

Behandlung der saisonalen allergischen Rhinokonjunktivitis mit einem liposomalen Nasenspray

L.A. Weston und R. Mösges

Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie, Universität zu Köln

Schlüsselwörter

saisonale allergische Rhinokonjunktivitis – Liposomen – nasale Steroide – nasale Antihistaminika – Lebensqualität

Key words

seasonal allergic rhinoconjunctivitis – liposomes – intranasal glucocorticosteroids – nasal antihistamines – quality of life

Abkürzungen

AUC: Area under the curve, GAV: German Adapted Version, LLB: Livocab direkt und Livocab direkt mit Beclometason (0,05%), LN: LipoNasal, SAR: saisonale allergische Rhinokonjunktivitis, QoL: Quality of Life.

Manuskript-Eingang
Received for publication
22. Dezember 2009

Peer-reviewed

Manuskript-Annahme
Accepted for publication
16. März 2010

Behandlung der saisonalen allergischen Rhinokonjunktivitis mit einem liposomalen Nasenspray

Ziel: Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Symptomreduktion durch das liposomale Nasenspray LipoNasal (LN) bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis (SAR). Ferner wurden die Verträglichkeit und der Einfluss auf die Lebensqualität ermittelt. Dieselben Parameter wurden parallel für eine Kombination aus nasalem Antihistaminikum und Glukokortikosteroid (Livocab und Livocab mit Beclometason 0,05%) (LLB) ermittelt. **Methoden:** Diese prospektive, kontrollierte, offene Beobachtungsstudie fand monozentrisch statt. 40 Patienten mit SAR wurden gemäß ihrer Beschwerden auf 2 Studienarme verteilt: LN: n = 24; LLB: n = 16. Die Studie umfasste 2 Visiten im Abstand von 7 Tagen. Die Wirksamkeit wurde anhand des täglich erhobenen nasalen und konjunktivalen Symptom-Scores ermittelt. Zur Prüfung der Verträglichkeit diente die Nasenspray-Sensorik-Skala, die Lebensqualität wurde mittels der RHINASTHMA-Lebensqualitätsskala GAV gemessen. **Ergebnisse:** LN führte zu signifikanter Reduktion der nasalen ($p = 0,003$) und konjunktivalen ($p = 0,005$) Symptome. Ebenso signifikant war die Symptomlinderung durch LLB. Die Verträglichkeit beider Behandlungen war gut und es kam zu keinerlei Nebenwirkungen. Die Lebensqualität verbesserte sich in beiden Gruppen signifikant (LN: $p = 0,002$; LLB: $p = 0,002$). Dabei wies keine der beiden Gruppen eine signifikant höhere Lebensqualität auf ($p = 0,456$). **Schlussfolgerung:** Die Behandlung der SAR mit LipoNasal führt zu signifikanter Symptomreduktion und signifikanter Verbesserung der Lebensqualität. Darin unterscheidet es sich nicht signifikant von der leitliniengemäßen Therapie mit einem Antihistamin- und Glukokortikosteroid-Spray. Die Verträglichkeit von LN ist gut.

Treating seasonal allergic rhinoconjunctivitis with a liposomal nasal spray

Objective: To investigate symptom reduction using the liposomal nasal spray LipoNasal (LN) for patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis (SAR). Moreover, the tolerability and the impact on quality of life were tested. The same parameters were determined for the combination of a nasal antihistamine and glucocorticosteroid spray (Livocab and Livocab with beclomethasone 0.05%) (LLB). **Methods:** This prospective, controlled, open observational study took place monocentrically. According to their symptoms and preference 40 patients with SAR were distributed to two groups: LN: n = 24; LLB: n = 16. The study comprised 2 visits at an interval of 7 days. The efficacy was determined with the daily documented nasal and conjunctival symptom score. The Nasal Spray Evaluation Questionnaire served to test the tolerability. Quality of life (QoL) was examined by means of the RHINASTHMA Quality of Life Questionnaire GAV. **Results:** LN caused a significant reduction of nasal ($p = 0.003$) and conjunctival symptoms ($p = 0.005$). The symptom abatement using LLB was equally significant. The tolerability of both treatments was good and no side-effects were observed. QoL improved significantly in both groups (LN: $p = 0.002$; LLB: $p = 0.002$). Neither one of them displayed a higher QoL than the other group ($p = 0.456$). **Conclusion:** The treatment of SAR with LipoNasal leads to a significant reduction of symptoms and a significant improvement of quality of life. In that it does not differ from the standard treatment using an antihistamine and glucocorticosteroid spray. The tolerability of LN is good.

Einleitung

Die 2007 aktualisierte ARIA-Leitlinie empfiehlt die Behandlung der saisonalen allergischen Rhinokonjunktivitis (SAR) gemäß einem progressiven Algorithmus. Dabei kommen systemisch oder topisch applizierte Antihistaminika und topische Glukokortikosteroide, gegebenenfalls auch Leukotrienantagonisten und Dekongestiva für die symptomatische Behandlung zum Einsatz. Am Ende dieses schrittweisen Behandlungsplans steht die Kombination von systemischen oder topischen Antihistaminika mit topischen Glukokortikosteroiden als stärkste Behandlungsoption [3]. Ein anderer Algorithmus, der 2007 von Kaliner erstellt wurde, empfiehlt eine rein topische Therapie mit Antihistaminika und Glukokortikosteroiden [8].

Ein neuartiger Ansatz zur Therapie der SAR ist die nasale Applikation von Liposomen auf die entzündete Schleimhaut. In zwei Studien wurde festgestellt, dass die Symptome der SAR dadurch reduziert werden können [1, 21]. Dasselbe Phänomen wurde in einer Vorläuferstudie für ein neues liposomales Nasenspray entdeckt, welches seit 2007 in Deutschland verfügbar ist. Im Rahmen eines nasalen Provokationstests konnte gezeigt werden, dass dieses Nasenspray die Symptome von SAR-Patienten schnell und signifikant reduziert [12].

Das Ziel der im Folgenden beschriebenen Studie war, die Eigenschaften dieses liposomalen Nasensprays bei der Behandlung von Patienten, die unter einer intermittierenden allergischen Rhinokonjunktivitis aufgrund von saisonal auftretenden Birken-, Erlen- und/oder Haselpollen leiden, im Rahmen des alltäglichen Praxisablaufs zu untersuchen. Dazu wurden Daten zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität erhoben. Die Untersuchung war als prospektive, nicht randomisierte Beobachtungsstudie mit aktiver Kontrolle angelegt. Die Kontrollpopulation wurde mit zwei Nasensprays, die ein Antihistaminikum zur nasalen Anwendung bzw. ein nasales Glukokortikosteroid enthielten, behandelt.

Die vorliegende Studie wurde unter Einhaltung der Guten Klinischen Praxis durchgeführt. Da die verwendeten Nasensprays rezeptfrei erhältlich sind, bedurfte es keiner Zustimmung einer Ethikkommission. Im

Vorfeld fand aber eine berufsrechtliche Beratung mit der zuständigen Ethikkommission statt.

Methodik

Studiendesign

Diese offene Beobachtungsstudie wurde prospektiv und kontrolliert durchgeführt. Im Zeitraum von Februar bis April 2009 wurden insgesamt 40 Patienten in die Studie eingeschlossen, die ihr 18. Lebensjahr vollendet hatten, bei denen eine durch Birken-, Erlen- und/oder Haselpollen induzierte intermittierende allergische Rhinokonjunktivitis mittels Prick-Test diagnostiziert worden war und die sich wegen ihrer Symptome im Prüfzentrum vorstellten. Den Patienten wurde primär die leitliniengemäße Therapie mit den beiden Nasensprays, die Levocabastin bzw. Beclometasondipropionat enthielten, angeboten. Jenen Patienten, die Vorbehalte gegenüber einer pharmakologischen Therapie hegten, wurde alternativ das Medizinprodukt LipoNasal angeboten, welches eine liposomale Emulsion enthält. Patienten, die wegen des Charakters der Liposomen verunsichert waren, erhielten das mechanische Barrierspray Nasaleze; die Ergebnisse zu diesem Nasenspray wurden an anderer Stelle publiziert [22] und werden hier nicht weiter erwähnt. Die Studie umfasste eine Behandlungs- und Beobachtungszeit von einer Woche mit je einer Visite an Tag 0 und Tag 7.

Medikation

LipoNasal Heuschnupfenspray (LN) ist ein Produkt der Firma Optima Pharmazeutische GmbH, Moosburg. Die Liposomen bestehen aus hoch gereinigtem Sojalecithin, welches sich zu 94% aus Phosphatidylcholin und zu einem geringen Anteil aus anderen Phospholipiden zusammensetzt. Weitere Inhaltsstoffe sind Natriumchlorid, Phenoxyethanol, Ethanol, Vitamin A Palmitat, Tocopherol, Menthol und Wasser zu Injektionszwecken. Die Behandlung wurde gemäß den Angaben in der Packungsbeilage durchgeführt. Im Mittel wurden 2 – 3 Sprühstöße LipoNasal je Nasenloch pro Tag verwendet, es wurden demnach über den ganzen Tag ver-

teilt insgesamt 0,4 – 0,6 ml der liposomalen Suspension in die Nase eingebracht.

Die verwendete Kombination aus Antihistaminikum- und Glukokortikosteroid-Spray (LLB) stammt von der Firma McNeil GmbH & Co. oHG, Neuss. Livocab-direkt-Nasenspray enthält den Wirkstoff Levocabastin, vorliegend als Levocabastinhydrochlorid. Die täglich empfohlene Dosis beträgt 0,4 – 0,8 mg Levocabastin. Livocab direkt mit Beclometason 0,05% Nasenspray enthält Beclometasondipropionat als Wirkstoff. Hier liegt die empfohlene Tagesdosis bei 100 – 200 µg Beclometasondipropionat. Von der verwendeten Kombination wurden im Mittel zusammen 5 – 7 Sprühstöße je Nasenloch pro Tag verwendet.

Studienprotokoll

Während eines Aufnahmegesprächs sowie einer körperlichen Untersuchung an Tag 0 wurden demografische Daten erhoben.

Anhand eines Wetter-Scores (Durchschnitt der Einzel-Scores “sonnig” = 1, “wolkig” = 0,5 und/oder “verregnet” = 0) und der relativen Häufigkeit derjenigen Patienten, die sich tagsüber im Freien aufhalten bzw. nachts mit offenem Fenster schlafen konnten, wurde die tägliche Allergenexposition bestimmt.

Die dokumentierte Anzahl Sprühstöße je Nasenloch pro Tag gab Aufschluss über die Menge an verwendetem Nasenspray und die Compliance der Patienten.

Nach erstmaliger Applikation des jeweiligen Nasensprays wurde die Dauer bis zum Wirkeintritt vom Patienten angegeben (< 5 min, 5 – 10 min, 10 – 30 min, 30 – 60 min, 1 – 2 h, 2 – 4 h, 4 – 8 h, > 8 h, kein Wirkeintritt).

Die Wirksamkeit wurde mittels des täglich erhobenen nasalen und konjunktivalen Symptom-Scores untersucht. Diese Scores werden generiert, indem die Stärke der nasalen (Rhinorrhö, Obstruktion, Niesreiz, Juckreiz) und der konjunktivalen (Rötung, Juckreiz, Tränenfluss) Symptome auf einer Ordinalskala von 0 – 3 (0 = kein, 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = stark) bewertet und die Einzelwerte zu einem Summen-Score addiert werden. Die Addition des nasalen und konjunktivalen Symptom-Scores resultiert wiederum im globalen Rhinokonjunktivitis-Score. Um eine zusätzliche objektive Beurteilung der Wirksamkeit möglich zu machen, führte der Prüf-

arzt bei Visite 1 und 2 eine rhinoskopische Untersuchung durch und klassifizierte die Rhinorrhö, Rötung und Ödeme auf einer 3-Punkte-Skala (0 = kein, 1 = leicht, 2 = stark). Aus diesen Daten wurde der Rhinoskopie-Score berechnet.

Die Nasenspray-Sensorik-Skala diente der Prüfung der Verträglichkeit [14], indem sie die sensorische Wahrnehmung der Patienten unmittelbar nach erstmaliger Applikation des Nasensprays sowie 2 Minuten später maß. 14 Fragen bezüglich sensorischer Parameter konnten durch Markierung einer visuellen Analogskala (0 = schlechte Beurteilung, 100 = gute Beurteilung) beantwortet werden. Die Sicherheit der Therapeutika wurde durch die genaue Dokumentation von Nebenwirkungen überprüft.

Anhand der RHINASTHMA-Lebensqualitätsskala German Adapted Version (GAV), die mit 42 Items die Hauptsymptome und -probleme der SAR abdeckt, konnten Veränderungen der Lebensqualität erfasst werden [2, 15]. Vor und nach der Therapie wurden die Patienten gebeten, die Intensität der Beeinträchtigung für jedes Item auf einer 4-Punkte-Skala (0 = unbedeutend, 1 = weniger, 2 = ziemlich, 3 = sehr) zu bestimmen. Zusätzlich beurteilten die Patienten täglich ihr subjektives Befinden und die Schlafqualität auf einer visuellen Analogskala (0 = sehr schlecht, 100 = sehr gut).

Am Ende des Beobachtungszeitraums konnten Prüfarzt und Patienten eine abschließende positive oder negative Bewertung über Wirksamkeit und Verträglichkeit des verwendeten Nasensprays vornehmen.

Statistik

Alle Daten wurden zunächst deskriptiv ausgewertet. Nach Überprüfung auf Normalverteilung anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden Unterschiede nicht normalverteilter abhängiger Variablen mittels des Wilcoxon-Tests und unabhängiger Variablen mittels des Mann-Whitney-U-Tests auf Signifikanz untersucht. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05\%$ festgelegt. Fehlende Werte wurden in der Regel als “missing values” behandelt. Bei der Berechnung der AUC wurden fehlende Werte allerdings durch den letzten gültigen Wert (“last value carried forward”) ersetzt.

Tab. 1. Demografische Patientendaten.

	LN	LLB
Anzahl der Patienten	24	16
Geschlecht (männlich/weiblich)	11/13	12/4
mittleres Alter (Jahre)	37 (21 – 52)	39 (18 – 65)
mittlere Größe (cm)	171 (148 – 200)	173 (162 – 191)
mittleres Gewicht (kg)	72 (53 – 113)	75 (55 – 115)

Tab. 2. Vergleich von Symptom-Scores und Lebensqualität bei Einschluss.

	p-Wert*
nasaler Symptom-Score	0,114
konjunktivaler Symptom-Score	0,340
Rhinokonjunktivitis-Score	0,182
rhinoskopischer Symptom-Score	0,283
Lebensqualität	0,590

*Mann-Whitney-U-Test.

Ergebnisse

Homogenität der Behandlungsgruppen

Insgesamt wurden 25 Frauen und 15 Männer im Alter von 18 – 65 Jahren (mittleres Alter = 38 Jahre) in die Studie eingeschlossen. 24 Patienten erhielten LipoNasal (LN) und 16 wurden mit Livocab direkt plus Livocab direkt mit Beclometason 0,05% (LLB) therapiert. Die statistische Auswertung und der Vergleich demografischer Daten (Tab. 1) sowie der Symptom-Scores und Lebensqualität bei Einschluss (Tab. 2: $p = 0,114 - 0,590$) weisen auf die Homogenität der beiden Gruppen hin. Auch die Allergenexposition war in etwa gleich, da die täglichen Wetter-Scores keine wesentlichen Unterschiede zeigten und sich die Patienten gleichermaßen der Pollenbelastung aussetzten. Die Patienten hielten sich im Allgemeinen an die Dosierungsangaben. LLB-Patienten erreichten allerdings mit $0,36 - 0,42$ mg Levocabastin täglich nicht immer die empfohlene Mindestdosis von $0,4$ mg.

Wirkeintritt

Bei allen Patienten kam es zu einem schnellen Wirkeintritt nach erstmaliger Ap-

plikation des Nasensprays. LLB erzielte dabei ein insgesamt besseres Ergebnis. Innerhalb einer Stunde verspürten 100% der Patienten dieser Gruppe eine Wirkung, während dieser Prozentsatz für LN-Patienten 70,8% betrug. Innerhalb der ersten 5 Minuten führte LN bei 29,2% der Patienten einen Wirkeintritt herbei. Damit war es LLB, das hier 12,5% erreichte, in diesem Zeitfenster überlegen (Abb. 1).

Wirksamkeit

LipoNasal führte zu einer signifikanten Verbesserung der nasalen ($p = 0,003$) und konjunktivalen ($p = 0,005$) Symptome. Somit sank auch der Rhinokonjunktivitis-Score signifikant ($p = 0,002$) von 7,54 auf 4,42 (Tab. 3). LLB reduzierte die Symptome ebenfalls signifikant ($p = 0,0004 - 0,001$), sodass der Rhinokonjunktivitis-Score von 8,94 auf 3,31 abnahm (Tab. 4). Abbildung 2 zeigt den Rhinokonjunktivitis-Score im Verlauf der Beobachtungswoche. Beide Nasensprays führten eine schnelle Symptomreduktion innerhalb von 2 Tagen herbei. Danach hielt sich der Rhinokonjunktivitis-Score auf einem konstant niedrigen Level von ca. 4,0. Um die Symptomreduktion der beiden Gruppen miteinander vergleichen zu können, wurden die Wochenverläufe des nasalen, konjunktivalen und rhinokonjunktivalen Symptom-Scores zur Baseline adjustiert und die Areas under the curve (AUC) dieser Verläufe berechnet. Die Verbesserung des globalen Rhinokonjunktivitis-Scores war in beiden Gruppen etwa gleich gut ($p = 0,116$). Nasale Symptome wurden signifikant stärker durch LLB gelindert ($p = 0,035$), die Entwicklung der konjunktivalen Symptome verlief in beiden Gruppen ähnlich ($p = 0,307$) (Tab. 5). Die Effektivität von LLB konnte auch durch die signifikante Senkung des Rhinoskopie-Scores bestätigt werden ($p = 0,003$). LN führte zu einer leichten, aber nicht signifikanten Abnahme dieses Parameters ($p = 0,337$) (Tab. 3 und 4).

Verträglichkeit und Sicherheit

Bei der Auswertung der Nasenspray-Sensorik-Skala zeigten sich Unterschiede zwi-

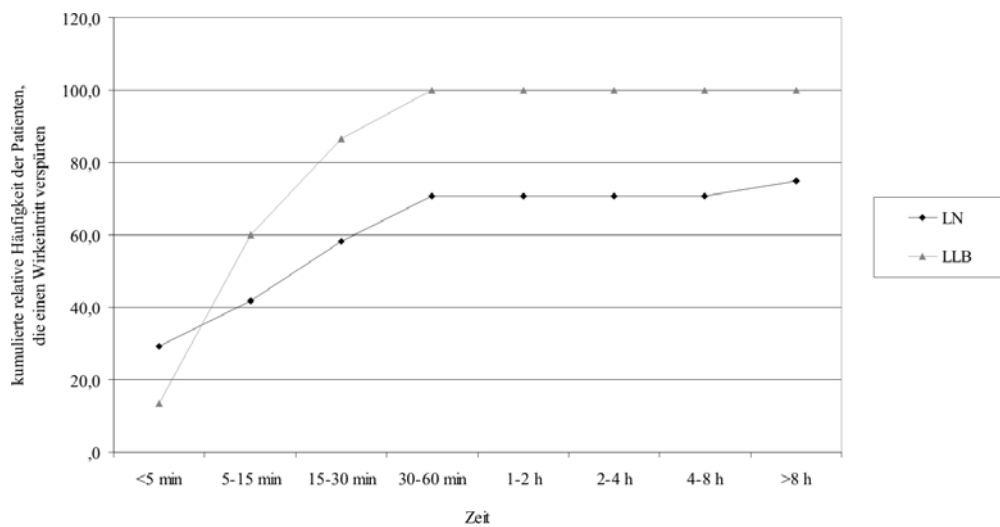


Abb. 1. Wirkeintritt.

Tab. 3. Symptomreduktion durch LN.

	LN	p-Wert*
nasaler Symptom-Score Visite 1	5,12 ± 1,597	0,003
nasaler Symptom-Score Visite 2	3,42 ± 2,083	
konjunktivaler Symptom-Score Visite 1	2,42 ± 1,954	0,005
konjunktivaler Symptom-Score Visite 2	1,00 ± 1,615	
Rhinokonjunktivitis-Score Visite 1	7,54 ± 3,064	0,002
Rhinokonjunktivitis-Score Visite 2	4,42 ± 3,092	
rhinoskopischer Symptom-Score Visite 1	3,79 ± 0,932	0,337
rhinoskopischer Symptom-Score Visite 2	3,50 ± 1,445	

*Wilcoxon-Test.

Tab. 4. Symptomreduktion durch LLB.

	LLB	p-Wert*
nasaler Symptom-Score Visite 1	6,06 ± 1,769	$4,09 \times 10^{-4}$
nasaler Symptom-Score Visite 2	2,75 ± 1,528	
konjunktivaler Symptom-Score Visite 1	2,88 ± 1,544	0,001
konjunktivaler Symptom-Score Visite 2	0,56 ± 0,814	
Rhinokonjunktivitis-Score Visite 1	8,94 ± 2,645	$4,22 \times 10^{-4}$
Rhinokonjunktivitis-Score Visite 2	3,31 ± 2,024	
rhinoskopischer Symptom-Score Visite 1	4,19 ± 1,471	0,003
rhinoskopischer Symptom-Score Visite 2	2,56 ± 0,964	

*Wilcoxon-Test.

schen den beiden Behandlungsarten. In Bezug auf Geruch und Geschmack erzielte LLB bessere Ergebnisse als LN. Bei der Einschätzung der Nasenbefeuchtung erhielt LN dagegen eine bessere Beurteilung (Tab. 6). Da die

Nasenspray-Sensorik-Skala jedoch nur bei Visite 1 erhoben wurde und mehrere Patienten initiativ im Nachgespräch äußerten, dass sie sich an den Geruch und den Geschmack von LipoNasal gewöhnt und diese Parameter am Ende der Beobachtungswoche besser bewertet hätten, müssen die Ergebnisse zur Verträglichkeit als vorläufig angesehen werden. Der Hersteller hat die Rezeptur von LipoNasal diesbezüglich inzwischen verändert. In einer Folgestudie 2009 wird die Sensorik dieses Nasensprays über einen längeren Zeitraum hinweg untersucht.

Beide Behandlungsarten erwiesen sich als sicher. Es kam zu keinerlei Nebenwirkungen.

Lebensqualität

Der Global-Score der RHINASTHMA-Lebensqualitätsskala verbesserte sich bei den Patienten beider Behandlungsgruppen signifikant (Abb. 3; Tab. 7 und 8: $p = 0,002$). Keines der Behandlungsmittel trat durch eine signifikant bessere Lebensqualität im Vergleich zum anderen Therapeutikum hervor (Tab. 9: $p = 0,456$). Das subjektive Befinden (LN: $p = 0,279$; LLB: $p = 0,016$) und die Schlafqualität (LN: $p = 0,249$; LLB: $p = 0,012$) stiegen in beiden Gruppen an, wobei nur LLB-Patienten einen signifikanten Anstieg dieser Parameter erfuhren.

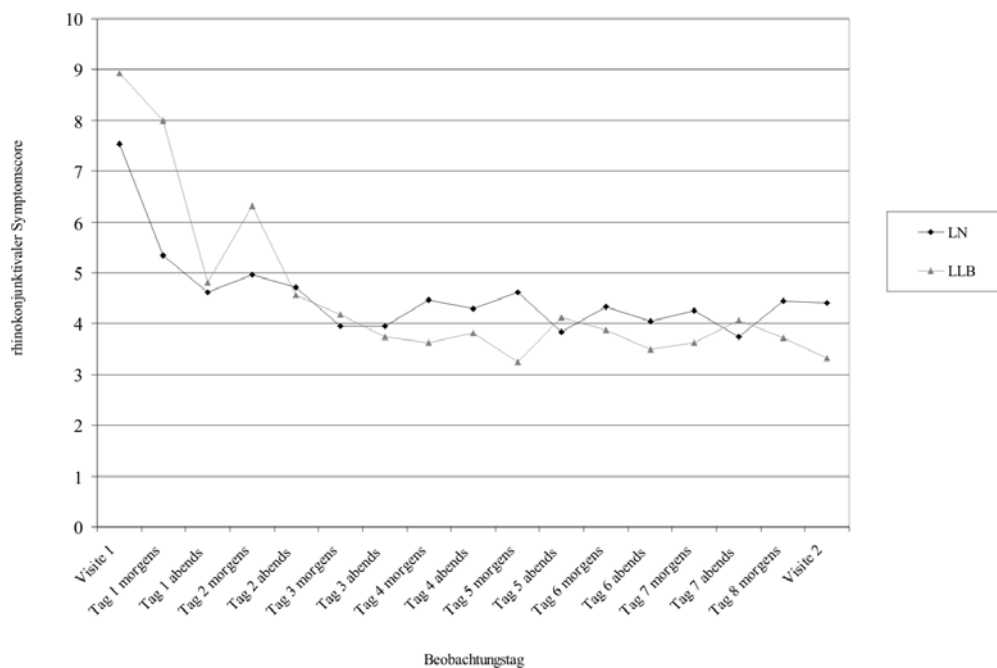


Abb. 2. Verlauf des rhinokonjunktivalen Symptom-Scores.

Abschlussbewertung

LLB wurde vom Prüfarzt und von den Patienten mehrheitlich als positiv bewertet. Die Verträglichkeit erhielt über 90%, die Wirksamkeit über 60% positive Bewertungen. Die Wirksamkeit von LN erhielt von 25% (Prüfarzt und Patienten) eine positive Abschlussbewertung. Die Verträglichkeit wurde zu 54,2% (Prüfarzt) bzw. 62,5% (Patienten) ebenfalls als positiv beurteilt (Tab. 10).

Diskussion

Die weltweit anerkannte ARIA-Leitlinie räumt der symptomatischen Therapie der saisonalen allergischen Rhinokonjunktivitis den höchsten Stellenwert ein. Dabei wird neben einigen anderen Pharmazeutika vor allem die Anwendung von Antihistaminika und intranasalen Steroiden empfohlen [3]. Eine Hypo-sensibilisierungstherapie wird erst bei Versagen dieser Maßnahmen angeraten. In diesem Punkt findet sich eine Diskrepanz zur deutschen S2-Leitlinie [10], welche die spezifische Immuntherapie als Initialtherapie der SAR vorsieht. Auf internationaler Ebene steht allerdings weiterhin die Optimierung symptomatischer Therapieansätze im Vorder-

grund. Aufbauend auf der Leitlinie von Kaliner [8] beschäftigen sich viele Entwicklungsprogramme mit der Kombinationstherapie aus nasalen Antihistaminika und Glukokortikosteroiden wie beispielsweise Azelastin und Fluticason. In den USA wird diese Therapie mittlerweile als Goldstandard betrachtet, was unter anderem an den vielen dort durchgeführten Studien zu erkennen ist [7].

Das Problem bei dieser leitlinienkonformen Therapie ist die Kortison-Phobie, welche bei 64% der Deutschen vorliegt und die zu verminderter Compliance führt. Eine Untersuchung von Kaschke zeigte, dass nur 31% der Patienten mit allergischer Rhinitis, die ein topisches Glukokortikosteroid verschrieben bekommen, dieses auch langfristig anwenden [9]. Viele Patienten präferieren alternativmedizinische Behandlungsmittel und haben negative Erfahrungen mit Glukokortikosteroiden gesammelt [16]. Angesichts dieser Tatsache ist es von Interesse, eine nicht pharmakologische Intervention durch Anwendung von Liposomen auf die Schleimhaut zu untersuchen.

Nasal applizierte Liposomen können ein adjuvantes Mittel bei der Behandlung der saisonalen allergischen Rhinokonjunktivitis sein, da sie wundheilende und entzündungshemmende Effekte haben [6]. Der genaue

Tab. 5. Vergleich der Symptomreduktion.

	p-Wert*
AUC baseline-adjustierter Verlauf des nasalen Symptom-Scores	0,035
AUC baseline-adjustierter Verlauf des konjunktivalen Symptom-Scores	0,307
AUC baseline-adjustierter Verlauf des Rhinokonjunktivitis-Scores	0,116

*Mann-Whitney-U-Test.

Tab. 6. 3 der 14 Items der Nasenspray-Sensorik-Skala.

	LN	LLB	p-Wert*
Geruchsintensität	38 ± 30,8	76 ± 20,1	0,001
Geschmacksintensität	69 ± 31,8	80 ± 19,4	0,571
Einschätzung der Nasenbefeuchtung	63 ± 19,4	57 ± 19,2	0,407

*Mann-Whitney-U-Test.

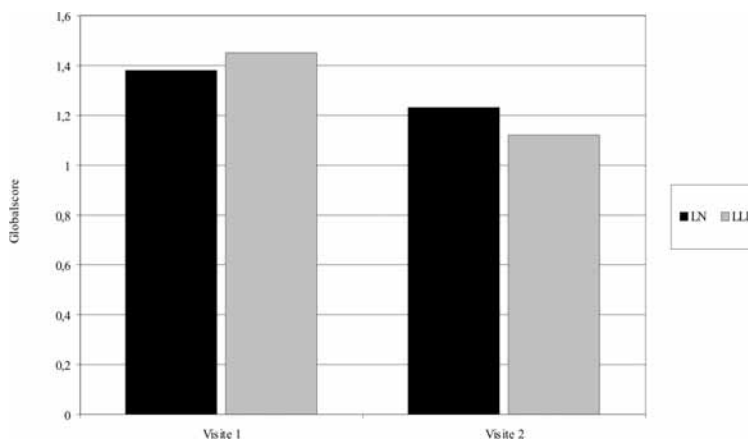


Abb. 3. RHINASTHMA-Global-Score.

Wirkmechanismus ist noch nicht gänzlich geklärt. Ein Erklärungsversuch geht von einer Interaktion zwischen Liposomen und nasaler Schleimhaut aus, infolge derer Phospholipide aus den Liposomen in die Mukosa eingelagert werden und so eine Schutzschicht bilden [18, 20]. Somit können weniger Allergene die Nasenschleimhaut passieren. Ein anderer Erklärungsansatz nimmt an, dass Allergene von den Liposomen eingeschlossen und somit inaktiviert werden können [1, 5]. Zu berücksichtigen ist ferner, dass Liposomen hauptsächlich aus Phosphatidylcholin bestehen, einem Bestandteil, der bei gesunden Menschen 75,35% der Phospholipide des natürlichen nasalen Surfactant ausmacht [19].

Wirksamkeit

Für die Kombination aus nasalem Antihistaminikum und nasalem Glukokortikosteroid ergab sich eine Reduktion des nasalen Symptom-Scores um 54,6% und des konjunktivalen Symptom-Scores um 80,6%. Die Reduktion des globalen Rhinokonjunktivitis-Scores betrug 63,0%. Da sich in der Literatur ähnliche Werte für topische Antihistaminika in früheren Studien mit gleichem Studiendesign finden lassen, kann man auf die Glaubhaftigkeit dieses Ergebnisses schließen (Mösges 1995: Reduktion des globalen Rhinokonjunktivitis-Scores durch Levocabastin und Azelastin um 61,7% respektive 62,8%) [13]. Die Symptomlinderung durch LipoNasal betrug nasal 33,2%, konjunktival 58,7% und global 41,4%. Angesichts der kleinen Fallzahl haben die sichtbaren Unterschiede der globalen Eingangssymptomatik (LN: 7,54; LLB: 8,94) keine statistische Signifikanz erreicht ($p = 0,182$). Der Unterschied spricht aber dennoch dafür, dass vor allem Patienten mit leichter Symptomatik dazu neigten, auf Steroide zu verzichten und die nichtpharmakologische Methode zu erproben. Beide Behandlungsmittel erreichten nach einer zweitägigen Behandlungsdauer ähnliche Werte für die Restsymptomatik, welche im weiteren Verlauf der Beobachtungswoche um den Wert 4,0 schwankte. Aufgrund der stärkeren Symptomatik zu Beginn erklärt sich der signifikant bessere Wert für LLB für die absolute Verbesserung des nasalen Symptom-Scores (gemessen an der Area under the curve des baseline-adjustierten Verlaufs).

Wirkeintritt

Der Wirkeintritt beider Therapieoptionen war rasch, so wie man es von Nasensprays erwartet. In einer Studie von Kremer und Mitar-

Tab. 7. Verbesserung der Lebensqualität durch LN.

	LN	p-Wert*
RHINASTHMA Global-Score Visite 1	1,38 ± 0,476	0,002
RHINASTHMA Global-Score Visite 2	1,23 ± 0,493	0,002

*Wilcoxon-Test.

Tab. 8. Verbesserung der Lebensqualität durch LLB.

	LLB	p-Wert*
RHINASTHMA Global-Score Visite 1	1,45 ± 0,458	0,002
RHINASTHMA Global-Score Visite 2	1,12 ± 0,416	0,002

*Wilcoxon-Test.

Tab. 9. Vergleich des RHINASTHMA-Global-Scores.

	p-Wert*
Visite 1	0,590
Visite 2	0,456

*Mann-Whitney-U-Test.

Tab. 10. Abschlussbewertung.

			LN	LLB
Wirksamkeit	Arzt	positiv	25,0%	80,0%
		negativ	27,0%	20,0%
	Patient	positiv	25,0%	62,5%
		negativ	75,0%	37,5%
Verträglichkeit	Arzt	positiv	54,2%	93,3%
		negativ	45,8%	6,7%
	Patient	positiv	62,5%	100,0%
		negativ	37,5%	0,0%

beitern zeigte sich ebenfalls ein schneller Wirkeintritt von Levocabastin [11], während der Beitrag des Steroid-Sprays für den Wirkeintritt erfahrungsgemäß zu vernachlässigen ist. Angesichts einer im Vorfeld durchgeführten Provokationsstudie mit dem liposomalen Nasenspray überrascht der prompte Wirkeintritt dieser Behandlungsoption bei drei Vierteln der Patienten nicht mehr [12].

Verträglichkeit

In dieser Untersuchung lag der Gesamt-Score der Verträglichkeit, unmittelbar nach

erstmaliger Applikation sowie 2 Minuten später erfasst, unter den Werten einer früheren Studie, die mit dem gleichen Studiendesign versuchte, die Verträglichkeit von Nasensprays bei Patienten mit Sicca-Symptomatik zu ermitteln [14]. Diese Diskrepanz ist dadurch zu erklären, dass Patienten, die an SAR leiden, eine stark gereizte Nasenschleimhaut haben, sodass eine Nasenspray-Applikation initial als unangenehm empfunden wird. Bei Sicca-Patienten steht dagegen das Symptom der trockenen Nasenschleimhaut im Vordergrund, welches durch die Applikation von feuchten Nasensprays sofort gelindert wird.

Lebensqualität

Für verschiedene antiallergische Nasensprays wurde nachgewiesen, dass diese die Lebensqualität positiv beeinflussen. Dies konnte hier auch erstmals für RHINASTHMA, eine neuartige Skala zur Messung der komplexen Lebensqualität von Patienten, die unter Rhinitis und Asthma leiden, nachgewiesen werden. In früheren Studien, bei denen RHINASTHMA zur Anwendung gekommen ist, waren stets Antiallergika mit anderem Wirkansatz eingesetzt worden [4, 17]. Hier wurde erstmals für ein Medizinprodukt eine signifikante Besserung der Lebensqualität bei allergischer Rhinitis nachgewiesen.

Abschlussbewertung

Die so viel günstigere Abschlussbewertung der Kombinationstherapie bezüglich der Wirksamkeit ist auf den ersten Blick nicht einleuchtend, da die Restsymptomatik in beiden Gruppen nahezu gleich ist ($p = 0,365$). Sie erklärt sich möglicherweise im Lichte der besseren geschmacklichen Eigenschaften der beiden pharmakaenthaltenden Nasensprays.

Schlussfolgerung

LipoNasal führt bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis zu signifikanter Symptomreduktion sowie Normalisierung der beeinträchtigten Lebensqualität

und unterscheidet sich darin nicht signifikant von der leitliniengemäßen Therapie mit einem Antihistamin- und Glukokortikosteroid-Spray. In Hinblick auf die Befeuchtung der Nase wurde es sogar positiver als die verwendete Kombinationstherapie bewertet, was bemerkenswert ist, wenn berücksichtigt wird, dass diese täglich doppelt so häufig verwendet wurde. Nach den vorliegenden Ergebnissen eignet sich LipoNasal als Behandlungsalternative gerade für Patienten, die der Behandlung mit etablierten Antiallergika und/oder Kortison skeptisch gegenüber stehen, oder als Ergänzung bei Patienten, die gleichzeitig an einer trockenen Nasenschleimhaut leiden.

Literatur

- [1] Andersson M, Greiff L, Wollmer P. Nasal treatment with a microemulsion reduces allergen challenge-induced symptoms and signs of allergic rhinitis. *Acta Oto-Laryngologica*. 2008; 128: 666-669.
- [2] Baiardini I, Pasquali M, Giardini A, Specchia C, Passalacqua G, Venturi S, Braido F, Bonini S, Majani G, Canonica GW. Rhinasthma: a new specific QoL questionnaire for patients with rhinitis and asthma. *Allergy*. 2003; 58: 289-294.
- [3] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy*. 2008; 63: 8-160.
- [4] Braido F, Baiardini I, Balestracci S, Ghiglione V, Stagi E, Ridolo E, Nathan R, Canonica GW. Does asthma control correlate with quality of life related to upper and lower airways? A real life study. *Allergy*. 2009; 64: 937-943.
- [5] Bufer A. A simple advice for the prevention of pollen-induced allergic rhinitis. *International Archives of Allergy and Clinical Immunology*. 2000; 121: 85-86.
- [6] Homann HH, Rosbach O, Moll W, Vögt PM, Germann G, Hopp M, Langer-Brauburger B, Reimer K, Steinau HU. A liposome hydrogel with polyvinyl-pyrrolidone iodine in the local treatment of partial-thickness burn wounds. *Annals of Plastic Surgery*. 2007; 59: 423-427.
- [7] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=azelastine+and+fluticasone>
- [8] Kaliner MA. A novel and effective approach to treating rhinitis with nasal antihistamines. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2007; 99: 383-390.
- [9] Kaschke O. Auswirkungen einer Steroidphobie in Deutschland auf die Therapie mit topischen Glukokortikoiden. *MedReport*. 2008; 32: 10.
- [10] Kleine-Tebbe J, Bergmann K-C, Friedrichs F, Fuchs T, Jung K et al. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo Journal*. 2006; 15: 56-74.
- [11] Kremer B, Tündermann A, Goldschmidt O. Onset of action, effectiveness and tolerance of levocabastine and nedocromil in topical therapy of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Drug Research*. 1998; 48: 924-930.
- [12] Meyer-Gutknecht H, Mösges R. Wirkung eines neuartigen liposomalen Nasensprays auf die Symptome der saisonalen allergischen Rhinitis. *HNO kompakt*. 2008; 1 (Suppl): S1-S5.
- [13] Mösges R, Spaeth J, Klimek L. Efficacy and tolerability of levocabastine and azelastine nasal sprays for the treatment of allergic rhinitis. *Mediators of Inflammation*. 1995; 4: 11-15.
- [14] Mösges R, Pasch N, Sayar A, Schmalz P, Vent J. Erhebung der sensorischen Wahrnehmung und subjektiven Patientenwahrnehmung bei der Verabreichung von Nasenspray: Die Nasenspray-Sensorik-Skala. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 2009; 88: 587-591.
- [15] Mösges R, Schmalz P, Köberlein J, Kaciran M, Baiardini I. Die Rhinasthma-Lebensqualitätsskala German Adapted Version: Validierung einer neuartigen krankheitsspezifischen Lebensqualitätsskala für Patienten mit allergischer Rhinitis und bronchialer Hyperreaktivität. *HNO*. 2007; 55: 357-364.
- [16] Passalacqua G, Bousquet PJ, Carlsen K-H, Kemp J, Lockett RF, Niggemann B, Pawankar R, Price D, Bousquet J. ARIA update: I – Systemic review of complementary and alternative medicine for rhinitis and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006; 117: 1054-1062.
- [17] Pasquali M, Baiardini I, Rogkakou A, Riccio AM, Gamalero C, Descalzi D, Folli C, Passalacqua G, Canonica GW. Levocetirizine in persistent allergic rhinitis and asthma: effects on symptoms, quality of life and inflammatory parameters. *Clinical and Experimental Allergy*. 2006; 36: 1161-1167.
- [18] Rubas W, Schreiber H. Liposomen: Fortschritte in Herstellungs-Technologie und Therapie. *Pharmazie in unserer Zeit*. 1991; 20: 255-270.
- [19] Sayed RH, Abou-Elhamd K-EA, Abdel-Kader M, Saleem TH. Study of surfactant level in primary atrophic rhinitis. *The Journal of Laryngology and Otology*. 2000; 114: 254-259.
- [20] Schmid MH, Korting HC. Liposomes for atopic dry skin: the rationale for a promising approach. *Clinical Investigator*. 1993; 71: 649-653.
- [21] Schwetz S, Olze H, Melchtedech S, Grigorov A, Latza R. Efficacy of pollen blocker cream in the treatment of allergic rhinitis. *Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2004; 140: 979-984.
- [22] Weston LA, Mösges R. Wirksamkeit und Verträglichkeit rezeptfreier Nasensprays: Eine vergleichende Untersuchung von Medizinprodukten und Pharmaka bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis. *Allergo Journal*. 2009; 51: 36.

Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. R. Mösges
 Institut für Medizinische Statistik,
 Informatik und Epidemiologie
 Universität zu Köln
 Kerpener Straße 62
 D-50924 Köln
 e-mail: Ralph@Moesges.de