montelukast/ICS Gruppe geführt hat.

Vergleich von Montelukast und LABA in Kombination mit ICS

In der Studie von Ilowite 2004 verringerte sich der Symptom Score in der Salmeterol/ICS Gruppe statistisch signifikant stärker als in der Montelukast/ICS Gruppe, d.h. die additive Therapie mit Salmeterol war der additiven Therapie mit Montelukast überlegen. Die klinische Relevanz des Unterschieds (0,18 Punkte, verwendete Skala unklar) bleibt zu diskutieren.

Die Studie von Nelson 2000 zeigte dagegen keinen Unterschied zwischen Montelukast und Salmeterol.

Tabelle 13 zeigt die Daten zu symptomfreien Tagen und Nächten.

Tabelle 13: Symptomfreie Tage und Nächte (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie, N, Studiendauer	Zielgröße	Ergebnis		
Placebokontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>				
Vaquerizo 2003 N = 639 16 W	asthmafreie Tage während der Behandlung ^a (%), Median [95% KI]	ML/ICS: 66,1 % [57,4; 73,8] Plc/ICS: 42,3 % [32,7; 51,2] Gruppenunterschied: 23,8 % [10,9; 41,2], p = 0,001 RR für nicht asthmafreien Tag in der Montelukast Gruppe: 0,82 [0,81; 0,83] RRR für nicht asthmafreien Tag in der Montelukast Gruppe: 18% [16,8; 19,2] Notwendige Behandlungstage pro zusätzlichem asthmafreien Tag ^b : 10		
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>				
Grosclaude 2003 N = 253 12 W	symptomfreie Tage und asthmafreie Nächte (%) Lokationsmaß unklar		<i>Symptomfreie Tage</i>	
			Studienbeginn	Woche 1-12
		ML/ICS	38,7 %	72,9 %
		Salm/ICS	35,4 %	81,7 %
	<i>Gruppenunterschied für symptomfreie Tage W 1-12</i>		<i>Gruppenunterschied: Odds Ratio: 1,66, p = 0,005</i>	
			<i>asthmafreie Nächte</i>	
			Studienbeginn	Woche 1-12
		ML/ICS	64,9 %	86,6 %
		Salm/ICS	63,7 %	92,7 %
	<i>Gruppenunterschied für asthmafreie Nächte W 1-12</i>		<i>Gruppenunterschied: Odds Ratio: 1,96, p = 0,001</i>	
Ilowite 2004 N = 1473 48 W	symptomfreie Tage pro Woche, Mittelwert (SD) Gruppenunterschied am Studienende: ML – Salm [95% KI]		Studienbeginn	Änderung am Studienende
		ML/ICS	1,98 (2,32)	+ 1,15 (0,08)
		Salm/ICS	1,95 (2,27)	+ 1,69 (0,08)
			Gruppenunterschied: -0,54 [-0,76; -0,32]	

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Symptomfreie Tage und Nächte (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie (N), Studiendauer	Zielgröße	Ergebnis	
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>			
Nelson 2000 (Daten aus Studienregisterbericht SAS40018 und Studienbericht) N = 447 12 W	symptomfreie Tage (%), Mittelwert (SE)	<i>Symptomfreie Tage</i>	
		Studienbeginn	Änderung in Woche 1-12
	ML/ICS	10,1 % (1,4)	+ 17,3 % (1,8)
	Salm/ICS	10,1 % (1,5)	+ 20,9 % (2,1)
	Gruppenunterschied für Änderung in W1-12	p = 0,759	
Ringdal 2003 N = 806 12 W	symptomfreie Tage und Nächte (%), Median	<i>Symptomfreie Tage</i>	
		Studienbeginn	Woche 1-12
	ML/ICS	7,0 %	38,5 %
	Salm/ICS	7,1 %	50,0 %
	Gruppenunterschied für symptomfreie Tage W 1-12	Gruppenunterschied: Odds Ratio: 1,32 [1,05; 1,65]; p = 0,017	
		<i>Symptomfreie Nächte</i>	
		Studienbeginn	Woche 1-12
	ML/ICS	30,3 %	71,4 %
	Salm/ICS	32,1 %	78,6 %
	Gruppenunterschied für symptomfreie Nächte W1-12	Gruppenunterschied: Odds Ratio: 1,28 [1,02; 1,61]; p = 0,033	

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Symptomfreie Tage und Nächte (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie (N), Studiendauer	Zielgröße	Ergebnis
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>		
SAM40030 2003 N=66 12 W	symptomfreie Tage und Nächte (%), Median	<i>Symptomfreie Tage</i>
		Änderung am Studienbeginn Studienende
	ML/ICS	28,6 % 19,0 %
	Salm/ICS	14,3 % 33,3 %
	Gruppenunterschied der Änderung, Median (%), [95 % KI], p-Wert ^c	Gruppenunterschied: 13,2 [-1,9; 32,9], p=0,064
		<i>Symptomfreie Nächte</i>
		Änderung am Studienbeginn Studienende
	ML/ICS	57,1 % 5,9 %
	Salm/ICS	52,3 % 12,5 %
	Gruppenunterschied der Änderung, Median (%), [95 % KI], p-Wert	Gruppenunterschied: 13,3 [-1,5; 34,5], p=0,055
<p>a: Definition asthmafreier Tag: kein nächtliches Erwachen und Verwendung von ≤ 2 Hüben Beta-Agonist und kein Gebrauch oraler Kortikosteroide und keine ungeplante ärztliche Behandlung wegen Asthma; Prozentsatz errechnet auf Basis aller Follow-up Tage pro Gruppe</p> <p>b: Zahl der Tage mit Montelukastbehandlung, die notwendig sind, um einen zusätzlichen Tag ohne Symptome zu erreichen (der Wert wird in der Publikation als NNT bezeichnet)</p> <p>c: p-Wert adjustiert bezüglich Werten zu Studienbeginn</p> <p>ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, ML: Montelukast, N: randomisierte Patienten, NNT: Number needed to treat, Plc: Placebo, RR: Relatives Risiko, RRR: Relative Risiko Reduktion, Salm: Salmeterol, SD: Standardabweichung, W: Wochen</p>		

Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zu ICS Monotherapie

Die additive Therapie mit Montelukast führte in der Studie von Vaquerizo 2003 zu einem statistisch signifikant größeren Anteil symptomfreier Tage als die ICS Monotherapie. In dieser Studie waren 10 Behandlungstage mit Montelukast notwendig, um einen zusätzlichen symptomfreien Tag zu erreichen.

Vergleich von Montelukast und LABA in Kombination mit ICS

In allen aktivkontrollierten Studien war der Anteil symptomfreier Tage bzw. die Zunahme symptomfreier Tage in der Salmeterol/ICS Gruppe größer als in der Montelukast/ICS Gruppe. Dieser Unterschied zugunsten von Salmeterol war bei Grosclaude 2003, Ilowite 2004 und

Ringdal 2003 statistisch signifikant. In der Studie SAM40030 2003 war der Anteil symptomfreier Tage zu Studienbeginn in den Behandlungsgruppen nicht vergleichbar. Berücksichtigt man die Werte zu Studienbeginn, ergibt die berichtete Änderung am Studienende einen vergleichbaren Anteil symptomfreier Tage in beiden Gruppen.

In den Studien von Grosclaude 2003 und Ringdal 2003 war auch der Anteil asthmafrierer Nächte in der Salmeterol/ICS Gruppe statistisch signifikant größer als in der Montelukast/ICS Gruppe. In der Studie SAM40030 war die Zunahme symptomfreier Nächte unter Salmeterol/ICS numerisch größer als unter Montelukast/ICS, der Unterschied erreichte aber keine statistische Signifikanz.

Die folgende Tabelle fasst die Daten zur Zielgröße nächtliches Erwachen zusammen.

Tabelle 14: Nächtliches Erwachen (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	N	Studien- beginn	Änderung verglichen zu Studienbeginn	Gruppenunter- schied [95% KI]	p-Wert Gruppen- unterschied
Placebokontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Laviolette 1999 ^a					
Montelukast/ICS	85	n.g.	-1,04 [-1,42; -0,67]	n.g.	0,010 ^b
Placebo/ICS	84		-0,45 [-0,85; -0,05]		
Vaquerizo 2003			<i>Patienten mit nächtlichem Erwachen während der Studie</i>		
Montelukast/ICS	317	n.g.	25,6 % [19,3; 31,9] ^c	6,6 % [1,9; 13,7]	0,01
Placebo/ICS	308		32,2 % [25,9; 38,5] ^c		
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Bjermer 2003 ^d					
Montelukast/ICS	731 ^e	2,6 (2,4)	-1,68 (0,06)	0,06	n.g.
Salmeterol/ICS	724 ^e	2,5 (2,4)	-1,74 (0,06)	[-0,07; 0,20] ^e	
Ilowite 2004 ^d					
Montelukast/ICS	727 ^e	1,80 (2,19)	-0,79 (0,05)	0,23	n.g.
Salmeterol/ICS	709 ^e	1,94 (2,24)	-1,02 (0,05)	[0,10; 0,36]	
a: Nächte mit Erwachen pro Woche während der Studiendauer, nur für Patienten mit nächtlichem Erwachen (Montelukast/ICS: N = 85, Placebo/ICS: N = 74), adjustierter Mittelwert [95% KI]					
b: im Text wird abweichend vom Wert in der Ergebnistabelle ein p-Wert von 0,027 genannt					
c: Patienten mit nächtlichem Erwachen [%] während der Studiendauer, adjustierter Mittelwert [95% KI]					
d: Nächte mit Erwachen pro Woche (Wochen 0 bis 48), Studienbeginn: Mittelwert (SD), Änderung: adjustierter Mittelwert (KI)					
e: Daten ergänzt aus Studienberichten eines Herstellers					
ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, n.g.: nicht genannt; SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler					

Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zu ICS Monotherapie

In der Studie von Lavolette 1999 verringerte die additive Therapie mit Montelukast die Zahl der Nächte, in denen die Patienten wegen des Asthmas erwachten, statistisch signifikant stärker als die ICS Monotherapie. Diese Auswertung bezog ausschließlich Patienten mit nächtlichem Erwachen ein. Der Prozentsatz der Patienten mit nächtlichem Erwachen während der Studie war in der Montelukast/ICS Gruppe mit 44% (85/193) allerdings höher als in der ICS Monotherapie Gruppe (37%, 74/200). Bei Vaquerizo 2003 war der Prozentsatz der Patienten mit nächtlichem Erwachen unter Montelukast/ICS statistisch signifikant geringer als unter ICS Monotherapie.

Vergleich von Montelukast und LABA in Kombination mit ICS

Die Studie von Bjermer 2003 zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Nächte mit Erwachen zwischen einer additiven Therapie mit Montelukast oder Salmeterol. Die Untersuchung von Ilowite 2004 ergab dagegen einen statistisch signifikanten Vorteil für Salmeterol. Der Unterschied zwischen den Therapiealternativen betrug allerdings nur 0,23 Nächte pro Woche. Die folgende Abbildung zeigt eine Meta-Analyse der Daten zum nächtlichen Erwachen aus den aktivkontrollierten Studien.

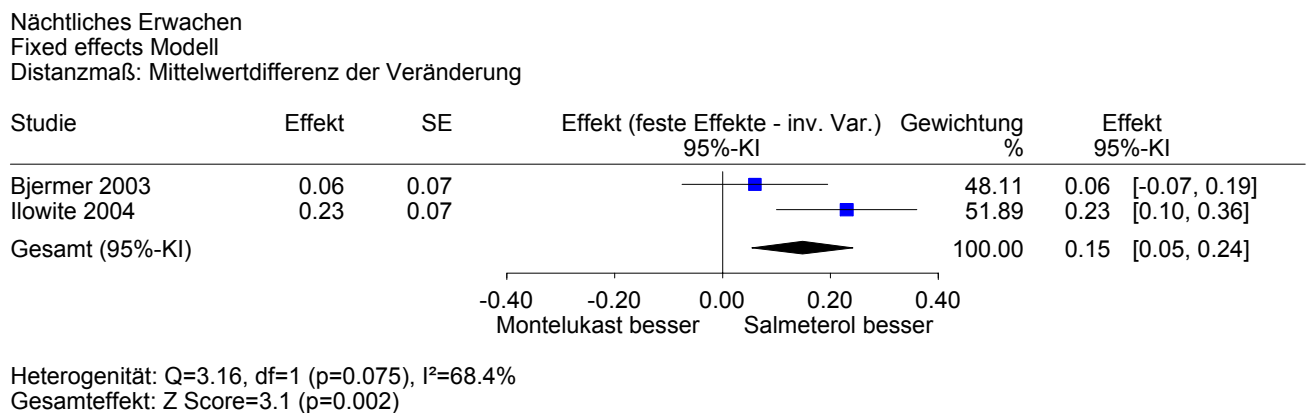


Abbildung 4: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, nächtliches Erwachen (Nächte mit Erwachen pro Woche), Gruppenunterschied der Änderung am Studienende im Vergleich zu Studienbeginn (Effekt), 48-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten (Ergebnis eines Modells mit zufälligen Effekten: Effekt 0,15; 95 % KI -0,02 - 0,31; $p=0,086$, $\tau^2=0,010$)

ICS: inhalatives Kortikosteroid; KI: Konfidenzintervall, SE: Standardfehler

Die Meta-Analyse, mittels eines Modells mit festen Effekten, zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Zunahme von Nächten ohne Erwachen zwischen einer additiven Therapie mit Montelukast bzw. Salmeterol. Dieses Ergebnis wurde allerdings durch das Modell mit zufälligen Effekten nicht bestätigt, d.h. das Ergebnis ist nicht robust. Die Relevanz des numerischen Unterschieds für die Patienten ist fraglich.

5.2.2.2 Asthma-Exazerbationen

Die folgende Tabelle zeigt die Definitionen von Asthma-Exazerbationen bzw. Asthma-Attacken, die in den eingeschlossenen Studien, die Daten zu Exazerbationen erhoben haben, verwendet wurden.

Tabelle 15: Definitionen von Asthma-Exazerbationen bzw. Asthma-Attacken

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	Definition
Placebokontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>	
Laviolette 1999	<p>Tag mit Exazerbation: Tag mit einem der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lungenfunktion</i>: Abfall von >20% des Ausgangswerts für Morgen PEF, PEF < 180 L/min, • <i>Symptomatik</i>: >70% Zunahme beim Gebrauch von Bedarfsmedikation im Vergleich zu Studienbeginn (mindestens Anstieg um 2 Hübe pro Tag), >50% Anstieg des Symptom Scores im Vergleich zu Studienbeginn, die ganze Nacht wach wegen Asthmas, • <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: Behandlung mit oralen Kortikosteroiden, Arztbesuch oder Krankenhauseinweisung wegen Verschlechterung des Asthmas <p>Asthma-Attacke:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: ungeplanter Arztbesuch oder Krankenhauseinweisung oder Behandlung mit oralen Kortikosteroiden wegen Verschlechterung des Asthmas
Vaquerizo 2003	<p>Tag mit Exazerbation: Tage mit einem der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lungenfunktion</i>: Abfall von >20% des Ausgangswerts für Morgen PEF, Morgen PEF < 180 L/min, • <i>Symptomatik</i>: die ganze Nacht wach (die ganze Nacht wach oder wiederholtes Aufwachen), >50% Anstieg des Symptom Scores im Vergleich zu Studienbeginn, >70% Zunahme des Gebrauchs von Bedarfsmedikation im Vergleich zu Studienbeginn (mindestens Anstieg um 2 Hübe pro Tag), • <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: Asthma-Attacke (ungeplante medizinische Versorgung wegen Asthmas)

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Definitionen von Asthma-Exazerbationen bzw. Asthma-Attacken

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	Definition
Placebokontrolliert <i>Reduktion der ICS Dosis</i>	
Kanniess 2002	Asthma-Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lungenfunktion</i>: >50% Abfall von PEF im Vergleich zu Studienbeginn oder • <i>Symptomatik</i>: Zunahme des Symptom Scores Tag um 3 Punkte oder mehr oder Zunahme des Symptom Scores Nacht um 2 Punkte oder mehr an mehr als 3 aufeinander folgenden Tagen
Riccioni 2005	Tage mit Asthma-Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lungenfunktion</i>: >20% Abfall von PEF im Vergleich zu Studienbeginn oder • <i>Symptomatik</i>: >70% Zunahme des Gebrauchs von Bedarfsmedikation im Vergleich zu Studienbeginn oder • <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: Asthma-Attacke (ungeplante medizinische Versorgung wegen Verschlechterung des Asthmas)
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>	
Bjermer 2003	Asthma-Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> • <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: Verschlechterung des Asthmas, die einen ungeplanten Besuch eines Arztes, einer Notaufnahme oder eines Krankenhauses oder die Behandlung mit oralen, intravenösen oder intramuskulären Kortikosteroiden nötig macht
Grosclaude 2003	Leichte Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lungenfunktion</i>: >20% Abfall von PEF im Vergleich zu Studienbeginn, • <i>Symptomatik</i>: Erhöhung des Bedarfsmedikationsgebrauchs um mehr als 3 Hübe, nächtliches Erwachen durch Asthma an ≥ 2 aufeinander folgenden Tagen Mittelschwere Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lungenfunktion</i>: >30% Abfall von PEF im Vergleich zu Studienbeginn oder • <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: Änderung der Asthma-Dauermedikation oder vorzeitiges Abbrechen der Prüfmedikation oder Behandlung mit oralen Kortikosteroiden Schwere Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> • <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: erfordert eine Krankenhauseinweisung

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Definitionen von Asthma-Exazerbationen bzw. Asthma-Attacken

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	Definition
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>	
Ilowite 2004	Asthma-Attacke: <ul style="list-style-type: none"> • <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: Verschlechterung des Asthmas, die einen ungeplanten Besuch eines Arztes, einer Notaufnahme oder eines Krankenhauses oder die Behandlung mit oralen, intravenösen oder intramuskulären Kortikosteroiden nötig macht
Nelson 2000	Asthma-Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> • <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: Notwendigkeit von über das Protokoll hinausgehender Asthmamedikation (insbesondere ergänzende orale oder parenterale Kortikosteroide)
Ringdal 2003	Leichte Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Symptomatik</i>: Verschlechterung des Asthmas, die eine klinisch relevante Erhöhung des Salbutamol Gebrauchs erfordert (>3 zusätzliche Hübe pro 24 Stunden im Vergleich zu Studienbeginn an >2 aufeinander folgenden Tagen) Mittelschwere Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> • <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: erfordert die Behandlung mit oralen Kortikosteroiden und/oder Antibiotika Schwere Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> • <i>zusätzliche medizinische Behandlung</i>: erfordert eine Krankenhauseinweisung

In den placebokontrollierten Studien von Laviolette 1999, Vaquerizo 2003 und Riccioni 2005 wurden Exazerbationen definiert als das Auftreten einer Verschlechterung der Lungenfunktion oder einer Verschlechterung der Symptomatik oder der Notwendigkeit einer zusätzlichen medizinischen Behandlung (medikamentös oder ärztliche Behandlung bzw. Krankenhausaufenthalt). Bei Kannies 2002 war die Verschlechterung der Lungenfunktion und der Symptomatik ausreichend, um eine Exazerbation zu dokumentieren.

In den aktivkontrollierten Studien enthielt die Definition einer Exazerbation bei Bjermer 2003, Ilowite 2004 und Nelson 2000 die Notwendigkeit oraler bzw. parenteraler Kortikosteroidgabe oder zusätzliche ärztliche Behandlung oder Krankenhauseinweisung. Damit war die Definition enger gefasst als in den placebokontrollierten Studien. Bei Grosclaude 2003 und Ringdal 2003 wurde zwischen leichten, mittelschweren und schweren Exazerbationen unterschieden. Die leichten Exazerbationen waren in beiden Studien durch eine Verschlechterung der Lungenfunktion oder der Symptomatik gekennzeichnet. Bei Grosclaude 2003 wurde eine mittelschwere Exazerbation als Verschlechterung der Lungenfunktion oder zusätzliche medikamentöse Behandlung definiert. Bei Ringdal 2003

dagegen entsprach die Definition der mittelschweren und schweren Exazerbation der Definition der Exazerbation bei Bjermer 2003, Ilowite 2004 und Nelson 2000.

Berücksichtigung der Definitionen von Exazerbationen in der Meta-Analyse

Für die Exazerbationen wurde eine Meta-Analyse durchgeführt. In diese Meta-Analyse gingen die Daten aus Studien mit vergleichbarem Design und mit klinisch vergleichbarer Definition von Exazerbation ein. Die Meta-Analyse umfasst die Daten zu Exazerbationen aus den Studien von Bjermer 2003 und Ilowite 2004 (Meta-Analyse der 48-Wochen-Studien) und aus den Studien von Nelson 2000 und Ringdal 2003 (Meta-Analyse der 12-Wochen-Studien). Aus Ringdal 2003 gingen nur die Ergebnisse zu mittelschweren und schweren Exazerbationen in die Analyse ein. Die leichten Exazerbationen aus der Studie von Ringdal 2003 wurden nicht in die Meta-Analyse mit einbezogen, weil sie klinisch nicht mit den Exazerbationen der anderen Studien vergleichbar waren (lediglich Verschlechterung der Lungenfunktion und Symptomatik). Die Studie von Grosclaude 2003 wurde in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, weil auch die Definition der mittelschweren Exazerbation eine Verschlechterung der Lungenfunktion als ausreichendes Charakteristikum enthielt.

Tabelle 16: Asthma-Exazerbationen oder Asthma-Attacken (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie (N)	Zielgröße	Ergebnis
Placebokontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>		
Laviolette 1999 N = 393	Tage mit Asthma-Exazerbation [%], Adjustierter Mittelwert [95% KI]	ML/ICS: 13,37 % [9,97; 16,77] Plc/ICS: 17,92 % [14,61; 21,23] Gruppenunterschied: p = 0,041
	Patienten mit Asthma-Attacke [%]	ML/ICS: 6,2 % Plc/ICS: 12,0 % Gruppenunterschied: p = 0,055
Vaquerizo 2003 N = 639	Tage mit Asthma-Exazerbation [%], Median [95% KI]	ML/ICS: 3,1 % [2,0; 4,2] Plc/ICS: 4,8 % [3,5; 6,3] Gruppenunterschied: 1,7 % [1,2; 6,3]; p = 0,03
<i>Reduktion der ICS Dosis</i>		
Kanniess 2002 N = 50	Patienten mit Exazerbationen	ML/ICS: 3 Patienten (nach Reduktion ICS auf 25%) Plc/ICS: 2 Patienten (nach Reduktion ICS auf 25%)
Riccioni 2005 N = 45	Häufigkeit von Exazerbationen (Basis der Prozentuierung unklar)	ML/ICS Gruppe: ICS 800 µg / Tag: 10% ICS 400 µg / Tag: 10% ICS 200 µg / Tag: 30% ICS Gruppe: ICS 800 µg / Tag: 10% ICS 400 µg / Tag: 20% ICS 200 µg / Tag: 40% „kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen“ (p-Wert nicht genannt)

(Fortsetzung)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Asthma-Exazerbationen oder Asthma-Attacken (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie (N)	Zielgröße	Ergebnis
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>		
Bjermer 2003 N = 1490	Patienten mit mindestens einer Exazerbation, Anzahl (%), [95% KI] Gruppenunterschied: RR [95% KI] Zahl der Exazerbationen pro Patient pro Jahr Zeit bis zur ersten Exazerbation	<i>Intention to treat Analyse</i> ML/ICS: 150/747 (20,1 %), [17,3; 23,1] Salm/ICS: 142/743 (19,1 %), [16,3; 22,1] Gruppenunterschied: RR 1,05 [0,86; 1,29] <i>Per protocol Analyse</i> Gruppenunterschied: RR 1,02 [0,82; 1,26] Nichtunterlegenheit gezeigt (obere Grenze des 95% KI des RR <1,33 (Nichtunterlegenheitsgrenze)) ML/ICS: 0,37 Exazerbationen / Patient x Jahr Salm/ICS: 0,32 Exazerbationen / Patient x Jahr Kaplan Meier Analyse: kein Unterschied bezüglich der Zeit bis zur ersten Exazerbation (p = 0,599)
Grosclaude 2003 N = 253	Mittlere Zahl der Exazerbationen pro Patient in 12 Wochen Gruppenunterschied: Reduktion der mittleren Zahl der Exazerbationen pro 12 W unter Salm/ICS [%]	Mittlere Zahl der Exazerbationen pro 12 W ML/ICS: 1,54 Salm/ICS: 0,96 Reduktion der mittleren Zahl der Exazerbationen pro 12 W unter Salm/ICS: 38 %, p = 0,001
Ilowite 2004 N = 1473	Patienten ohne bzw. mit Asthma-Attacken (%) Gruppenunterschied: RR der Patienten mit mindestens einer Asthma-Attacke [95% KI]	Patienten ohne Attacke ML/ICS: 80,0 % Salm/ICS: 83,3 % Patienten mit Attacke ML/ICS: 147/734 (20,0 %) Salm/ICS: 120/718 (16,7 %) Gruppenunterschied: RR für Patienten mit Attacke 1,20 [0,96; 1,49] Nichtunterlegenheit nicht gezeigt (obere Grenze des 95% KI des RR > 1,33 (Nichtunterlegenheitsgrenze))

(Fortsetzung)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Asthma-Exazerbationen oder Asthma-Attacken (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie (N)	Zielgröße	Ergebnis
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>		
Nelson 2000 N = 447	Patienten mit Exazerbationen [%]	ML/ICS: 13 Patienten (6 %) Salm/ICS: 4 Patienten (2 %) Gruppenunterschied: p = 0,031
Ringdal 2003 N = 806	Patienten mit Exazerbationen [%] Auswertung für alle Schweregrade (leicht, mittelschwer, schwer, % aller Patienten) und für mittelschwere + schwere Exazerbationen (% aller Patienten)	ML/ICS: alle Schweregrade: 54 (14,6 %) mittelschwer + schwer: 31 (8,4 %) Salm/ICS: alle Schweregrade: 34 (9,6 %) mittelschwer + schwer: 17 (4,8 %) Gruppenunterschied alle Schweregrade: p < 0,05 mittelschwer + schwer: p = 0,07
ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, ML: Montelukast, N: randomisierte Patienten, Plc: Placebo, RR: Relatives Risiko, Salm: Salmeterol, W: Wochen		

Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zu ICS Monotherapie

In beiden placebokontrollierten Studien war der Prozentsatz der Tage mit Exazerbationen unter Montelukast/ICS Kombinationstherapie statistisch signifikant geringer als unter ICS Monotherapie. In der Studie von Laviolette 1999 war auch der Prozentsatz der schwereren Asthma-Attacken in der Montelukast/ICS Gruppe numerisch geringer als in der Placebo/ICS Gruppe, der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant.

Verringerung der ICS Dosis durch Montelukast

In der Studie von Kannies 2002 traten Exazerbationen in beiden Gruppen erst nach einer Reduktion der ICS Dosis auf 25% des Ausgangswerts auf. Die Anzahl der Exazerbationen war unabhängig von der additiven Therapie mit Montelukast. Die Studie von Riccioni 2005 zeigte einen stärkeren Anstieg der Exazerbationen nach Verringerung der ICS Dosis in der ICS Monotherapie Gruppe als in der Montelukast/ICS Gruppe. Der Gruppenunterschied war allerdings nicht statistisch signifikant.

Vergleich von Montelukast und LABA in Kombination mit ICS

Die Studie von Bjermer 2003 zeigte keinen Unterschied zwischen einer Kombinationstherapie mit Montelukast oder Salmeterol bezüglich des Auftretens von Exazerbationen. Der Prozentsatz der Patienten mit Exazerbationen war in beiden Gruppen vergleichbar (Intention-to-treat- und Per-Protocol-Auswertung), das relative Risiko zeigte die Nichtunterlegenheit von Montelukast. Die Zahl der Exazerbationen pro Patient pro Jahr und die Zeit bis zur ersten Exazerbation waren vergleichbar.

Die Auswertung der Daten zu Exazerbationen war in der Publikation von Bjermer 2003 insoweit nicht transparent, als der Umgang mit Studienabbrechern in dieser Analyse unklar war. Die Publikation legte nahe, dass Studienabbrecher in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Dadurch war eine Verzerrung der Ergebnisse möglich, die Validität der Ergebnisse konnte aus der Publikation allein nicht beurteilt werden. Die Zahl der Studienabbrecher in den beiden Behandlungsgruppen inklusive der Abbruchgründe wurde in der Publikation zwar angegeben und war vergleichbar zwischen den Gruppen, es stellte sich aber die Frage nach dem zeitlichen Verlauf der Abbrüche. Ein differierender zeitlicher Verlauf hätte zu unterschiedlichen Zahlen von Patienten unter Risiko im Verlauf der Studie führen und so die Ergebnisse verzerren können. Um die offenen Fragen zu klären, wurde der Abschlussbericht der Studie beim Hersteller angefragt. Aus diesem Bericht und ergänzenden Auswertungen ließ sich der zeitliche Verlauf der Studienabbrüche klären. Eine Kaplan-Meier-Analyse der Studienabbrüche ergab eine vergleichbare kumulative Abbruchrate in beiden Gruppen. Der Plot der Analyse zeigte außerdem, dass die Abbrüche in beiden Gruppen einen vergleichbaren zeitlichen Verlauf hatten und damit die Zahl der Patienten unter Risiko im Lauf der Studie zwischen den Behandlungsgruppen nicht wesentlich differierte. Die Ergebnisse aus dem Abschlussbericht finden sich in Anhang E.2, Tabelle E.2-1 und Abbildung E.2-1. Eine ergänzende Kaplan-Meier-Analyse, die auch in der Publikation präsentiert wird, ergab ähnliche Ergebnisse wie die primäre Analyse der Exazerbationen auf Basis der beobachteten Ereignisse. In dieser Analyse, in die nur die Patienten unter Risiko eingehen, war die Exazerbationsrate in der Montelukast/ICS Gruppe 21,8 % und in der Salmeterol/ICS Gruppe 20,6 %. Das relative Risiko betrug 1,06 (95 % Konfidenzintervall: 0,86-1,30). Abschließend kann also davon ausgegangen werden, dass es sich bei der vergleichbaren Exazerbationsrate unter Montelukast/ICS und Salmeterol/ICS um ein valides Ergebnis handelt.

In der Studie von Grosclaude 2003 zeigte sich ein Vorteil für Salmeterol. Im Vergleich zur Behandlung mit Montelukast/ICS führte die Kombinationstherapie mit Salmeterol zu einer Reduktion der mittleren Zahl von Exazerbationen pro 12 Wochen um 38 % (statistisch signifikant).

In der Studie von Ilowite 2004 war die Zahl der Patienten mit Exazerbationen unter Montelukast/ICS höher als unter Salmeterol/ICS. Das relative Risiko für eine Exazerbation in

der Montelukast/ICS Gruppe war 1,20 im Vergleich zur Salmeterol/ICS Gruppe. Die Nichtunterlegenheit von Montelukast gegenüber Salmeterol konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden.

Zur Auswertung der Exazerbationen in der Studie von Ilowite 2004 ergaben sich die gleichen Fragen wie für die Studie von Bjermer 2003. Auch in der Publikation von Ilowite 2004 war die Auswertung nicht hinreichend transparent beschrieben und der Verlauf der Studienabbrüche war nicht ersichtlich. Für diese Studie wurde deshalb ebenfalls der Abschlussbericht beim Hersteller angefragt. Die in diesem Bericht präsentierten Daten zeigten, dass der zeitliche Verlauf der Abbrüche und damit die Zahl der Patienten unter Risiko im Verlauf der Studie in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar waren (Anhang E.2, Tabelle E.2-2 und Abbildung E.2-2). Eine Kaplan-Meier-Analyse der Exazerbationen ergab eine Exazerbationsrate von 23,5 % in der Montelukast/ICS Gruppe und von 19,1 % in der Salmeterol/ICS Gruppe (RR: 1,23; 95 % Konfidenzintervall: 0,99-1,53) (Daten aus dem Studienbericht des Herstellers, (28)). Damit erscheinen auch die Ergebnisse bezüglich der Exazerbationen aus dieser Studie valide.

In der Studie von Nelson 2000 war der Anteil der Patienten mit Exazerbation in der Montelukast/ICS Gruppe statistisch signifikant höher als in der Salmeterol/ICS Gruppe. Auch bei Nelson 2000 ergaben sich Fragen zum Einfluss der Studienabbrüche auf die Exazerbationsrate. In der Publikation wurde angegeben, dass im Fall eines Studienabbruchs nur die Daten bis zum Abbruch in die Auswertung eingingen, d.h., dass keine Ersetzungen für fehlende Werte vorgenommen wurden. Auch in diesem Fall stellte sich die Frage nach dem zeitlichen Verlauf der Abbrüche. Auf Basis der Daten aus dem Studienbericht des Herstellers wurde der zeitliche Verlauf der Studienabbrüche in beiden Behandlungsgruppen in einer Kaplan-Meier-Analyse dargestellt (Abbildungen E.2-3 und E.2-4, siehe Anhang E.2). Der Verlauf der Studienabbrüche war in beiden Gruppen vergleichbar. Eine Kaplan-Meier-Analyse der Exazerbationen ergab eine Exazerbationsrate von 6,1 % in der Montelukast/ICS Gruppe und von 1,9 % in der Salmeterol/ICS Gruppe (RR: 3,17; 95 % Konfidenzintervall: 1,05 – 9,53; Abbildung E.2-5 in Anhang E.2). Die zusätzlichen Analysen bestätigten die Angaben der Publikation.

Bei Ringdal 2003 war die Gesamtzahl der Exazerbationen aller Schweregrade unter Montelukast/ICS statistisch signifikant größer als unter Salmeterol/ICS. Auch bei alleiniger Betrachtung der mittelschweren und schweren Exazerbationen zeigte sich ein numerischer Vorteil für Salmeterol, der allerdings nicht statistisch signifikant war. Auch bei Ringdal 2003 konnte eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse zu Exazerbationen durch Studienabbrecher aus der Publikation nicht ausgeschlossen werden. Auf Anfrage stellte der Hersteller einen Studienbericht zur Verfügung, der die zur Klärung notwendigen Angaben jedoch nicht enthielt. Eine weitere Anfrage bezüglich dieser Daten läuft zur Zeit.

Meta-Analyse der Daten zu Exazerbationen

Das Design der aktivkontrollierten Studien von Bjermer 2003 und Ilowite 2004 sowie der Studien von Nelson 2000 und Ringdal 2003 und die Definitionen einer Asthma-Exazerbation in diesen Studien waren hinreichend vergleichbar, um Meta-Analysen der Daten zu Exazerbationen durchzuführen (siehe Kapitel 4.4.3). Die Studie von Grosclaude 2003 wurde nicht in die Meta-Analyse mit einbezogen, da eine Verschlechterung der Lungenfunktion allein bereits für die Definition von leichten und mittelschweren Exazerbationen ausreichte und damit klinisch nicht vergleichbar mit den Definitionen von Exazerbationen in den anderen Studien war. Aus dem gleichen Grund wurden die leichten Exazerbationen aus der Studie von Ringdal 2003 in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt.

Von den vier Studien, die für Meta-Analysen in Frage kamen, hatten die Studien von Nelson 2000 und Ringdal 2003 eine Dauer von 12 Wochen und die Studien von Bjermer 2003 und Ilowite 2004 eine Dauer von 48 Wochen. Die 12-Wochen-Studien hatten eine geringere Fallzahl als die 48-Wochen-Studien. Außerdem waren die Effekte bezüglich der Exazerbationen in den 12-Wochen Studien eindeutig größer als in den 48-Wochen-Studien. Aus diesen Gründen wurden getrennte Meta-Analysen für die 12-Wochen-Studien und für die 48-Wochen-Studien durchgeführt.

Die folgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der Meta-Analysen der 12- und 48-Wochen Studien.

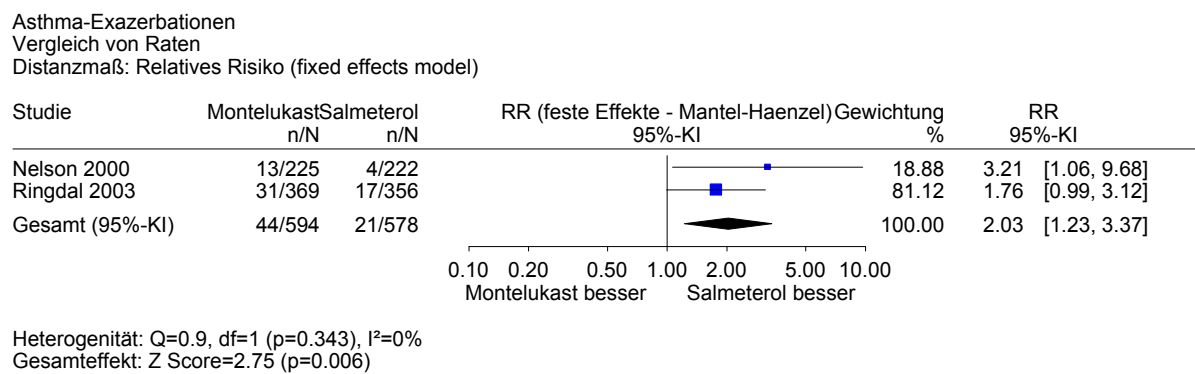
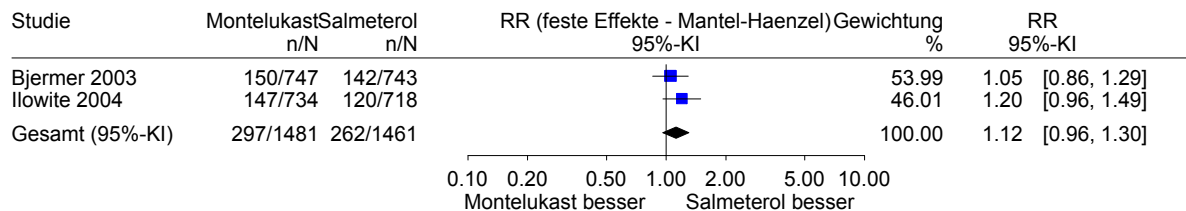


Abbildung 5: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, Patienten mit Exazerbationen (Ringdal 2003: mittelschwere und schwere Exazerbationen), 12-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten

ICS: inhalatives Kortikosteroid, RR: relatives Risiko, n: Zahl der Patienten mit Exazerbationen, N: Zahl der Patienten in der Auswertung

Asthma-Exazerbationen
 Vergleich von Raten
 Distanzmaß: Relatives Risiko (fixed effects model)



Heterogenität: $Q=0.74$, $df=1$ ($p=0.390$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.47 ($p=0.142$)

Abbildung 6: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, Patienten mit Exazerbationen, 48-Wochen-Studien; Modell mit festen Effekten

ICS: inhalatives Kortikosteroid, RR: relatives Risiko, n: Zahl der Patienten mit Exazerbationen, N: Zahl der Patienten in der Auswertung

In den 12-Wochen-Studien war das Risiko einer Exazerbation unter Montelukast/ICS etwa doppelt so hoch wie unter Salmeterol/ICS. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant. Die untere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls des relativen Risikos zeigte eine Erhöhung des Risikos einer Exazerbation in der Montelukast/ICS Gruppe im Vergleich zur Salmeterol/ICS Gruppe um mindestens 23 % an. In den 48-Wochen-Studien war der Unterschied zwischen den Therapiealternativen geringer. Das Risiko einer Exazerbation unter Montelukast war im Mittel um 12 % höher als unter Salmeterol. Der Gruppenunterschied war allerdings nicht statistisch signifikant. Die obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des relativen Risikos lag mit 1,30 unterhalb der in den Studien definierten Nichtunterlegenheitsgrenzen. Während die Nichtunterlegenheit von Montelukast bei Bjermer 2003 gezeigt werden konnte, bei Ilowite 2004 jedoch nicht, bestätigt die Meta-Analyse das Ergebnis von Bjermer 2003.

5.2.2.3 Krankenhausaufnahmen und ambulante ärztliche Behandlungen

Daten zu Krankenhausaufnahmen, Besuchen der Notaufnahme und ambulanten ärztlichen Behandlungen aufgrund des Asthmas waren ausschließlich aus den aktivkontrollierten Studien verfügbar (siehe Tabelle 15). Die Parameter wurden bei Bjermer 2003, Grosclaude 2003, Ilowite 2004 und Nelson 2000 als Komponenten einer Exazerbation dokumentiert. Die Krankenhausaufnahmen bei Ringdal 2003 wurden im Rahmen der Dokumentation von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfasst.

Tabelle 17: Krankenhausaufnahmen und ambulante ärztliche Behandlungen (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie (N)	Zielgröße	Ergebnis
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>		
Bjermer 2003 N=1490	Patienten mit Krankenhausaufnahmen, Besuchen der Notaufnahme und ungeplanten Arztbesuchen, N (%) [95 % KI], Gruppenunterschied: RR [95 % KI]	<p><i>Krankenhausaufnahmen</i> ML/ICS 5 (0,7) [0,2; 1,6] Salm/ICS 7 (0,9) [0,4; 1,9] Gruppenunterschied: 0,71 [0,21; 2,22]</p> <p><i>Besuche der Notaufnahme</i> ML/ICS 21 (2,8) [1,7; 4,3] Salm/ICS 21 (2,8) [1,8; 4,3] Gruppenunterschied: 0,99 [0,55; 1,81]</p> <p><i>ungeplante Arztbesuche</i> ML/ICS 82 (11,0) [8,8; 13,4] Salm/ICS 80 (10,8) [8,6; 13,2] Gruppenunterschied: 1,02 [0,76; 1,36]</p>
Grosclaude 2003 N=253	Patienten mit schweren Exazerbationen, definiert als Krankenhausaufnahmen	keine schweren Exazerbationen (Krankenhausaufnahmen) in beiden Behandlungsgruppen

(Fortsetzung)

Tabelle 17 (Fortsetzung): Krankenhausaufnahmen und ambulante ärztliche Behandlungen (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie, N ^a	Zielgröße	Ergebnis
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>		
Ilowite 2004 N=1473	Patienten mit Krankenhausaufnahmen, Besuchen der Notaufnahme und ungeplanten Arztbesuchen, N (%), Gruppenunterschied: RR [95 % KI]	<p><i>Krankenhausaufnahmen</i> ML/ICS 3 (0,4) Salm/ICS 5 (0,7) Gruppenunterschied: 0,59 [0,14; 2,45]</p> <p><i>Besuche der Notaufnahme</i> ML/ICS 15 (2,0) Salm/ICS 16 (2,2) Gruppenunterschied: 0,92 [0,46; 1,84]</p> <p><i>ungeplante Arztbesuche</i> ML/ICS 107 (14,6) Salm/ICS 74 (10,3) Gruppenunterschied: 1,41 [1,07; 1,87]</p>
Nelson 2000 N=447	Patienten mit Krankenhausaufnahmen, Besuchen der Notaufnahme und ungeplanten Arztbesuchen, N	<p><i>Krankenhausaufnahmen</i> ML/ICS 0 Salm/ICS 0</p> <p><i>Besuche der Notaufnahme</i> ML/ICS 1 Salm/ICS 0</p> <p><i>ungeplante Arztbesuche</i> ML/ICS 9 Salm/ICS 2</p>
Ringdal 2003 N=806	Patienten mit Krankenhausaufnahmen, N	<p><i>Krankenhausaufnahmen</i> ML/ICS 2 Salm/ICS 1</p>
<p>a: randomisierte Patienten ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, ML: Montelukast, N: Patientenzahl, Plc: Placebo, RR: relatives Risiko, Salm: Salmeterol</p>		

Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zu ICS Monotherapie

Der Einfluss der additiven Therapie mit Montelukast im Vergleich zu einer ICS Monotherapie kann nicht beurteilt werden, weil aus den entsprechenden Studien keine Daten zu Krankenhausaufnahmen und ambulanten Arztbesuchen vorliegen.

Vergleich von Montelukast und LABA in Kombination mit ICS

Der Anteil der Patienten mit Krankenhausaufnahmen und mit Besuchen der Notaufnahme unter Montelukast/ICS bzw. Salmeterol/ICS war in allen Studien vergleichbar. In den Studien von Ilowite 2004 und Nelson 2000 gab es in der Montelukast/ICS Gruppe mehr ambulante Arztbesuche als in der Salmeterol/ICS Gruppe. Der Unterschied war bei Ilowite 2004 statistisch signifikant. In der Studie von Bjermer 2003 ergab sich bezüglich der ambulanten Arztbesuche kein Unterschied zwischen Montelukast und Salmeterol.

Die folgenden Abbildungen zeigen Meta-Analysen der Krankenhausaufnahmen, der Besuche der Notaufnahme und der ambulanten Arztbesuche aus den aktivkontrollierten 48-Wochen-Studien. Eine Meta-Analyse der 12-Wochen-Studien war nicht möglich, da in dieser Studiengruppe jeweils nur in einzelnen Studien Ereignisse beobachtet wurden bzw. die entsprechenden Daten erhoben wurden.

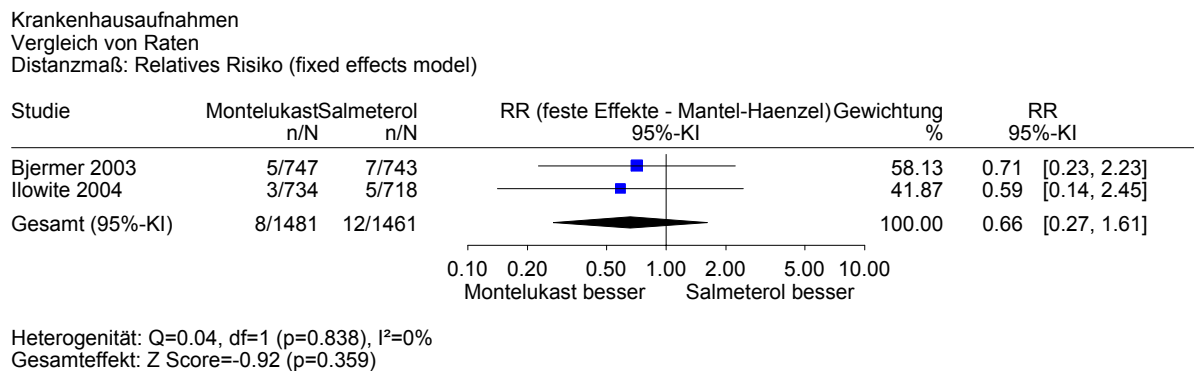
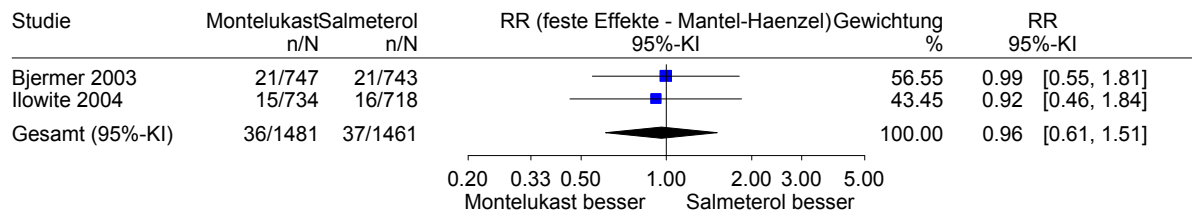


Abbildung 7: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, Krankenhausaufnahmen während der Studie, 48-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten

ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Krankenhausaufnahme, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko

Besuche der Notaufnahme
 Vergleich von Raten
 Distanzmaß: Relatives Risiko (fixed effects model)

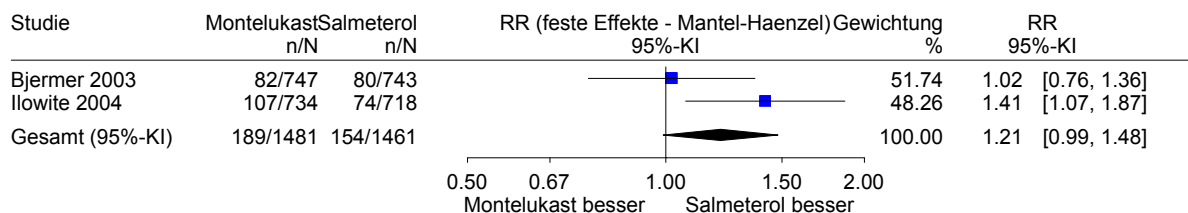


Heterogenität: $Q=0.03$, $df=1$ ($p=0.862$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.17 ($p=0.863$)

Abbildung 8: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, Besuche der Notaufnahme während der Studie, 48-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten

ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Besuchen der Notaufnahme, N: Zahl der Patienten in der Auswertung; RR: relatives Risiko

Ungeplante Arztbesuche
 Vergleich von Raten
 Distanzmaß: Relatives Risiko (fixed effects model)



Heterogenität: $Q=2.55$, $df=1$ ($p=0.111$), $I^2=60.7\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.87 ($p=0.062$)

Abbildung 9: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, ungeplante Arztbesuche während der Studie, 48-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten (Ergebnisse des Modells mit zufälligen Effekten: RR 1,20; 95% KI 0,87 – 1,66; $p=0,256$, $\tau^2=0,033$)

ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit ungeplanten Arztbesuchen, N: Zahl der Patienten in der Auswertung; RR: relatives Risiko

In den Meta-Analysen der 48-Wochen-Studien zeigte sich ein geringeres Risiko für eine Krankenhausaufnahme sowie ein höheres Risiko für einen ungeplanten Arztbesuch unter Montelukast/ICS als unter Salmeterol/ICS. Diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Bezüglich der Besuche der Notaufnahme gab es keine Unterschiede zwischen Montelukast und Salmeterol.

5.2.2.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Frage der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde zum einen mittels der Beschreibung der unerwünschten Ereignisse, die in den Studien beobachtet wurden, untersucht. Darüber hinaus wurde die durch Montelukast erreichte Verminderung der ICS Dosis in der Kombinationstherapie betrachtet. Hintergrund dafür ist, dass die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Kortikosteroiden mit steigender Dosis zunehmen (8-11), eine Verminderung der ICS Dosis also zu einer Verringerung unerwünschter Arzneimittelwirkungen beitragen könnte.

Unerwünschte Ereignisse

Aus den Ergebnissen zu unerwünschten Ereignissen einzelner klinischer Studien lässt sich die Verträglichkeit einer Therapie nicht abschließend charakterisieren. Die Studiendaten - insbesondere die Ergebnisse von Kurzzeitstudien - geben vielmehr nur erste Hinweise auf das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels.

Generell standen in den Publikationen der Studien nur begrenzt Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen zur Verfügung. Soweit die Daten vorhanden waren, wurden die unerwünschten Ereignisse, die bei Behandlung mit Montelukast/ICS bzw. mit den Therapiealternativen auftraten, durch die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die Rate der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und durch die Nennung der häufigsten unerwünschten Ereignisse charakterisiert.

Die Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zu Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse wurden soweit möglich in Meta-Analysen aggregiert. Dabei wurden Studien unterschiedlicher Studiendauer gepoolt. Aus diesem Grund können nicht die absoluten Ereignisraten, sondern nur das relative Risiko bewertet werden.

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen zusammen.

Tabelle 18: Unerwünschte Ereignisse (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie, N ^a	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Weitere Ergebnisse
	N (%)	N (%)	N (%)	
Placebokontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>				
Laviolette 1999 N = 393			Verschlechterung Asthma	
Montelukast/ICS	n.g.	n.g.	2 (1)	
Placebo/ICS			8 (4)	
			Andere UE	
Montelukast/ICS			4 (2)	
Placebo/ICS			1 (1)	
Riccioni 2002 N = 30				
Montelukast/ICS	n.g.	n.g.	n.g.	
ICS				
Vaquerizo 2003 N = 639			Verschlechterung Asthma	
Montelukast/ICS	140 (44)	n.g.	3 (1)	
Placebo/ICS	125 (41)		3 (1)	
			Andere UE	
Montelukast/ICS			3 (1)	
Placebo/ICS			5 (2)	
<i>Reduktion der ICS Dosis</i>				
Kanniess 2002 N = 50				
Montelukast/ICS	n.g.	n.g.	3 (12)	
Placebo/ICS			2 (8)	
Löfdahl 1999 N = 226				
Montelukast/ICS	n.g.	n.g.	4 (4)	
Placebo/ICS			9 (8)	
Riccioni 2005 ^b n = 45				
Montelukast/ICS	2 UE	n.g.	n.g.	
ICS	2 UE			

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie, N ^a	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse N (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)	Weitere Ergebnisse
Placebo kontrolliert <i>Reduktion der ICS Dosis</i>				
Tohda 2002 N = 191	klinische UE mit Zusammenhang mit der Studienmed. ^c			Anstieg der Leberwerte N (%)
Montelukast/ICS	6 (6,7)	n.g.	n.g.	10 (11,2)
Placebo/ICS	6 (6,5)			8 (8,7)
	Labor-UE ^c			
Montelukast/ICS	12 (13,5)			
Placebo/ICS	7 (7,6)			
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>				
Bjerner 2003 n = 1490	klinische UE	klinische SUE	klinische UE	Salmeterol /ICS: 1
Montelukast/ICS	530 (71,0)	34 (4,6) ^d	38 (5,1)	Todesfall durch Asthmaattacke (15 Tage nach Behandlungsbeginn)
Salmeterol/ICS	538 (72,4)	55 (7,4) ^d	35 (4,7)	
	klinische UE mit Zusammenhang mit der Studienmed. ^c	schwerwiegende Labor-UE	Labor-UE	
Montelukast/ICS	47 (6,3) ^c	0	0 (0)	
Salmeterol/ICS	74 (10,0) ^c	1	2 (0,3)	
	Labor-UE			
Montelukast/ICS	83 (11,4)			
Salmeterol/ICS	85 (11,7)			
Grosclaude 2003 N = 253	alle UE			
Montelukast/ICS	45 (35)	n.g.	5	
Salmeterol/ICS	43 (35)		1	
	UE mit Zusammenhang mit der Studienmedikation ^c			
Montelukast/ICS	5 (4)			
Salmeterol/ICS	6 (5)			

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie, N ^a	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse N (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)	Weitere Ergebnisse
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>				
Ilowite 2004 N = 1473				
Montelukast/ICS	klinische UE 576 (77,5) ^f	klinische SUE 22 (3,0) ^f	klinische UE 18 ^d (2,4)	
Salmeterol/ICS	588 (80,5) ^f	27 (3,7) ^f	31 ^d (4,2)	
	klinische UE mit Zusammenhang mit der Studienmed. ^c	schwerwiegende Labor-UE	klinische UE mit Zusammenhang mit der Studienmed. ^c	
Montelukast/ICS	64 (8,6) ^f	0	4 (0,5) ^f	
Salmeterol/ICS	73 (10,0) ^f	0	11 (1,5) ^f	
	Labor-UE		Labor-UE	
Montelukast/ICS	15 (2,0) ^f		1	
Salmeterol/ICS	21 (2,9) ^f		0	
Nelson 2000 N = 447				
Montelukast/ICS	119 (53) ^f	2	4 (2)	
Salmeterol/ICS	117 (53) ^f	1	6 (3)	
Ringdal 2003 N = 806				
Montelukast/ICS	170 (42) ^f	7 (1,7) ^f	19 (5,1) ^f	
Salmeterol/ICS	176 (44) ^f	4 (1,0) ^f	13 (3,7) ^f	
SAM40030 2003 N = 66				
Montelukast/ICS	21 (64)	0	4	
Salmeterol/ICS	19 (58)	2	2	
a: randomisierte Patienten (in den Gruppen, die in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden) b: UE im Patiententagebuch c: UE mit möglichem, wahrscheinlichem oder sicherem Zusammenhang mit der Studienmedikation, Beurteilung des Prüfarztes d: Daten ergänzt aus Studienberichten der Hersteller e: Beurteilung des Prüfarztes f: Daten ergänzt aus Studienergebnisdatenbanken der Hersteller ICS: inhalatives Kortikosteroid, N: Patientenzahl, n.g.: nicht genannt, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis				

Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zur ICS Monotherapie

In den placebokontrollierten Studien zeigten sich keine klaren Unterschiede in der Häufigkeit oder im Muster der unerwünschten Ereignisse zwischen der Montelukast/ICS Gruppe und der Placebo/ICS Gruppe.

In der Studie von Laviolette 1999 traten die häufigsten unerwünschten Ereignisse (Infektionen der oberen Atemwege (Montelukast/ICS: 36%, Placebo/ICS: 40 %), Kopfschmerz (26 % und 21 %)) in beiden Gruppen mit vergleichbarer Rate auf. Verschlechterungen des Asthmas waren in der Placebo/ICS Gruppe (20%) häufiger als in der Montelukast/ICS Gruppe (12 %) (24).

Bei Vaquerizo 2003 gab es für die häufigsten unerwünschten Ereignisse keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die unerwünschten Ereignisse, die bei mehr als 5 % der Patienten auftraten, waren Grippe (Montelukast/ICS: 38/317, 12 %; Placebo/ICS: 34/308, 11 %), Kopfschmerz (34/317, 11 % und 29/308, 9 %), Verschlechterung des Asthmas (22/317, 7 % und 15/308; 5 %) sowie Infektionen der oberen Atemwege (17/317, 5 % und 21/308, 7 %) (33).

In der Studie von Tohda 2002 war die Rate der unerwünschten Ereignisse bei den Laborwerten, die von den Prüfarzten als möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurden, in der Montelukast/ICS Gruppe geringfügig höher als in der Placebo/ICS Gruppe (13,5 % versus 7,6 %, Unterschied nicht statistisch signifikant, $p=0,231$).

Die folgende Abbildung zeigt die Meta-Analyse der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in den placebokontrollierten Studien von Laviolette 1999 und Vaquerizo 2003.

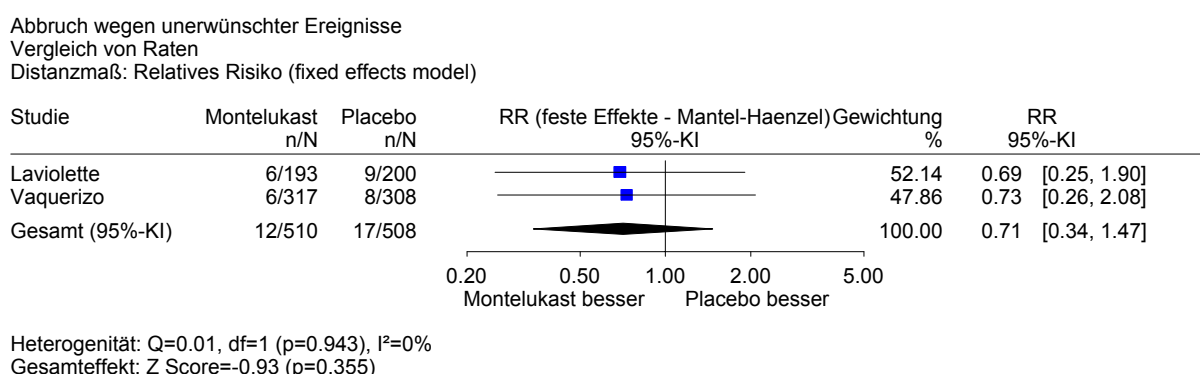


Abbildung 10: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Placebo/ICS, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, 16-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten

Das Risiko eines Studienabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse war unter Montelukast/ICS geringer als unter Placebo/ICS. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Vergleich von Montelukast und LABA in Kombination mit ICS

In den aktivkontrollierten Studien waren die Unterschiede bezüglich unerwünschter Ereignisse zwischen der Montelukast/ICS Gruppe und der Salmeterol/ICS Gruppe gering.

In der Studie von Bjermer 2003 war die Gesamtrate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Rate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die von den Prüfern als möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurden, war in der Salmeterol/ICS Gruppe geringfügig höher als in der Montelukast/ICS Gruppe. Dieser Unterschied ließ sich nicht spezifischen unerwünschten Ereignissen zuordnen (27). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse mit einem Zusammenhang zur Studienmedikation waren Kopfschmerz (Montelukast/ICS: 17/747, 2,3 %; Salmeterol/ICS: 13/743, 1,7 %), Verschlechterung des Asthmas (7/747, 0,9 %; 8/743, 1,1 %) und Heiserkeit (8/747, 1,1 %; 7/743, 0,9 %) (27). Auch die Rate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war unter Salmeterol/ICS im Vergleich zu Montelukast/ICS leicht erhöht.

In der Studie von Grosclaude 2003 gab es für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und für die mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignisse keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei Ilowite 2004 war die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der Ereignisse mit Zusammenhang zur Studienmedikation und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Rate der unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben, war unter Salmeterol/ICS im Vergleich zu Montelukast/ICS leicht erhöht.

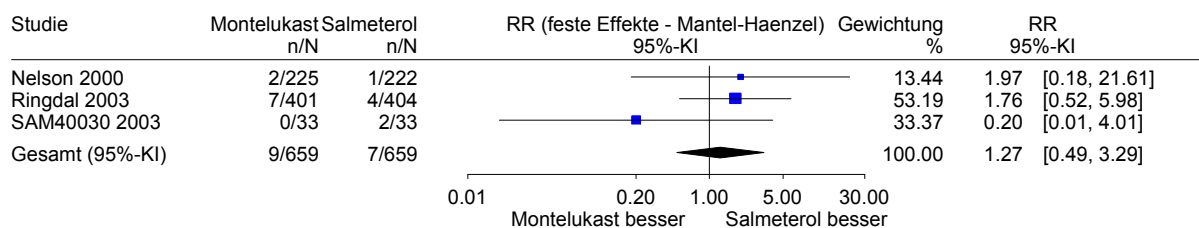
In der Studie von Nelson 2000 war der Prozentsatz von Patienten mit unerwünschten Ereignissen und Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse unter beiden Behandlungen vergleichbar. Unerwünschte Ereignisse bei mehr als 5 % der Patienten waren Infektionen der oberen Atemwege (Montelukast/ICS: 19/225, 8 %; Salmeterol/ICS: 19/222, 9 %), Halsentzündung (18/225, 8 % und 12/222, 5 %) sowie Kopfschmerz (10/225, 4 % und 20/222, 9 %) (21).

Bei Ringdal 2003 traten in beiden Gruppen vergleichbare Raten von unerwünschten bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen auf. Der Prozentsatz der häufigsten unerwünschten Ereignisse war unter beiden Behandlungen ähnlich. Die Ereignisse, die bei mehr als 5 % der Patienten auftraten, waren Asthma-Exazerbation (Montelukast/ICS 50/401,

12 %; Salmeterol/ICS 39/404, 10%) (20). In der Montelukast/ICS Gruppe haben mehr Patienten die Studie wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen als in der Salmeterol/ICS Gruppe.

Die folgenden Abbildungen präsentieren die Meta-Analysen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in den aktivkontrollierten 12- und 48-Wochen-Studien.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Vergleich von Raten
Distanzmaß: Relatives Risiko (fixed effects model)

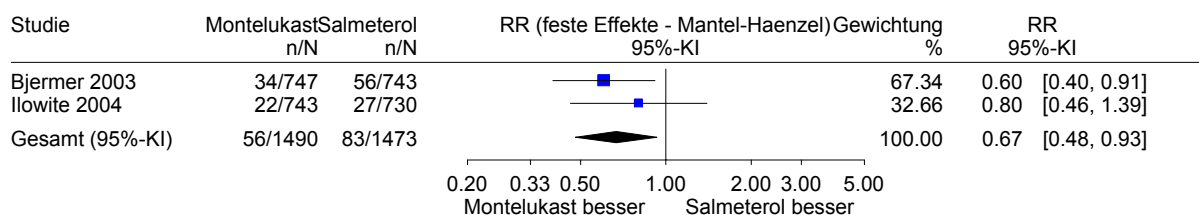


Heterogenität: $Q=1.87$, $df=2$ ($p=0.393$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.49 ($p=0.622$)

Abbildung 11: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, 12-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten

ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Vergleich von Raten
Distanzmaß: Relatives Risiko (fixed effects model)

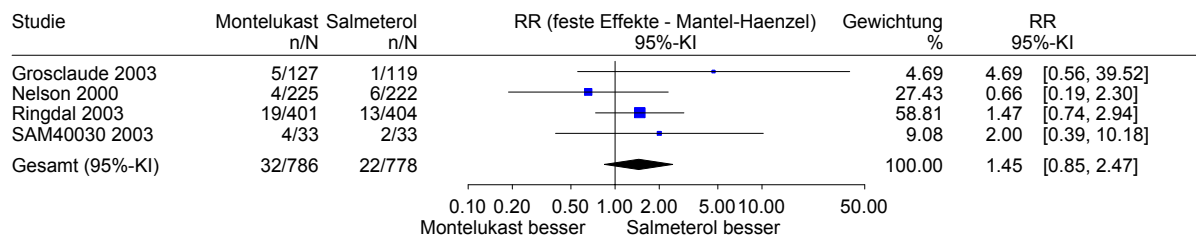


Heterogenität: $Q=0.64$, $df=1$ ($p=0.424$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-2.39 ($p=0.017$)

Abbildung 12: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, 48-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten

ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
 Vergleich von Raten
 Distanzmaß: Relatives Risiko (fixed effects model)

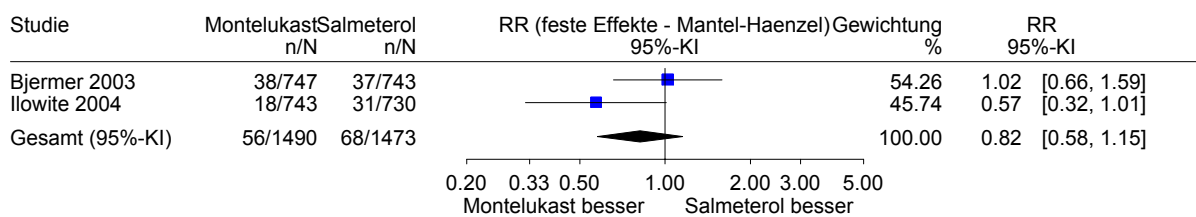


Heterogenität: $Q=2.85$, $df=3$ ($p=0.416$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.36 ($p=0.174$)

Abbildung 13: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Salmeterol/ICS, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, 12-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten

ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
 Vergleich von Raten
 Distanzmaß: Relatives Risiko (fixed effects model)



Heterogenität: $Q=2.5$, $df=1$ ($p=0.114$), $I^2=60\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-1.16 ($p=0.247$)

Abbildung 14: Meta-Analyse Montelukast/ICS versus Placebo/ICS, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, 48-Wochen-Studien, Modell mit festen Effekten (Ergebnis eines Modells mit zufälligen Effekten: RR 0,79; 95 % KI 0,45-1,39; $p=0,407$; $\tau^2=0,102$)

ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko

In den Meta-Analysen war das Risiko eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses in den 12-Wochen-Studien unter beiden Behandlungen vergleichbar, in den 48-Wochen Studien dagegen unter Montelukast/ICS statistisch signifikant geringer als unter Salmeterol/ICS. Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse waren in den 12-Wochen-Studien unter Montelukast/ICS häufiger als unter Salmeterol/ICS. In den 48-Wochen-Studien war das Risiko eines Abbruchs wegen unerwünschter Ereignisse dagegen unter Montelukast/ICS

geringer als unter Salmeterol/ICS. Die Ergebnisse zum Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse waren allerdings in keiner der Analysen statistisch signifikant.

Verringerung der ICS Dosis

In 4 der eingeschlossenen Studien wurde im Verlauf der Behandlung die ICS Dosis abgesenkt. Bei Kanniess 2002 und Riccioni 2005 wurde die ICS Dosis nach einem festen Schema verringert, bei Löfdahl 1999 und Tohda 2002 erfolgte die Verminderung der ICS Dosis abhängig von der Asthmakontrolle.

Die folgende Tabelle fasst die Daten zur ICS Reduktion zusammen.

Tabelle 19: Reduktion der ICS Dosis (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie, N ^a	Zielgröße	Ergebnis
Placebokontrolliert <i>Reduktion der ICS Dosis</i>		
Kannies 2002 (N=50)	ICS Reduktion nach festem Schema	Vergleichbare Zahl an Abbrüchen wegen Asthma-Exazerbation nach ICS Reduktion auf 25 % der Ausgangsdosis (siehe Kapitel 5.2.2.2)
Löfdahl 1999 (N=226)	ICS Reduktion abhängig von der Asthma-kontrolle	
	Mittlere letzte tolerierte ICS Dosis (SD), (µg/Tag) ^b , p-Wert für Gruppenunterschied	ML/ICS: 526 (716) µg/Tag Plc/ICS: 727 (743) µg/Tag p=0,046
	Prozentuale Reduktion der ICS Dosis (%), Gruppenunterschiede: adjustierter Mittelwert, (%) [95% KI]	ML/ICS: 47 % Plc/ICS: 30 % Gruppenunterschied: 17,6 % [0,3; 34,8]
	Patienten mit Reduktion um 100 %, N (%)	ML/ICS: 45 (40) Plc/ICS: 33 (29)
	Patienten mit Reduktion ≥50 %, N (%)	ML/ICS: 70 (62) Plc/ICS: 57 (50)
	Patienten, bei denen keine Reduktion der ICS möglich war, N (%)	ML/ICS: 31 (28) Plc/ICS: 41 (36)
	Patienten, bei denen auch nach erneuter Erhöhung der ICS Dosis die Asthmakontrolle nicht wieder erreicht wurde, N (%)	ML/ICS: 18 (16) Plc/ICS: 34 (30)
Riccioni 2005 (N=45)	ICS Reduktion nach festem Schema	Numerisch höherer Prozentsatz an Exazerbationen nach Reduktion auf 50 % und 25% der Ausgangsdosis der ICS in der ICS Gruppe verglichen zur ML/ICS Gruppe (statistisch nicht signifikant, siehe Kapitel 5.2.2.2)
Tohda 2002 (N=191)	ICS Reduktion abhängig von der Asthma-kontrolle	„Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der prozentualen Änderung der ICS Dosis“ (Werte nicht genannt)
	Prozentuale Änderung der ICS Dosis	
a: randomisierte Patienten b: verschiedene ICS ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, ML: Montelukast, N: Patientenzahl, Plc: Placebo, Salm: Salmeterol, SD: Standardabweichung		

Aussagen zur möglichen Reduktion der ICS Dosis bei additiver Therapie mit Montelukast können aufgrund des Studiendesigns hauptsächlich auf Basis der Studien von Löfdahl 1999 und Tohda 2002 getroffen werden (siehe Kapitel 5.1.6).

In der Studie von Löfdahl 1999 konnte die ICS Dosis bei Erhalt der Asthmakontrolle in der Montelukast/ICS Gruppe stärker abgesenkt werden als in der Placebo/ICS Gruppe. Die letzte tolerierbare ICS Dosis war statistisch signifikant niedriger, wenn zusätzlich Montelukast gegeben wurde. Auch die prozentuale Reduktion der ICS Dosis war in der Montelukast/ICS Gruppe statistisch signifikant größer als in der Placebo/ICS Gruppe. Unter additiver Therapie mit Montelukast waren der Prozentsatz der Patienten, die ganz auf ICS verzichten konnten bzw. bei denen eine Reduktion der ICS Dosis um mindestens 50 % möglich war, um jeweils etwa 10% größer als in der Placebo/ICS Kontrollgruppe. Die durch das vollständige Absetzen der ICS herbeigeführte Montelukast Monotherapie ist in Deutschland nicht zugelassen. Gleichzeitig war der Anteil der Patienten, bei denen keine ICS Reduktion erreicht wurde, unter Montelukast/ICS geringer als unter Placebo/ICS. Die Zahl der Patienten, die nach Verlust der Asthmakontrolle durch zu starke Absenkung der ICS Dosis auch durch eine erneute Erhöhung der ICS Dosis keine gute Asthmakontrolle erreichten, war in der Montelukast/ICS Gruppe geringer als in der Placebo/ICS Gruppe. Ein methodisches Problem dieser Studie ist der Einschluss von Patienten, die mit verschiedenen ICS behandelt wurden. Die Autoren geben jedoch an, dass mit allen ICS vergleichbare Ergebnisse erreicht wurden.

In der Studie von Tohda 2002 gab es dagegen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Reduktion der ICS Dosis. Genaue Daten, die dieses Ergebnis beschreiben, nennt die Publikation allerdings nicht.

In den Studien von Kannies 2002 und Riccioni 2005 wurde die ICS Dosis in beiden Gruppen nach einem festen Schema abgesenkt. Bei Kannies 2002 zeigte sich bezüglich des Auftretens von Asthma-Exazerbationen nach ICS Dosisreduktion kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Studie von Riccioni 2005 zeigte einen leichten Vorteil für die additive Therapie mit Montelukast, der allerdings durch die Schwächen des Studiendesigns (offene Studie, geringe Fallzahl) relativiert wird.

Das Hauptziel bei einer Reduktion der ICS Dosis ist die Vermeidung unerwünschter Arzneimittelwirkungen der Kortikosteroide. In den vorliegenden Studien wurde nur in der Studie von Löfdahl 1999 eine geringere ICS Dosis in der Montelukast/ICS Gruppe verglichen zur Placebo/ICS Gruppe erreicht. Deshalb eignet sich nur diese Studie zum Vergleich des Effekts von Montelukast bezüglich des Nebenwirkungsprofils der Kombinationstherapie. Die Publikation der Studien von Löfdahl 1999 stellt nur minimale Informationen zu unerwünschten Ereignissen zur Verfügung. In der Placebo/ICS Gruppe wurde eine höhere Rate von Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse beobachtet als in der Montelukast/ICS Gruppe (9/113, 8 % versus 4/113, 4 %, siehe Tabelle 18, Unterschied nicht statistisch signifikant, Fisher' Exact Test, eigener Test des IQWiG). In der Montelukast/ICS Gruppe war

das unerwünschte Ereignis, dass zum Studienabbruch führte, in allen Fällen eine Verschlechterung des Asthmas. Generell wurden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in den beiden Behandlungsgruppen beobachtet (23). Häufigkeiten ICS spezifischer Nebenwirkungen werden in der Publikation nicht beschrieben. Auf dieser Datenbasis ist keine Aussage zum Effekt der Verringerung der ICS Dosis in der Montelukast/ICS Kombinationstherapie bezüglich der ICS Nebenwirkung möglich.

5.2.2.5 Aktivitäten des täglichen Lebens und erkrankungsbezogene Lebensqualität

Der Einfluss der additiven Therapie mit Montelukast auf die Aktivitäten des täglichen Lebens und die erkrankungsbezogene Lebensqualität wurde mit Hilfe der Ergebnisse von Lebensqualitätsfragebögen charakterisiert.

Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens und zur Lebensqualität stehen aus 4 Studien zur Verfügung. In allen Studien wurde ein krankheitsspezifischer Fragebogen, der Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), verwendet (49). Der Fragebogen deckt mit 32 Items 4 Domänen ab:

- Einschränkung der Aktivitäten (11 Items)
- Asthmasymptomatik (12 Items)
- Gefühle des Patienten gegenüber seinem Gesundheitszustand (5 Items)
- Einfluss von Umwelteinflüssen (4 Items)

Für die Antworten wird eine 7-Punkte Skala verwendet, auf der 1 eine sehr große Beeinträchtigung bzw. Belastung und 7 keine Einschränkung bzw. keine Belastung bedeutet. In der Auswertung des Fragebogens wird für jede Domäne ein mittlerer Score über alle Items gebildet. Der Gesamtscore wird als mittlerer Score aller Domänen errechnet.

Für den AQLQ wurde in einer Studie die Minimal Important Difference (MID) ermittelt, das ist die kleinste Änderung des Scores, die vom Patienten bei einer Verbesserung der Lebensqualität als positiv und bei einer Verschlechterung der Lebensqualität als negativ wahrgenommen wird (50). Als Ergebnis dieser Studie kann eine Änderung des Scores einer Domäne oder des Gesamtscores um 0,5 Punkte als MID und eine Änderung um 1,0 Punkte als moderate Änderung angesehen werden.

Die folgende Tabelle fasst die Daten des AQLQ zusammen.

Tabelle 20: Erkrankungsbezogene Lebensqualität (Fragebogen AQLQ^a, Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	N	Studien- beginn	Änderung verglichen zu Studienbeginn	Gruppenunter- schied [95% KI]	p-Wert Gruppen- unterschied
Placebokontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Laviolette 1999 ^b Montelukast/ICS Placebo/ICS			QoL in Methoden erwähnt, aber keine Ergebnisse		
Riccioni 2002 <i>Aktivitäten</i>			Ergebnisse Studienende		
Montelukast/ICS	15	5,1	5,3		
ICS	15	4,6	5,2		
<i>Asthmasymptome</i>					
Montelukast/ICS	15	5,1	4,9		
ICS	15	4,9	5,3		
<i>Gefühle dem Gesund-</i> <i>heitszustand gegenüber</i>					
Montelukast/ICS	15	4,4	4,8		
ICS	15	5,1	5,0		
<i>Umwelteinflüsse</i>					
Montelukast/ICS	15	4,4	4,7		
ICS	15	4,6	4,9		
Vaquerizo 2003 Montelukast/ICS	317		0,60 (0,05)		0,34
Placebo/ICS	308		0,52 (0,05)	-0,08 (0,07) ^b	

(Fortsetzung)

Tabelle 20 (Fortsetzung): Erkrankungsbezogene Lebensqualität (Fragebogen AQLQ^a, Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie	N	Studien- beginn	Änderung verglichen zu Studienbeginn	Gruppenunter- schied [95% KI]	p-Wert Gruppen- unterschied
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>					
Bjerner 2003 ^c					
Montelukast/ICS	581 ^d	4,7 (1,0)	0,71 (0,04)	-0,05 ^d	0,381 ^d
Salmeterol/ICS	581 ^d	4,7 (1,0)	0,76 (0,04)	[-0,15; 0,06] ^d	
Ilowite 2004 ^{c, d}					
<i>Gesamtscore</i>					
Montelukast/ICS	655	4,74 (1,01)	0,78 (0,03)	-0,12	0,011
Salmeterol/ICS	647	4,79 (1,04)	0,90 (0,03)	[-0,22; -0,02]	
<i>Domänenscores</i>					
<i>Aktivitäten</i>					
Montelukast/ICS	655	4,88 (1,08)	0,82 (0,04)	-0,09	0,064
Salmeterol/ICS	647	4,92 (1,09)	0,91 (0,04)	[-0,19; 0,01]	
<i>Asthmasymptomatik</i>					
Montelukast/ICS	655	4,81 (0,97)	0,74 (0,03)	-0,16	0,001
Salmeterol/ICS	647	4,87 (1,02)	0,90 (0,03)	[-0,25; -0,06]	
<i>Gefühle dem Gesundheitszustand gegenüber</i>					
Montelukast/ICS	655	4,70 (1,30)	0,80 (0,04)	-0,17	0,004
Salmeterol/ICS	647	4,72 (1,34)	0,96 (0,04)	[-0,28; -0,05]	
<i>Umwelteinflüsse</i>					
Montelukast/ICS	655	4,57 (1,32)	0,74 (0,04)	-0,09	0,140
Salmeterol/ICS	647	4,66 (1,34)	0,83 (0,04)	[-0,20; 0,03]	
a: AQLQ: 7 Punkte Skala, 1: maximale Beeinträchtigung bzw. Belastung, 7: keine Beeinträchtigung bzw. Belastung, positive Veränderung: Verbesserung der Lebensqualität					
b: Placebo/ICS – Montelukast/ICS, Mittelwert (SE)					
c: Studienbeginn: Mittelwert (SD), Änderung: Adjustierter Mittelwert (SE)					
d: Daten ergänzt aus Studienberichten des Herstellers, Zahl der Patienten in der Auswertung geringer als Zahl der Patienten in der Studie					
AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire, ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler					

Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zu ICS Monotherapie

Die Ergebnisse der Studie von Riccioni 2002 haben wegen der geringen Patientenzahlen nur begrenzte Aussagekraft. In dieser Studie wurden die Domänen des AQLQ separat ausgewertet. Die Lebensqualität verbesserte sich in beiden Gruppen in allen 4 Bereichen geringfügig. Eine Ausnahme bildeten die Symptome in der Montelukast/ICS Gruppe und die Gefühle gegenüber dem Gesundheitszustand in der ICS Gruppe. Die mittleren Verbesserungen der Lebensqualität erreichten allerdings mit Ausnahme des Scores für die Aktivitäten in der ICS Gruppe nicht den als MID definierten Wert von 0,5.

In der Studie von Vaquerizo 2003 verbesserte sich die Lebensqualität (Gesamtscore) in beiden Gruppen in vergleichbarem Ausmaß. Die mittlere Verbesserung entsprach der minimalen vom Patienten wahrnehmbaren Veränderung.

Insgesamt zeigten die beiden Studien bezüglich der Lebensqualität keinen relevanten Vorteil einer additiven Therapie mit Montelukast.

Vergleich von Montelukast und LABA in Kombination mit ICS

In der Studie von Bjermer 2003 wurde in beiden Gruppen eine mittlere Verbesserung der Lebensqualität gemessen, die mit etwa 0,7 Punkten über der MID lag. Es gab keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Bei Ilowite 2004 war bei vergleichbaren Ausgangswerten die Verbesserung der Lebensqualität etwas ausgeprägter als bei Bjermer 2003. Insbesondere die Salmeterol/ICS Gruppe zeigte einen größeren Anstieg des Gesamtscores. Die Ergebnisse der einzelnen Domänen waren vergleichbar, d.h. der Effekt der Behandlung in der Studie auf die einzelnen Komponenten der Lebensqualität war gleich. Die Salmeterol/ICS Gruppe erreichte für den Gesamtscore und für die Domänen Asthmasymptomatik, Gefühle gegenüber dem Gesundheitszustand und Umwelteinflüsse statistisch signifikant bessere Ergebnisse als die Montelukast/ICS Gruppe. Die Relevanz des Gruppenunterschieds bleibt zu diskutieren.

5.2.2.6 Körperliche Belastbarkeit

Die körperliche Belastbarkeit der Patienten wurde in den Studien zum chronischen leichten bis mittelschweren Asthma nicht untersucht. Es können deshalb keine Aussagen dazu gemacht werden, ob eine additive Therapie mit Montelukast zum Erhalt oder der Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit beiträgt.

5.2.2.7 Asthmabedingte Letalität und Gesamtmortalität

Keine der eingeschlossenen Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Nutzen einer Therapie mit Montelukast im Vergleich zu Placebo oder einer anderen antiasthmatischen Therapie, jeweils additiv zu ICS, bezüglich der Verminderung asthmabedingter Letalität zu untersuchen. Gleiches gilt für die Gesamtmortalität. Es bleibt deshalb unklar, ob Montelukast einen Einfluss auf die asthmabedingte Letalität oder die Gesamtmortalität hat.

Aus den in diese Untersuchung eingeschlossenen Studien wurde ein Todesfall berichtet. In der Studie von Bjermer 2003 verstarb eine Patientin in der Salmeterol/ICS Gruppe 15 Tage

nach Behandlungsbeginn nach einer Asthma-Attacke. Der Prüfarzt bewertete den Todesfall als möglicherweise mit der Studienmedikation in Verbindung stehend.

5.2.2.8 Therapiezufriedenheit

In Ergänzung zu den im Berichtsplan genannten Therapiezielen wurde die Therapiezufriedenheit der Patienten bewertet. Darunter wurde die Beurteilung des Asthma-Status durch die Patienten sowie die Zufriedenheit mit der Therapie gefasst.

Eine Beurteilung des Asthma-Status durch die Patienten am Studienende im Vergleich zum Studienbeginn wurde in zwei Studien durchgeführt, in einer weiteren Studie bewerteten die Patienten ihre Zufriedenheit mit der Therapie. Die Ergebnisse dieser Erhebungen zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 21: Evaluation der Therapie durch die Patienten (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle <i>ICS Dosis in der Studie</i> Studie, N	Zielgröße	Ergebnis
Placebokontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>		
Laviolette 1999 N = 393	Beurteilung der Veränderung des Asthma-Status am Ende der Behandlung im Vergleich zum Studienbeginn, 7 Punkte Skala (0 = sehr viel besser, 6 = sehr viel schlechter) Adjustierter Mittelwert [95% KI] der Veränderung	ML/ICS: 1,59 [1,35; 1,83] Plc/ICS: 1,86 [1,63; 2,10] Gruppenunterschied: p = 0,085
Vaquerizo 2003 N = 639	Beurteilung des Asthma-Status am Ende der Behandlung im Vergleich zum Studienbeginn 7 Punkte Skala (0 = sehr viel besser, 3 = unverändert, 6 = sehr viel schlechter), für die Auswertung aggregiert: besser (Score 0-3), unverändert (Score 4), verschlechtert (Score 5-7) % Patienten mit der jeweiligen Bewertung	Ergebnisse der einzelnen Behandlungsgruppen unklar Status besser: 83 – 84 % in beiden Gruppen Status unverändert: 12 % Status verschlechtert: 4 – 5%
Aktivkontrolliert <i>Konstante ICS Dosis</i>		
Ringdal 2003 N = 806	Erhebung der Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung am Ende der Behandlung 5 Punkte Skala, (sehr zufrieden bis sehr unzufrieden) % Patienten, die sehr zufrieden oder zufrieden waren	ML/ICS: 83,5 % Salm/ICS: 92,9 % Gruppenunterschied: p<0,05
ICS: inhalatives Kortikosteroid, KI: Konfidenzintervall, ML: Montelukast, N: randomisierte Patienten, Plc: Placebo, Salm: Salmeterol		

Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zu ICS Monotherapie

In der Publikation von Laviolette 1999 bewerteten die Patienten den Asthma-Status am Studienende unter beiden Therapien im Mittel als verbessert, es gab keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied zwischen der Montelukast/ICS Therapie und der ICS Monotherapie.

Auch in der Studie von Vaquerizo 2003 beurteilten die Patienten den Asthma-Status am Ende der Behandlung im Vergleich zu Studienbeginn. In der Bewertung der Patienten zeigte sich kein Unterschied zwischen einer additiven Therapie mit Montelukast oder mit Placebo. In beiden Gruppen beurteilte die Mehrheit der Patienten den Asthma-Status als verbessert.

Vergleich von Montelukast und LABA in Kombination mit ICS

In der Studie von Ringdal 2003 war die Mehrzahl der Patienten in beiden Gruppen sehr zufrieden oder zufrieden mit der Therapie. Der Anteil der zufriedenen Patienten war nach Behandlung mit Salmeterol statistisch signifikant größer als nach Behandlung mit Montelukast.

5.2.3 Ergebnisse zu Therapiezielen (Kinder)

Für die Bewertung des Nutzens von Montelukast bei Kindern mit Asthma bronchiale stehen nur begrenzte Informationen zur Verfügung. Die Literaturrecherche hat lediglich 2 Studien mit relativ kleinen Fallzahlen identifiziert. Zu einer weiteren Studie (51) wurden nur vorläufige Ergebnisse publiziert. Eine Nachfrage wurde von den Autoren bisher nicht beantwortet.

In den 2 eingeschlossenen Publikationen gibt es keine klar beschriebenen Ergebnisse zur Asthmasymptomatik, zu Krankenhausaufnahmen und ambulanter ärztlicher Behandlung, zu Aktivitäten des täglichen Lebens oder erkrankungsbezogener Lebensqualität, zur körperlichen Belastbarkeit oder zur asthmabedingten Letalität und Gesamtmortalität. In der Studie von Karaman 2004 wurden Daten zu den oben genannten Parametern mit Ausnahme der asthmabedingten Letalität und Gesamtmortalität erhoben, die Ergebnisse wurden aber in der Publikation nicht ausreichend genau beschrieben. Eine Nachfrage bei den Autoren war bisher nicht erfolgreich.

Im Folgenden werden die vorliegenden Ergebnisse zu Exazerbationen, zur Reduktion der ICS Dosis und zu unerwünschten Ereignissen präsentiert.

Exazerbationen

Karaman 2004 berichtet, dass ein Patient in der Montelukast/ICS Gruppe die Studie wegen eines Asthmaanfalls abbrach. In der ICS Monotherapie Gruppe wurde kein Studienabbruch wegen einer Asthmaattacke beobachtet.

Reduktion der ICS Dosis

In der placebokontrollierten Studie von Phipatanakul 2003 konnte innerhalb von 20 Wochen die ICS Dosis in der Montelukast/ICS Gruppe im Mittel um 17 % gesenkt werden, während sie in der Placebo/ICS Gruppe im Mittel um 64 % anstieg ($p = 0,10$). In der Montelukast/ICS Gruppe konnten die ICS bei 6 Patienten (6/19, 32 %) und in der Placebo/ICS Gruppe bei 3 Patienten (3/17, 18 %) vollständig abgesetzt werden ($p = 0,45$).

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie von Phipatanakul 2003 wurden unter Montelukast/ICS keine unerwünschten Ereignisse beobachtet. In der Placebo/ICS Gruppe berichtete ein Patient ein unerwünschtes Ereignis.

Die Studie von Karaman 2004 ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Nebenwirkungsprofils zwischen einer ICS Monotherapie und Montelukast/ICS, detaillierte Ergebnisse pro Behandlungsgruppe werden in der Publikation allerdings nicht gezeigt. In der Montelukast/ICS Gruppe brach ein Patient (4,7 %) die Studie wegen einer Asthmaattacke ab, in der ICS Monotherapie Gruppe gab es zwei Studienabbrüche wegen Pneumonie (9,1 % der Patienten).

5.2.4 Subgruppenanalysen

Für die Merkmale, für die im Berichtsplan eine Subgruppenanalyse vorgesehen war (siehe Abschnitt 4.4.5), standen in den Publikationen keine nach diesen Merkmalen stratifizierten Daten zur Verfügung. Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Asthma-Schweregrad und Raucherstatus waren deshalb nicht möglich. Auch bei den in den Studien verwendeten ICS Dosen waren Subgruppenanalysen nach Kortikosteroid Dosis im Rahmen einer Meta-Analyse nicht sinnvoll. In den 3 placebokontrollierten Studien mit konstanter ICS Dosis wurden 3 unterschiedliche ICS Dosierungen verwendet, in aktivkontrollierten Studien standen 4 Studien mit Fluticason 100 µg bid, einer Studie mit Fluticason 125 µg bid (110 µg bid ex actuator) und einer Studie mit Beclomethason 500 µg bid gegenüber.

Eine Betrachtung des Nutzens von Montelukast stratifiziert nach Alter wurde durch die getrennte Betrachtung der Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen (≥ 15 Jahre, 2

Studien \geq 14 Jahre) oder mit Kindern (6-14 Jahre) vorgenommen. Innerhalb der Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen standen keine altersstratifizierten Daten zur Verfügung.

5.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse zum leichten bis mittelschweren chronischen Asthma

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Studien zum leichten und mittelschweren chronischen Asthma sowie der Meta-Analysen in Heranwachsenden und Erwachsenen zusammen.

Tabelle 22: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zum leichten und mittelschweren chronischen Asthma (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

	Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zur ICS Monotherapie	Vergleich Montelukast vs Salmeterol (beide in Kombination mit ICS)
Symptom Score Tag	Laviolette 2003: ↑↑ Vaquerizo 2003: ↑ Kannies 2002: ↑ Meta-Analyse 16-W-Studien: ↑↑	Ilowite 2004: ↓↓ Nelson 2000: ↔
Symptom Score Nacht	Kannies 2002: ↑	
Symptom-/asthmafreie Tage	Vaquerizo 2003: ↑↑	Grosclaude 2003: ↓↓ Ilowite 2004: ↓↓ Nelson 2000: ↓ Ringdal 2003: ↓↓ SAM40030 2003: ↓
Symptom-/asthmafreie Nächte		Grosclaude 2003: ↓↓ Ringdal 2003: ↓↓ SAM40030 2003: ↓
Nächtliches Erwachen	Laviolette 1999: ↑↑ Vaquerizo 2003: ↑↑	Bjermer 2003: ↔ Ilowite 2004: ↓↓ Meta-Analyse 48-W-Studien: ↓
Tage mit Exazerbationen	Laviolette 1999: ↑↑ Vaquerizo 2003: ↑↑	Grosclaude 2003: ↓↓
Patienten mit Exazerbationen	Laviolette 1999: ↑ Kannies 2002: ↔	Bjermer 2003: ↔ Ilowite 2004: ↓ Nelson 2000: ↓↓ Ringdal 2003: ↓↓ Meta-Analyse 12-W-Studien: ↓↓ Meta-Analyse 48-W-Studien: ↓
Krankenhausaufnahmen		Bjermer 2003: ↔ Grosclaude 2003: ↔ Ilowite 2004: ↔ Nelson 2000: ↔ Ringdal 2003: ↔ Meta-Analyse 48-W-Studien: ↔
Besuch der Notaufnahme		Bjermer 2003: ↔ Nelson 2000: ↔ Meta-Analyse 48-W-Studien: ↔
Zusätzliche Arztbesuche		Bjermer 2003: ↔ Ilowite 2004: ↓↓ Nelson 2000: ↓ Meta-Analyse 48-W-Studien: ↓

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zum leichten und mittelschweren chronischen Asthma (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

	Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zur ICS Monotherapie	Vergleich Montelukast vs Salmeterol (beide in Kombination mit ICS)
Erkrankungsbezogene Lebensqualität (Gesamtscore)	Vaquerizo 2003: ↔	Bjermer 2003: ↔ Ilowite 2004: ↓↓
Evaluation des Asthma-Status durch die Patienten	Laviolette 1999: ↔ Vaquerizo 2003: ↔	
Therapiezufriedenheit		Ringdal 2003: ↓↓
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Vaquerizo 2003: ↔	Bjermer 2003: ↔ Grosclaude 2003: ↔ Ilowite 2004: ↔ Nelson 2000: ↔ Ringdal 2003: ↔ SAM40030 2003: ↔
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		Bjermer 2003: ↑↑ Ilowite 2004: ↔ Nelson 2000: ↔ Ringdal 2003: ↔ SAM40030 2003: ↔ Meta-Analyse 12-W-Studien: ↔ Meta-Analyse 48-W-Studien: ↑↑
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Laviolette 1999: ↔ Vaquerizo 2003: ↔ Meta-Analyse 16-W-Studien: ↔	Bjermer 2003: ↔ Grosclaude 2003: ↓ Ilowite 2004: ↑ Nelson 2000: ↔ Ringdal 2003: ↔ SAM40030 2003: ↔ Meta-Analyse 12-W-Studien: ↓ Meta-Analyse 48-W-Studien: ↑
Unerwünschte Ereignisse mit Zusammenhang mit der Studienmedikation		Bjermer 2003: ↑ Grosclaude 2003: ↔ Ilowite 2004: ↑
Reduktion der ICS Dosis	Kannies 2002: ↔ Löfdahl 1999: ↑↑ Riccioni 2005: ↑ Tohda 2002: ↔	
↑ auffälliger numerischer Vorteil für Montelukast (ohne statistische Signifikanz) ↑↑ statistisch signifikanter Vorteil für Montelukast ↓ auffälliger numerischer Nachteil für Montelukast (ohne statistische Signifikanz) ↓↓ statistisch signifikanter Nachteil für Montelukast ↔ kein Unterschied zwischen den Therapiealternativen		

Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zur ICS Monotherapie

Bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Asthma zeigte eine Montelukast/ICS Kombinationstherapie Vorteile im Vergleich zu einer ICS Monotherapie mit gleicher ICS Dosierung. Untersuchungen, die Montelukast/ICS versus ICS in einer höheren Dosierung in Patienten mit leichten bis mittelgradigem Asthma geprüft haben, lagen nicht vor. In der einzigen Studie mit diesem Design, die durch die Recherche identifiziert wurde (37), wurden auch Patienten mit schwerem Asthma eingeschlossen. Eine Subgruppenanalyse für Patienten mit leichtem bis mittelgradigem Asthma lag für diese Studie nicht vor.

Die Asthmasymptomatik war unter Montelukast/ICS besser kontrolliert als unter ICS Monotherapie (Tabelle 13 und Tabelle 14). Das gilt sowohl für die Symptome während des Tages als auch für nächtliche Symptome. Die Zahl asthmafrier Tage war unter der Montelukast/ICS Kombinationstherapie größer als unter ICS Monotherapie (66 % asthmafrie Tage versus 42 % asthmafrie Tage, NNT pro zusätzlichem asthmafriem Tag: 10). Für das nächtliche Erwachen aufgrund der Asthmasymptomatik zeigten die Studien eine stärkere Abnahme der Nächte mit Erwachen unter Montelukast/ICS (1 Nacht pro Woche) als unter ICS Monotherapie (1 Nacht in 2 Wochen) bzw. einen geringeren Prozentsatz an Patienten mit nächtlichem Erwachen unter der Kombinationstherapie (26 % versus 32 %).

Unter Montelukast/ICS war die Zahl der Tage mit Exazerbationen geringer als unter ICS Monotherapie (Tabelle 16). Der Anteil der Patienten mit Exazerbationen war in einer Studie unter Montelukast/ICS Kombinationstherapie geringer als unter ICS allein (6 % versus 12 %). In einer anderen Studie, die allerdings eine sehr geringe Fallzahl hatte, war der Anteil an Patienten mit Exazerbationen nach Reduktion der ICS auf 25% der Ausgangsdosis unter beiden Therapien gleich (2 bzw. 3 Patienten).

Zu Krankenhausaufnahmen und ambulanten ärztlichen Behandlungen aufgrund des Asthmas lagen aus den Studien keine Daten vor.

Die Lebensqualität der Patienten und die Evaluation des Asthma-Status durch die Patienten waren unter beiden Therapiealternativen vergleichbar.

Die in den Publikationen und Studienberichten präsentierten Daten der einzelnen Studien zeigten keine Unterschiede bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse unter Montelukast/ICS im Vergleich zu ICS Monotherapie.

In einer Studie wurde gezeigt, dass unter der Montelukast/ICS Kombinationstherapie die ICS Dosis stärker reduziert werden konnte als unter ICS Monotherapie. Eine weitere Studie zeigte diesbezüglich ebenfalls einen leichten Vorteil für Montelukast, in 2 anderen Studien gab es keinen Unterschied bezüglich der Möglichkeit einer Reduktion der ICS Dosis durch additive Therapie mit Montelukast. Die 3 letztgenannten Studien wiesen bezüglich der untersuchten

Fragestellung allerdings relevante methodische Mängel auf. Aussagen darüber, ob die Absenkung der ICS Dosis, die in der ersten Studie erreicht wurde, zu einer Verminderung der ICS spezifischen Nebenwirkungen führt, lassen sich aus den Studien nicht treffen.

Vergleich Montelukast versus Salmeterol (beide in Kombination mit ICS)

Die Kombinationstherapie mit Salmeterol hatte bezüglich der Wirksamkeit Vorteile gegenüber der Kombinationstherapie mit Montelukast. Unter Salmeterol/ICS gab es allerdings Hinweise auf möglicherweise stärker ausgeprägte Nebenwirkungen als unter Montelukast/ICS.

Die überwiegende Mehrzahl der Studienergebnisse zur Asthmasymptomatik ergab einen Vorteil für Salmeterol/ICS im Vergleich zu Montelukast/ICS. In einer Studie zeigten Montelukast und Salmeterol vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Symptome am Tag, in einer weiteren bezüglich des nächtlichen Erwachens durch Asthmasymptome (Tabelle 13 und Tabelle 14). Für die symptomfreien Tage lagen die Unterschiede zwischen 4 % und 14 % mehr symptomfreien Tagen bzw. 1 zusätzlichen symptomfreien Tag in 2 Wochen unter Salmeterol/ICS. Der Anteil der symptomfreien Nächte war unter Salmeterol/ICS Kombinationstherapie zwischen 6 % und 8 % größer als unter Montelukast/ICS. Nächtliches Erwachen trat unter Salmeterol/ICS in 0,06 bzw. 0,23 Nächten pro Woche weniger auf als unter Montelukast/ICS.

Das Risiko einer Exazerbation war unter Montelukast/ICS im Vergleich zu Salmeterol/ICS erhöht (Tabelle 16). Die Unterschiede schwankten zwischen den Studien stark und reichten von einem um 5 % erhöhten Risiko bei Bjermer 2003 bis zu einem 3-fachen Risiko bei Nelson 2000. Generell war der Vorteil von Salmeterol in den 12-Wochen Studien stärker ausgeprägt als in den 48-Wochen Studien. Eine Meta-Analyse ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für Salmeterol in einem Pool der 12-Wochen Studien (RR 2,03; 95 % KI 1,23 - 3,37) und einen nicht statistisch signifikanten Vorteil für Salmeterol in einem Pool der 48-Wochen Studien (RR 1,12; 95 % KI 0,96 - 1,30).

Bezüglich der Zahl der Krankenhausaufnahmen gab es keinen Unterschied zwischen den Therapiealternativen. Die ambulanten Arztbesuche waren in einer Studie zwischen beiden Behandlungen vergleichbar. In 2 Studien suchten die Patienten in der Montelukast/ICS Gruppe häufiger einen Arzt auf als in der Salmeterol/ICS Gruppe, dieser Gruppenunterschied war in einer Studie statistisch signifikant. Eine Meta-Analyse der ambulanten Arztbesuche in den 48-Wochen-Studien ein um 21 % erhöhtes Risiko für einen Arztbesuch unter Montelukast. Dieses Ergebnis war allerdings nicht statistisch signifikant.

Die Bewertung der Lebensqualität durch die Patienten zeigte in einer Studie vergleichbare Ergebnisse, in einer weiteren Studie wurde die Lebensqualität unter Salmeterol/ICS besser bewertet als unter Montelukast/ICS. Der Unterschied zwischen den Gruppen war allerdings

gering, die Relevanz des Vorteils für Salmeterol ist unklar. Die Therapiezufriedenheit war in einer Studie unter der Salmeterol/ICS Kombinationstherapie größer als unter Montelukast/ICS.

Die aus den einzelnen Studien verfügbaren Daten zu unerwünschten Ereignissen zeigten ein in weiten Teilen vergleichbares Nebenwirkungsprofil (Tabelle 18). Es gab jedoch vereinzelt Hinweise auf stärkere Nebenwirkungen unter Salmeterol/ICS als unter Montelukast/ICS. Aus den verfügbaren Daten lässt sich die Relevanz dieser Beobachtungen nicht beurteilen. Im Einzelnen traten folgende Unterschiede auf: bei Bjermer 2003 betrug die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Salmeterol/ICS 7,4 % (55 Patienten), unter Montelukast/ICS 4,6 % (34 Patienten). Ein Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse wurde bei Ilowite 2004 für 4,2 % der Patienten (31 Patienten) in der Salmeterol/ICS Gruppe und für 2,4 % (18 Patienten) in der Montelukast/ICS Gruppe berichtet. Einen Zusammenhang der Studienmedikation mit einem unerwünschten Ereignis sahen die Prüfer bei Bjermer 2003 bei 10,0 % der Patienten (74 Patienten) unter Salmeterol/ICS und bei 6,3 % (47) unter Montelukast/ICS. Bei Ilowite 2004 traten bei 10,0 % der Patienten (73) unter Salmeterol/ICS und bei 8,6 % der Patienten (64) unter Montelukast/ICS unerwünschte Ereignisse auf, die von den Prüfern als möglicherweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet wurden. Eine Meta-Analyse der Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ergab für den Pool der 12-Wochen-Studien keinen Unterschied zwischen den Therapiealternativen, im Pool der 48-Wochen-Studien traten allerdings statistisch signifikant mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Salmeterol/ICS als unter Montelukast/ICS auf. In einer Meta-Analyse der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zeigte der 12-Wochen-Pool einen Vorteil für Salmeterol/ICS, der 48-Wochen-Pool einen Vorteil für Montelukast/ICS. Diese Ergebnisse waren allerdings nicht statistisch signifikant.

Generell gab es bei der Betrachtung der Einzelstudien wenig gegenläufige Ergebnisse, also Ergebnisse, die für einen Parameter in einer der Studien einen Vorteil für Montelukast und in einer anderen einen Nachteil für Montelukast zeigen. Bei den Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse ergab die Studie von Grosclaude 2003 einen Vorteil für Salmeterol während die Studie von Ilowite 2004 einen Vorteil für Montelukast zeigte. Berücksichtigt man bei der Wertung der Ergebnisse die Studienqualität, so handelt es sich bei den Resultaten aus der Studie von Ilowite 2004 voraussichtlich um die valideren Daten, da die Qualität der Studie besser ist als die der Studie von Grosclaude 2003 (siehe auch Tabelle 10). Insbesondere fällt ins Gewicht, dass die Studie von Grosclaude 2003 offen war, während es sich bei Ilowite 2004 um eine verblindete Studie handelt.

In den eingeschlossenen Studien lagen keine Daten zur körperlichen Belastbarkeit der Patienten vor. Die Studien waren außerdem hinsichtlich des Designs und der Studiendauer nicht darauf ausgelegt, den Einfluss der Therapiealternativen auf die asthmabedingte Letalität

und die Gesamtmortalität zu untersuchen. Aussagen bezüglich dieser Zielgrößen sind deshalb nicht möglich.

Ergebnisse aus Studien mit Kindern

Generell war die Datenlage zur Nutzenbewertung einer Montelukast/ICS Kombinationstherapie für Kinder mit leichtem bis mittelschweren chronischen Asthma unzureichend.

Tabelle 23: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zum leichten und mittelschweren chronischen Asthma (Studien mit Kindern)

	Additive Therapie mit Montelukast im Vergleich zur ICS Monotherapie
Exzerbationen	Karaman 2004 ↔
Reduktion der ICS Dosis	Phipatanakul 2003 ↑
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Karaman 2004 ↔ Phipatanakul 2003 ↔
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Phipatanakul 2003 ↔
↑ auffälliger numerischer Vorteil für Montelukast (ohne statistische Signifikanz) ↑↑ statistisch signifikanter Vorteil für Montelukast ↓ auffälliger numerischer Nachteil für Montelukast (ohne statistische Signifikanz) ↓↓ statistisch signifikanter Nachteil für Montelukast ↔ kein Unterschied zwischen den Therapiealternativen	

Aus den 2 identifizierten Studien zum Vergleich einer additiven Therapie mit Montelukast im Vergleich zur ICS Monotherapie lagen nur begrenzt Daten zu Exazerbationen, zur möglichen Reduktion der ICS Dosis und zu unerwünschten Ereignissen vor.

In der Studie von Karaman 2004 wurde eine Exazerbation in der Montelukast/ICS Gruppe beobachtet. Weitere Informationen zu Exazerbationen liegen nicht vor.

In der Studie von Phipatanakul konnte die ICS Dosis in der Montelukast/ICS Gruppe gesenkt werden, während sie in der ICS Monotherapiegruppe anstieg. Die Zahl der Patienten, bei denen die ICS vollständig abgesetzt werden konnten, war unter Montelukast/ICS größer als unter Placebo/ICS. Keiner dieser Unterschiede war statistisch signifikant.

Bezüglich unerwünschter Ereignisse zeigten die Studien keine Unterschiede zwischen den untersuchten Therapiealternativen.

5.3 Belastungsasthma

5.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die wichtigsten Aspekte des Studiendesigns und die antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien zum Belastungsasthma werden in den Tabellen 23 bis 26 präsentiert. Die Tabellen 27 und 28 beschreiben die Charakteristika der in den einzelnen Studien behandelten Patienten.

Die Recherche hat 6 Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen (14 bis 46 Jahre) und eine Studie mit Kindern (6 bis 14 Jahre) identifiziert.

Studiendesign

Bei allen eingeschlossenen Arbeiten handelte es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien. Von den 6 Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen waren 3 Studien placebokontrolliert, 3 Studien hatten mit einer Salmeterolbehandlung eine aktive Kontrollgruppe. Von den 3 placebokontrollierten Studien hatten 2 ein cross-over Design. In diesen Studien betrug die Behandlungsdauer in den einzelnen Perioden 2 bis 5 Tage. Die dritte placebokontrollierte Studie war eine Parallelgruppenstudie mit 12 Wochen Behandlungsdauer. Bei den 3 aktivkontrollierten Studien handelte es sich um 2 Parallelgruppenstudien mit jeweils 8 Wochen Behandlungsdauer und um eine cross-over Studie mit 5 Tagen Behandlungsdauer pro Periode.

Die Studie mit Kindern war eine placebokontrollierte cross-over Studie mit jeweils 2 Tagen Behandlungsdauer für Montelukast bzw. Placebo.

Bei den primären Zielparametern bzw. den primären Auswertungen in den eingeschlossenen Studien handelte es sich um Lungenfunktionsdaten zur Beschreibung der Bronchokonstriktion unter Belastung. Diese Daten beschreiben keine patientenrelevanten Endpunkte. Aus den Studien standen nur begrenzt Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zur Verfügung (siehe Abschnitt 5.3.2).

Antiasthmatische Therapie

In allen Studien erhielten die Patienten als Testintervention eine Montelukast Monotherapie (Einschlusskriterium für die Nutzenbewertung). In den Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen wurde Montelukast in einer Dosierung von 10 mg sid eingesetzt, in der Studie mit Kindern betrug die Dosis 5 mg sid.

In 3 Studien erhielt ein Teil der Patienten ICS als Begleitmedikation (Steinshamn 2002: 5/16, Steinshamn 2004: 5/18, Villaran 1999: 20/197 Patienten). Die Dosierung der ICS, die von den Patienten bereits vor der Studie eingesetzt wurden, wurde im Lauf der Studie konstant gehalten.

In den 3 aktivkontrollierten Studien wurde 50 µg Salmeterol zweimal täglich als Kontrolle verwendet.

Außer in den Studien von Steinshamn 2002, Steinshamn 2004 und Villaran 1999 war keine antiasthmatische Medikation vor der Studie erlaubt. Davon ausgenommen waren kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, die auch während der Studie mit gewissen Beschränkungen bezüglich des Einsatzes vor einem Belastungstest als Bedarfsmedikation eingesetzt werden konnten.

Charakteristika der Studienpopulationen

Die Studienpopulationen der Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen waren vergleichbar. Das mittlere Alter der Patienten war mit 24 bis 28 Jahren eher niedrig. In die Studien von Leff 1998, Edelman 2000 und Villaran 1999 wurde auch Heranwachsende ab 14 Jahren eingeschlossen. In die Studien von Bronsky 1997 und Steinshamn 2002 wurden mehr Männer als Frauen eingeschlossen während in den anderen Studien der Anteil von Männern und Frauen etwa gleich war. Die mittlere Einsekundenkapazität zu Studienbeginn lag in allen Studien über 80 % des Sollwerts.

In den Parallelgruppenstudien waren die Behandlungsgruppen bezüglich ihrer demographischen Charakteristika und bezüglich der Einsekundenkapazität und der Erkrankungsdauer vergleichbar.

In der Studie mit Kindern betrug das mittlere Alter 12 Jahre. Es wurden Kinder ab 6 Jahren eingeschlossen. In dieser Studie wurden mehr Jungen als Mädchen untersucht.

Tabelle 24: Eingeschlossene Studien Belastungsasthma – Übersicht (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle Studie	Studiendesign	Studiendauer bzw. Anzahl der Belastungstests	Zahl der randomisierten Patienten	Belastungstest	Relevante Zielkriterien ^a
Placebokontrolliert					
Bronsky 1997	RCT, doppelblind, cross-over	2 Tage Behandlung, 2 Belastungstests (Tag 3, Tag 4), 2-9 Tage Auswaschzeit	Gesamtzahl: 27 ^b	6 Min Laufband, Belastung $\geq 80\%$ der altersentsprechenden max. Herzfrequenz	primäre Zielkriterien: FEV ₁ andere Zielkriterien: unerwünschte Ereignisse
Leff 1998	RCT, doppelblind, parallel	12 Wochen Behandlung + 2 Wochen Auswaschzeit, 5 Belastungstests (Studienbeginn, W 4, W 8, W 12, W 14)	Gesamtzahl: 110 ML: 54 Plc: 56	2 Min Aufwärmen 6 Min Laufband, Belastung 80-90% der altersentsprechenden max. Herzfrequenz (220-Alter) + Inhalation von komprimierter trockener Luft	primäre Zielkriterien: FEV ₁ andere Zielkriterien: unerwünschte Ereignisse
Steinshamn 2002	RCT, doppelblind, cross-over	≥ 5 Tage Behandlung, 2 Belastungstests (jeweils am Ende der Behandlungszeit, im Abstand von 11-14 Tagen), ≥ 5 Tage Auswaschzeit	Gesamtzahl: 16	3 Min Aufwärmen in Klimakammer (bei -15°C): Laufband 6 Min, Belastung 80% V'O _{2 max} 4 Min Pause 6 Min Laufband, Belastung 60% V'O _{2 max} 3 Min Pause weiter unter steigender Belastung bis zur Erschöpfung	primäre Zielkriterien: n.g. andere Zielkriterien: Borg-Score (subjektives Belastungsempfinden)

(Fortsetzung)

Tabelle 24 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien Belastungsasthma – Übersicht (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle Studie	Studiendesign	Studiendauer bzw. Anzahl der Belastungstests	Zahl der randomisierten Patienten	Belastungstest	Relevante Zielkriterien ^a
Aktivkontrolliert					
Edelman 2000	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel	2 W Run-in, 8 W Behandlung, 5 Belastungstests (Anfang und Ende der Run-in Phase, Tag 1-3, W 4 und W 8)	Gesamtzahl: 191 ML: 97 Salm: 94	6 Min. Laufband, Belastung 80-90% der altersentsprechenden max. Herzfrequenz + Inhalation von „komprimierter trockener Luft“	primäre Zielkriterien: FEV ₁ andere Zielkriterien: unerwünschte Ereignisse
Steinshamn 2004	RCT, doppelblind, double dummy, cross-over	≥5 Tage Behandlung, 2 Belastungstests (jeweils am Ende der Behandlungszeit, im Abstand von 11-14 Tagen), ≥5 Tage Auswaschzeit	Gesamtzahl: 18	3 Min Aufwärmen, in Klimakammer (bei -15°C): Laufband 6 Min, Belastung 80% V'O _{2 max} 4 Min Pause 6 Min Laufband, Belastung 60% V'O _{2 max} weiter unter steigender Belastung bis Erschöpfung	primäre Zielkriterien: n.g. andere Zielkriterien: Borg-Score (subjektives Belastungsempfinden)

(Fortsetzung)

Tabelle 24 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien Belastungsasthma– Übersicht (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle Studie	Studiendesign	Studiendauer bzw. Anzahl der Belastungstests	Zahl der randomisierten Patienten	Belastungstest	Relevante Zielkriterien ^a
Aktivkontrolliert					
Villaran 1999	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel	2 W Run-in, 8 W Behandlung, 5 Belastungstests (Anfang und Ende der Run-in Phase, Tag 1-3, W 4 und W 8)	Gesamtzahl: 197 ML: 102 Salm: 95	1-2 Min Aufwärmen, 6 Min Laufband, Belastung 80-90% der altersentsprechenden max. Herzfrequenz (220-Alter) + Inhalation von „komprimierter trockener Luft“ bei Raumtemperatur	primäre Zielkriterien: FEV ₁ andere Zielkriterien: unerwünschte Ereignisse
<p>a: primäre Zielkriterien wie in der Studie geplant, andere Zielkriterien unter Berücksichtigung der im Abschnitt „Methodik“ genannten patientenrelevanten Therapieziele</p> <p>b: die Anzahl der Patienten in den verschiedenen Behandlungsperioden variiert</p> <p>FEV₁: Einsekundenkapazität, Min: Minuten, ML: Montelukast, Plc: Placebo, RCT: randomisierte, kontrollierte Studie, Salm: Salmeterol, V'O_{2 max}: maximale Sauerstoffaufnahme, W: Wochen; n.g.: nicht genannt</p>					

Tabelle 25: Eingeschlossene Studien Belastungsasthma – Übersicht (Studie mit Kindern)

Kontrolle Studie	Studiendesign	Studiendauer bzw. Anzahl der Belastungstests	Zahl der randomisierten Patienten	Belastungstest	Relevante Zielkriterien ^a
Placebokontrolliert					
Kemp 1998	RCT, doppelblind, cross-over	2 Tage Behandlung, 4 Belastungstests (2 zu Studienbeginn, jeweils 1 Test 20-24 Stunden nach der 2. Dosis), ≥ 4 Tage Auswaschzeit	Gesamtzahl: 27	6 Min Laufband, Belastung mit Herzfrequenz 160-190 Schläge / min Inhalation von „komprimierter trockener Luft“ bei konstanter Raumtemperatur	primäre Zielkriterien: n.g. andere Zielkriterien: unerwünschte Ereignisse
<p>a: primäre Zielkriterien wie in der Studie geplant, andere Zielkriterien unter Berücksichtigung der im Abschnitt „Methodik“ genannten patientenrelevanten Therapieziele Min: Minuten, RCT: randomisierte, kontrollierte Studie, n.g.: nicht genannt</p>					

Tabelle 26: Antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle Studie	Montelukast Gruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Weitere antiasthmatische Behandlung
Placebokontrolliert				
Bronsky 1997	Montelukast 10 mg sid ^a 2 Tage	Placebo sid 2 Tage	keine antiasthmatische Medikation bis 3 Monate vor Studienbeginn (Ausnahme: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten)	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2- Rezeptoragonisten
Leff 1998	Montelukast 10 mg sid, abends 12 Wochen	Placebo sid, abends 12 Wochen	keine antiasthmatische Medikation bis 2 Wochen vor Studienbeginn	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2- Rezeptoragonisten
Steinshamn 2002	Montelukast 10 mg sid (22.00 Uhr) ≥ 5 Tage	Placebo sid (22:00 Uhr) ≥ 5 Tage	antiasthmatische Medikation ^b	kurzwirksame und langwirksame Beta-2- Rezeptoragonisten langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten Antihistaminika ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 26 (Fortsetzung): Antiasthmatische Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle Studie	Montelukast Gruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Weitere antiasthmatische Behandlung
Aktivkontrolliert				
Edelman 2000	Montelukast 10 mg sid, abends Salmeterol Placebo 8 Wochen	50 µg Salmeterol bid Montelukast Placebo 8 Wochen	keine antiasthmatische Medikation innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn (Ausnahme: kurzwirksame Antihistaminika und Albuterol)	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten
Steinshamn 2004	Montelukast 10 mg sid (22.00h) Salmeterol Placebo ≥ 5 Tage	50 µg Salmeterol bid Montelukast Placebo sid (22.00 Uhr) ≥5 Tage	antiasthmatische Medikation ^b	kurzwirksame und langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, Antihistaminika ^c
Villaran 1999	Montelukast 10 mg sid, abends Salmeterol Placebo 8 Wochen	50 µg Salmeterol bid Montelukast Placebo 8 Wochen	keine Steroide bis 4 Wochen vor Studienbeginn ^d , Mastzellstabilisatoren /Leukotrienrezeptor-antagonisten bis 2 Wochen vor Studienbeginn, kein Theophyllin oder Aminophylline, keine langwirksamen Beta-2 Rezeptoragonisten und Anticholinergika bis 1 Woche vor Studienbeginn	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten (Salbutamol, nicht innerhalb von 6 Stunden vor der Visite), kurzwirksame Antihistaminika (nicht innerhalb von 48 Stunden vor der Visite)
<p>a: in der Studie wurden außerdem die Dosierungen 50 mg, 2 mg und 0,4 mg untersucht (diese Dosierungen sind nicht zugelassen und wurden deshalb in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt)</p> <p>b: 5 Patienten erhielten ICS während der gesamten Studie in unveränderter Dosierung, kein Patient erhielt Mastzellstabilisatoren und Ipratropiumbromid;</p> <p>c: kurz- bzw. langwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten mussten 8 Stunden bzw. 48 Stunden vor jedem Belastungstest abgesetzt werden; Antihistaminika mussten 7 Tage vor jedem Belastungstest abgesetzt werden.</p> <p>d: ausgenommen waren bis zu 25% der Patienten, die bereits inhalative Steroide einnahmen, welche in unveränderter Dosierung über die gesamte Studie beibehalten werden konnten; 20 Patienten (10%) erhielten ICS als Begleitmedikation (14 in der Montelukast Gruppe, 6 in der Salmeterol Gruppe)</p> <p>bid: zweimal tägliche Gabe, ICS: inhalatives Kortikosteroid, sid: einmal tägliche Gabe</p>				

Tabelle 27: Antiasthmatische Therapie in der eingeschlossenen Studie (Studie mit Kindern)

Kontrolle Studie	Montelukast Gruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Weitere antiasthmatische Behandlung
Placebokontrolliert				
Kemp 1998	Montelukast 5 mg sid, abends, 2 Tage	Placebo sid, abends 2 Tage	Keine Methylxantine, Cromoglycinsäure, orale oder langwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten, m-Cholinozeptor-Antagonisten, Terfenadin oder Loratadin innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn, keine Steroide innerhalb 1 Monat vor Studienbeginn, kein Astemizol innerhalb 3 Monate vor Studienbeginn	Bedarfsmedikation: kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten
sid: einmal tägliche Gabe				

Tabelle 28: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle Studie	N ^a	Alter [Jahre] ^b	Geschlecht m / w [%]	FEV ₁ zu Studienbeginn ^b [% Sollwert]	Dauer der Erkrankung ^b [Jahre]	Studien-abbrecher N (%)
Placebo kontrolliert						
Bronsky 1997 Gesamtpopulation (Cross-over-Studie)	27	24 (18-45) ^c	74 / 26	82,0 (60,5-109,2) ^c	n.g.	0
Leff 1998 Montelukast	54	25 (15-39) ^d	52 / 48	83,2 (10,9)	16 (9)	6 (11)
Placebo	56	25 (15-45) ^d	52 / 48	83,5 (11,0)	14 (7,5)	7 (13)
Steinshamn 2002 Gesamtpopulation (Cross-over-Studie)	16	28 (20-44) ^d	75 / 25	102,3 (83-125) ^c	n.g.	0
Aktivkontrolliert						
Edelman 2000 Montelukast	97	27 (15-46) ^d	47 / 53	87,1 (11,2)	15 (9)	6 (6)
Salmeterol	94	26 (15-45) ^d	57 / 43	88,0 (13,5)	15 (9)	8 (9)
Steinshamn 2004 Gesamtpopulation (Cross-over-Studie)	18	25 (5,0)	50 / 50	105,4 (12,8)	n.g.	0
Villaran 1999 Montelukast	102	27 (15-45) ^c	52 / 48	86,6 (13,7) ^f	15 (9) ^f	2 (2)
Salmeterol	95	27 (14-45) ^c	47 / 53	87,2 (14,0) ^f	13 (9) ^f	7 (7)
a: Zahl der Patienten in der Auswertung b: wenn nichts anderes genannt als Mittelwert (Standardabweichung) c: Median (Spannweite) d: Mittelwert (Spannweite) e: n.g. ob Mittelwert oder Median, in Klammern ist die Spannweite angegeben f: n.g. ob Mittelwert oder Median, in Klammern ist die Standardabweichung angegeben FEV ₁ : Einsekundenkapazität, m: männlich, N: Zahl der Patienten, n.g.: nicht genannt, w: weiblich						

Tabelle 29: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie mit Kindern)

Kontrolle Studie	N	Alter [Jahre] ^a	Geschlecht m / w [%]	FEV ₁ zu Studienbeginn ^b [% Sollwert]	Dauer der Erkrankung [Jahre]	Studienabbrecher N (%)
Placebo kontrolliert						
Kemp 1998 Gesamtpopulation (Cross-over-Studie)	27	12 (6-14)	74 / 26	87 (12)	n.g.	2 (7)
a: Median (Spannweite) b: Mittelwert (Standardabweichung) FEV ₁ : Einsekundenkapazität, m: männlich, N: Zahl der Patienten, w: weiblich						

5.3.1.2 Studien- und Publikationsqualität

Die Tabellen 29 und 30 fassen die Informationen zur Studien- und Publikationsqualität der eingeschlossenen Arbeiten zusammen.

Alle Studien hatten ein doppelblindes Design. Die Randomisierung, das Concealment der Gruppenzuweisung (allocation concealment) sowie die Fallzahlplanung waren in der Mehrzahl der Publikationen unzureichend beschrieben und damit unklar. Die Angaben zu den Studienabbrechern waren bis auf eine Ausnahme (Villaran 1999) ausreichend. In 4 der 7 Studien war die ITT Analyse nicht adäquat, in der Regel, weil Patienten ohne Daten unter Behandlung nicht in die Analyse mit einbezogen wurden. Relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der Publikationen wurden nicht beobachtet.

Fünf der 7 Studien wiesen bezüglich der Studien- und Publikationsqualität grobe Mängel auf. Die Gründe für diese Bewertung werden in den Fußnoten der Tabellen angegeben.

Tabelle 30: Studien- und Publikationsqualität (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle Studie	Randomisierung / Concealment adäquat	Verblindung ^a	Fallzahlplanung ^b	Studienabbrucher genannt / Abbruchgründe genannt	ITT Analyse adäquat	Relevante Datenkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikationsqualität ^c
Placebo kontrolliert							
Bronsky 1997	ja / unklar	ja	inadäquat	keine Studienabbrucher	ja	nein	leichte Mängel
Leff 1998	unklar / unklar	ja	inadäquat	ja / ja	nein	nein	leichte Mängel ^d
Steinshamn 2002	ja / unklar	ja	nein	keine Studienabbrucher	ja	nein	grobe Mängel ^e
Aktivkontrolliert							
Edelman 2000	ja / unklar	ja	inadäquat	ja / ja	nein	nein	grobe Mängel ^f
Steinshamn 2004	ja / unklar	ja	nein	keine Studienabbrucher	ja	nein	grobe Mängel ^e
Villaran 1999	ja / unklar	ja	adäquat	ja / unzureichend	nein	nein	grobe Mängel ^g
<p>a: Verblindung von Patient und Prüfarzt b: inadäquate Fallzahlplanung: Angaben unzureichend c: Def: <i>keine Mängel</i>: diese Kategorie beinhaltet auch kleine, d.h. unwesentliche Mängel; <i>leichte Mängel</i>: aufgrund der Mängel ist die Gesamtaussage <u>nicht</u> in Frage zu stellen; <i>grobe Mängel</i>: aufgrund der Mängel ist die Gesamtaussage in Frage zu stellen d: leichte Mängel trotz inadäquater ITT-Analyse wegen geringer Zahl fehlender Werte e: grobe Mängel wegen fehlender Definition des primären Zielparameters f: grobe Mängel wegen fehlender Angaben zur Zahl der ausgewerteten Patienten und wegen fehlender Angabe von Schätzern und Konfidenzintervallen g: grobe Mängel wegen inadäquater ITT Analyse ITT: intention-to-treat</p>							

Tabelle 31: Studien- und Publikationsqualität (Studie mit Kindern)

Kontrolle Studie	Randomisierung / Concealment adäquat	Verblindung ^a	Fallzahlplanung ^b	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	ITT Analyse adäquat	Relevante Datenkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikationsqualität ^c
Placebo kontrolliert							
Kemp 1998	unklar / unklar	ja	inadäquat	ja / ja	nein ^d	nein	grobe Mängel ^e
<p>a: Verblindung von Patient und Prüfarzt b: inadäquate Fallzahlplanung: Angaben unzureichend c: Def: <i>keine Mängel</i>: diese Kategorie beinhaltet auch kleine, d.h. unwesentliche Mängel; <i>leichte Mängel</i>: aufgrund der Mängel ist die Gesamtaussage <u>nicht</u> in Frage zu stellen; <i>grobe Mängel</i>: aufgrund der Mängel ist die Gesamtaussage in Frage zu stellen d: ausgewertet wurden die Patienten, die beide Behandlungsperioden abgeschlossen haben e: grobe Mängel wegen fehlender Definition eines primären Zielparameters bzw. fehlender Adjustierung bei multiplen primären Zielparametern und wegen inadäquater ITT Analyse ITT: intention-to-treat</p>							

5.3.2 Ergebnisse zu Therapiezielen

In den Publikationen der Studien zum Belastungsasthma erfolgte die Bewertung der Testinterventionen hauptsächlich auf Basis von Lungenfunktionsdaten. Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wurden nur in wenigen Studien erhoben. Aus den Publikationen lagen Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen und zur körperlichen Belastbarkeit der Patienten vor. Die Ergebnisse für diese patientenrelevanten Endpunkte werden in den folgenden Abschnitten präsentiert. Studienergebnisse zur Asthmasymptomatik und zu Asthma-Exazerbationen unter Belastung, zu Krankenhausaufnahmen und ambulanten ärztlichen Behandlungen wegen Belastungsasthmas sowie zu Aktivitäten des täglichen Lebens und zur erkrankungsbezogenen Lebensqualität standen nicht zur Verfügung. Die Studien waren darüber hinaus nicht geeignet, die asthmabedingte Letalität und die Gesamtmortalität zu beurteilen.

5.3.2.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Unerwünschte Ereignisse wurden aus 5 Studien berichtet. In 2 der Studien (Bronsky 1997 und Kemp 1998) wurden die Patienten nur jeweils 2 Tage behandelt, die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studien ist deshalb gering.

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.

Tabelle 32: Unerwünschte Ereignisse (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen sowie Kindern)

Kontrolle Studie (Behandlungsdauer) N	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse N (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)	Weitere Ergebnisse
Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen				
Placebokontrolliert				
Bronsky 1997 (2 Tage) N=27				
Montelukast	5 UE	n.g.	n.g.	
Placebo	7 UE			
Leff 1998 (12 Wochen) N=110				häufigste unerwünschte Ereignisse, siehe Text
Montelukast	n.g.	n.g.	2 (4)	
Placebo			4 (7)	
Aktivkontrolliert				
Edelman 2000 (8 Wochen) N=191				1 Todesfall unter Salmeterol (Tod als Folge des Asthmas); häufigste unerwünschte Ereignisse, siehe Text
Montelukast	40 (41)	n.g.	1 (1)	
Salmeterol	38 (40)		4 (4)	
Villaran 1999 (8 Wochen) N=197	n.g.	n.g.	0 (0)	häufigste unerwünschte Ereignisse, siehe Text
Montelukast			4 (4)	
Salmeterol				
Studien mit Kindern				
Placebokontrolliert				
Kemp 1998 (2 Tage) N=50				
Montelukast	6 UE	n.g.	n.g.	
Placebo	8 UE			
ICS: inhalatives Kortikosteroid, N: Patientenzahl, n.g.: nicht genannt, UE: unerwünschtes Ereignis				

In der Studie von Bronsky 1997 war die Zahl der unerwünschten Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

In der Publikation von Leff 1998 gab es keine Angaben zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse. Ein Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse war in der Placebo Gruppe geringfügig häufiger als in der Montelukast Gruppe (in allen Fälle Abbruch wegen Verschlechterung des Asthmas). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren

Kopfschmerz (Montelukast: 20 %, Placebo: 32 %), Infektionen der oberen Atemwege (28 % und 23 %) und Verschlechterung des Asthmas (4 % und 10 %). In beiden Gruppen wurde bei jeweils einem Patienten eine transiente Erhöhung von Enzymen, die einen Leberparenchymschaden anzeigen können, über das dreifache der oberen Normgrenze beobachtet.

In der Studie von Edelman 2000 gab es für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Zahl der Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse war unter Salmeterol größer als unter Montelukast. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (bei mehr als 5 % der Patienten) waren Infektionen der oberen Atemwege (Montelukast: 14 %, Salmeterol: 10 %), Kopfschmerz (5 % und 6 %) und Asthma (3 % und 7 %).

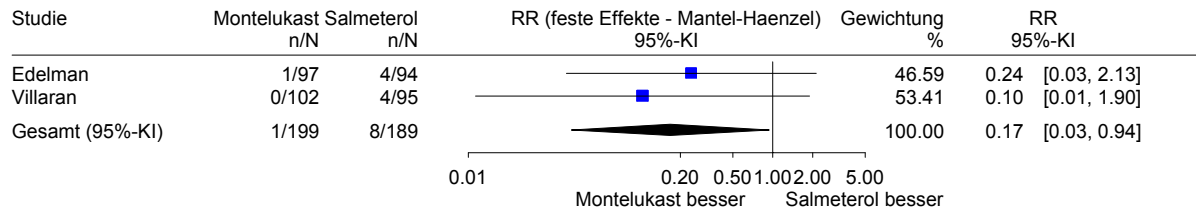
Bei Villaran 1999 war das Nebenwirkungsprofil bezogen auf Organsysteme vergleichbar bis auf unerwünschte Ereignisse im Respirationstrakt, die unter Salmeterol häufiger auftraten (54 % der Patienten) als unter Montelukast (39 %). Die häufigsten einzelnen unerwünschten Ereignisse waren Bronchokonstriktion (Montelukast: 24 %, Salmeterol: 32 %), Kopfschmerz (10 % und 8 %), Rachenentzündungen (6 % und 7 %) und Infektionen der oberen Atemwege (3 % und 8 %). Unter Salmeterol brachen 4 Patienten die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab (Verschlechterung des Asthmas, Asthmaanfall), in der Montelukast Gruppe gab es keinen Studienabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses.

Die Daten zur Beurteilung der Sicherheit bei der Behandlung von Kindern waren sehr begrenzt. Es lagen ausschließlich Ergebnisse einer Studie mit 2 Tagen Behandlungsdauer vor. In dieser Studie (Kemp 1998) war die Zahl der unerwünschten Ereignisse unter Montelukast und unter Placebo vergleichbar.

Meta-Analyse der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in den aktivkontrollierten Studien

Die Ergebnisse zu Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse aus den aktivkontrollierten Studien von Edelman 2000 und Villaran 1999 wurden in einer Meta-Analyse zusammengefasst.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
 Vergleich von Raten
 Distanzmaß: Relatives Risiko (fixed effects model)



Heterogenität: $Q=0.22$, $df=1$ ($p=0.643$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-2.03 ($p=0.042$)

Abbildung 15: Meta-Analyse Montelukast versus Salmeterol, Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse, aktivkontrollierte 8-Wochen-Studien

Die Meta-Analyse der aktivkontrollierten Studien ergab ein niedrigeres Risiko für einen Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse unter Montelukast als unter Salmeterol. Der Unterschied war in der gepoolten Analyse statistisch signifikant.

5.3.2.2 Körperliche Belastbarkeit

Die körperliche Belastbarkeit der Patienten wurde in 2 Studien (Steinshamn 2002 und Steinshamn 2004) durch die Belastungszeit bis zur Erschöpfung und durch das subjektive Belastungsempfinden der Patienten gemessen auf der Borg Skala evaluiert (52). In beiden Studien wurde die Borg Skala mit den Stufen 0 bis 10 verwendet, wobei 0 „überhaupt nicht anstrengend“ und 10 „sehr, sehr anstrengend“ bedeutet, d.h. je höher der Borg Score, desto größer das subjektive Belastungsempfinden.

Tabelle 33: Körperliche Belastbarkeit^a (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen)

Kontrolle Studie	Belastungszeit bis zur Erschöpfung [Sekunden]	Borg Score bei 60% der max. Belastungsintensität ^b	Borg Score bei 80% der max. Belastungsintensität ^b	Borg Score bei max. Belastung ^b
Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen				
Placebokontrolliert				
Steinshamn 2002				
Montelukast	319 (196-900) ^{d, e}	n.g.	5,3 (1,8)	7,4 (1,9)
Placebo	278 (81-427) ^{d, e}		6,0 (1,7)	7,9 (1,6)
Aktivkontrolliert				
Steinshamn 2004				
Montelukast	325,3 (138,8) ^b	2,6 (1,2)	5,2 (1,1)	8,4 (1,1)
Salmeterol	306,8 (99,7) ^b	2,4 (1,2)	5,1 (1,6)	8,0 (1,3)
a: Borg Skala von 0 bis 10 mit 0 = „überhaupt nicht anstrengend“ und 10 = „sehr, sehr anstrengend“ b: Mittelwert (Standardabweichung) d: Median (Spannweite) e: p-Wert des Gruppenvergleichs: p=0,03 max: maximal				

In der Studie von Steinshamn 2002 war die Belastungszeit bis zur Erschöpfung nach einer mindestens fünftägigen Einnahme von Montelukast statistisch signifikant länger als nach Behandlung mit Placebo. In der Studie von Steinshamn 2004 gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Belastungszeit bis zur Erschöpfung nach Behandlung mit Montelukast bzw. Salmeterol.

Bei Steinshamn 2002 war der Borg Score bei 80% der maximalen Belastungsintensität und unter maximaler Belastung in der Montelukast Gruppe geringer als in der Placebo Gruppe, d.h. die Patienten hatten nach der Montelukasttherapie ein niedrigeres subjektives Belastungsempfinden als nach Placebogabe. In der aktivkontrollierten Studie von Steinshamn 2004 war der Wert nach Salmeterolbehandlung für alle untersuchten Belastungsintensitäten geringer als der Wert nach Montelukastbehandlung. Die Methodik der statistischen Tests für den Borg Score bleibt in den Publikationen von Steinshamn 2002 und Steinshamn 2004 unklar. Die Testergebnisse werden deshalb in dieser Bewertung nicht berücksichtigt.

5.3.3 Subgruppenanalysen

In den Studien zum Belastungsasthma standen keine nach Merkmalen für die geplanten Subgruppenanalysen stratifizierte Daten zur Verfügung.

5.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Belastungsasthma

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Studien zum Belastungsasthma bei Heranwachsenden und Erwachsenen sowie Kindern zusammen.

Tabelle 34: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zum Belastungsasthma (Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen sowie Kindern)

	Montelukast Monotherapie im Vergleich zu Placebo	Vergleich Montelukast vs Salmeterol (beide in Monotherapie)
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Bronsky 1997 ↔ Kemp 1998 ↔	Edelman 2000 ↔
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	n.g.	n.g.
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Leff 1998 ↔	Edelmann 1998 ↔ Villaran 1999 ↑ Meta-Analyse ↑↑
Unerwünschte Ereignisse mit Zusammenhang mit der Studienmedikation	n.g.	n.g.
Körperliche Belastbarkeit: Belastungszeit bis zur Erschöpfung	Steinshamn 2002 ↑↑	Steinshamn 2004 ↔
Körperliche Belastbarkeit: subjektives Belastungsempfinden bei maximal möglicher Belastung	Steinshamn 2002 ↑	Steinshamn 2004 ↓
↑ auffälliger numerischer Vorteil für Montelukast (ohne statistische Signifikanz) ↑↑ statistisch signifikanter Vorteil für Montelukast ↓ auffälliger numerischer Nachteil für Montelukast (ohne statistische Signifikanz) ↓↓ statistisch signifikanter Nachteil für Montelukast ↔ kein auffälliger Unterschied zwischen den Therapiealternativen n.g.: nicht genannt		

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unter Montelukast Monotherapie war in den vorhandenen Studien einer Placebobehandlung vergleichbar. Dieses Ergebnis gilt für Erwachsene (Bronsky 1997) und für Kinder (Kemp 1998). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Patienten in beiden Studien lediglich 2 Tage behandelt wurden. Auch die Rate von Studienabbrüchen in der Studie von Leff 1998 war unter Montelukast und unter Placebo vergleichbar.

Der Vergleich von Montelukast und Salmeterol in aktivkontrollierten Studien zeigte eine ähnliche Gesamtrate unerwünschter Ereignisse. Die Ergebnisse zu Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse ergaben einen Vorteil für Montelukast.

Die körperliche Belastbarkeit der Patienten war nach Behandlung mit Montelukast besser als nach Placebogabe. In den aktivkontrollierten Studien zeigte sich bezüglich der Belastungszeit bis zur Erschöpfung kein Unterschied zu Salmeterol. Das subjektive Belastungsempfinden der Patienten unter maximaler Belastung war unter Salmeterol geringer als unter Montelukast.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Zusammenfassungen der Ergebnisse werden getrennt für die 2 untersuchten Indikationen leichtes bis mittelgradiges chronisches Asthma und Belastungsasthma in den Abschnitten 5.2.5 und 5.3.4 präsentiert.

7 LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN

Leichtes bis mittelgradiges chronisches Asthma

Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen

Placebokontrolliert

Konstante ICS Dosis

Laviolette 1999 (24)

Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 1999;160:1862-1868.

Riccioni 2002 (32)

Riccioni G, Ballone E, D'Orazio N, Sensi S, Di NM, Di MR, et al. Effectiveness of montelukast versus budesonide on quality of life and bronchial reactivity in subjects with mild-persistent asthma. International Journal of Immunopathology & Pharmacology 2002;15:149-155.

Vaquerizo 2003 (33)

Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma.[erratum appears in Thorax. 2003 Apr;58(4):370]. Thorax 2003;58:204-210.

Reduktion der ICS Dosis

Kanniess 2002 (34)

Kanniess F, Richter K, Janicki S, Schleiss MB, Jörres RA, Magnussen H. Dose reduction of inhaled corticosteroids under concomitant medication with montelukast in patients with asthma. The European Respiratory Journal : Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology 2002;20:1080-1087.

Löfdahl 1999 (23)

Löfdahl C-, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. British Medical Journal 1999;318:87-90.

Riccioni 2005 (35)

Riccioni G, Vecchia RD, Castronuovo M, Di IC, D'Orazio N. Tapering Dose of Inhaled Budesonide in Subjects with Mild-to-Moderate Persistent Asthma Treated with Montelukast: A 16-Week Single-Blind Randomized Study. Annals of Clinical & Laboratory Science 2005;35:285-289.

Tohda 2002 (36)

Tohda Y, Fujimura M, Taniguchi H, Takagi K, Igarashi T, Yasuhara H, et al. Leukotriene receptor antagonist, montelukast, can reduce the need for inhaled steroid while maintaining the clinical stability of asthmatic patients. *Clinical and Experimental Allergy : Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2002;32:1180-1186.

Aktivkontrolliert
Konstante ICS Dosis

Bjermer 2003 (27,38)

Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ (Clinical research ed.)* 2003;327:891.

MSD SHARP & DOHME GMBH. A Randomised, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Effect of Adding Either Montelukast Sodium or Salmeterol Xinafoate to Inhaled Fluticasone in Adult Asthmatics (IMPACT Study - Investigation of Montelukast as a Partner Agent for Complementary Therapy) - Study 908-0C. 2002; MSD CDSP Singulair 908-0C Statistical Report.

Grosclaude 2003 (40)

Grosclaude M, Cerruti JL, Delannay B, Herent M, Spilthooren F, Desfougeres JL. [A fixed combination of fluticasone and salmeterol permits better control of asthma than a beclomethasone dipropionate and montelukast combination]. [French]. *Allergie et Immunologie* 2003;35:356-362.

Ilowite 2004 (28,41)

Ilowite J, Webb R, Friedman B, Kerwin E, Bird SR, Hustad CM, et al. Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone for protection against asthma attacks: a randomized, double-blind, multicenter study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology : Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2004;92:641-648.

MSD SHARP & DOHME GMBH. A Randomized, Double-Blind Multicenter Study to Evaluate the Effects of Adding Either Montelukast Sodium or Salmeterol Xinafoate to Inhaled Fluticasone in Adult Asthmatics - Study MK-0476 120-01 (SNG 477). 2001; MSD Results Synopsis.

Nelson 2000 (21,22,30)

Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000;106:1088-1095.

Glaxo Wellcome. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Parallel Group, 12 Week Active Control Comparison of Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Product (50/100mcg BID) via the DISKUS inhaler with Fluticasone Propionate (100mcg BID) via the DISKUS plus Oral Montelukast (10 mg QD) in Adults and Adolescents with Persistent Asthma Experiencing Symptoms on Inhaled Corticosteroid Therapy - Study SAS40018. 2000; Glaxo Wellcome Report No RM2000/00232/00.

GlaxoSmithKline. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Parallel-Group, 12 Week Active Control Comparison of Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Product (50/100mcg BID) via the DISKUS inhaler with Fluticasone Propionate (100mcg BID) via the DISKUS plus Oral Montelukast (10mg QD) in Adults and Adolescents with Persistent Asthma Experiencing Symptoms on Inhaled Corticosteroid Therapy - Study SAS40018. Studienergebnisregister, <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>: Zugriff 26.09.2005.

Ringdal 2003 (19,31)

Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, Weber HH, Mulder PG, Akveld M, et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respiratory Medicine* 2003;97:234-241.

GlaxoSmithKline. A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, 12-week, active control comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/100mcg strength) bd via the DISKUS/ACCUHALER inhaler with fluticasone propionate (100mcg strength) bd via the DISKUS/ACCUHALER inhaler plus oral montelukast 10mg od in adolescents and adults with reversible airways obstruction - Study SAS40015. 2003; GlaxoSmithKline Report No BP2001/00015/00.

GlaxoSmithKline. A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, 12-week, active control comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/100mcg strength) bd via the DISKUS/ACCUHALER inhaler with fluticasone propionate (100mcg strength) bd via the DISKUS/ACCUHALER inhaler plus oral montelukast 10mg od in adolescents and adults with reversible airways obstruction - Study SAS40015. Studienergebnisregister, <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>: Zugriff 26.09.2005.

SAM40030 2003 (17,29)

GlaxoSmithKline. A phase IV, multicentre, randomised, double-blind, single dummy, parallel group study to compare the anti-inflammatory action of Seretide™ 50 MDI b.d. with Flixotide™ 50 ug MDI b.d. plus montelukast 10 mg o.d. for 12 weeks, in adults with mild to moderate asthma who are currently taking inhaled corticosteroids but have a requirements for further therapy - Study SAM40030 (SOLTA - Seretide Or addition of a Leukotriene antagonist in the Treatment of Asthma). 2004; GlaxoSmithKline Report No SAM40030R.

GlaxoSmithKline. A phase IV, multicentre, randomised, double blind, single dummy, parallel group study to compare the anti-inflammatory action of Seretide 50/100 bd via MDI with Flixotide 100ug bd via MDI plus montelukast 10 mg od for 12 weeks in adults with mild to moderate asthma who are currently taking inhaled corticosteroids but have a requirement for further therapy - Study SAM40030. Studienergebnisregister, <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>: Zugriff 26.09.2005.

Studien mit Kindern

Montelukast/ICS versus ICS *konstante ICS Dosis*

Karaman 2004 (42)

Karaman O, Sünneli L, Uzuner N, Islekel H, Turgut CS, Köse S, et al. Evaluation of montelukast in 8 to 14 year old children with mild persistent asthma and compared with inhaled corticosteroids. *Allergologia et Immunopathologia* 2004;32:21-27.

Placebokontrolliert *Reduktion ICS Dosis*

Phipatanakul 2003 (43)

Phipatanakul W, Greene C, Downes SJ, Cronin B, Eller TJ, Schneider LC, et al. Montelukast improves asthma control in asthmatic children maintained on inhaled corticosteroids. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* : Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 2003;91:49-54.

Belastungsasthma

Studien mit Heranwachsenden und Erwachsenen

Placebokontrolliert

Bronsky 1997 (44)

Bronsky EA, Kemp JP, Zhang J, Guerreiro D, Reiss TF. Dose-related protection of exercise bronchoconstriction by montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist, at the end of a once-daily dosing interval. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1997;62:556-561.

Leff 1998 (26)

Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *The New England Journal of Medicine* 1998;339:147-152.

Steinshamn 2002 (45)

Steinshamn S, Sandsund M, Sue CM, Bjermer L. Effects of montelukast on physical performance and exercise economy in adult asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 2002;12:211-217.

Aktivkontrolliert

Edelman 2000 (46)

Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp JP, Ghannam AF, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction: A randomized, double-blind trial. *Annals of Internal Medicine* 2000;132:97-104.

Steinshamn 2004 (47)

Steinshamn S, Sandsund M, Sue CM, Bjermer L. Effects of montelukast and salmeterol on physical performance and exercise economy in adult asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction. *Chest* 2004;126:1154-1160.

Villaran 1999 (48)

Villaran C, O'Neill SJ, Helbling A, van-Noord JA, Lee TH, Chuchalin AG, et al. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 1999;104:547-553.

Studie mit Kindern

Placebokontrolliert

Kemp 1998 (25)

Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. The Journal of Pediatrics 1998;133:424-428.

8 LITERATUR

- (1) Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie des Asthma bronchiale im Erwachsenenalter. 1st ed. Düsseldorf: nexus GmbH; 2001.
- (2) Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Gutachten 2005: Koordination und Qualität im Gesundheitswesen. <http://www.svr-gesundheit.de/Gutachten/Gutacht05/Langfassung2.pdf> :Zugriff 20.06.2005.
- (3) Lange P, Ulrik CS, Vestbo J. Mortality in adults with self-reported asthma. *Lancet* 1996;347:1285-1289.
- (4) National Institute of Health. Global Initiative for Asthma - Global Strategy for Asthma Management and Prevention. www.ginasthma.com: 2002, update 2004 :Zugriff 20.06.2005.
- (5) Colice GL, Burgt JV, Song J, Stampone P, Thompson PJ. Categorizing asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(6):1962-1967.
- (6) Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet* 2002;360:1313-1322.
- (7) Calhoun WJ. Anti-leukotrienes for asthma. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:230-234.
- (8) Adams N, Bestall J, Jones P. Budesonide at different doses for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2. Art. No.: CD003271. DOI: 10.1002/14651858.CD003271
- (9) Adams N, Bestall JM, Lasserson TJ, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No. CD002310. DOI: 10.1002/14651858.CD002310.pub3
- (10) Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Beclomethasone versus placebo for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No. CD002738. DOI: 10.1002/14651858.CD002738.pub2
- (11) Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones PW, Cates C. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No. CD003135. DOI: 10.1002/14651858.CD003135.pub2
- (12) MSD. Fachinformation Singulair. 2004.
- (13) Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li QQ, Flannery EM, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990;336:1391-1396.
- (14) Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta₂-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med* 2004;140:802-813.

- (15) Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357:1191-1194.
- (16) Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J* 2003;327:557-560.
- (17) GlaxoSmithKline. A phase IV, multicentre, randomised, double blind, single dummy, parallel group study to compare the anti-inflammatory action of Seretide 50/100 bd via MDI with Flixotide 100ug bd via MDI plus montelukast 10 mg od for 12 weeks in adults with mild to moderate asthma who are currently taking inhaled corticosteroids but have a requirement for further therapy - Study SAM40030. Studienergebnisregister, <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp> :Zugriff 26.09.2005.
- (18) McCarthy TP, Woodcock AA, Pavord JD, Allen DJ, Parker D, Rice L. A comparison of the anti-inflammatory and clinical effects of salmeterol 25mcg/fluticasone propionate 50mcg combination (SFC 50) with fluticasone propionate (FP) plus montelukast (M) in patients with mild to moderate asthma. *Am J Resp & Crit Care Med* 2003;167 supp 7:A367.
- (19) GlaxoSmithKline. A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, 12-week, active control comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/100mcg strength) bd via the DISKUS/ACCUHALER inhaler with fluticasone propionate (100mcg strength) bd via the DISKUS/ACCUHALER inhaler plus oral montelukast 10mg od in adolescents and adults with reversible airways obstruction - Study SAS40015. Studienergebnisregister, <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp> :Zugriff 26.09.2005.
- (20) Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, Weber HH, Mulder PGH, Akveld M, et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respiratory medicine* 2003;97:234-241.
- (21) GlaxoSmithKline. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Parallel-Group, 12 Week Active Control Comparison of Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Product (50/100mcg BID) via the DISKUS inhaler with Fluticasone Propionate (100mcg BID) via the DISKUS plus Oral Montelukast (10mg QD) in Adults and Adolescents with Persistent Asthma Experiencing Symptoms on Inhaled Corticosteroid Therapy - Study SAS40018. Studienergebnisregister, <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp> :Zugriff 26.09.2005.
- (22) Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2000;106:1088-1095.
- (23) Löfdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *British medical journal* 1999;319:87-90.

(24) Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 1999;160:1862-1868.

(25) Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *The Journal of pediatrics* 1998;133:424-428.

(26) Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *The New England journal of medicine* 1998;339:147-152.

(27) MSD SHARP & DOHME GMBH. A Randomised, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Effect of Adding Either Montelukast Sodium or Salmeterol Xinafoate to Inhaled Fluticasone in Adult Asthmatics (IMPACT Study - Investigation of Montelukast as a Partner Agent for Complementary Therapy) - Study 908-0C. 2002;MSD CDSP Singulair 908-0C Statistical Report.

(28) MSD SHARP & DOHME GMBH. A Randomized, Double-Blind Multicenter Study to Evaluate the Effects of Adding Either Montelukast Sodium or Salmeterol Xinafoate to Inhaled Fluticasone in Adult Asthmatics - Study MK-0476 120-01 (SNG 477). 2001;MSD Results Synopsis.

(29) GlaxoSmithKline. A phase IV, multicentre, randomised, double-blind, single dummy, parallel group study to compare the anti-inflammatory action of Seretide™ 50 MDI b.d. with Flixotide™ 50 ug MDI b.d. plus montelukast 10 mg o.d. for 12 weeks, in adults with mild to moderate asthma who are currently taking inhaled corticosteroids but have a requirements for further therapy - Study SAM40030 (SOLTA - Seretide Or addition of a Leukotriene antagonist in the Treatment of Asthma). 2004;GlaxoSmithKline Report No SAM40030R.

(30) Glaxo Wellcome. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Parallel Group, 12 Week Active Control Comparison of Salmeterol/Fluticasone Propionate Combination Product (50/100mcg BID) via the DISKUS inhaler with Fluticasone Propionate (100mcg BID) via the DISKUS plus Oral Montelukast (10 mg QD) in Adults and Adolescents with Persistent Asthma Experiencing Symptoms on Inhaled Corticosteroid Therapy - Study SAS40018. 2000;Glaxo Wellcome Report No RM2000/00232/00.

(31) GlaxoSmithKline. A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, 12-week, active control comparison of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (50/100mcg strength) bd via the DISKUS/ACCUHALER inhaler with fluticasone propionate (100mcg strength) bd via the DISKUS/ACCUHALER inhaler plus oral montelukast 10mg od in adolescents and adults with reversible airways obstruction - Study SAS40015. 2003;GlaxoSmithKline Report No BP2001/00015/00.

(32) Riccioni G, Ballone E, D'Orazio N, Sensi S, Di Nicola M, Di Mascio R, et al. Effectiveness of montelukast versus budesonide on quality of life and bronchial reactivity in subjects with mild-persistent asthma. *International Journal of Immunopathology & Pharmacology* 2002;15:149-155.

- (33) Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma.[erratum appears in Thorax. 2003 Apr;58:370]. Thorax 2003;58:204-210.
- (34) Kannies F, Richter K, Janicki S, Schleiss MB, Jörres RA, Magnussen H. Dose reduction of inhaled corticosteroids under concomitant medication with montelukast in patients with asthma. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology 2002;20:1080-1087.
- (35) Riccioni G, Della Vecchia R, Castronuovo M, Di Ilio C, D'Orazio N. Tapering Dose of Inhaled Budesonide in Subjects with Mild-to-Moderate Persistent Asthma Treated with Montelukast: A 16-Week Single-Blind Randomized Study. Annals of Clinical & Laboratory Science 2005;35:285-289.
- (36) Tohda Y, Fujimura M, Taniguchi H, Takagi K, Igarashi T, Yasuhara H, et al. Leukotriene receptor antagonist, montelukast, can reduce the need for inhaled steroid while maintaining the clinical stability of asthmatic patients. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology 2002;32:1180-1186.
- (37) Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma.[see comment]. Thorax 2003;58:211-216.
- (38) Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. BMJ (Clinical research ed.) 2003;327:891.
- (39) Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boone R, Yancey SW, et al. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. Chest 2001;120:423-430.
- (40) Grosclaude M, Cerruti JL, Delannay B, Herent M, Spilthooren F, Desfougeres JL. [A fixed combination of fluticasone and salmeterol permits better control of asthma than a beclomethasone dipropionate and montelukast combination]. [French]. Allergie et Immunologie 2003;35:356-362.
- (41) Ilowite J, Webb R, Friedman B, Kerwin E, Bird SR, Hustad CM, et al. Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone for protection against asthma attacks: a randomized, double-blind, multicenter study. Annals of Allergy, Asthma & Immunology : Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 2004;92:641-648.
- (42) Karaman Ö, Sünneli L, Uzuner N, Islekel H, Turgut CS, Köse S, et al. Evaluation of montelukast in 8 to 14 year old children with mild persistent asthma and compared with inhaled corticosteroids. Allergologia et Immunopathologia 2004;32:21-27.
- (43) Phipatanakul W, Greene C, Downes SJ, Cronin B, Eller TJ, Schneider LC, et al. Montelukast improves asthma control in asthmatic children maintained on inhaled

corticosteroids. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* : Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 2003;91:49-54.

(44) Bronsky EA, Kemp JP, Zhang J, Guerreiro D, Reiss TF. Dose-related protection of exercise bronchoconstriction by montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist, at the end of a once-daily dosing interval. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1997;62:556-561.

(45) Steinshamn S, Sandsund M, Sue Chu M, Bjermer L. Effects of montelukast on physical performance and exercise economy in adult asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 2002;12:211-217.

(46) Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp JP, Ghannam AF, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction: A randomized, double-blind trial. *Annals of Internal Medicine* 2000;132(2):97-104.

(47) Steinshamn S, Sandsund M, Sue Chu M, Bjermer L. Effects of montelukast and salmeterol on physical performance and exercise economy in adult asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction. *Chest* 2004;126:1154-1160.

(48) Villaran C, O'Neill SJ, Helbling A, van-Noord JA, Lee TH, Chuchalin AG, et al. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 1999;104:547-553.

(49) Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992;47:76-83.

(50) Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a Minimal Important Difference in a Disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994;47:81-87.

(51) Garde GJ, Haro E, Sanchez-Lucas C, Garde NJ. [Antileukotrienes. Their use in pediatrics]. [Spanish]. *Allergologia et Immunopathologia* 2000;28:136-143.

(52) Borg G. Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität. *Deutsches Ärzteblatt* 2004;101:A1016-A1021.

Anhang A

Suchstrategie

1. Suchstrategie Medline (einschließlich Pre-Medline)

Suchmaske: Ovid

#	Search History
1	exp asthma/
2	asthma\$.ti,ab.
3	bronchospasm\$.ti,ab.
4	bronchoconstrict\$.ti,ab.
5	(bronch\$ adj3 spasm\$).ti,ab.
6	(bronch\$ adj3 constr\$).ti,ab.
7	exp bronchial spasm/
8	((bronchi\$ or respirator\$) adj3 (hyperreactiv\$ or hypersensitiv\$)).ti,ab.
9	exp Respiratory Hypersensitivity/
10	exp Bronchial Hyperreactivity/
11	(airway\$ adj3 obstruct\$).ti,ab.
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
13	exp Leukotriene Antagonists/
14	(leukotrien\$ adj3 antagonist\$).ti,ab.
15	(leukotrien\$ adj3 receptor\$ adj3 antagonist\$).ti,ab.
16	anti-leukotrien\$.ti,ab.
17	antileukotrien\$.ti,ab.
18	montelukast.ti,ab,nm.
19	singulair.ti,ab.
20	(mk adj "0476").ti,ab.
21	mk-0476.ti,ab.
22	mk0476.ti,ab.
23	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22
24	randomized controlled trial.pt.
25	exp randomized controlled trials/
26	exp random allocation/
27	exp cross-over studies/
28	exp single-blind method/

29	exp double-blind method/
30	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.
31	((random\$ or cross-over or crossover) adj6 (allocat\$ or trial\$ or study or studies or intervention\$ or investigat\$ or experiment\$ or design\$ or method\$ or group\$ or evaluation\$ or test\$)).ti,ab.
32	24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31
33	((review\$ or search\$) adj10 (literature or medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or cinahl or psychlit or healthstar or current content\$ or systemat\$)).ti,ab.
34	exp Review Literature/
35	exp technology assessment, biomedical/
36	hta.ti,ab.
37	(health technology adj6 assessment\$).ti,ab.
38	(metaanaly\$ or (meta adj analy\$)).ti,ab.
39	meta-analysis.pt.
40	33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39
41	(addresses or bibliography or biography or case reports or clinical conference or comment or congresses or consensus development conference or consensus development conference nih or dictionary or directory or editorial or festschrift or historical article or interview or lectures or legal cases or legislation or patient education handout).pt.
42	exp animal/
43	exp animals/
44	exp animal experiments/
45	exp human/
46	exp humans/
47	41 or ((42 or 43 or 44) not (45 or 46))
48	(12 and 23) not 47
49	48 and (32 or 40)

2. Suchstrategie EMBASE

Suchmaske: Ovid

#	Search History
1	exp asthma/
2	asthma\$.ti,ab.
3	bronchospasm\$.ti,ab.
4	bronchoconstrict\$.ti,ab.
5	(bronch\$ adj3 spasm\$).ti,ab.
6	(bronch\$ adj3 constr\$).ti,ab.
7	exp bronchial spasm/
8	((bronchi\$ or respirator\$) adj3 (hyperreactiv\$ or hypersensitiv\$)).ti,ab.
9	exp Respiratory Hypersensitivity/
10	exp Bronchial Hyperreactivity/
11	(airway\$ adj3 obstruct\$).ti,ab.
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
13	exp Leukotriene Antagonists/
14	(leukotrien\$ adj3 antagonist\$).ti,ab.
15	(leukotrien\$ adj3 receptor\$ adj3 antagonist\$).ti,ab.
16	anti-leukotrien\$.ti,ab.
17	antileukotrien\$.ti,ab.
18	montelukast.ti,ab,nm.
19	singulair.ti,ab.
20	(mk adj "0476").ti,ab.
21	mk-0476.ti,ab.
22	mk0476.ti,ab.
23	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22
24	12 and 23
25	exp animal/
26	exp EXPERIMENTAL ANIMAL/
27	exp "ANIMAL USE"/
28	exp human/
29	(25 or 26 or 27) not 28
30	24 not 29

31	((review\$ or search\$) adj10 (literature or medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or cinahl or psychlit or healthstar or current content\$ or systemat\$)).ti,ab.
32	exp Review Literature/
33	exp technology assessment, biomedical/
34	hta.ti,ab.
35	(health technology adj6 assessment\$).ti,ab.
36	(metaanaly\$ or (meta adj analy\$)).ti,ab.
37	exp Meta Analysis/
38	31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37
39	exp randomized controlled trials/
40	exp random allocation/
41	exp cross-over studies/
42	exp single-blind method/
43	exp double-blind method/
44	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.
45	((random\$ or cross-over or crossover or placebo) adj6 (allocat\$ or trial\$ or study or studies or intervention\$ or investigat\$ or experiment\$ or design\$ or method\$ or group\$ or evaluation\$ or test\$)).ti,ab.
46	exp controlled study/
47	39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46
48	30 and (38 or 47)

3. Suchstrategie in den Cochrane Datenbanken CENTRAL, CDSR, DARE und HTA

ID	Search
#1	<u>MeSH descriptor Asthma explode all trees in MeSH products</u>
#2	<u>asthma* in Record Title in all products</u>
#3	<u>asthma* in Abstract in all products</u>
#4	<u>bronchospasm* in Record Title in all products</u>
#5	<u>bronchospasm* in Abstract in all products</u>
#6	<u>bronchoconstrict* in Record Title in all products</u>
#7	<u>bronchoconstrict* in Abstract in all products</u>
#8	<u>(bronch* NEAR (spasm* OR constrict*)) in Record Title in all products</u>
#9	<u>(bronch* NEAR (spasm* OR constrict*)) in Abstract in all products</u>
#10	<u>MeSH descriptor Bronchial Spasm explode all trees in MeSH products</u>
#11	<u>MeSH descriptor Bronchoconstriction explode all trees in MeSH products</u>
#12	<u>(bronchi* OR respirator*) NEAR (hyperreactiv* OR hypersensitiv*) in Record Title in all products</u>
#13	<u>(bronchi* OR respirator*) NEAR (hyperreactiv* OR hypersensitiv*) in Abstract in all products</u>
#14	<u>MeSH descriptor Respiratory Hypersensitivity explode all trees in MeSH products</u>
#15	<u>MeSH descriptor Bronchial Hyperreactivity explode all trees in MeSH products</u>
#16	<u>(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15)</u>
#17	<u>(leukotrien* NEAR antagonist*) in Record Title in all products</u>
#18	<u>(leukotrien* NEAR antagonist*) in Abstract in all products</u>
#19	<u>(leukotrien* NEAR receptor* NEAR antagonist*) in Record Title in all products</u>
#20	<u>(leukotrien* NEAR receptor* NEAR antagonist*) in Abstract in all products</u>
#21	<u>anti-leukotrien* OR antileukotrien* in Record Title in all products</u>
#22	<u>anti-leukotrien* OR antileukotrien* in Abstract in all products</u>
#23	<u>montelukast OR singulair in Record Title in all products</u>
#24	<u>montelukast OR singulair in Abstract in all products</u>
#25	<u>mk NEXT 0476 in Record Title in all products</u>
#26	<u>mk NEXT 0476 in Abstract in all products</u>
#27	<u>mk-0476 OR mk0476 in Record Title in all products</u>
#28	<u>mk-0476 OR mk0476 in Abstract in all products</u>
#29	<u>(#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28)</u>
#30	<u>(#16 AND #29)</u>

Anhang B

Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen

Indikation nicht leichtes bis mittelschweres chronisches Asthma oder Belastungsasthma

1. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000; 162: 187-190.
2. Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Polos PG, et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the improving asthma control trial. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 723-727.
3. Davis BE, Cockcroft DW. Effect of a single dose of montelukast sodium on methacholine chloride PC20. *Canadian Respiratory Journal* 2005; 12: 26-28.
4. Gong H, Linn WS, Terrell SL, Anderson KR, Clark KW. Anti-inflammatory and lung function effects of montelukast in asthmatic volunteers exposed to sulfur dioxide. *Chest* 2001; 119: 402-408.
5. Helenius I, Lumme A, Ounap J, Obase Y, Ryttilä P, Sarna S, et al. No effect of montelukast on asthma-like symptoms in elite ice hockey players. *Allergy* 2004; 59: 39-44.

Bei leichtem bis mittelgradigem Asthma keine durchgängige Begleitbehandlung mit inhalativen Kortikosteroiden

1. Aventis P. A multicenter, open-label, randomized, parallel groups study to assess the long-term safety performance of fexofenadine compared to montelukast in subjects with asthma. *clinicaltrials.gov* 2002.
2. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 315-322.

3. Bukstein DA, Bratton DL, Firriolo KM, Estojak J, Bird SR, Hustad CM, et al. Evaluation of parental preference for the treatment of asthmatic children aged 6 to 11 years with oral montelukast or inhaled cromolyn: a randomized, open-label, crossover study. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2003; 40: 475-485.
4. Davies GM, Dasbach EJ, Santanello NC, Knorr BA, Bratton DL. The effect of montelukast versus usual care on health care resource utilization in children aged 2 to 5 years with asthma. *Clinical therapeutics* 2004; 26: 1895-1904.
5. Dockhorn RJ, Baumgartner RA, Leff JA, Noonan M, Vandormael K, Stricker W, et al. Comparison of the effects of intravenous and oral montelukast on airway function: a double blind, placebo controlled, three period, crossover study in asthmatic patients. *Thorax* 2000; 55: 260-265.
6. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics* 2005; 116: 360-369.
7. Jenkins CR, Thien FC, Wheatley JR, Reddel HK. Traditional and patient-centred outcomes with three classes of asthma medication. *Eur Respir J* 2005; 26: 36-44.
8. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108: E48.
9. Maimstrom K, Rodriguez GG, Guerra J, Villaran C, Pineiro A, Wei LX, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma: A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130: 487-495.
10. Maspero JF, Dueñas ME, Volovitz B, Pinacho DC, Kosa L, Vrijens F, et al. Oral montelukast versus inhaled beclomethasone in 6- to 11-year-old children with asthma: results of an open-label extension study evaluating long-term safety, satisfaction, and adherence with therapy. *Current Medical Research and Opinion* 2001; 17: 96-104.
11. Peroni D, Bodini A, Miraglia DG, Loiacono A, Baraldi E, Boner AL, et al. Effect of budesonide and montelukast in asthmatic children exposed to relevant allergens. *Allergy* 2005; 60: 206-210.
12. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Archives of internal medicine* 1998; 158: 1213-1220.

13. Riccioni G, Della VR, Di IC, D'Orazio N. Effect of the two different leukotriene receptor antagonists, montelukast and zafirlukast, on quality of life: a 12-week randomized study. *Allergy & Asthma Proceedings* 2004; 25: 445-448.
14. Stelmach I, Bobrowska-Korzeniowska M, Majak P, Stelmach W, Kuna P. The effect of montelukast and different doses of budesonide on IgE serum levels and clinical parameters in children with newly diagnosed asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 374-380.
15. Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH, Hall GL, et al. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *European Respiratory Journal* 2005; 25: 289-294.
16. Williams B, Noonan G, Reiss TF, Knorr B, Guerra J, White R, et al. Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2001; 31: 845-854.
17. Zeiger RS, Bird SR, Kaplan MS, Schatz M, Pearlman DS, Orav EJ, et al. Short-term and long-term asthma control in patients with mild persistent asthma receiving montelukast or fluticasone: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2005; 118: 649-657.
18. Zhang J, Yu C, Noonan G, Reiss TF. Effect of montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, on peak expiratory flow variability. *Clinical therapeutics* 2002; 24: 574-582.

Bei Belastungsasthma keine Monotherapie mit Montelukast

1. Storms W, Chervinsky P, Ghannam AF, Bird S, Hustad CM, Edelman JM, et al. A comparison of the effects of oral montelukast and inhaled salmeterol on response to rescue bronchodilation after challenge. *Respiratory medicine* 2004; 98(11): 1051-1062.

Verwendete Dosierung nicht zugelassen

1. Reiss TF, Sorkness CA, Stricker W, Botto A, Busse WW, Kundu S, et al. Effects of montelukast (MK-0476); a potent cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on bronchodilation in asthmatic subjects treated with and without inhaled corticosteroids. *Thorax* 1997; 52: 45-48.
2. Reiss TF, Hill JB, Harman E, Zhang J, Tanaka WK, Bronsky E, et al. Increased urinary excretion of LTE₄ after exercise and attenuation of exercise-induced bronchospasm by montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. *Thorax* 1997; 52: 1030-1035.

Keine Behandlung mit Montelukast

1. Manning PJ, Watson RM, Margolskee DJ, Williams VC, Schwartz JI, O'Byrne PM. Inhibition of exercise-induced bronchoconstriction by MK-571, a potent leukotriene D₄-receptor antagonist. *The New England journal of medicine* 1990; 323: 1736-1739.

Bei leichtem bis mittelgradigem Asthma Behandlungs- und Beobachtungszeit unter 12 Wochen

1. Buchvald F, Bisgaard H. Comparisons of the complementary effect on exhaled nitric oxide of salmeterol vs montelukast in asthmatic children taking regular inhaled budesonide. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2003; 91: 309-313.
2. Ceylan E, Gencer M, Aksoy S. Addition of formoterol or montelukast to low-dose budesonide: an efficacy comparison in short- and long-term asthma control. *Respiration* 2004; 71: 594-601.
3. Crimi N, Pagano C, Palermo F, Mastruzzo C, Prosperini G, Pistorio MP, et al. Inhibitory effect of a leukotriene receptor antagonist (montelukast) on neurokinin A-induced bronchoconstriction. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2003; 111: 833-839.
4. Leigh R, Vethanayagam D, Yoshida M, Watson RM, Rerecich T, Inman MD, et al. Effects of montelukast and budesonide on airway responses and airway inflammation in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002; 166: 1212-1217.
5. Reiss TF, Altman LC, Chervinsky P, Bewtra A, Stricker WE, Noonan GP, et al. Effects of montelukast (MK-0476), a new potent cysteinyl leukotriene (LTD₄)

receptor antagonist, in patients with chronic asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1996; 98: 528-534.

6. Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, Reiss TF, Barber BL. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 1999; 14: 23-27.
7. Simons FER, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: A randomized, double-blind, crossover study. *Journal of Pediatrics* 2001; 138: 694-698.
8. Yildirim Z, Ozlu T, Bulbul Y. Montelukast and budesonide vs double dose budesonide in moderate asthma. *European Respiratory Journal* 2001; 18: 261s.

Keine RCT

1. Anonymos. Antileukotrienes for asthma. *Hospital Practice* 1997; 32: 45.
2. Anonymos. Montelukast for persistent asthma. *Medical Letter on Drugs & Therapeutics* 1998; 40: 71-73.
3. Anonymos. Montelukast and zafirlukast in asthma. *Drug & Therapeutics Bulletin* 1998; 36: 65-68.
4. Anonymos. First reports of adverse drug reactions (ADRs) in recent weeks. *Drugs & Therapy Perspectives* 2001; 17: 15.
5. Anonymos. Salmeterol/fluticasone propionate combination inhaler: A convenient and effective therapy for persistent asthma. *Drugs & Therapy Perspectives* 2001; 17: 1-5.
6. Anonymos. Montelukast: Oral alternative to inhaled therapy for persistent asthma. *Drugs & Therapy Perspectives* 2001; 17: 1-6.
7. Anonymos. An eye on the markets. *Current Drug Discovery* 2002; FEB.: 49-50.
8. Anonymos. Antileukotrienes complement corticosteroids in management of mild to moderate persistent asthma. *Drugs & Therapy Perspectives* 2002; 18: 6-8.
9. Alonso FA, Garcia RF. Difficult-to-control asthma: A diagnostic and therapeutic challenge. *Revista Clinica Espanola* 2002; 202: 332-334.
10. Barnes N. Emerging understanding of the role of LTRAs - Disease modification and anti-inflammatory effect. *Clinical & Experimental Allergy Reviews* 2001; 1: 34-38.

11. Berkhof J, Parker K, Melnyk BM. The effectiveness of anti-leukotriene agents in childhood asthma: evidence to guide clinical practice. *Pediatric Nursing* 2003; 29: 60-62.
12. Breznay JB, Ellsworth A. New oral therapy for childhood asthma. *Journal of Family Practice* 1998; 47: 15-16.
13. Cash R, Blonski J. In patients with asthma that is not well controlled with inhaled steroids, does salmeterol (Serevent) or montelukast (Singulair) offer better symptom relief? *The Journal of family practice* 2001; 50: 802.
14. Currie GP, Devereux GS, Lee DK, Ayres JG. Recent developments in asthma management. *BMJ* 2005; 330: 585-589.
15. Dahlen S-E, Back M. Leukotriene receptors: Functional aspects and future targets. *Clinical & Experimental Allergy Reviews* 2001; 1: 137-141.
16. Fessler B. Montelukast or salmeterol in the treatment of exercise-induced asthma?. [German]. *Deutsche Apotheker Zeitung* 1998; 138: 43-44.
17. Gysling G. J. Asthma treatment. [German]. *Pharma-Kritik* 2001; 23: 61-64.
18. Honig PK. Oral montelukast was better than inhaled salmeterol for reducing exercise induced bronchoconstriction in adults with asthma. *Evidence Based Medicine* 2000; 5: 109.
19. Jebrak G. [Leukotriene receptor antagonist effective in chronic asthma]. [French]. *Presse medicale* 1998; 27: 1795.
20. Kopp M. Antiinflammatory therapy in different age groups. [German]. *Arztliche Praxis Padiatrie* 2002; 2: 28-29.
21. Macucci F, Guerrini I, Strambi M. Oral montelukast compared with inhaled salbutamol to prevent exercise-induced asthma in children. *Minerva Pneumologica* 2004; 43: 41-49.
22. Melo RE, Solé D, Naspitz CK. Exercise-induced bronchoconstriction in children: montelukast attenuates the immediate-phase and late-phase responses. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2003; 111: 301-307.
23. Migoya E, Kearns GL, Hartford A, Zhao J, van AJ, Tozzi CA, et al. Pharmacokinetics of montelukast in asthmatic patients 6 to 24 months old. *Journal of clinical pharmacology* 2004; 44: 487-494.
24. Noonan GP, Williams B, Angner R, Lu S, Knorr B, Reiss TF. Use of oral montelukast in the treatment of asthma. *Comprehensive Therapy* 2001; 27: 148-155.

25. Perez O. Montelukast treatment in children with asthma: Test trial. *Revista alergica Mexico* 2000; 47: 30-32.
26. Richardson CR. Leukotriene receptor antagonists versus inhaled steroids in asthma. *Journal of Family Practice* 1999; 48: 495-496.
27. Satre TJ. Inhaled fluticasone superior to montelukast in persistent asthma. *J Fam Pract* 2002; 51: 780.
28. Storms W, Michele TM, Knorr B, Noonan G, Shapiro G, Zhang J, et al. Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged > or = 6 years. *Clinical & Experimental Allergy* 2001; 31: 77-87.
29. Vidal C, Fernandez OE, eiro J, Nun~e-R, Gonzalez QA. Comparison of montelukast versus budesonide in the treatment of exercise-induced bronchoconstriction. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology* 2001; 86: 655-658.
30. Von ME, Vignola M, Walls A, Sampson T, Jeffery P, Dahlen S-E, et al. Discussion session II: Inflammation. *Clinical & Experimental Allergy Reviews* 2001; 1: 96-101.
31. Wildhaber JH, Sennhauser FH. Asthma in childhood: Diagnosis and treatment. *Annales Nestle* 2002; 60: 74-82.

Ausgeschlossene Publikationssprache

1. Chen AH, Chen RC, Zheng JP, Zhong NS. [Effect of cysteinyl leukotriene receptor antagonist on patients with asthma]. *Journal of Clinical Internal Medicine* 2001; 18: 194.
2. Jung A. [Anti-leukotrienes in allergic diseases in children]. [Review] [24 refs] [Polish]. *Polski Merkurusz Lekarski* 2003; 14: 631-633.

Doppelpublikation

1. Challenge-Rescue-Study-Group. A comparison of the effects of oral montelukast and inhaled salmeterol on response to rescue bronchodilation after challenge. *Respiratory medicine* 2004; 98: 1051-1062.
2. -Clinical-Outcomes-with-Montelukast-as-. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003; 58: 211-216.

3. -International-Study-Group. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respiratory medicine* 2003; 97: 234-241.
4. (Capacidad-de-Singulair-Oral-en-la-Prevencion-de-Exacerbaciones-Asmaticas). Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58: 204-210.

Keine relevanten Zielgrößen erhoben

1. Coreno A, Skowronski M, Kotaru C, McFadden ER. Comparative effects of long-acting beta2-agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2000; 106: 500-506.
2. Kim JH, Lee SY, Kim HB, Kim BS, Shim JY, Hong TJ, et al. Prolonged effect of montelukast in asthmatic children with exercise-induced bronchoconstriction. *Pediatric pulmonology* 2005; 39(2): 162-166.
3. O'Connor RD, Nelson H, Borker R, Emmett A, Jhingran P, Rickard K, et al. Cost effectiveness of fluticasone propionate plus salmeterol versus fluticasone propionate plus montelukast in the treatment of persistent asthma. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 815-825.
4. Mastalerz L, Gawlewicz MA, Nizankowska E, Cmiel A, Szczeklik A. Protection against exercise-induced bronchoconstriction by montelukast in aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients with asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2002; 32: 1360-1365.
5. Peroni DG, Piacentini GL, Pietrobelli A, Loiacono A, De GW, Sabbion A, et al. The combination of single-dose montelukast and loratadine on exercise-induced bronchospasm in children. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2002; 20: 104-107.
6. Peroni DG, Piacentini GL, Ressa M, Bodini A, Loiacono A, Aralla R, et al. Time efficacy of a single dose of montelukast on exercise-induced asthma in children. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2002; 13: 434-437.
7. Pieters WR, Wilson KK, Smith HC, Tamminga JJ, Sondhi S. Salmeterol/Fluticasone Propionate versus Fluticasone Propionate Plus Montelukast : A Cost-Effective Comparison for Asthma. *Treatments in Respiratory Medicine* 2005; 4: 129-138.

8. Riccioni G, Vecchia RD, D'Orazio N, Sensi S, Guagnano MT. Comparison of montelukast and budesonide on bronchial reactivity in subjects with mild-moderate persistent asthma. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2003; 16: 111-114.
9. Rundell KW, Spiering BA, Baumann JM, Evans TM. Effects of montelukast on airway narrowing from eucapnic voluntary hyperventilation and cold air exercise. *British Journal of Sports Medicine* 2005; 39: 232-236.
10. Rundell KW, Spiering BA, Baumann JM, Evans TM. Bronchoconstriction provoked by exercise in a high-particulate-matter environment is attenuated by montelukast. *Inhalation Toxicology* 2005; 17: 99-105.
11. Volovitz B, Tabachnik E, Nussinovitch M, Shtauf B, Blau H, Gil A, I, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, reduces the concentration of leukotrienes in the respiratory tract of children with persistent asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1999; 104: 1162-1167.

Keine Volltextpublikation

1. Adelman A. Montelukast for mild and exercise-induced asthma. *Journal of Family Practice* 1998; 47: 335.
2. Agarwal SK. Utility of Montelukast in chronic persistent asthma. *Chest* 2002 , San Diego , CA 2002; 112.
3. Al MH, Taha R, Hamid Q, Olivenstein R. Montelukast reduces TH-2 type Cytokines in induced sputum in mild asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002; 165: A237.
4. Arduino JM, Santanello NC, Knorr BA. Reduction in percent of days with asthma symptoms and activity limitation in young asthmatic children treated with Montelukast. *European Respiratory Journal* 2001; 18: 290s.
5. Barnes NC. Current therapy for asthma: Time for a change? *Journal of Pharmacy & Pharmacology* 1997; 49: 13-16.
6. Bisca N, Ionita D, Nemes R. A comparison of Montelukast and Nedocromil sodium efficacy in the therapy of mild to moderate childhood asthma. *European Respiratory Journal* 2000; 16: 305s.
7. Bisgaard H, Franchi LM, aMaspero JF, Sienna MJ, Keklikian E, Soto M, et al. Long-term safety of montelukast in 2-5 year old children with asthma. *European Respiratory Journal* 2000; 16: 307s.

8. Buchvald FF, Bisgaard H. Comparison of add-on of leukotriene receptor antagonist vs. long-acting beta 2-agonist of FeNO in asthmatic children on regular inhaled budesonide. *European Respiratory Journal* 2002; 20: 431s.
9. Capristo AF, Del-Giudice MM, Maiello N, Decimo F, Brunese FP. Montelukast for the treatment of exercise induced asthma in children, mid term study. *European Respiratory Society*; 1999 Oct 9 13; Madrid, Spain 1999; 362.
10. Corren J, Firriolo K, Ghannam A, Bird S, Edelman JM. The effect of add-on therapy with montelukast or salmeterol on exercise-associated asthma. *Annual Thoracic Society 97th International Conference* 2001; B49.
11. Dempsey OJ, Wilson AM, Aziz I, Lipworth BJ. Effects of adding in leukotriene antagonist or a long acting beta2-agonist in asthmatic patients possessing the glycine-16 beta2-adrenoceptor genotype. *Thorax* 1999; 54 Suppl 3: A65.
12. Edelman JM, Firriolo KM, Bird SR, Dellea PS, Menten J, Leff JA. The safety of oral Montelukast compared to inhaled Cromolyn in asthmatic children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001; 107: S111.
13. Fowler SJ, Dempsey AJ, Wilson AM, Lipworth BJ. Effects of adding either a leukotriene receptor antagonist or Theophylline to a low or medium dose of inhaled corticosteroid in patients with persistent asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001; 107: S266-S267.
14. Fujimura M, Tachibana H, Myou S. Comparison between effects of leukotriene and thromboxane A2 antagonist in asthma: a preliminary trial. *European Respiratory Journal* 2000; 16: 522s.
15. Galant S, Gode SS, Kalberg C, Edwards L, Srebro S, Rickard K. Low dose inhaled Fluticasone Propionate provides greater improvement in pulmonary function as compared to Montelukast in patients with persistent asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001; 107: S106.
16. Garde GJ, Haro E, Sanchez-Lucas C, Garde NJ. [Antileukotrienes. Their use in pediatrics]. [Spanish]. *Allergologia et immunopathologia* 2000; 28: 136-143.
17. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, parker D, Wardlaw AJ, et al. A placebo controlled comparison of formoterol, montelukast or higher dose of inhaled corticosteroids in subjects with symptomatic asthma despite treatment with low dose inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57: iii11.
18. Kanniss F, Janicki S, Schleiss M, Joerres RA, Magnussen H. Reducing the dose of inhaled corticosteroids (ICS) under therapy with montelukast in stable asthma: effects on lung function and inflammation. *European Respiratory Journal* 2001; 18: 261s.

19. Kanniess F, Bohme S, Carnarius H, Magnussen H. Flutikason vs. Montelukast: Comparison of the anti-inflammatoxy effect in patients with moderate bronchial asthma. *Pneumologie* 2001; 55: S8.
20. Knorr B, Nguycn HH, Seidenberg-BC-Reiss TF, Montelukast-Pediatric-Study-Group. Montelukast, a leukotriene receptor antaconsin, provides additional clinical benefit in asthmatic children aged 6 to 14 years using inhaled corticosteroids. *European Respiratory Society*; 1999 Oct 9 13; Madrid, Spain 1999; 363.
21. Knorr B, Franchi L, Maspero J, Bratton D, Bisgaard H, Vermeulen J, et al. Montelukast improves daytime and overnight asthma symptoms over a 12-week treatment period in 2-5 year olds. *European Respiratory Journal* 2000; 16: 307s.
22. Krell RD, Giles RE. Status of leukotriene antagonists and other modulators of lipid mediators. *Agents & Actions* 1993; 41: 59-62.
23. Lanier B, Goode-Sellers ST, Edwards LD, Srebro S, Kalberg C, Rickard K. Low dose Fluticasone Propionate provides superior improvement in asthma symptom control and greater physician and patient satisfaction compared to Montelukast. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001; 107: S101.
24. Leigh R, Vethanayagam D, Yoshida M, Watson RM, Rererich T, Killian K, et al. Effects os montelukast and budesonide alone or in combination on allergen induced early and late asthmatic responses, and post-allergen airway hyperresponsiveness. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002; 165: A216.
25. Leru P, Baicus C, Gologanu D. Considerations about cost-effectiveness and global satisfaction of asthmatic patients treated with montelukast compared with inhaled cortiscosteroids. *European Respiratory Journal* 2002; 20: 42s.
26. Loland L, Anhøj, Bisgaard H. Pilot study of short-term growth in asthmatic children on montelukast. *European Respiratory Journal* 2000; 16: 307s.
27. Mastalerz L, Cmiel A, Bestynska KA, Mejza F, Bazan SS, Pierzchalska M, et al. Genetic and clinical features underlying response of patients with cronchial asthma to treatment with a leukotriene receptor antagonist. *European Respiratory Journal* 2000; 16: 183s.
28. Meltzer EO, Kalberg C, Srebro SH, Edwards L, Goode-Sellers ST, Rickard K. Low dose fluticasone is more effective than montelukast for the treatment of persistent asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2001; 86: 82.
29. Minoguchi K, Kohno Y, Kobayashi H, Kihara N, Sano Y, Adachi M. Potential antiinflammatory effects of montelukast on airways in asthmatics. *European Respiratory Society*; 1999 Oct 9 13; Madrid, Spain 1999; 836.

30. Miraglia-del GM, Forenza N, Capristo A, Spinozzi F, Hernandez S, De-Benedictis FM. Time effect of montelukast in the prevention of exercise-induced bronchoconstriction in children. *European Respiratory Journal* 2001; 18: 119s.
31. Moy J, Weinstein S, Maspero J, Keklikian E, Reiss TF, van AJ, et al. Safety and toerability of montelukast (Sprikles) in 6 to 24-month old asthmatic patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002; 165: A744.
32. Mzurek J, Wronska J, Chazan R. Clinical benefits and safety of long term treatment with montelukast (M) in patients with mild-to-moderate asthma. *European Respiratory Journal* 2001; 18: 261s.
33. Nakajima S, Tohda Y, Fujimura M, Taniguchi H, Takagi K, Igarashi T, et al. Effects of montelukast on tapering inhaled corticosteroids in patients with asthma. *European Respiratory Journal* 2001; 18: 260s.
34. Negele K, Stein D, Grubl A, Bauer CP. Value of Montelukast in comparison to Nedocromil-NA in exercise-induced Asthma. *Klinische Padiatrie* 2000; 212: S80.
35. Netzer N, Steinacker JM, Schuell K, Elser A, Vob HW, Darlath W. Protective effect of oral montelukast (M) in a fixed drug combination of inhaled sodium cromoglycate and reproterol (SCG+R) on exercise induced asthma (EIA). *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000; 161: A613.
36. Nizankowska E, Mastalerz L, Sanak M, Martin V, Funk CD, Szczeklik A. genetic and clinical features underlying the response of patients with asthma to treatment with montelukast. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002; 165: A186.
37. Nsouli SM. Efficacy of montelukast, a leukotriene receptor antagonist for the treatment of exercise induced bronchoconstriction. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 1999; 82: 100.
38. Nsouli SM, McNutt WJ. The addition of montelukast to a low dose inhaled corticosteroid compared with a doubl-dose of an inhaled corticosteroid in patients with persistent asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2000; 84: 159.
39. Nsouli SM, McNutt WJ. The additive effects of montelukast and salmeterol in moderate asthmatics who are uncontrolled on a low dose on inhaled corticosteroids. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2001; 86: 81.
40. Oppenheimer JJ, Pepsin P, Kalberg C, Dorinsky P, Emmett A, Bowers B, et al. Superior asthma control with the Fp/Salmeterol combination product BID oral Montelukast as first-line therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001; 107: S98.

41. Paterson MC, Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. The effect of combination therapy with salmeterol and montelukast in asthmatic patients receiving inhaled corticosteroids. *European Respiratory Society*; 1999 Oct 9 13; Madrid, Spain 1999; 3490.
42. Peroni DG, Piacentini GL, Loiacono A, Costella S, Pietrobelli A, De GW, et al. Efficacy of single-dose montelukast on exercise-induced bronchoconstriction in children. *European Respiratory Journal* 2001; 18: 495s.
43. Rickard K, Dorinsky PM, Knobil K, Pepsin P, Akveld MLM. The salmeterol/fluticasone propionate combination 50/100µg bid is more effective than oral montelukast 10mg of as a first line therapy in mild and moderate asthmatics. *European Respiratory Journal* 2001; 18: 262s.
44. Steinshamn SL, Sandsund M, Sue CM, Bjermer L. Effects of montelukast on cardiopulmonary ergonomy and physical performance during exercise in adult asthmatics with exercise-induced bronchoconstriction: a comparative study with salmeterol. *Chest* 2002 , San Diego , CA 2002; 426.
45. Stelmach I, Jerzynska J, Bobrowska M, Kuna P. The effect of montelukast and triamcinolon on clinical parameters and serum levels of ECP, sIL-2R and IL-4 in children with moderate asthma. *European Respiratory Journal* 2001; 18: 123s.
46. Strauch E, Moske S, Thoma G, Ihorst G, Storm-van's GK, Kuehr J. Antiinflammatory effect of an additional therapy with montelukast on steroid dependent children with asthma. *European Respiratory Journal* 2001; 18: 492s.
47. Tarraf HN, El-Falaki MM. Steroid sparing effect of montelukast in children with moderate to severe asthma. *Annual Thoracic Society 97th International Conference* 2001; B49.
48. Varsano I. Montelukast in the management of mild and moderate persistant asthma in children in primary care settings. *International Paediatric Respiratory and Allergy Congress* 2001; 83-84.
49. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of salmeterol and montelukast as second-line therapy in asthmatic patients not controlled on inhaled corticosteroids. *Thorax* 1999; 54 Suppl 3: A66.
50. Yaldiz E, Özkan G, Özdemir A, Gür A, Çamsari G. The role of montelukast in the reduction of high dose inhaled steroid in asthmatic patients. *European Respiratory Journal* 2000; 16: 457s.

Anhang C

Liste der gescreenten systematischen Übersichten

- 1) Blake KV. Montelukast: Data from clinical trials in the management of asthma. *Annals of Pharmacotherapy* 1999;33:1299-1314.
- 2) Cates C. Chronic asthma. *British Medical Journal* 2001;323:976-979.
- 3) Dempsey OJ. Leukotriene receptor antagonist therapy. *Postgraduate Medical Journal* 2000;76:767-773.
- 4) Ducharme F, Hicks G, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. [update in *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003133; PMID: 15106191][update of *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD003133; PMID: 11687039]. [Review] [156 refs]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1):CD003133, 2002.
- 5) Kankaanranta H, Lahdensuo A, Moilanen E, Barnes PJ. Add-on therapy options in asthma not adequately controlled by inhaled corticosteroids: a comprehensive review. *Respiratory Research* 2004;5:17.
- 6) Kelly CB, Rodgers PT. The role of leukotriene modifiers in the management of exercise-induced bronchoconstriction. *Journal of Pharmacy Technology* 2002;18:115-124.
- 7) Negro Alvarez JM, Miralles Lopez JC, Felix Toledo R, NavarroC, De Lara E, Hurtado T. Does inhaled-corticosteroid-treated asthma improve with the addition of anti-leukotrienes? A review of the literature. [French]. *Alergologia e Inmunologia Clinica* 2002;17:265-270.
- 8) Ram F, Cates C, Ducharme F. Long-acting beta 2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1):CD003137, 2005.
- 9) Sin DD, Man J, Sharpe H, Gan WQ, Man SFP. Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 2004;292:367-376.

Anhang D

Musterextraktionsbogen

IQWiG-Auftrags-Nr.	
Bewerter(in)	
Studienbezeichnung	
Quelle	
Zeitraum der Studiendurchführung	
Indikation	
Fragestellung / Zielsetzung	
Setting	
relevante Ein- und Ausschlusskriterien	
Anzahl Gruppen	
Behandlung Verum	
Behandlung Kontrolle	
evtl. weitere Behandlungsgruppen	
Design	
Zahl der Zentren	
Details, falls >1	
Randomisierung	
Concealment	
Verblindung	

Beobachtungsdauer	
primäre Zielkriterien	
sekundäre Zielkriterien	
Subgruppenanalysen	
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	
Statistische Methodik	
Anzahl gescreenter Patienten	
Run-in-Phase	
Anzahl randomisierter Patienten	
Anzahl ausgewerteter Patienten	
Drop-Outs	
Patientenfluss	
Vergleichbarkeit der Gruppen	
Ergebnisse zur Wirksamkeit	
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	
Bemerkungen	

Bewertung	
-----------	--

Kriterien zur Beurteilung der biometrischen Qualität der Studie

1. Randomisierte Gruppenzuweisung erfolgt?	
2. Verdeckung der Gruppenzuteilung (<i>allocation concealment</i>) adäquat?	
3. Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn bezüglich prognostisch relevanter Faktoren?	
4. Verblindete Erhebung der Zielkriterien?	
5. Verblindung des Behandlers?	
6. Verblindung der Patienten ?	
7. Angabe von Punktschätzern und Variabilitätsmaßen/Konfidenzintervallen für primäre Zielkriterien?	
8. Wesentliche Verletzung des Intent-To-Treat-Prinzips?	
9. Vollständige Beschreibung der Drop-Outs?	

Abschließende Bewertung der biometrischen Qualität der Studie

Biometrische Qualität	keine erkennbaren Mängel	leichte Mängel	grobe Mängel	unklar

Zielkriterien

Für quantitative Zielkriterien

Genauere Definition des Zielkriteriums: ____

Auswertungsart und -kollektiv: ____

	Art	Verum		Kontrolle		Quelle
		N	Wert	N	Wert	
Lokationsmaß						
Variabilitätsmaß pro Gruppe						
Variabilitätsmaß gesamt						

Maß für Gruppenunterschied: ____

	Schätzer	Variabilitätsmaß (Art)	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Wert				
Quelle				

Bemerkungen:

Für binäre (dichotome) Zielkriterien

Genauere Definition des Zielkriteriums: ____

Auswertungsart und -kollektiv: ____

Verum		Kontrolle		Quelle
Anzahl aller Patienten	Anzahl oder Anteil (mit % kennzeichnen) der Patienten mit Ereignis	Anzahl aller Patienten	Anzahl oder Anteil (mit % kennzeichnen) der Patienten mit Ereignis	

Maß für Gruppenunterschied: ____

	Schätzer	Variabilitätsmaß (Art)	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Wert				
Quelle				

Bemerkungen:

Für zensierte Daten (Überlebenszeiten - ÜZ)

Genauere Definition des Zielkriteriums: ____

Auswertungsart und -kollektiv: ____

Maß für Gruppenunterschied: ____

	Schätzer	Variabilitätsmaß (Art)	95%- Konfidenzintervall	p-Wert
Wert				
Quelle				

Ereignisraten aus der Kaplan-Meier-Analyse

	Verum		Kontrolle		
Zeitpunkt	Anzahl Patienten unter Risiko	Rate	Anzahl Patienten unter Risiko	Rate	Quelle

Mediane Überlebenszeit aus der Kaplan-Meier-Analyse

Verum	Kontrolle	Quelle

Maß für Follow-Up-Zeiten: ____

Verum	Kontrolle	Gesamt	Quelle

Bemerkungen:

Für ordinale / nominale Zielkriterien (mehr als zwei Kategorien)

Genauere Definition des Zielkriteriums: ____

Auswertungsart und -kollektiv: ____

Häufigkeiten pro Kategorie. Angaben: absolut oder in Prozenten

Kategorie	Verum	Kontrolle

Maß für Gruppenunterschied: ____

	Schätzer	Variabilitätsmaß	95%- Konfidenzintervall	p-Wert
Wert				
Quelle				

Anhang E

Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen

E.1: Kurzbeschreibungen bislang unveröffentlicher Studien

E.2: Bislang unveröffentlicht Daten aus veröffentlichten Studien

Anhang E.1

Kurzbeschreibung der Studie SAM40030

Die Studie SAM40030 war eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, parallele Phase IV Studie, in der eine fixe Kombination von Salmeterol und Fluticason (25 µg/50 µg pro Hub, 2 Hübe bid) mit Fluticason (50 µg pro Hub, 2 Hübe bid) plus Montelukast (10 mg sid) verglichen wurde. Die Salmeterol/Fluticason Gruppe erhielt zusätzlich ein Montelukast Placebo.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf Entzündungsmarker im Sputum. Sekundäre Ziele waren u.a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Asthmasymptomatik sowie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Bei der Studie handelte es sich um eine explorative Studie, so dass kein primärer Zielparameter definiert wurde und keine Fallzahlschätzung vorgenommen wurde.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer vor der Studie erstellten Randomisierungsliste zugeteilt. Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde die Behandlungsnummer (und damit die Behandlung) fortlaufend, beginnend mit der kleinsten Nummer, zugewiesen. Weder Patient noch Prüfarzt wussten, welcher Patient welche Behandlung erhielt.

Die Studie bestand aus einer zweiwöchigen Run-in Phase, in der die Patienten die Medikation, die sie vor der Studie erhalten hatten, fortsetzten, und einer 12-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Run-in Phase sowie nach 6 und 12 Wochen Behandlung statt. Die Patienten dokumentierten Asthmasymptome, den Gebrauch von Bedarfsmedikation und den PEF in einem Tagebuch. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Einschlusskriterien für die Patienten sowie die Methodik der statistischen Analyse können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers entnommen werden [Zitat]. Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Anhang E.2

Tabelle E.2-1 (Ergänzung zu Bjermer 2003)

IMPACT STUDY
Time to Discontinuation Analysis (Assessed By Diary Data)
Kaplan-Meier Method
(Modified Intention-to-Treat Approach)

Montelukast/Fluticasone N=747		Salmeterol/Fluticasone N=743		Between-group Comparison Montelukast vs. Salmeterol		
N	%	N	%	Ratio+	95% CI+	p-value+
125	16.9	110	14.8	1.15	0.89;1.49	0.275

% = Cumulative proportion of patients with discontinuation based on Kaplan-Meier estimation at 48 weeks.
+ = Ratio and 95% CI are based on the Kaplan-Meier method (P-value from the Log Rank statistic).

IMPACT STUDY
Cumulative Proportion of Patients Discontinued from the Study
As Assessed By Diary Data
(Modified Intent-to-Treat Approach)

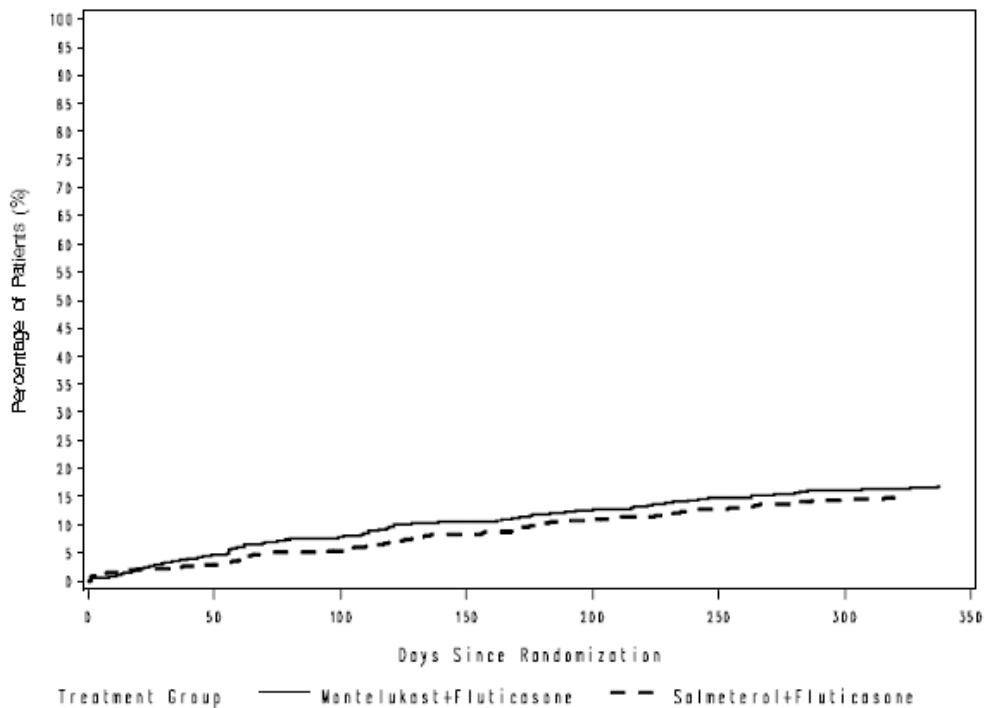


Abbildung E.2-1 (Ergänzung zu Bjermer 2003)

Tabelle E.2-2 (Ergänzung zu Ilowite 2004)

SINGULAIR/NK-0476/120-01
SNG477

TABLE 4
Time to Discontinuation Analysis (As Assessed by Diary Data)
Kaplan-Meier Method
(Modified Intent-to-Treat Approach)

Montelukast (N=734)		Salmeterol (N=718)		Between Group Comparison Montelukast vs. Salmeterol		
n	%	n	%	Ratio+	(95% CI)+	P-value+
204	27.7	189	26.3	1.05	(0.89, 1.24)	0.522

% = Cumulative proportion of patients with discontinuation based on Kaplan-Meier estimation at 48 weeks.
+ = Ratio and 95% CI are based on the Kaplan-Meier method (P-value from the Log Rank statistic).

FIGURE 1
Cumulative Proportion of Patients Discontinued from the Study
As Assessed by Diary Data
(Modified Intent-to-Treat Approach)

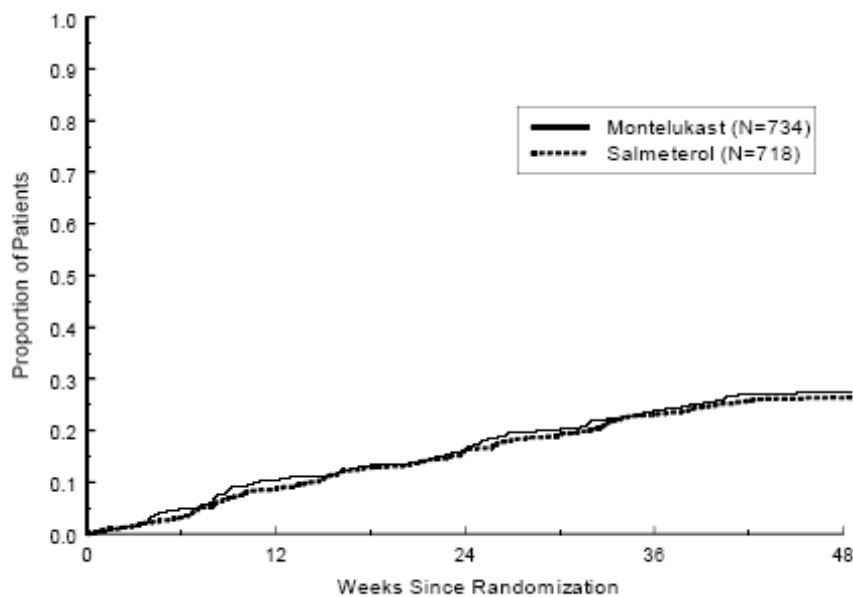


Abbildung E.2-2 (Ergänzung zu Ilowite 2004)

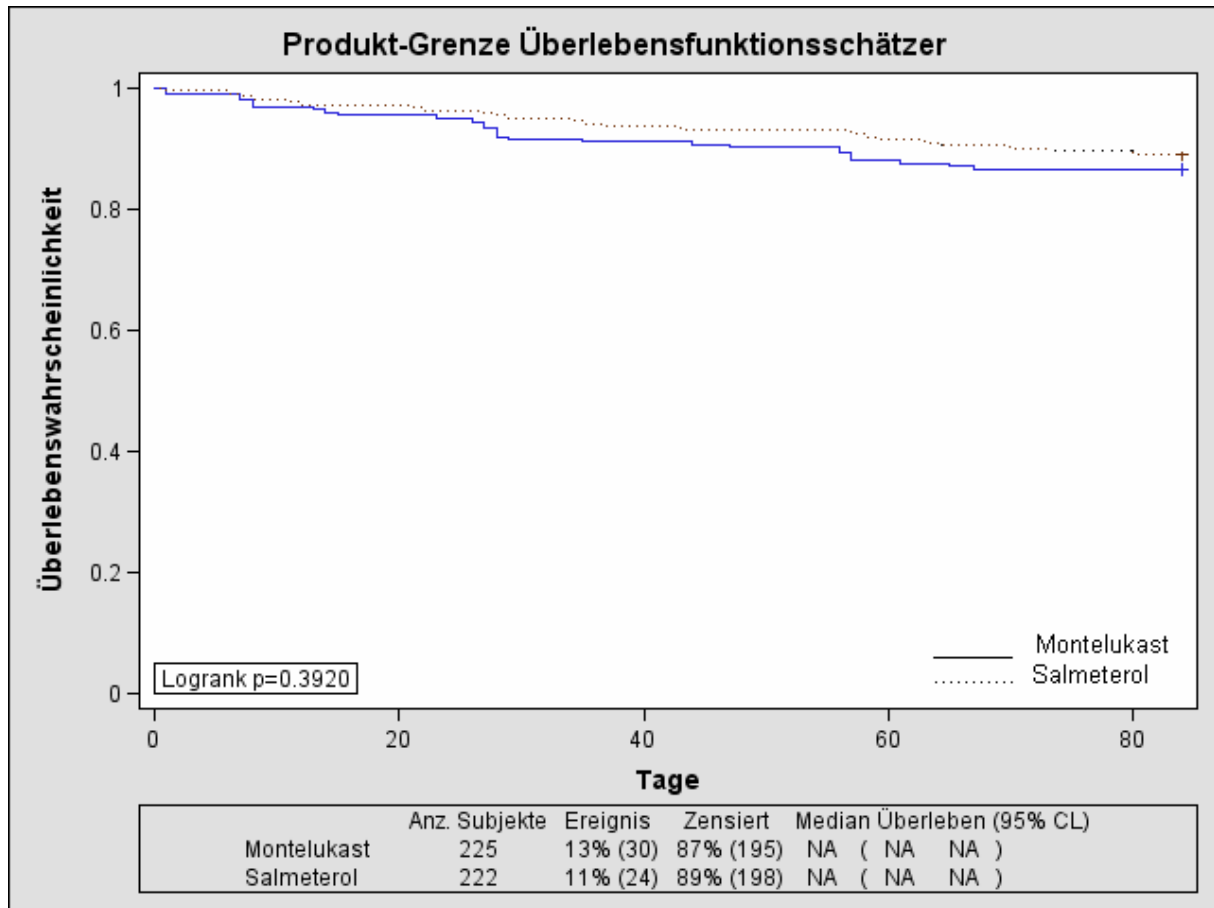


Abbildung E.2-3 (Ergänzung zu Nelson 2000) Zeit bis zum Studienabbruch (einschließlich Abbruchs wegen Asthma Exazerbation), eigene Berechnung des IQWiG aus Basis von Daten aus dem Studienbericht des Herstellers

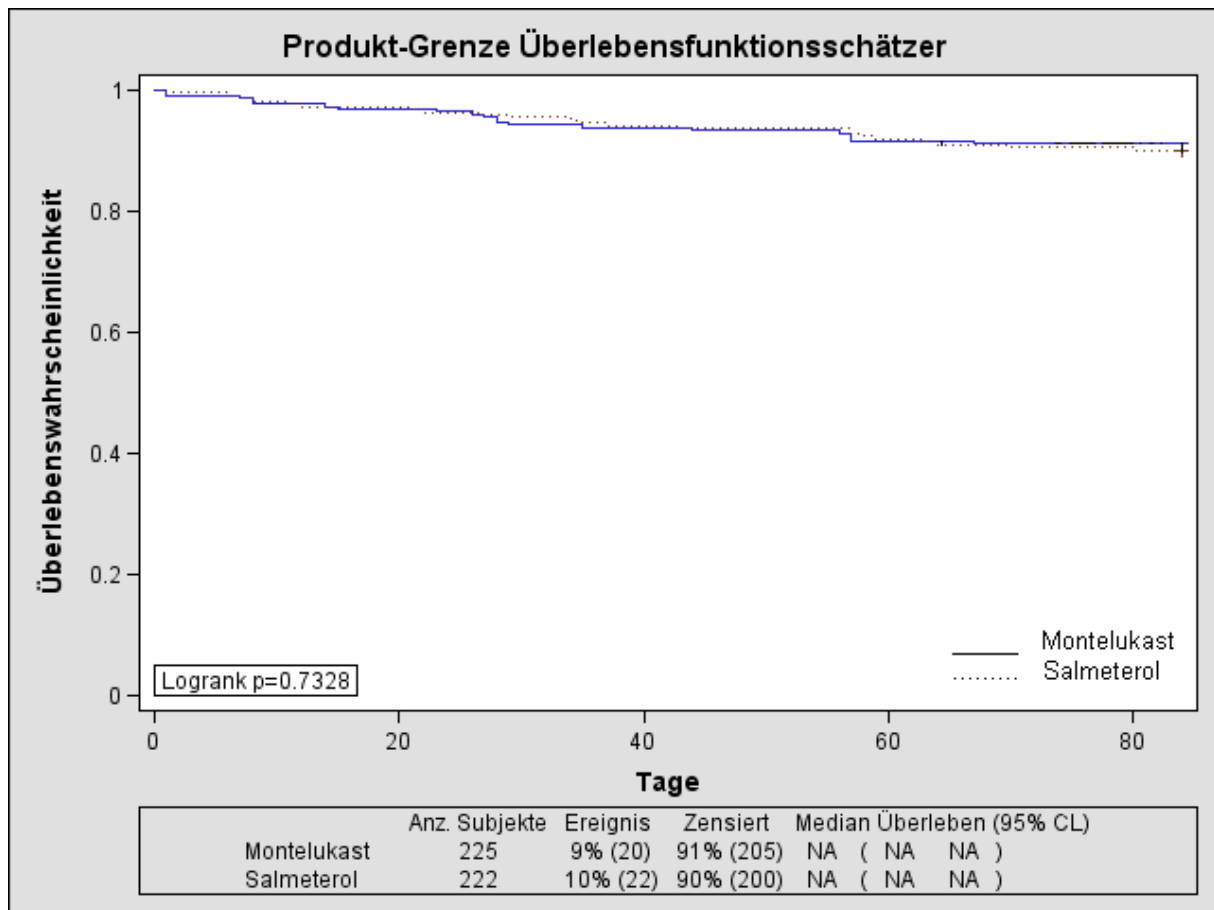
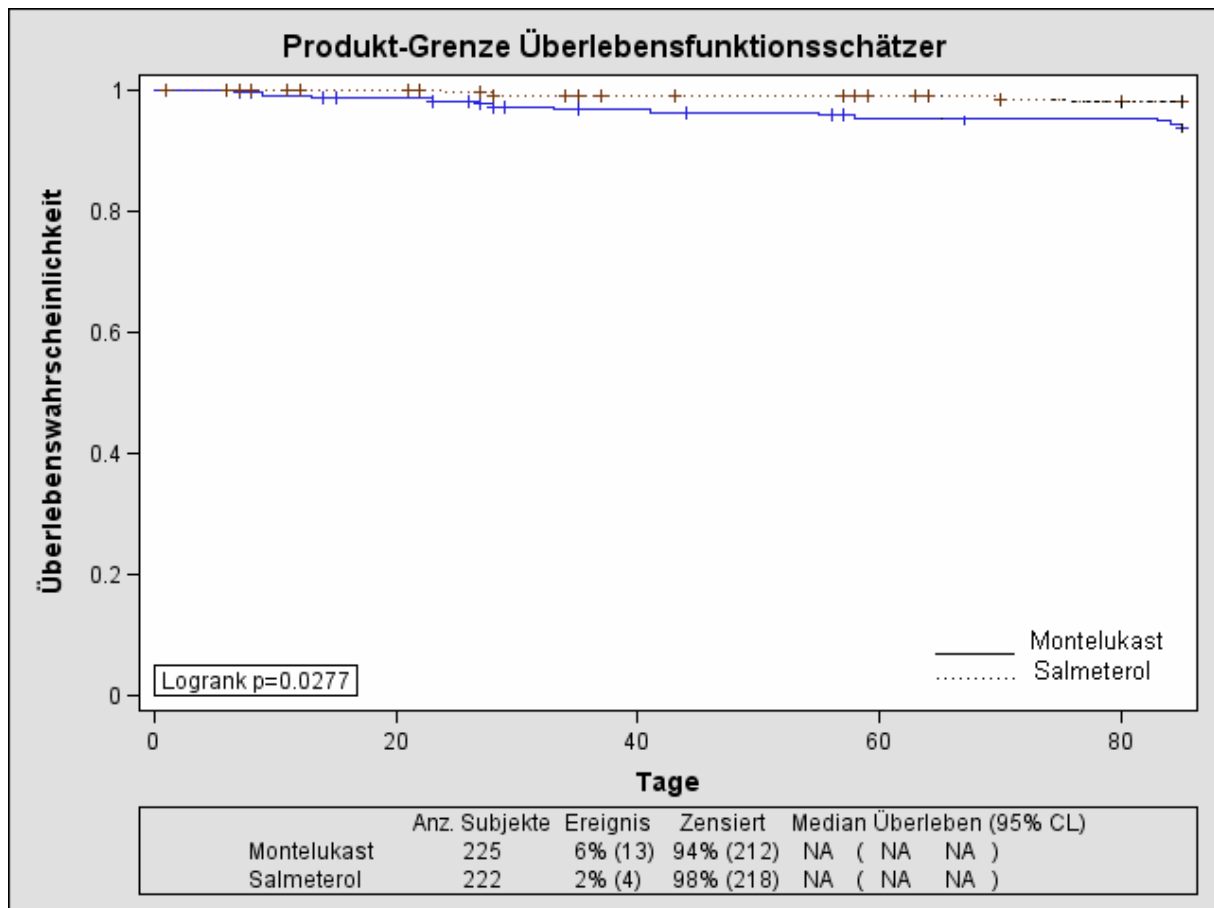


Abbildung E.2-4 (Ergänzung zu Nelson 2000) Zeit bis zum Studienabbruch (ohne Abbruch wegen Exazerbation), eigene Berechnung des IQWiG aus Basis von Daten aus dem Studienbericht des Herstellers



Berechnung RR aus Kaplan-Meier-Schätzung:

Risiko (Montelukast) = 0.0612

Risiko (Salmeterol) = 0.0193

RR = 3.17 ,95%-KI: [1.05, 9.53]

Abbildung E.2-5 (Ergänzung zu Nelson 2000) Kaplan-Meier-Analyse des Auftretens von Exazerbationen, eigene Berechnung des IQWiG aus Basis von Daten aus dem Studienbericht des Herstellers

Anhang F

Weiterer Zeitplan

Arbeitsschritt	Termin (geplant)
Einholung von Stellungnahmen	Bis einschließlich 29.12.2005
Diskussion der Stellungnahmen	Januar 2006
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	Februar 2006
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Zwei Monate nach Weitergabe an den G-BA