

F.-W. Riffelmann  
G. Droste  
H. Lauter  
D. Köhler

# Einfluss von Montelukast auf die inhalative bronchiale Allergenprovokation

*Influence of Montelukast on Inhalational Bronchial Allergen Provocation*

Originalarbeit

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Leukotriene besitzen als Mediatoren bei Asthma bronchiale eine starke bronchokonstriktorische und proinflammatorische Potenz. An 16 Probanden mit Asthma bronchiale wurde in 2 Gruppen (randomisiert, cross-over) untersucht, ob eine Vormedikation mit dem Leukotrienantagonisten Montelukast (21 Tage 10 mg/d) einen relevanten Einfluss auf die inhalative bronchiale Allergenprovokation hat. **Methode:** Die Allergeninhalation erfolgte durch Verneblung handelsüblicher Provokationslösungen in der Verdünnung: 1 : 1000, 1 : 100, 1 : 50, 1 : 10 und 1 : 5 mit einem Düsenvernebler (Fa. Pari). Alle 20 Minuten wurde die Allergendosis gesteigert, sofern die Positivkriterien (Abfall des FEV1 um 20%, Verdopplung der oszillatorischen Resistance) noch nicht erreicht waren. Die Provokationstests wurden an Tag 1, 21 und 42 durchgeführt. **Ergebnisse:** Bei 12 von 16 Probanden zeigt sich ein unterschiedlich stark ausgeprägter allergenprotektiver Effekt (Steigerung der PD<sub>20Allergen</sub> zwischen 1,6 und 21-fach) bei Provokation mit Pollen und Milbenallergen. Im Mittelwert aller 16 Patienten ergab sich eine hochsignifikante Zunahme ( $p = 0,0005$ ) um das 4,3-fache. Das Ausmaß der Allergenprotektion ist im Einzelfall nicht vorauszusehen und unabhängig vom Allergen oder der PD<sub>20Allergen</sub> ohne Montelukast. Es zeigt sich aber ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,0016$ ) zwischen der unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität (Histamin) und der PD<sub>20Allergen</sub>. Der allergenprotektive Effekt von Montelukast nimmt mit steigender unspezifischer Hyperreagibilität ab. **Schlussfolgerung:** Wir empfehlen, die Medikation mit Montelukast vor der Allergenprovokation abzusetzen, da im Einzelfall nicht vorauszusehen ist, ob und in welchem Ausmaß Montelukast die Sofortreaktion nach inhalativer bronchialer Allergenprovokation unterdrückt.

## Abstract

**Background:** Leukotrienes are potent bronchoconstrictive and proinflammatory mediators in bronchial asthma. A randomized, cross-over study on 16 subjects assigned to two groups investigated whether premedication with the leukotriene antagonist montelukast (10 mg daily for 21 days) has a relevant effect on inhalational bronchial allergen provocation. **Method:** Allergens were inhaled by atomizing commercial provocation solutions in dilutions of 1 : 1000, 1 : 100, 1 : 50, 1 : 10 and 1 : 5 with a nebulizer (Pari). The allergen dose was escalated every 20 minutes until the positive criteria (20% fall in FEV1, doubling of oscillatory resistance) were met. The provocation tests were performed on days 1, 21 and 42 of the study. **Results:** An allergen protective effect of variable magnitude (PD<sub>20</sub> increased by a factor of 1.6 to 21) was observed in 12 of the 16 subjects following provocation with pollen and mite allergens. The mean for all 16 patients showed a highly significant increase ( $p = 0.0005$ ) by a factor of 4.3. The extent of allergen protection cannot be predicted in individual cases and is independent of the chosen allergen and the PD<sub>20</sub> without montelukast. However, a significant correlation ( $p = 0.0016$ ) was found between unspecific bronchial hyperreactivity (histamine) and the PD<sub>20</sub>. The allergen protective effect of montelukast decreases with increasing unspecific hyperreactivity. **Conclusion:** We recommend that medication with montelukast be discontinued before allergen provocation because it cannot be predicted in individual cases whether and to what extent montelukast suppresses the immediate reaction following inhalational bronchial allergen provocation.

493

## Institutsangaben

Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft, Zentrum für Pneumologie, Beatmung, Schlafmedizin und Allergologie, Schmallebenberg (Chefärzte: Prof. Dr. med. D. Köhler, Dr. med. H. Lauter)

## Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei Dr. med. Peter Haidl, Oberarzt der Abteilung Pneumologie, Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

## Korrespondenzadresse

Dr. med. F.-W. Riffelmann · Oberarzt Abteilung Allergologie, Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft · Annostr. 1 · 57392 Schmallebenberg · E-mail: f.riffelmann@fkk.de

## Bibliografie

Pneumologie 2002; 56: 493–497 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

## Einführung

Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Atemwegserkrankung charakterisiert durch eine Infiltration der Bronchialschleimhaut durch Entzündungszellen (Lymphozyten, eosinophile Granulozyten und Mastzellen) verbunden mit der Produktion verschiedener Mediatoren [1]. Verschiedene pharmakologische Prinzipien werden zur Kontrolle der Entzündungsreaktion angewandt, insbesondere inhalative Corticosteroide. Unter den Mediatoren besitzen die Leukotriene eine starke bronchokonstriktorische und proinflammatorische Wirksamkeit, sie steigern die bronchiale Hyperreagibilität sowie die Mucussekretion und erhöhen die Gefäßpermeabilität [2, 3].

Die über verschiedene Zwischenschritte aus der Arachidonsäure gebildeten Cysteinyl-Leukotriene (CystLT) binden an einen gemeinsamen Rezeptor, der als CystLT<sub>1</sub>-Rezeptor bezeichnet wird [4].

Montelukast (Singulair®) ist als erster spezifischer CystLT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist seit 1998 zur Behandlung des Asthma bronchiale in Deutschland im Handel (Herstellerangabe Fa. MSD Dieckmann, Haar). In vielen Publikationen hat sich Montelukast als überwiegend effektive Substanz zur Reduktion der asthmaassoziierten bronchialen Entzündung erwiesen [1, 5 – 7].

Aufgrund der steigenden Verordnungszahlen stehen wir als klinisch tätige Allergologen zunehmend vor der Frage ob eine Vor-medikation mit dieser Substanzklasse einen relevanten Einfluss auf die inhalative bronchiale Allergenprovokation hat, die zur Abschätzung der klinischen Relevanz einer kutanen Sensibilisierung häufig unerlässlich ist. Da sich sowohl über eigene Literatur-recherche als auch über eine Anfrage an den Hersteller keine zufriedenstellende Antwort ergab, führten wir eine randomisierte cross-over Studie durch, in der der Einfluss von Montelukast auf die inhalative bronchiale Allergenprovokation untersucht wurde.

## Methode

### Patienten

Die Untersuchung erfolgte an insgesamt 16 Probanden mit Asthma bronchiale in 2 Gruppen (randomisiert, cross-over). Die Einschlusskriterien und die biometrischen Daten sind in Tab. 1 u. 2 aufgeführt.

### Untersuchungsablauf

Die Patienten wurden durch Randomisierung zwei Gruppen zugeteilt (s. Abb. 1)

Bei der ersten Gruppe wurde zunächst eine inhalative Allergenprovokation vorgenommen (Details s. u.), dann erfolgte für 21 Tage eine Medikation mit Montelukast (10 mg/d). Am 21. Tag wurde die zweite Allergenprovokation durchgeführt und die Medikation beendet. Die dritte Allergenprovokation erfolgte nach weiteren 21 Tagen.

Analog dazu wurde auch in Gruppe II zunächst eine inhalative Allergenprovokation durchgeführt, danach folgte aber eine Phase von 21 Tagen ohne Montelukast-Medikation mit Allergenprovokation am 21. Tag. Erst dann wurde 21 Tage mit Montelukast

Tab. 1 Begleitmedikation und Einschlusskriterien

Begleitmedikation	Einschlusskriterien	
	erlaubt	verboten
inhalative Corticosteroide	orale Corticosteroide	FEV1 > 70% des Sollwertes
kurzwirksame $\beta$ -Mimetika	langwirksame $\beta$ -Mimetika	Vorliegen eines Asthma bronchiale mit
Anticholinergika	orale $\beta$ -Mimetika	Nachweis einer unspez. bronch. Hyperreagibilität
	Theophyllin	Alter > 18 Jahre
	system. Antihistaminika	Nachweis einer klinisch-relevanten aktuellen
	DNCG/Nedocromil	Sensibilisierung mit perennialen oder
	$\beta$ -Blocker	saisonalen Allergenen

Tab. 2 Basischarakteristika

	Alter	m/w	FEV1 (%Sollwert)	BHR
<b>Gruppe I</b>				
1	19	w	90	38
2	27	m	87	9
3	30	m	78	140
4	40	w	116	70
5	37	m	80	50
6	40	m	70	10
7	26	w	102	160
8	51	w	118	240
MW	33,8		92,6	89,6
SD	10,2		17,7	82,4
<b>Gruppe II</b>				
1	24	m	94	180
2	58	m	91	96
3	28	w	70	14
4	26	w	91	9
5	28	m	89	20
6	23	m	72	15
7	33	w	102	10
8	43	m	96	120
MW	32,9		88,1	58
SD	12,0		11,3	65,6

BHR (unspezifische bronchiale Hyperreagibilität) Angegeben als PD<sub>20Histamin</sub> in  $\mu$ g intrabronchial deponierter Histaminmasse

(10 mg/d) therapiert und abschließend die dritte Allergenprovokation vorgenommen.

Die übrige vorbestehende Medikation wurde während des gesamten Untersuchungszeitraums nicht verändert; die erlaubte bzw. verbotene Begleitmedikation ist in Tab. 1 zusammengestellt.

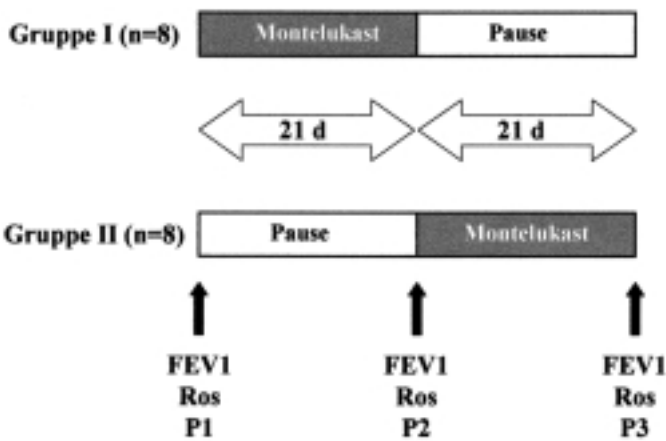


Abb. 1 Untersuchungsablauf  
P = Provokationstest mit Allergen, Ros = oszillatorische Resistance.

### Methodik der Allergenprovokation

Die Allergenverneblung erfolgte mit Hilfe eines Düsenverneblers (Fa. Pari, Starnberg) mit TIA S-Inhalierkopf und IS 2 Kompressor, der ein Aerosolspektrum erzeugt, welches – wie bei der Allergenprovokation gewünscht – überwiegend in den zentralen Atemwegen deponiert (mittlerer aerodynamischer Massendurchmesser 8,5µm) [8]. Es wurden handelsübliche Provokationslösungen (Fa. Allergopharma, Reinbek) verwendet in der Verdünnung: 1 : 1000, 1 : 100, 1 : 50, 1 : 10 und 1 : 5.

Alle 20 Minuten wurde die Allergenkonzentration gesteigert, sofern die Positivkriterien (Abfall der FEV<sub>1</sub> um 20% oder Verdoppelung der oszillatorischen Resistance) noch nicht erfüllt waren.

Die Messung der FEV<sub>1</sub> erfolgte mit dem Asthma-Monitor der Fa. Jaeger; die Bestimmung der oszillatorischen Resistance mit dem Siregnost FD 5 der Fa. Siemens. Vor Untersuchungsbeginn sowie jeweils 20 min. nach Inhalation erfolgte in jeder Verdünnungsstufe eine Messung der FEV<sub>1</sub> sowie der oszillatorischen Resistance. Die Allergenprovokation erfolgte in Übereinstimmung mit den neuesten Leitlinien für die inhalative bronchiale Allergenprovokation der pneumologischen und allergologischen Fachgesellschaften [9].

Um für eine statistische Analyse verwertbare Daten zu erhalten, war es erforderlich, die inhalierte Allergenmenge zu quantifizieren. 1 ml eingesetzter Allergenextrakt enthält unverdünnt 5000 BE/ml (BE = Biologische Einheiten).

In Kenntnis der Literatur darf man davon ausgehen, dass mit dem oben genannten Inhalationssystem im Mittel ca.15% der eingesetzten Allergenmenge intrabronchial deponiert wird [10], somit pro ml ca.750 BE. Die gemessenen FEV<sub>1</sub>-Werte wurden auf logarithmischem Papier in Bezug zur inhalierten Allergenmenge der jeweiligen Verdünnungsstufe gesetzt. Die Allergenmenge, bei der eine 20%ige Reduktion des FEV<sub>1</sub> bzw. eine Verdoppelung der Ros auftrat, wurde wie üblich als PD<sub>20Allergen</sub> bezeichnet und war Ausgangspunkt für die Berechnungen.

### Methodik der Bestimmung der unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität

Die Durchführung der Hyperreagibilitätstestung erfolgte entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie mit der Reservoir-Methode (Provokationstest II, Fa. Medanz-Pari, Starnberg) mit Histamin [11].

### Statistik

Die Unterschiede im Zeitverlauf mit und ohne Montelukast wurden durch den Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben auf Signifikanz geprüft wobei ein p-Wert ≤0,05 als signifikant galt. Der Zusammenhang zwischen der unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität und der PD<sub>20Allergen</sub> wurde mit der Spearman'schen Rangkorrelation überprüft.

### Ergebnisse

Die biometrischen Daten beider Gruppen waren nicht signifikant verschieden (s. Tab. 2). Zwischen der Provokation unter Montelukast und Ausgangswert findet sich in beiden Gruppen zusammengefasst ein hochsignifikanter Unterschied (p = 0,0005) i.S. einer Hemmung der Allergenprovokation (s. Abb. 2 u. Tab. 3).

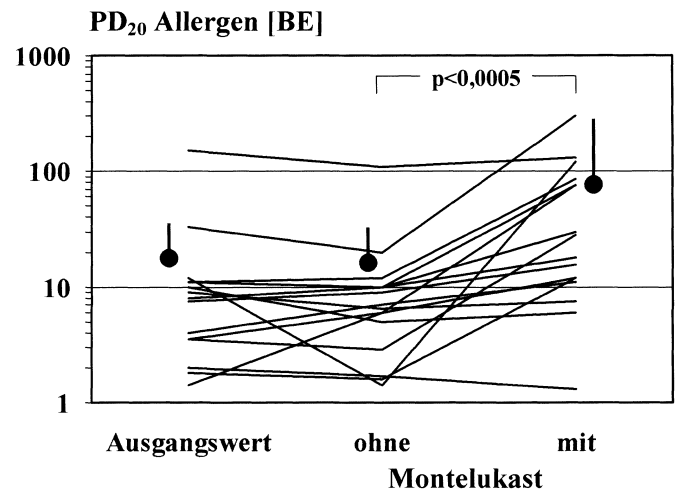


Abb. 2 Inhalierte Allergenmenge mit und ohne Montelukast.

Zwischen den Allergenprovokationen (P) bei Untersuchungsbeginn sowie der Allergenprovokation ohne Montelukast im Verlauf der Untersuchung (P3 bei Gruppe I, P2 bei Gruppe II) zeigten sich keine nennenswerten Unterschiede, sodass die gewählte Provokationstestung als gut reproduzierbar anzusehen ist. Bei allen Patienten konnte durch Steigerung der Allergendosis auch unter Montelukast ein provokationsrelevanter Abfall des FEV<sub>1</sub> um mind. 20% erreicht werden.

Wie sich aus der Tab. 3 ablesen lässt, kam es bei 12 von 16 Patienten zu einer unterschiedlich starken Zunahme der Allergentoleranz bei inhalativer bronchialer Provokation unter der Einnahme von Montelukast. In der Gruppe der „Montelukast-Responder“ (n = 12), d.h. Patienten bei denen ein allergenprotektiver Effekt zu beobachten war, betrug die Steigerung der PD<sub>20Allergen</sub> minimal das 1,6fache, maximal das 21fache.

Tab. 3 Messwerte in BE (Biologische Einheiten) und Allergene

	Ausgangswert (P1) PD <sub>20</sub> Allergen	unter Montelukast (P2) PD <sub>20</sub> Allergen	ohne Montelukast (P3) PD <sub>20</sub> Allergen	Allergen
<b>Gruppe</b>				
1	150	130	110	Milbe d.pt.
2	2	1,3	1,7	Milbe d.f.
3	11	18	10	Katze
4	3,5	75	6	Milbe d.f.
5	11	85	12	Milbe d.pt.
6	10	6	5	Milbe d.f.
7	3,5	28	2,9	Milbe d.f.
8	8	75	10	Erle
Mittelwerte	16,58	52,29	19,7	
SD	50,68	45,75	36,66	
<b>Gruppe II</b>				
1	33	20	300	Milbe d.f.
2	1,4	6	12	Milbe d.f.
3	1,8	1,6	12	Hasel
4	4	7	11	Milbe d.pt.
5	11	10	30	Gräser
6	9	6,5	7,5	Milbe d.pt.
7	7,5	9	15,50	Milbe d.pt.
8	12	14	120	Hasel
Mittelwerte	9,96	9,26	63,5	
SD	10,13	5,61	102,64	

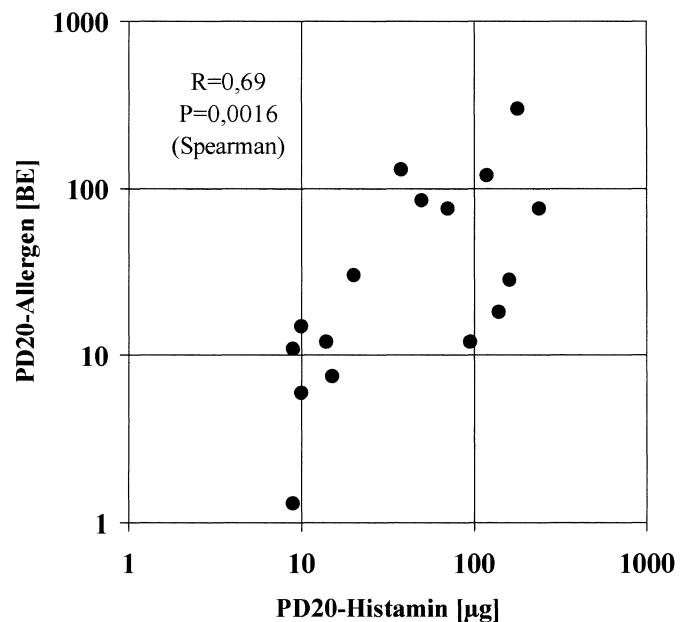
P = Provokationstest, d.f. = Dermatophagoides farinae, d.pt. = Dermatophagoides pteronyssinus, SD = Standardabweichung

Tab. 4 PD<sub>20</sub>Histamin/PD<sub>20</sub>Allergen (Montelukast)

Patienten	PD <sub>20</sub> Histamin	PD <sub>20</sub> Allergen
1	38	130
2	9	1,3
3	140	18
4	70	75
5	50	85
6	10	6
7	160	28
8	240	75
9	180	300
10	96	12
11	14	12
12	9	11
13	20	30
14	15	7,5
15	10	15,50
16	120	120

PD<sub>20</sub>Allergen (unter Montelukast) in Biologischen Einheiten, PD<sub>20</sub>Histamin in µg intrabronchial deponierter Histaminmasse

Es besteht eine Korrelation zwischen inhaliertem Histamin- und Allergendosis, die in der Spearman'schen Rangkorrelation signifikant ist ( $p = 0,0016$ ) (s. Tab. 4 u. Abb. 3). Im Mittelwert aller Patienten ( $n = 16$ ) zeigte sich eine signifikante Zunahme ( $p = 0,0005$ ) der PD<sub>20</sub>Allergen um das 4,3fache im Vergleich zum

Abb. 3 PD<sub>20</sub>Histamin/PD<sub>20</sub>Allergen (unter Montelukast).

Ausgangswert ohne Montelukast (Gruppe I: Vergleich Provokation (P1) mit P2; Gruppe II: Vergleich P1 mit P3). Die Messwerte der oszillatorischen Resistance wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt, da alle Patienten zuerst in der FEV<sub>1</sub> um 20% abfielen, bevor sich die Resistance verdoppelte.

## Diskussion

Von den insgesamt 16 Patienten in dieser Untersuchung zeigte sich bei 12 Pat. ein unterschiedlich stark ausgeprägter protektiver Effekt auf die allergeninduzierte Sofortreaktion nach inhalativer Provokation ( $p < 0,0005$ ); die Auswirkungen auf die Spätreaktion wurden nicht untersucht. Die Allergeninhalationen wurden bewusst in dreiwöchigen Abständen durchgeführt um eine Beeinflussung durch eine allergeninduzierte Steigerung der bronchialen Hyperreagibilität nach positiver Provokation auszuschließen [12].

Das Ausmaß der Allergenprotektion ist im Einzelfall nicht vorauszusehen und unabhängig von der  $PD_{20Allergen}$  vor Einnahme von Montelukast und auch unabhängig von dem verwendeten Allergen. Es zeigt sich aber ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der histamininduzierten bronchialen Hyperreagibilität und der allergeninduzierten Reaktion ( $p = 0,0016$ ). Bei Patienten mit einer höhergradigen unspezifischen Hyperreagibilität ist der allergenprotektive Effekt von Montelukast geringer.

Andererseits zeigen sich bei den „Montelukast-non-respondern“ vor der Medikamenteneinnahme keine einheitlichen Befunde, die eine Voraussage ermöglichen. Für die inhalative Allergenprovokation bedeutet dies, dass im Einzelfall das Ausmaß der Unterdrückung der Bronchokonstriktion nicht vorauszusehen ist und z.T. erheblich höhere Allergendosen intrabronchial appliziert werden müssen.

Die einzige Publikation die sich unseres Wissens nach bisher mit dem Effekt von Montelukast auf die inhalative Allergenprovokation beschäftigt hat, stammt von Diamant et al. aus dem Jahre 1999 [13]. Es wurde in einer doppel-blind, placebo-kontrollierten cross-over Studie bei 12 männlichen Asthmatikern u.a. die Auswirkung einer Montelukastgabe 36 und 12 Stunden vor Allergenprovokation mit Hausstaubmilben (*Dermaphagoides pteronyssinus*) überprüft. Hierbei zeigte sich eine signifikante Hemmung der allergeninduzierten Sofort- und Spätreaktion durch die zweimalige Einnahme von Montelukast. Somit findet sich eine Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen.

In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit untersuchten Phipatanakul et al. den Effekt einer einwöchigen Montelukast-Medikation im Vergleich zu Placebo bei 18 katzenallergischen Kindern im Alter zwischen 6 und 14 Jahren bei einer einstündigen Exposition gegenüber Katzen [14]. Es kam unter Montelukast zu einem signifikant geringeren Abfall der  $FEV_1$ , während die Symp-

tome des oberen Respirationstraktes nicht signifikant beeinflusst wurden.

Zusammenfassend ziehen wir aus unserer Untersuchung den Schluss, dass man in der Mehrzahl der Fälle von einem mehr oder weniger stark ausgeprägten allergenprotektiven Effekt ausgehen muss, sodass wir empfehlen, in jedem Falle die Montelukastmedikation vor der Provokation abzusetzen. In einer Folgeuntersuchung soll noch geklärt werden, ob eine 1-tägige oder eine 3-tägige Unterbrechung der Einnahme von Montelukast ausreichend ist.

## Literatur

- 1 Jarvis B, Markham A. Montelukast. A review of its therapeutic potential in persistent asthma. *Drugs* 2000; 59: 891 – 928
- 2 Holgate ST, Sampson AP. Antileucotriene therapy: future directions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 Suppl.: 125 – 132
- 3 Pizzchini E, Leff JA, Reiss TF, Hendeles L, Boulet LP, Wei LX. Montelukast reduces eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur Respir J* 1999; 14: 12 – 18
- 4 Drazen JM, Israel E, O’Bourne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leucotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 21: 340: 197 – 206
- 5 Knorr B, Matz J, Bernstein J, Seidenberg BC, Becker A. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children. A randomized, double-blind trial. *JAMA* 1998; 279: 1181 – 1186
- 6 Leff JA, Busse WW, Pearman D, Bronsky E, Kemp J, Hendeles L, Seidenberg BC, Reiss TF. Montelukast, a leucotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; 339: 147 – 152
- 7 Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 2007 – 2011
- 8 Fa. Pari GmbH Starnberg. Herstellerangabe.
- 9 Gonsior E, Henzgen M, Jörres RA, Kroidl RF, Merget R, Riffelmann FW, Wallenstein G. Leitlinie für die Durchführung bronchialer Provokationstests mit Allergenen. *Pneumologie* 2002; 56: 187 – 198
- 10 Köhler D, Fleischer W. Theorie und Praxis der Inhalationstherapie. München: Arcis, 2000
- 11 Klein G (federführend). Leitlinien für die Durchführung bronchialer Provokationstests mit pharmakologischen Substanzen. *Pneumologie* 1998; 52: 214 – 220
- 12 Ciprandi G, Ricca V, Landi M, Passalacqua G, Bagnasco M, Canonica G. Allergen-specific nasal challenge: response kinetics of clinical and inflammatory events to rechallenge. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115: 157 – 161
- 13 Diamant Z, Grootendorst DC, Veselic-Charvat M, Timmers MC, De Smet M, Leff JA, Seidenberg BC, Sterk PJ. The effect of montelukast (MK-0476), a cysteinyl leucotriene receptor antagonist, on allergen-induced airway responses and sputum cell counts in asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 42 – 51
- 14 Phipatanakul W, Nowak-Wegrzyn A, Eggleston PA, Van Natta M, Kesavan J, Schuberth K, Wood RA. The efficacy of montelukast in the treatment of cat allergen-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 794 – 799