

Verträglichkeit und Einfluss einer zusätzlichen Behandlung mit einem Efeublätter-Trockenextrakt-haltigen Hustensaft auf die Lungenfunktion von Kindern mit  
**Asthma bronchiale**  
prospektiv, randomisiert, doppelblind, cross-over, monozentrisch

**Prüfsubstanz:** Trockenextrakt aus Efeublättern, Prospan® Hustensaft

**Eudra-CT Nummer:** 2011-003894-27

**Kurzbezeichnung:** HeHe01

**Abschlussbericht (Zusammenfassung)**

Final 1.0 / Datum: 13.06.2016.

**Sponsor der klinischen Prüfung:**

Technische Universität Dresden

**Leiter der klinischen Prüfung / Hauptprüfer:**

PD Dr. med. Christian Vogelberg

**Autor des Abschlussberichtes:**

PD Dr. med. Christian Vogelberg<sup>1</sup> & Sabine Zeil<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU-Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Telefon: 0351 / 458-2073, Fax: 0351 / 458-5868

**Studienbeginn – Studienabschluss**

Die Studie umfasste den Zeitraum vom 25.4.2012 bis 8.5.2013.

## Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

**Sponsor / Vertreter**

Dr. Tina Gräber 28.06.2016  
Name, Titel Ort, Datum

**Leiter der Klinischen Prüfung / Hauptprüfer**

Prof. Dr. Christian Vogelberg  
Facharzt f. Kinder- u. Jugendmedizin,  
Kinderpneumologie, Allergologie  
Universitätskinderklinik  
Fetschstraße 74, 01307 Dresden  
13.06.2016  
Name, Titel Ort, Datum

**Biometriker**

Uta Schönebeck Dresden, 27.6.2016  
Name, Titel Ort, Datum

**Ggf. weitere  
Autoren des Abschluss-  
berichtes**

Ze7 Dr. Zeil DD, 13.06.2016  
Name, Titel Ort, Datum

<b>Titel der Studie</b>	Verträglichkeit und Einfluss einer zusätzlichen Behandlung mit einem Efeublätter-Trockenextrakt-haltigen Hustensaft auf die Lungenfunktion von Kindern mit Asthma bronchiale
<b>Art des Vorhabens</b>	Klinische Prüfung nach dem AMG der Phase IIa prospektiv, randomisiert, doppelblind, cross-over, monozentrisch
<b>Sponsor / Vertreter</b>	Technische Universität Dresden 01062 Dresden
<b>Leiter der klinischen Prüfung</b>	<b>PD Dr. med. Christian Vogelberg</b> Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Fetscherstraße 74, 01307 Dresden Tel.: 0351 / 458-5699 Fax: 0351 / 458-4334 E-mail: Christian.Vogelberg@uniklinikum-dresden.de
<b>Hauptprüfer in verschiedenen Zentren</b>	Siehe Leiter der klinischen Prüfung
<b>Studienzentren:</b>	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
<b>Veröffentlichung der Studie (Reference)</b>	Eingereicht bei Phytomedicine 1/14
<b>Studienzeitraum</b>	Ersteinschluss 25.04.2012 Datum der letzten Visite: 08.05.2013
<b>Studienziele</b>	<u>Primäre Ziele der Studie</u>  Die Ziele der Studie sind die Erfassung eines möglichen Effektes einer additiven Behandlung auf die Lungenfunktion, auf die bronchiale Hyperreagibilität, auf einzelne Marker der asthmatischen Inflammation und auf die klinische Symptomatik.  <u>Sekundäre Ziele der Studie</u>  Erfassung der Verträglichkeit der Behandlung mit Prospan® Hustensaft.
<b>Primärer Zielparameter</b>	1. Veränderung des MEF <sub>75-25</sub> vor Bronchospasmolyse (relativ) 2. Veränderung des FEV <sub>1</sub> vor Bronchospasmolyse (relativ) als aussagekräftigste Parameter für eine Obstruktion der Atemwege
<b>Sekundäre Zielparameter</b>	1. Veränderung des MEF <sub>75-25</sub> vor Bronchodilatation (absolut) 2. Veränderung des FEV <sub>1</sub> vor Bronchodilatation (absolut) 3. FeNO 4. Atemkondensat-pH-Wert 5. Peak-flow-Verlauf 6. Lungenfunktionstestparameter vor und nach Bronchospasmolyse (Raw, TLC, VC, FVC, FEV <sub>1</sub> , MEF <sub>75-25</sub> , RV, FRC, MEF <sub>50</sub> , MEF <sub>25</sub> ) 7. Notfallspraybedarf (β-Sympathomimetika) 8. Anzahl der Tage mit Asthmasymptomatik 9. Ergebnis PAQLQ-S 10. Ergebnis ACQ 11. Verträglichkeit

	Zur weiteren Beurteilung der Wirkung von Prospan® Hustensaft auf die Lungenfunktion, sowie die Asthmasymptomatik. Zur Beurteilung der Verträglichkeit von Prospan® Hustensaft.
<b>Studiendesign</b>	<p>Die Studie wurde doppelblind, placebo-kontrolliert, randomisiert, mono-zentrisch im Cross-over-Design durchgeführt. Dies ist die erste placebokontrolliert durchgeführte Studie in diesem Rahmen.</p> <p>Behandelt wurde mit Prospan® Hustensaft über 4 Wochen mit 2 x 5 ml (70 mg Trockenextrakt) und mit einem Placebosirup als Kontrolle im cross-over-Design, ebenfalls 2 x 5 ml über 4 Wochen.</p> <p>Es wurden 30 Patienten im Alter von 6-12 Jahren, sowohl weiblich als auch männlich, eingeschlossen.</p> <p>Die Verabreichung der Prüfmedikation erfolgte doppelblind, die Zuordnung zum jeweiligen Behandlungsarm randomisiert.</p> <p>Die Studienvisiten erfolgten alle 28-30 Tage. Jeder Patient erhielt innerhalb seines jeweiligen Behandlungsarmes Verum und Placebo. Beide Behandlungszeiträume wurden von einer 28-30 tägigen wash-out Phase getrennt. Beendet wurde die Studie nach einer 4-wöchigen run-out Phase. Zur Abfolge und Dauer aller Studienabschnitte siehe Abbildung 1. Ein regelmäßiges Daten-Monitoring über das KKS erfolgte gemäß den gängigen Richtlinien.</p>
<b>Prüfmedikation / Behandlungsstrategie</b>	<p>Siehe Tabelle 1</p> <p>Verabreicht wurden nach einer 4-wöchigen run-in Phase 2 x 5 ml Prüfmedikation (Prospan® oder Placebo) über 4 Wochen. Nach einer 4-wöchigen wash-out Phase wurden dann erneut über 4 Wochen 2 x 5 ml Prüfmedikation verabreicht, jeweils das noch nicht erhaltene. Es folgte dann eine 4-wöchige run-out Phase (Abbildung 1).</p>
<b>Behandlung/Intervention</b>	<p>Die Studienvisiten erfolgten alle 28-30 Tage. Jeder Patient erhielt innerhalb seines jeweiligen Behandlungsarmes Verum und Placebo. Beide Behandlungszeiträume wurden von einer 28-30 tägigen wash-out Phase getrennt. Beendet wurde die Studie nach einer 4-wöchigen run-out Phase.</p> <p>Zur Abfolge und Dauer aller Studienabschnitte siehe Abbildung 1, zur verabreichten Dosis siehe Tabelle 1.</p>
<b>Vergleichsbedingung/medikation</b>	Siehe Behandlung/Intervention
<b>Gesamtzahl Patienten</b>	<p>Geplante Fallzahl: 30 Patienten</p> <p>gescreente Patienten: 32</p> <p>eingeschlossene Patienten: 30</p> <p>randomisierte Patienten: 30</p> <p>Drop-outs: 1</p>
<b>Studienpopulation</b>	<p>Eingeschlossen wurden 17 Jungen und 13 Mädchen im Alter von 6-11 Jahren.</p> <p>Alle eingeschlossenen Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, kein eingeschlossener Patient erfüllte ein Ausschlusskriterium.</p> <p>Von den 30 randomisierten Probanden wurden alle der</p>

	<p>ITT- und 24 der PP-Population zugeordnet.</p> <p>Der Proband 4-1 ging nur partiell in die primäre cross-over-Analyse ein, da er nach Visite 3 ausschied.</p> <p>Protokollverletzungen lagen außerdem bei den Probanden 13-2, 32-13, 2-14, 36-16 und 27-18 wegen mangelhafter Compliance (tatsächliche Einnahme via drug account &lt; 80%) vor.</p> <p>Die Probanden 3-15, 20-10 und 23-7 wurden trotz Einnahme der Studienmedikation &lt; 80% der PP-Population zugeordnet, da laut Patiententagebuch eine regelmäßige Einnahme der Studienmedikation erfolgte.</p> <p>Die partielle Entblindung erfolgte nach Schließung der Datenbank am 5.7.2013. Die vollständige Entblindung erfolgte nach der verblindeten statistischen Analyse der Zielkriterien am 30.08.2013.</p>
<b>Einschlusskriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ärztliche Diagnose eines unkontrollierten, milden, persistierenden, allergischen Asthma bronchiale gemäß Einstufung nach der NVL Asthma Version 1.3 (2011)</li> <li>2. Kinder im Alter von 6-12 Jahren (Mädchen und Jungen)</li> <li>3. Vorliegen des schriftlichen Einverständnisses zur Studienteilnahme des Patienten und der Erziehungsberechtigten nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung durch den Studienarzt</li> <li>4. eine Verbesserung des FEV1 <math>\geq</math> 12% nach 2 Hüben Terbutalin 100 µg unter einer Steroidmonotherapie von 400 µg Budesonidäquivalent/Tag oder einen ACT-Score <math>\leq</math> 19 als Hinweis auf eine unzureichende Asthmakontrolle</li> <li>5. Asthmadiagnose seit mindestens einem Jahr</li> </ol>
<b>Ausschlusskriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bekannte Allergie gegenüber dem wirksamen Bestandteil oder einem der sonstigen Bestandteile des Efeublätter-Trockenextrakt-haltigen Arzneimittels.</li> <li>2. Teilnahme des Patienten an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 4 Wochen vor Einschluss in diese Studie</li> <li>3. Hinweise darauf dass der Patient oder dessen der Erziehungsberechtigte nicht in der Lage sind die klinische Prüfung gemäß Prüfplan durchzuführen (z.B. mangelnde Compliance)</li> <li>4. Fehlende Fähigkeit zur Durchführung der Lungenfunktionsmessung, der Bronchospasmodolysetestung, der FeNO-Bestimmung oder der Atemkondensatsammlung</li> <li>5. Chronische Erkrankungen anderer Ursache</li> <li>6. Stimmbanddysfunktion</li> <li>7. Frühgeburtlichkeit oder Diagnose einer bronchopulmonalen Dysplasie</li> <li>8. Gastro-oesophageal reflux</li> <li>9. Akute respiratorische Infektion innerhalb der vorangegangenen 4 Wochen</li> <li>10. Hereditäre Fructose Intoleranz</li> <li>11. Schwangeres oder stillendes Mädchen</li> </ol>
<b>Darstellung der Demographie und Baseline-Charakteristika</b>	<p>Eingeschlossen wurden 17 Jungen und 13 Mädchen im Alter von 6-11 Jahren. Das mittlere Alter betrug 9 Jahre. Es wurden Probanden zwischen 6 und 11 Jahren in die Studie eingeschlossen. Eine Probandin hatte bereits die Menarche.</p> <p>Alle eingeschlossenen Patienten erfüllten die Einschluss-</p>

	<p>kriterien, kein eingeschlossener Patient erfüllte ein Ausschlußkriterium.</p> <p>Als zusätzliche Vorerkrankungen wurde bei einem Patienten eine behinderte Nasenatmung mit adenoider Facies, bei einem Patienten eine Platzwunde am Augwinkel rechts, bei einem Patienten eine Verruca vulgaris über dem distalen Interphalanx und bei einem Patienten trockene Haut festgestellt.</p> <p>Die Ausgangswerte (Visite 2) von RAW, TLC, VC, FVC, RV, FRC, FEV<sub>1</sub>, Peak Flow, MEF<sub>75-25</sub>, MEF<sub>50</sub>, MEF<sub>25</sub>, FeNO, Atemkondensat-pH, PAQLQ-S-Ergebnis und ACQ-IA-Ergebnis waren in beiden Analysegruppen vergleichbar. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede. Von den 30 randomisierten Probanden wurden alle der ITT- und 24 der PP-Population zugeordnet.</p> <p>Der Proband 4-1 ging nur partiell in die primäre cross-over-Analyse ein, da er nach Visite 3 ausschied.</p> <p>Protokollverletzungen lagen außerdem bei den Probanden 13-2, 32-13, 2-14, 36-16 und 27-18 wegen mangelhafter Compliance (tatsächliche Einnahme via drug account &lt; 80%) vor.</p> <p>Die Probanden 3-15, 20-10 und 23-7 wurden trotz Einnahme der Studienmedikation &lt; 80% der PP-Population zugeordnet, da laut Patiententagebuch eine regelmäßige Einnahme der Studienmedikation erfolgte.</p>
<b><u>Darstellung</u></b> <b><u>Wirksamkeit</u></b>	<p>Die Compliance wurde anhand des Studientagebuches, welches zu jeder Visite kontrolliert wurde, und anhand der zurückgegebenen Prüfmedikation geprüft.</p> <p>Protokollverletzungen lagen bei den Probanden 13-2, 32-13, 2-14, 36-16 und 27-18 wegen mangelhafter Compliance (tatsächliche Einnahme via drug account &lt; 80%) vor.</p> <p>Die Probanden 3-15, 20-10 und 23-7 wurden trotz Einnahme der Studienmedikation &lt; 80% der PP-Population zugeordnet, da laut Patiententagebuch eine regelmäßige Einnahme der Studienmedikation erfolgte.</p> <p>Alle Analysen wurden für die PP-Population wiederholt. In diese Auswertung gingen 24 Probanden ein. Dies umfasste alle Teilnehmer, für die kein grober Protokollverstoß vorlag.</p> <p>In Phase 1 der klinischen Prüfung nahmen 83,3 % der Probanden mindestens 80 % der vorgegebenen Studienmedikation. In Phase 2 sank dieser Anteil auf 75,9 %.</p> <p>Gruppenunterschiede gab es dabei kaum (Tabelle 3).</p> <p>Für die relevanten Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse siehe Tabelle 2. Für RAW, TLC, FVC, RV, FRC, MEF<sub>50</sub> vor und nach Bronchodilatation, FEV<sub>1</sub>, VC, MEF<sub>75-25</sub> vor Bronchodilatation als auch FeNO, EBC- pH, Peak flow und PAQLQ-Score wurden keine signifikanten Änderungen nach Behandlung mit Efeublättertrockenextrakt gefunden.</p> <p>Die statistischen Vergleiche ergaben im Vergleich zur ITT-Population keine nennenswert differierenden Ergebnisse.</p>
<b><u>Darstellung der</u></b> <b><u>Sicherheit</u></b>	<p>Während der klinischen Prüfung traten 101 AEs (unerwünschte Ereignisse) auf. Davon war eines ein SAE: Bei dem Patienten 10-12 gab es eine anaphylaktische Reak-</p>

	tion auf Erdnuss im Rahmen einer Testprovokation. Siehe Tabelle 4.
<b>Statistische Methoden:</b>	<p>Auswertungsprinzip war die Intend-to-Treat-Analyse. In dieses Auswertekollektiv gingen alle teilnehmenden Personen ein, denen mindestens einmal ein Prüfpräparat verabreicht wurde. Die statistische Analyse dieses Kollektivs entscheidet über die Aussage statistisch signifikant bzw. statistisch nicht signifikant. Ausgewertet wurde ebenfalls die Per-Protocol-Population. Das sind diejenigen Teilnehmer, für die keine schweren Protokollverletzungen vorliegen.</p> <p><u>Konfirmatorische Datenanalyse</u> Für die Hauptzielkriterien wird davon ausgegangen, dass die gleichzeitige Verabreichung von Prospan® Hustensaft und ICS zu höheren FEV<sub>1</sub> und MEF<sub>75-25</sub>-Werten führt als die gleichzeitige Gabe von Plazebo und ICS. Daher gelten die folgenden Hypothesen:  FEV<sub>1</sub>: <math>H_0^1: \mu_{\text{Plac}} \geq \mu_{\text{Pro}}</math> versus <math>H_1^1: \mu_{\text{Plac}} &lt; \mu_{\text{Pro}}</math>  MEF<sub>75-25</sub>: <math>H_0^2: \mu_{\text{Plac}} \geq \mu_{\text{Pro}}</math> versus <math>H_1^2: \mu_{\text{Plac}} &lt; \mu_{\text{Pro}}</math>  mit <math>\mu_{\text{Plac}}</math> und <math>\mu_{\text{Pro}}</math> als die mittleren intra-individuellen Unterschiede Crossover für Plazebo und Prospan® Hustensaft.  Die konfirmatorische Analyse wurde mit Hilfe der GLM durchgeführt. Dabei gingen Behandlung, Periode und Gruppe als feste Faktoren und der Patient als ein zufälliger Faktor in das Modell ein. Die jeweiligen Ausgangswerte der abhängigen Variablen waren die Kovariaten.</p> <p><u>Explorative Datenanalyse</u> Die sekundären Zielparameter wurden explorativ ausgewertet. Dabei wurden die sekundären Endpunkte entsprechend ihrem Skalen-Niveau analysiert: Für stetige Endpunkte kamen Mittelwerte und Konfidenzintervalle bzw. Mediane und Quartile, für kategoriale Endpunkte absolute und geeignete relative Häufigkeit zur Verwendung. Je nach Verteilung der zu analysierenden Variablen wurden der t-Test, der U-Test und der Chi2-Test verwendet. Bei intraindividuellen Vergleichen wurden der gepaarte t-Test im Falle normalverteilter und der Wilcoxon-Test im Falle nicht normal verteilter Variablen verwendet. Außerdem erfolgte eine deskriptive Übersicht über alle Zielparameter im zeitlichen Verlauf. Alle statistischen Tests erfolgten auf dem Signifikanzniveau <math>\alpha = 0,05</math>. Unerwünschte Ereignisse wurden unter Berücksichtigung von Häufigkeit, Intensität und Kausalität zur Studienmedikation ausgewertet.</p>
<p><b><u>ZUSAMMENFASSUNG:</u></b> In Untersuchungen zum Wirkmechanismus von Efeublättertrockenextrakt konnte in vergangenen Arbeiten eine bronchodilatatorische Wirkung der enthaltenen Saponine, speziell des alpha-Hederins, nachgewiesen werden. Ziel dieser Arbeit war es daher, einen möglichen Nutzen dieses spasmolytischen Effektes in der Therapie von Kindern mit teil- oder unkontrolliertem Asthma nachzuweisen. Nach vierwöchiger Behandlung mit Efeublättertrockenextrakt konnte eine Verbesserung einiger Lungenfunktionsparameter im Vergleich zu Plazebo nachgewiesen werden. Diese war signifikant für Parameter, welche</p>	

peripheren Atemwege repräsentieren ( $MEF_{75-25}$ ,  $MEF_{25}$ ), ferner für die Vitalkapazität der Bronchospasmyse. Bezüglich des primären Endpunktes der Studie, dem  $FEV_1$ , sowie dem relativen Wert von  $MEF_{75-25}$  konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Plazebo festgestellt werden. Vielmehr war ein ausgeprägter Periodeneffekt aufgetreten: während der ersten Behandlungsperiode der Studie war sowohl unter der Behandlung mit Verum, als auch der mit Plazebo, eine signifikante Verbesserung von  $FEV_1$  zu verzeichnen (Tabelle 2).

$FEV_1$  stellt einen relativ objektiven und gut reproduzierbaren Parameter dar und wird in den gängigen Leitlinien zum Asthma bronchiale als ein Hauptparameter zur Beurteilung des Schweregrades angeführt. In Studien mit Asthmapatienten wird es daher als zu untersuchender Parameter gefordert. Bereits seit Jahren wird jedoch diskutiert, ob  $FEV_1$  im Kindesalter tatsächlich mit dem Schweregrad korreliert. Dies spiegelt sich jetzt neu auch in der Entwurfsfassung der europäischen Guideline DRAFT CHMP/EWP/2922/01 Rev.1 (Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for Treatment of Asthma) wider, die  $FEV_1$  auch nur noch für erwachsene Patienten als geeigneten Hauptzielparameter vorschlägt, sich jedoch derzeit noch im Kommentierungsstadium befindet. In mehreren Studien konnte inzwischen nachgewiesen werden, dass Kinder mit Asthma, im Gegensatz zu Erwachsenen, oft die klinischen Kriterien für ein schweres Asthma erfüllen bei jedoch gleichzeitig normalem oder nur leicht vermindertem  $FEV_1$  (Paull 2005, CAMP 2000, Bacharier 2004, Galant 2007). Dass das  $FEV_1$  bei Kindern normwertig bleibt, auch wenn eine teils schon schwere Atemwegsobstruktion vorliegt, könnte in der noch veränderten Anatomie der Atemwege im Vergleich zu Erwachsenen (Atemwegsdurchmesser im Vergleich zum Lungenvolumen groß) begründet liegen. Ebenso zeigt sich eine unterschiedliche Krankheitslokalisation: Kinder aller Schweregrade weisen eine Entzündung der peripheren Atemwege bei geringer Beeinträchtigung der mittleren und großen Atemwege auf (Tashkin 2002). Die damit verbundene periphere Atemwegsobstruktion bleibt durch  $FEV_1$  unerkant. Diese Befunde sind die Grundlage dafür, dass  $MEF_{25-75}$  für Kinder als aussagekräftigster Parameter für Atemwegsobstruktion angesehen werden kann (Lebecque 1993, Alberts 1994, Simon 2010) und als zulässiger Endpunkt in klinischen Studien, die asthmatische Kinder betreffen, gelten sollte (Rao 2012).

Der Periodeneffekt lässt sich zum Großteil vermutlich dadurch erklären, dass sich die Patienten in einer Studie befanden und eine hohe Compliance zeigten. Über die gesamte Studiendauer und bei allen Teilnehmern konnte eine ausgesprochen hohe Compliance verzeichnet werden. Ein beeinflussender Faktor kann hier die veränderte ärztliche Betreuungssituation sein. Einerseits fanden die Visitermine alle vier Wochen in viel kürzeren Intervallen als üblich statt, so dass Schwierigkeiten in der Therapie, neu aufgetretene Beschwerden oder Bedenken zur Vorgehensweise zeitnah angesprochen und gelöst werden konnten. In Veröffentlichungen zum Plazebo-Effekt wird wiederholt beschrieben, dass die Arzt-Patient-Beziehung einen relevanten Teil des Plazeboeffektes ausmacht (Benedetti 2013, Di Blasi 2001). Desweiteren wurde die Einnahme der Dauermedikation intensiver überwacht. Die Studienteilnehmer sollten zweimal täglich dokumentieren, ob die Einnahme erfolgt ist und sollten dies zu jeder Studienvsiste zur Kontrolle vorlegen. Einen großen Einfluß auf die Compliance hatte sicherlich auch die angebotene pflanzliche Studienmedikation. Sehr viele Patienten und deren Eltern verstehen die Notwendigkeit einer Dauertherapie mit einem inhalativen Steroid, sind aber trotz ausführlicher Aufklärung über die nur geringe Nebenwirkungsrate immer auf der Suche nach steroidfreien Alternativen. Die Option, womöglich Corticosteroide einsparen zu können, sollte eine zusätzliche Phytopharmakatherapie etabliert werden können, ruft eine hohe Motivation zur Studienteilnahme hervor.

Letztendlich kann diese Verbesserung des  $FEV_1$  weder dem Verum noch dem Plazebo zugeschrieben werden. Für weiterführende Studien muss gegebenenfalls eine dritte Gruppe ohne Behandlung als Kontrolle geführt werden um alle weiteren, beeinflussenden Faktoren ausschließen zu können (Ernst 1995).



**Verallgemeinerungsfähigkeit und Limitationen**

Die klinische Prüfung war als proof of concept study konzipiert. Signifikante Veränderungen konnten im Bereich der kleinen Atemwege durch Vergleich gepaarter Mittelwerte festgestellt werden. Der bei cross-over-Studien bessere Vergleich von Differenzen zeigte keine Signifikanz. Dennoch zeigt die Studie als erste doppelblind-plazebokontrollierte Studie mit Lungenfunktionsparametern bei asthmakranken Kindern einen bronchodilatativen Effekt des Efeublättertrockenextraktes nach bereits kurzer Behandlungszeit. Damit ist die Basis für weitere Untersuchungen mit dem Einsatz von Efeublättertrockenextrakt bei Asthma bronchiale gegeben. Inwiefern dieser tatsächlich als zusätzliche Behandlung beim Einsparen konventioneller Medikamente, vor allem der Kortikosteroide, helfen könnte und zur Reduktion von Exazerbationen führt, muss in weiteren Untersuchungen bestätigt werden. Diese sollten sich insbesondere auf die Bestimmung eines optimalen Dosis-Wirkungs-Verhältnisses konzentrieren.

**Gesamtevidenz im Kontext der Literatur**

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen erstmals an Patienten mit der Diagnose Asthma bronchiale in einem doppel-blind, plazebokontrollierten Studiendesign, dass die, dem Efeublättertrockenextrakt zugeschriebene bronchodilatative Wirkung auch mittels Lungenfunktionsuntersuchung messbar ist. Sie unterstützen somit die aus in vitro Versuchen hergeleiteten Erklärungsansätze zur Wirkung der Substanz über einen Einfluss auf die Internalisierung des  $\beta$ -Rezeptors sowie die durch Mansfeld et al. erhobenen klinischen Daten bei Asthmapatienten.

**Literatur**

- Paull, Keith et al.: Do NHLBI lung function criteria apply to children, *Pediatric Pulmonology* 2005
- The Childhood Asthma Management Program Research Group, Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma, *The New England Journal of Medicine*, 2000
- Bacharier, Leonhard B. et al.: Classifying asthma severity in children Mismatch between symptoms, medication use, and lung function, *Am J Respir Crit Care Med*, 2004
- Galant, Stanley P. et al.: Value of the bronchodilator response in assessing controller naïve asthmatic children, *J Pediatr* 2007
- Tashkin, Donald P. et al.: The role of small airway inflammation in asthma, *Allergy and Asthma Proceedings*, 2002
- Lebecque, Patrick et al.: Spirometry in the asthmatic child: is FEF 25-75 a more sensitive test than FEV1/FVC?, *Pediatr Pulmonol.* 1993
- Alberts, W. Michael et al.: The FEF25-75 % and the clinical diagnosis of asthma, *Ann Allergy.* 1994
- Simon, Michael R. et al.: Forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and FEV1/forced vital capacity ratio in relation to clinical and physiological parameters in asthmatic children with normal FEV1 values, *J Allergy Clin Immunologie*, 2010
- Rao, Devika R. et al.: The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity, *J Asthma.* 2012
- Benedetti, Fabrizio et al.: Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship, *Physiol Rev.* 2013
- Di Blasi, Zeldi et al.: Influence of context effects on health outcomes: a systemic review, *The Lancet*, 2001
- Ernst, E: Concept of true and perceived placebo effects, *BMJ* 1995

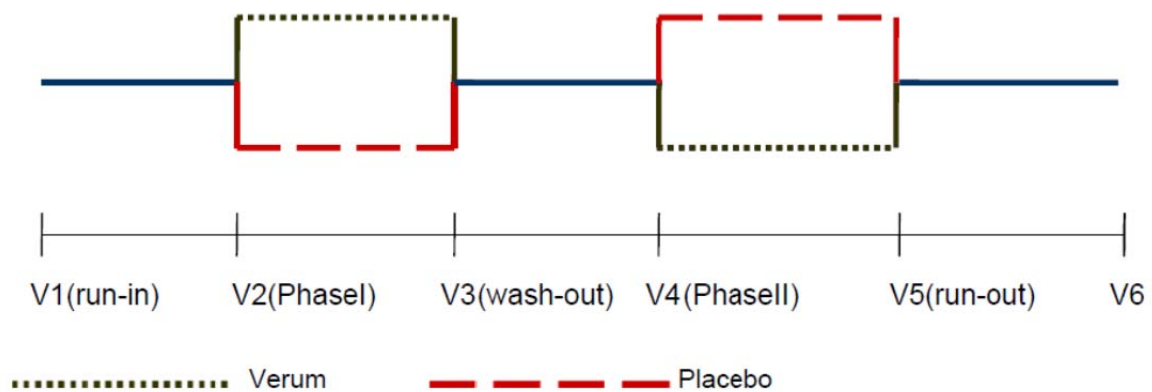


Abbildung 1: Behandlungsstrategie

Arzneimittelinformation	Testprodukt	Referenzprodukt
Produktname	Prospan® Hustensaft	Plazebo Sirup
Formulation	Oral flüssig	Oral flüssig
Aktive Inhaltsstoffe	Efeublätter-Trockenextrakt (5 - 7,5:1) Extraktionsmittel Ethanol 30% (m/m)	-
Stärke	70 mg Trockenextrakt	-
Verabreichte Dosis	5 ml 2 x täglich	5 ml 2 x täglich
Art der Verabreichung	zum Einnehmen	zum Einnehmen
Hilfsstoffe	gereinigtes Wasser, Kaliumsorbat, Zitronensäure, wasserfrei, Sorbitol-Lösung 70% (kristallisierend), Xanthan Gum, Kirsch-Geschmack	gereinigtes Wasser, Kaliumsorbat, Zitronensäure, wasserfrei, Sorbitol-Lösung 70% (kristallisierend), Xanthan Gum, Kirsch-Geschmack, Farbe Caramel (E150 c), Silica (kolloidal)
Lizenz-Nr.	Zul. Nr. 6385862.00.00	n.a.

Tabelle 1: Charakterisierung Test- und Referenzprodukt

	Gepaarte Differenzen					
	vor Placebo – nach Placebo			vor Prospan <sup>®</sup> – nach Prospan <sup>®</sup>		
	mittlere Veränderung	Standardabweichung	Signifikanz	mittlere Veränderung	Standardabweichung	Signifikanz
FEV <sub>1</sub>	-0.052	0.117	0.021	-0.125	0.107	0.016
MEF75-25	-0.099	0.311	0.093	-0.115	0.294	0.044
MEF25	-0.075	0.231	0.087	-0.086	0.215	0.041
VC	0.001	0,138	0.958	-0.052	0.133	0.044
RAW	0.020	0.158	0.493	0.077	0.246	0.105
TLC	-0.057	0.251	0.211	-0.046	0.308	0.433
FVC	-0.018	0.141	0.499	-0.045	0.140	0.096
RV	-0.065	0.305	0.255	0.013	0.299	0.827
FRC	.0.040	0.229	0.342	0.039	0.241	0.388
MEF50	-0.107	0.316	0.075	-0.111	0.309	0.063
FeNO	5.430	14.891	0.069	3.510	15.456	0.232
EBC-pH	-0.080	1.009	0.671	0.161	0.786	0.287
Peak flow	-15.333	43.225	0.062	-7.890	24.140	0.089
ACQ	0.933	1.893	0.011	0.655	3.588	0.334
PAQLQ	-2.533	6.877	0.053	-2.655	9.994	0.164

Tabelle 2: Wirksamkeit

	Gruppe		Gesamt
	Plazebo-Prospan	Prospan-Plazebo	
Einnahme der Prüfmedikation < 80 % während Behandlungsphase I	2	3	5
	13,3 %	20,0 %	16,7 %
Einnahme der Prüfmedikation < 80 % während Behandlungsphase II	3	4	7
	21,4 %	26,7 %	24,1 %

Tabelle 3: Compliance

Unerwünschte Ereignisse (AE)		AE				Gesamt
		unter Placebo	unter Prospan	in wash-out Phase	in run-out Phase	
Husten	Anzahl	2	0	0	1	3
	% dieses AEs	66,7 %	0,0 %	0,0 %	33,3 %	100,0 %
	% von AEs insgesamt	5,9 %	0,0 %	0,0 %	4,8 %	3,0 %
Schnupfen	Anzahl	6	5	7	2	20
	% dieses AEs	30,0 %	25,0 %	35,0 %	10,0 %	100,0 %
	% von AEs dieser Phase	17,6 %	22,7 %	29,2 %	9,5 %	19,8 %
Fieber > 38,5 °C	Anzahl	0	0	3	1	4
	% dieses AEs	0,0 %	0,0 %	75,0 %	25,0 %	100,0 %
	% von AEs dieser Phase	0,0 %	0,0 %	12,5 %	4,8 %	4,0 %
Sonstiges	Anzahl	26	17	14	17	74
	% dieses AEs	35,1 %	23,0 %	18,9 %	23,0 %	100,0 %
	% von AEs dieser Phase	76,5 %	77,3 %	58,3 %	81,0 %	73,3 %
Gesamt	Anzahl	34	22	24	21	101
	%	33,7 %	21,8 %	23,8 %	20,8 %	100,0 %

Tabelle 4: unerwünschte Ereignisse

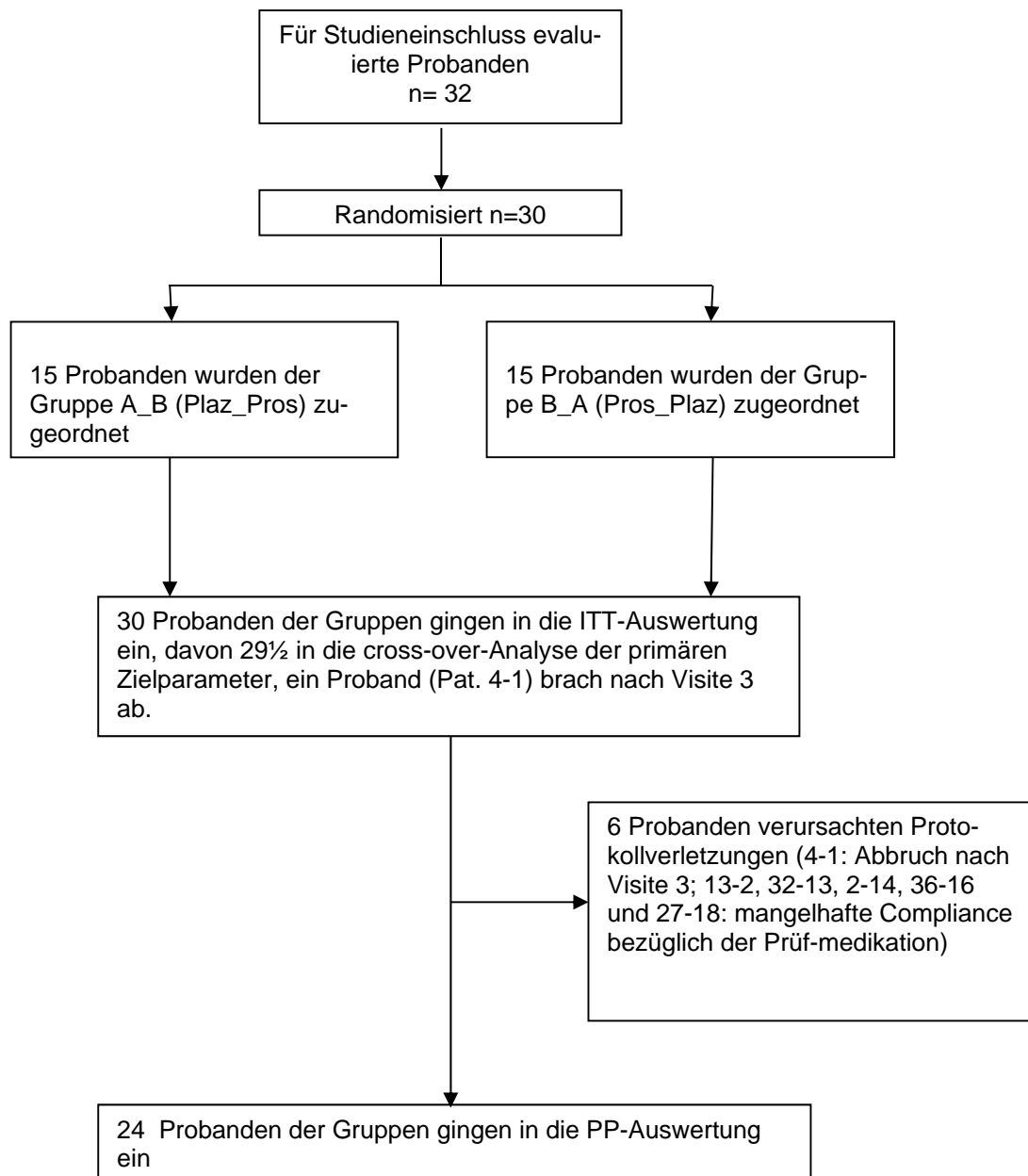
**CONSORT Flow Diagramm** CONSORT-Flussdiagramm

Abb. 1: CONSORT-Flussdiagramm