

Aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Medizinischen Einrichtungen der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. U. Ganzer

Effekte von Antihistaminika und topischen Glukokortikoiden auf Symptome und  
Entzündungsmediatoren der allergischen Rhinitis

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Klaus Dahl

2003

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez: Univ.-Prof. Dr. Wolfgang H. M. Raab

Referent: Professor Dr. med. Claus Bachert

Koreferent: Professor Dr. med Antje Schuster

Diese Arbeit möchte ich widmen

Meiner Mutter Sieglinde

Meiner Frau Sandra

Meinen Töchtern Anais, Noémie und Marine

Meiner Schwester Astrid

Den Körners

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2 EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN	
2.1 Versuchsanordnung	3
2.2 Medikation	5
2.3 Patientenkollektiv	6
2.4 Aufzeichnungsmethoden der Symptome	7
2.5 Fragebogen zur Lebensqualität nach Juniper	9
2.6 Die Disc-Methode	10
2.7 Die ELISA-Methode	11
2.8 Pollenflugmessung	13
2.9 Statistische Methoden	14
3 ERGEBNISSE	
3.1 Pollenflug	16
3.2 Symptomverlauf	18
3.3 Entzündungsmediatoren und Zytokine	39
4 DISKUSSION	58
4.1 Symptomverlauf und Analysemethodik	65
4.2 Entzündungsmediatoren und Zytokine	71
5 ZUSAMMENFASSUNG	86
6 ANHANG	
6.1 Verzeichnis der Abkürzungen	88
6.2 Literaturverzeichnis	89
6.3 Danksagungen	113
6.4 Lebenslauf	114

# ERWEITERTES INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2 EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN	
2.1 Versuchsanordnung	3
2.1.1 Untersuchungsschema	4
2.2 Medikation	
2.2.1 Studienmedikation	5
2.2.2 Notfallmedikation	5
2.3 Patientenkollektiv	6
2.4 Aufzeichnungsmethoden der Symptome	7
2.4.1 Symptomkalender	7
2.4.2 CRF-Symptomscore	7
2.4.3 Visuell Analoge Skala	8
2.5 Fragebogen zur Lebensqualität nach Juniper	9
2.6 Die Disc-Methode	10
2.7 Die ELISA-Methode	11
2.8 Pollenflugmessung	13
2.9 Statistische Methoden	14
3 ERGEBNISSE	
3.1 Pollenflug	16
3.2 Symptomverlauf	18
3.2.1 Gesamtsymptomatik	19
3.2.2 Nasensymptomatik	27
3.2.3 Augensymptomatik	32
3.2.4 Relation der Tage mit und ohne Symptome	37
3.2.5 Lebensqualität	37
3.2.6 Rhinomanometrie	38
3.2.7 Verbrauch an Notfallmedikation	38

3.3	Entzündungsmediatoren und Zytokine	
3.3.1	Histamin	39
3.3.2	Leukotriene	41
3.3.3	ECP	43
3.3.4	Interleukin-1 $\beta$	45
3.3.5	Interleukin-1-Rezeptoranatgonist (IL1-RA)	47
3.3.6	Relation IL-1-RA/IL-1 $\beta$	49
3.3.7	Löslicher Rezeptor-TypII des IL-1 (IL-1sRII)	50
3.3.8	Relation IL-1sRII/IL-1 $\beta$	51
3.3.9	Interlekin-6	52
3.3.10	Interleukin-8	54
3.3.11	Interleukin-18	56
4	DISKUSSION	58
4.1	Symptomverlauf und Analysemethodik	65
4.2	Entzündungsmediatoren und Zytokine	71
5	ZUSAMMENFASSUNG	86
6	ANHANG	
6.1	Verzeichnis der Abkürzungen	88
6.2	Literaturverzeichnis	89
6.3	Danksagungen	113
6.4	Lebenslauf	114

# 1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die allergische Rhinokonjunktivitis wird zusammen mit dem Asthma bronchiale, der Nahrungsmittelallergie sowie der atopischen Dermatitis zu den Grunderkrankungen des atopischen Formenkreises gezählt. Heute wird eine Prävalenz in der europäischen Bevölkerung von ca. 23% angenommen, wobei die saisonale allergische Rhinitis durch Baum- und Gräserpollen mehr als die Hälfte aller Erkrankungen ausmacht, häufig aber auch kombiniert mit einer perennialen Krankheitsform vorkommt. Die Patienten mit einer allergischen Rhinitis leiden nicht nur unter ihren Symptomen, sondern auch unter einer erheblichen Einschränkung ihrer Lebensqualität und sozioökonomischen Folgen.

Die allergische Rhinitis wird heute als eine Entzündungsreaktion aufgefasst, die sich in eine Früh- und Spätphase trennen lässt. Während – stark vereinfacht – in der Frühphase Histamin und die Leukotriene eine entscheidende Rolle spielen, dominiert in der Spätphase die Migration und Aktivierung eosinophiler Granulozyten, abzulesen an dem eosinophil-kationischen Protein ECP. Die allergische Entzündungsreaktion umfasst daneben auch die Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen, die zur Rekrutierung von Entzündungszellen führen und die Entzündung damit amplifizieren. Bei – wie in der natürlichen Saison üblich – wiederholten Allergenexpositionen kommt es zu einer persistierenden Entzündungsreaktion über mehrere Wochen und Monate, die selbst nach Ende der Pollenexposition fortbesteht.

Die Hauptpfeiler der Therapie einer allergischen Rhinitis sind die Allergenkenz, die medikamentöse Behandlung sowie die Immuntherapie. Unter den anti-allergischen Medikamenten sind insbesondere die oralen Antihistaminika sowie die topischen Glukokortikosteroide zu nennen, deren Wirksamkeit in vielen Studien belegt wurde. Allerdings sind direkte Vergleichsstudien selten durchgeführt worden oder auf die Auswertung der Symptomatik reduziert.

Während die topischen Glukokortikosteroide unbestritten eine anti-entzündliche Wirkung aufweisen, wird dieser Effekt den Antihistaminika vor allem auf Grund von invitro-Untersuchungen zugewiesen; die klinische Bedeutung dieser anti-entzündlichen Wirkung ist allerdings fraglich. Zudem ist das Wirkspektrum einer topischen Steroidtherapie und einer systemischen Antihistamintherapie deutlich unterschiedlich, so dass der Vergleich der klinischen und biologischen Wirksamkeit der beiden Präparate eine komplexe Untersuchung erfordert.

In der hier vorliegenden Arbeit haben wir die Wirkung von Cetirizin, einem Antihistaminikum der zweiten Generation, mit Fluticason-17-propionat als topischem Kortikosteroid verglichen, wobei beide Arzneimittel als Vertreter einer modernen antiallergischen Therapie der allergischen Rhinitis gelten können. Insbesondere sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- 1 Ist eines der beiden Medikamente dem anderen bezüglich der klinischen Symptomminderung der Nasen- und Augenbeschwerden überlegen?
- 2 Wie stellt sich die anti-entzündliche Wirksamkeit beider Präparate, erfasst anhand der Freisetzung verschiedener Entzündungsmediatoren und Zytokine, dar?
- 3 Lassen sich gegenüber der bisher gebräuchlichen Auswertung von Studien bei allergischer saisonaler Rhinitis weitere Erkenntnisse ableiten durch eine differenzierte Betrachtung der Nasen- und Augensymptome?
- 4 Kann die Datenanalyse durch Berücksichtigung des Pollenfluges verbessert werden?

## 2 EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

### 2.1 VERSUCHSANORDNUNG

In diese als monozentrisch, randomisiert und doppelblind geplanten Parallelgruppenstudie wurden 30 Patienten mit bestehender saisonaler allergischer Rhinitis aufgenommen. Voraussetzung waren eine Krankheitsdauer von mindestens 2 Jahren sowie eine positive Allergietestung auf Birken und Gräserpollen mittels RAST oder Prick-Test. Eine antiallergische Therapie oder eine nicht-allergische Form der Rhinitis führten zum Ausschluss des Patienten.

Während des 4-monatigen Pollenfluges von Birken und Gräserpollen sollten die Patienten die vorgegebene Medikation täglich einnehmen und wurden zu 5 Untersuchungsterminen in 4-wöchigem Abstand [in der 18., 22., 26., 30. und 34. Kalenderwoche] einbestellt. Hierbei erfolgte die Gewinnung von Nasensekret für die Analyse des Zytokingehaltes, die Erhebung weiterer Daten bezüglich Lebensqualität und Symptomintensität sowie die Durchführung der Rhinomanometrie. Ursprünglich war die Studie auf einen ersten präseasonalen Untersuchungstermin zur Gewinnung von Nasensekret unter Allergiekarenz angelegt. Im Jahr der Studiendurchführung führte jedoch ein unerwartet früher Beginn des Birkenpollenfluges schon am ersten Untersuchungstermin zu einem relevanten Pollencount, weswegen die Baselinewerte zum Teil bereits nach Beginn der Symptomatik aufgezeichnet wurden.

## 2.1.1 UNTERSUCHUNGSSCHEMA - ÜBERSICHT -

Besuch	1	1b	2	3	4	5	6
Datum	02.03.- 29.03.	30.03.- 05.04.	27.04.- 03.05.	25.05.- 31.05.	22.06.- 28.06.	20.07.- 26.07.	17.08.- 23.08.
Kalenderwoche	10-13.	14.	18.	22.	26.	30.	34.
Einverständnis	x						
Ein-/ Ausschlusskriterien	x						
Anamnese / Medikamente	x						
Körperliche Untersuchung	x						
Vitalparameter		x					
Symptomscores, VAS		x	x	x	x	x	x
Bewertung der Lebensqualität		x	x	x	x	x	x
Rhinomanometrie		x	x	x	x	x	x
Nasensekretentnahme		x	x	x	x	x	x
Ausgabe Reservemedikation		x					
Ausgabe/Einsammeln Studienmedikation		x/o	x/x	x/x	x/x	x/x	o/x
Ausgabe/Einsammeln Symptomkalender		x/o	x/x	x/x	x/x	x/x	o/x
Unerwünschte Ereignisse			x	x	x	x	x

## **2.2 MEDIKATION**

### **2.2.1 STUDIENMEDIKATION**

Ab Saisonbeginn in der 14. Kalenderwoche erhielt die erste Patientengruppe einmal täglich 200µg Fluticasonpropionat Nasal-Spray und ein Placebo-Präparat in Tablettenform. Die andere Gruppe erhielt einmal täglich 10 mg Cetirizin-Tabletten sowie ein nasales Placebospray. Die Medikationen wurden über einen Zeitraum von insgesamt 5 Monaten eingenommen.

### **2.2.2 NOTFALLMEDIKATION**

Bei Auftreten starker allergischer Symptome war als Notfallmedikation ausschließlich ein Sympathomimetikum (Xylometazolin) in Form von Nasenspray und Augentropfen erlaubt. Der Gebrauch dieser Medikamente sollte genau dokumentiert werden. Die Bewertung der Symptomintensität des jeweiligen Tages sollte vor Einnahme der Notfallmedikation erfolgt sein.

## 2.3 DAS PATIENTENKOLLEKTIV

Das Patientenkollektiv hatte ein Durchschnittsalter von 31,8 Jahren (21-49Jahre). Die Patienten in der Cetirizin-Gruppe waren im Mittel 3,2 Jahre jünger als in der Fluticason-Gruppe. 60,6% der Probanden waren weiblichen und 39,4% männlichen Geschlechts. In der Fluticason-nasal-Gruppe war die Geschlechterverteilung gleich, in der Cetirizin-Gruppe befanden sich 68,8% männliche und 31,2% weibliche Probanden. Die mittlere Krankheitsdauer aller Patienten betrug 16,2 Jahre (5 -31 Jahre) und war in beiden Behandlungsgruppen annähernd gleich (16,3 vs. 16,5 Jahre). Relevante Grunderkrankungen oder Begleitmedikationen mit eventuellem Einfluss auf die Studiensymptomatik lagen nicht vor.

Von den 30 Patienten beendete ein Patient die Studie vorzeitig auf Grund von Non-Compliance. Alle 30 randomisierten Patienten wurden in eine erste Analyse der Wirksamkeitsvariablen (intent to treat / ITT) einbezogen. Es wurden keine schwerwiegenden Protokollverletzungen beobachtet. Der Patient, der die Studie vorzeitig beendete, wurde bei einer weiteren Analyse (per patient analysis / PP) ausgeschlossen. Da für den ausgeschiedenen Patienten keine Werte bezüglich der Mediatoren und Zytokine erhoben worden waren, konnte die ITT-Analyse der primären Wirksamkeitsvariablen nur auf der Basis von 29 Patienten erfolgen. Dies entsprach der Auswertung auf der Basis des PP-Kollektives. Für die sekundären Wirksamkeitsparameter wurde eine weitere Analyse, basierend auf dem Per-Protokoll-Kollektiv, durchgeführt. Für alle Parameter konnten vergleichende Aussagen zu den Ergebnissen des ITT-Kollektivs gemacht werden. Die beiden Kollektive unterscheiden sich um einen Patienten.

Als primäre Wirksamkeitsvariable wurden die Werte der Entzündungsmediatoren und Zytokine im Verlauf der Studie ausgewertet. Sekundäre Wirksamkeitsvariablen waren die Beurteilung der Symptomatik der allergischen Rhinokonjunktivitis und der Lebensqualität.

## 2.4 AUFZEICHNUNGSMETHODEN DER SYMPTOME

Die Dokumentation und Auswertung der Symptombeurteilung erfolgte über verschiedene Aufzeichnungsmethoden und sollte einen evtl. vorhandenen systemischen Fehler bei der subjektiven Beurteilung durch die Probanden aufdecken helfen. Wir untersuchten sechs Einzelsymptome der allergischen Rhinokonjunktivitis. Der im Folgenden verwendete Begriff der Gesamtsymptomatik setzt sich zusammen aus vier nasalen und zwei Augensymptomen:

Nasale Symptome: Niesreiz, Nasenjuckreiz, Nasenlaufen (Rhinorrhoe), Nasenobstruktion

Augensymptome: Augenrötung und Augenjuckreiz.

Die Intensität der Einzelsymptome sollte mittels einer Ziffernskala beurteilt und in die beschriebenen Dokumentationsformen übertragen werden.

### 2.4.1 DER SYMPTOMKALENDER

Die Zahlen 0, 1, 2, 3 entsprachen der Bewertung für „keine, geringe, mäßige und starke“ Symptomatik und wurden täglich tabellarisch von jedem Probanden selbstständig aufgezeichnet. Darüber hinaus sollten eventuelle Nebenwirkungen sowie der Gebrauch von Begleitmedikationen notiert werden. Um einen möglichst gleichen Einfluss der Pollenflugintensität auf alle Probanden zu kontrollieren, sollte ebenfalls der jeweilige Aufenthaltsort angegeben werden.

### 2.4.2 DER CRF-SYMPTOMSCORE

Analog zu den Einträgen des Symptomkalenders sollten die Probanden zu jedem Vorstellungstermin nochmals ihre momentane Symptomatik zwischen 0 und 3 bewerten. Definition des Scores:

0 = keine Symptome vorhanden

1 = geringe, die täglichen Aktivitäten nicht störende Symptome

2 = mäßige, die täglichen Aktivitäten kaum störende Symptome

3 = starke, die täglichen Aktivitäten störende Symptome

### 2.4.3 DIE VISUELL ANALOGE SKALA

Auf einer nicht unterteilten Skala sollten die Probanden ihre momentane gesamte allergische Symptomatik ohne Differenzierung in Einzelsymptome zwischen 0 (keine Beschwerden) und 10 (maximale Beschwerden) eintragen. Hierdurch wurde eine möglichst von äußeren Vorgaben unbeeinflusste Bewertung angestrebt.

Die beiden zusätzlichen Symptomanalysen mittels des CRF-Scores und der Visuell Analogen Skala dienten zur Validierung der Daten des Symptomkalenders. Im Unterschied zu der Auswertung der Symptomkalender erfolgte die Durchführung jeweils nur zu den sechs Vorstellungen innerhalb der Saison. Zwar wurden nur 6 Tage innerhalb der Pollenflug-Saison analysiert, die Symptomeinschätzung erfolgte jedoch zeitgleich zur Entnahme des Nasensekretes, wodurch ein direkter Vergleich der momentanen Symptomatik zur Zytokinkonzentration in der Nasenschleimhaut erfolgen konnte.

## 2.5 DER FRAGEBOGEN ZUR LEBENSQUALITÄT NACH JUNIPER

Der Test zur Beurteilung der Lebensqualität wurde von Juniper speziell auf die Symptomatik der allergischen Rhinitis angepasst (1,2) und ist seitdem etablierter Bestandteil zahlreicher Studien über die allergische Rhinitis. Als krankheitsspezifischer Test bietet er die Möglichkeit einer genaueren Analyse der speziell allergischen Symptomeinflüsse als andere gängige Testmethoden, welche nicht auf krankheitsbezogenen Symptomen, sondern auf allgemeinen Befindlichkeiten basieren. Juniper hat dabei aus den die Lebensqualität der Allergiker beeinflussenden Faktoren die 7 bedeutendsten herausgearbeitet und sie in seinem Fragebogen durch insgesamt 28 Zusatzfragen präzisiert.

Die 7 Hauptfaktoren betreffen die Beeinträchtigung

- 1 von 3 individuell festgelegten Aktivitäten
- 2 des Schlafes
- 3 durch Augensymptome
- 4 durch Nasensymptome
- 5 durch Allgemeinsymptome, die nicht in 3 und 4 enthalten sind
- 6 durch praktische Probleme
- 7 der emotionalen Befindlichkeit.

Die Bewertung von sieben die Lebensqualität beeinflussenden Haupt- und 28 Nebenfaktoren erfolgte mit einer jeweiligen Punktzahl von 1 - 6: Es ergibt sich eine minimale Bewertung = 0 und eine maximale Punktvergabe von  $7 \times 28 = 196$  Punkten.

## 2.6 DIE DISC-METHODE

Zur Gewinnung des Nasensekretes über die Disc-Methode wurden 3 Filterdiscs von je 1 cm Durchmesser pro Nasenseite auf die Schleimhaut aufgebracht. Die Messung der Sekretmenge erfolgte über Gewichtskontrollen der Discs vor und nach Schleimhautkontakt. Nach Zugabe von 4 ml NaCl wurden die Discs über 2 Stunden bei 4°C gelagert und ausgequetscht. Der Überstand wurde in 250 µl-Einheiten aliquotiert und schließlich bei minus 20°C tiefgefroren. Die weitere Verwendung erfolgte nach Auftauen zur quantitativen Bestimmung der enthaltenen Zytokine und Mediatoren über die ELISA-Methode. Bei der endgültigen Konzentrationsbestimmung wurden die einzelnen Sekretionsgewichte über die Berücksichtigung des jeweiligen Verdünnungsfaktors einberechnet.

## 2.7 DIE ELISA-METHODE

Die Enzym-Linked-Immunosorbent-Assay (ELISA) Methodik dient dem quantitativen Nachweis von Zytokinen und Entzündungsmediatoren. Die verwendeten Tests basieren auf der sog. quantitativen „sandwich enzyme immunoassay“ Technik: Eine Mikrotiterplatte mit 48-96 Wells ist vorbeschichtet mit einem für das nachzuweisende Agens spezifischen monoklonalen Antikörper. Durch Aufpipetierung des Probenmaterials bindet das jeweilig nachzuweisende Agens vollständig an diese Antikörper. Nach einer definierten Inkubationsphase werden alle ungebundenen Substanzen ausgewaschen. Anschließend wird ein Agens-spezifischer polyklonaler Antikörper, welcher mit einem bestimmten Enzym verbunden ist, zugegeben. Dieser bindet an das am Boden haftende nachzuweisende Zytokin bzw. den Mediator. Resultat ist das „Sandwich“, bestehend aus AK - Agens - enzymbeladenem AK. Nach erneuter Inkubationsphase werden alle nichtgebundenen Antikörper-Enzymkomplexe ausgewaschen und eine Substratlösung zugegeben. Dieses Substrat färbt sich durch Einfluss des gebundenen Enzymes. Die Farbintensität ist dabei proportional zur Konzentration dieses Enzyms und damit gleichzeitig zur Menge des zu bestimmenden Stoffes. Abhängig von den nachzuweisenden Zytokinen und Mediatoren wurden verschiedene Test-Kits verwendet: Für den Nachweis der Interleukine -1 $\beta$ , -4, -6 (1) und des Histamins (2) wurde als Enzym eine alkalische Phosphatase verwendet. Für IL-8, den IL-1-Rezeptorantagonisten, das ICAM-1, das MCP-1 (1) und die Leukotriene (3) verwendeten wir eine Peroxidase und für den ECP-Nachweis eine Galactosidase (4).

- 1 R&D Systems, Inc. Minneapolis, USA: Quantikine (HS)
- 2 Immunotech, Marseille, Frankreich: Enzyme Immunoassay Kit
- 3 Amersham International plc, England: Biotrak: Leukotriene C4/D4/E4 enzyme-immunoassay (EIA) system
- 4 Pharmacia AB, Uppsala, Schweden: UniCAP ECP Fluoroimmunoassay
- 5 Photometrie: Lab Systems, Multiscan RC, Software: Genesis / für ECP: UniCAP 100

Die jeweilige untere Nachweisgrenze variierte je nach verwendetem Testkid:

Histamin	1,0 nM	IL-6	0,156 pg/ml
Leukotriene	15,0 pg/ml	IL-8	15,6 pg/ml
ECP	2,0 µg/l	IL-18	15,6 pg/ml
IL-1ß	0,125 pg/ml	IL-4	0,25 pg/ml
IL-1-RA	15,6 pg/ml	ICAM	2,73 pg/ml
IL-sRII	15,6 pg/ml	MCP	15,6 pg/ml

Die Messwerte für IL-4, ICAM und MCP konnten auf Grund einer zu hohen unteren Nachweisgrenze der Testkids keinen Eingang in unsere Analysen finden. Bei Einzelmessungen unterhalb dieser Grenze wurde der halbe Wert der unteren Nachweisgrenze mit dem Median der Verdünnungsfaktoren (=100,00) multipliziert und in die Analyse mit einbezogen.

## 2.8 POLLENFLUGMESSUNG

Die hier verwendeten Pollenflugdaten wurden über den Untersuchungszeitraum vom Deutschen Pollen-Informationsdienst zur Verfügung gestellt. Die Pollenkonzentrationsmessung erfolgte mittels volumetrischen Burkard-Pollenfallen. Sie saugen mit Hilfe einer Vakuumpumpe durch eine schmale Einsaugöffnung 10 Liter Luft pro Minute an. Hinter dem Ansaugschlitz befindet sich eine rotierende Trommel, auf der sich ein mit Vaseline beschichteter Plastikstreifen befindet. Die in der angesogenen Luft enthaltenen Pollen werden direkt auf diesen Plastikstreifen fixiert. Die Angabe der Messergebnisse erfolgte als Tagesmittelwert (Pollenzahl/m<sup>3</sup>Luft). Eine mikroskopische qualitative Differenzierung erfolgt täglich durch Mitarbeiter der Pollenmess-Stationen. Die wichtigsten Pollenarten sind hierbei in unseren Breitengraden Hasel, Erle, Birke, Gräser, Roggen und Beifuß.

## 2.9 STATISTISCHE METHODEN

Die Analyse der Gesamtsymptome erfolgte mittels des Wilcoxon Rangsummen-Tests als nichtparametrisches Verfahren zur Definition eventueller Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen. Da der erste Datenpool schon innerhalb der Pollenflugsaison gemessen wurde, konnte eine intraindividuelle Untersuchung bezüglich der Medikamentenwirksamkeit vor und nach Allergenexposition nicht erfolgen. Stattdessen wurde ein Vergleich der Behandlungsgruppen zu jedem Messintervall durchgeführt. Quantitativ gemessene Variablen wurden mit Hilfe von Mittelwert und Median sowie durch Angabe der Standardabweichung und der Extrema bestimmt. Die Deskription qualitativ oder ordinal skaliertes Merkmale erfolgte durch Angabe von absoluten und relativen Häufigkeiten. Die Daten des ausgeschiedenen Probanden wurden nicht berücksichtigt („PP“ = per patient-Kollektiv).

Zur genaueren Differenzierung der Symptombeeinflussung beider Pharmaka wurde eine Fokussierung der Datenauswertung auf Tage mit hohem Pollenflug (Pollencount > 20) durchgeführt. Zur Auswertung der Mittelwertsverlaufskurven kam ein varianzanalytischer Test (Test auf Wechselwirkungen) zum Einsatz, der drei Faktoren analysierte:

- 1 Den Unterschied beider Therapieformen auf die Symptomintensität
- 2 Den zeitlichen Verlauf der Symptomatik
- 3 Die Wechselwirkung zwischen den beiden erstgenannten Faktoren.

Die Berechnung wurde mit PROC MIXED aus dem SAS Programmsystem, Version 6.11 durchgeführt. Mittels dieses Verfahrens wurden die Gesamtsymptomatik sowie die nasalen- und Augensymptome getrennt betrachtet.

Zur Auswertung der Messungen von Zytokinen und Entzündungsmediatoren wurde der Test nach Kruskal-Wallis verwandt. Die graphische Umsetzung erfolgt über den Medianverlauf.

Die dargestellten Kurvenverläufe repräsentieren bei der Symptomanalyse die Mittelwerte bzw. Mediane aller gemessenen Daten. Abweichungen hiervon sind der Beschriftung der jeweiligen Abbildung zu entnehmen. Soweit statistisch signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zu verzeichnen waren, sind diese in der Graphik mit einem Stern gekennzeichnet.

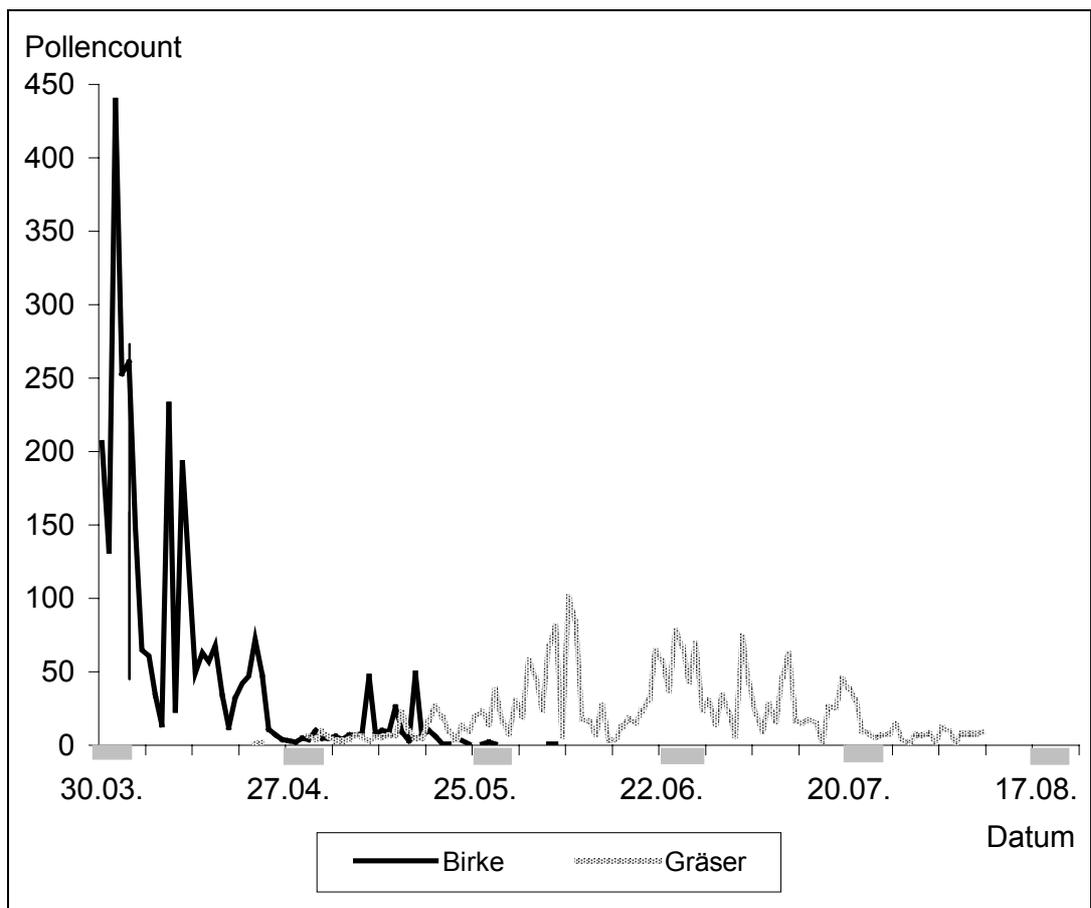
Bei Anwendung des statistischen Tests auf Wechselwirkung werden zur besseren Veranschaulichung einer eventuellen Parallelität der Kurvenverläufe die Symptom scores über 14-tägig gemittelte Werte dargestellt. Der Test auf Wechselwirkung ist als Test auf Parallelität der Verlaufskurven der mittleren Symptom scorewerte in beiden Gruppen zu interpretieren. Bei signifikanter Wechselwirkung zwischen Behandlung und Zeit ist von nicht-parallelen Kurvenverläufen auszugehen. Der Test zeigt damit unterschiedliche Einflüsse der Behandlung auf den zeitlichen Verlauf des Zielparameters.

Bei nicht-signifikanter Wechselwirkung kann der Test für die Haupteffekte Behandlung und Zeit interpretiert werden: Kann lediglich ein Behandlungserfolg signifikant nachgewiesen werden, zeigen sich parallele Kurvenverläufe auf unterschiedlichem Niveau. Bei isoliertem Effekt des Zeitfaktors ist dieser Niveauunterschied nicht konstant.

Bei allen statistischen Methoden wurde das Signifikanzniveau auf  $\alpha < 0,05$  festgelegt, als hochsignifikant galten Werte mit einem  $\alpha < 0,001$ .

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 POLLENFLUG



**Abb.1** Pollenflugcount im Studienjahr (Vorstellungstermine grau unterlegt)

Besuch	1	2	3	4	5	6
Datum	30.3.- 5.4.	27.4.-3.5.	25.-31.5.	22.-28.6.	20.-26.7.	17.-23.8.
Pollencount	214,8	8,57	21,86	53,86	15,29	0

**Tab.1** Besuchstermine bei der Studienleitung: Mittelwerte des Pollencountes an den sechs Messintervallen

Zu den jeweiligen Vorstellungsterminen werden die unterschiedlichen Pollenflugintensitäten deutlich: Während des ersten Messintervalls hatte bereits ein starker Birkenpollenflug mit einem mittleren Pollencount von 214 /m<sup>3</sup> eingesetzt. Ab dem 25. April war nahezu kein relevanter Birkenpollenflug (>10/m<sup>3</sup>) mehr nachweisbar.

Der Gräserpollenflug setzte ab dem 30. April ein und erreichte ab Mitte Mai zunehmend konstante Werte > 20 Pollen/m<sup>3</sup>. Im Saisonverlauf sind die stärksten Gräserpollencounts an den Messintervallen 3 und 4 mit durchschnittlichen Werten von 21,86, bzw. 53,86 Pollen/m<sup>3</sup> zu verzeichnen.

Über die gesamte Saison mit einem Beobachtungszeitraum von 160 Tagen wurden 65 Tage (40,6%) mit einem Pollencount > 20/m<sup>3</sup> gemessen. Darunter befanden sich 24 Tage (37%) in der Birkenpollenflugzeit und 41 Tage (63%) in der Periode des Gräserpollenfluges. Im Studienjahr begann der Birkenpollenflug früher als erwartet, wodurch die ursprünglich präseasonal geplanten ersten Symptombdokumentationen und Nasensekretmessungen bereits in die Pollenflugsaison fielen. Auffällig ist der kürzere, aber intensivere Flug der Birkenpollen mit maximal 439 Pollen/m<sup>2</sup> am 1. April im Vergleich zu den Gräserpollen mit maximal 101 Pollen/m<sup>2</sup> am 8. Juni.

## 3.2 SYMPTOMVERLAUF

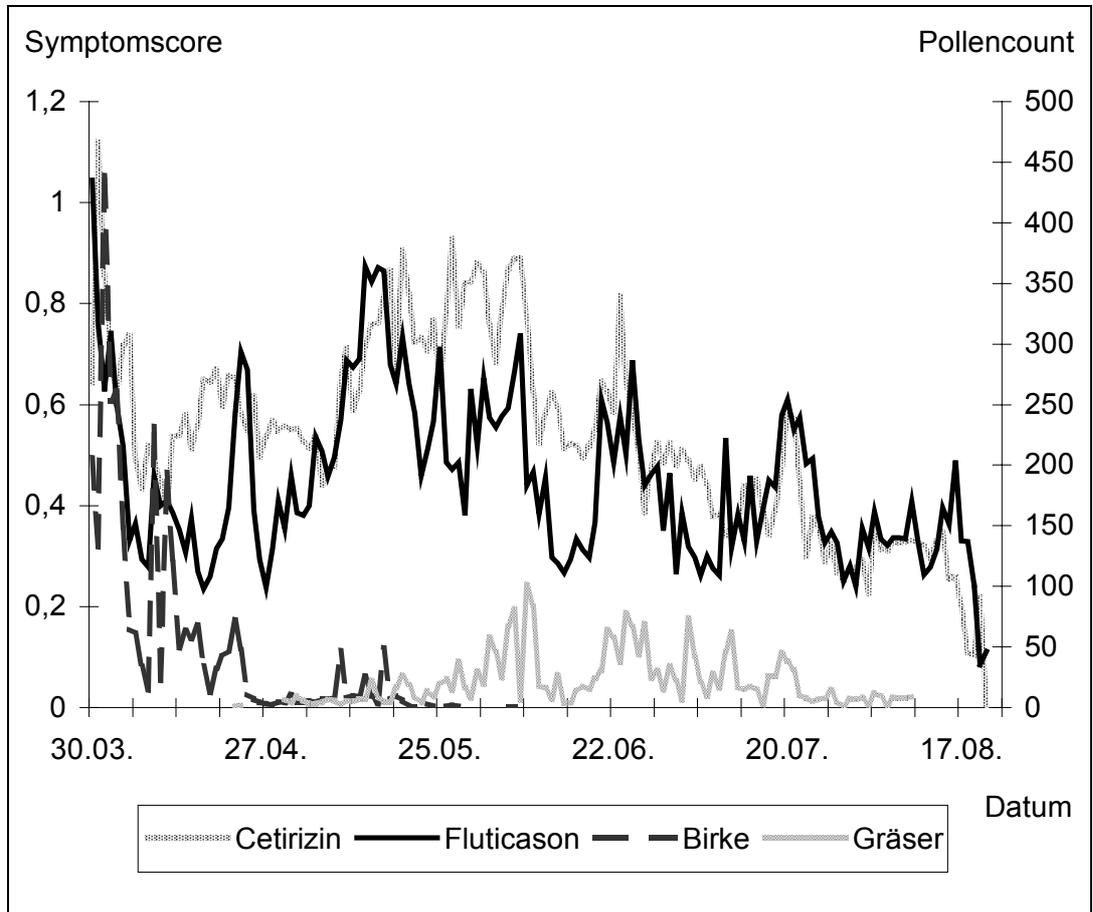
Die Ergebnisdarstellung des Symptomverlaufes gliedert sich in 2 Abschnitte:

- 1 Analyse der Gesamtsymptomatik über Auswertung der 3 verschiedenen Datenquellen:
  - I Patientenkalender
  - II CRF-Score
  - III Visuell Analoge Skala
  
- 2 Aufgliederung der Gesamtsymptomatik in ihre Einzelsymptome.

Dabei werden jeweils die Ergebnisse bei Analyse der Tage mit einem geringen Pollenflug ( $< 20/m^3$ ) den Ergebnissen bei Analyse der Tage mit einem Pollenflug  $> 20/m^3$  gegenübergestellt.

### 3.2.1 GESAMTSYMPTOMATIK

#### I Patientenkalender



**Abb.2** Gesamtsymptomscore -Datenquelle: Patientenkalender -

Besuch	1	2	3	4	5	6
Fluticason	0,66	0,36	0,53	0,53	0,49	0,22
Cetirizin	0,77	0,55	0,81	0,57	0,42	0,13
Pollencount	214,86	8,57	21,86	53,86	15,29	0

**Tab.2** Mittelwerte der Gesamtsymptomscores und mittlerer Pollencount an den sechs Messintervallen - Datenquelle: Patientenkalender -

#### Deskriptive statistische Auswertung:

An jedem Tag wurden von den Probanden die Intensität der sechs Einzelsymptome Nasenlaufen, Nasenjucken, Niesreiz, Nasenverstopfung, Augenjucken und Augenrötung mit Ziffern von 0 – 3 bewertet.

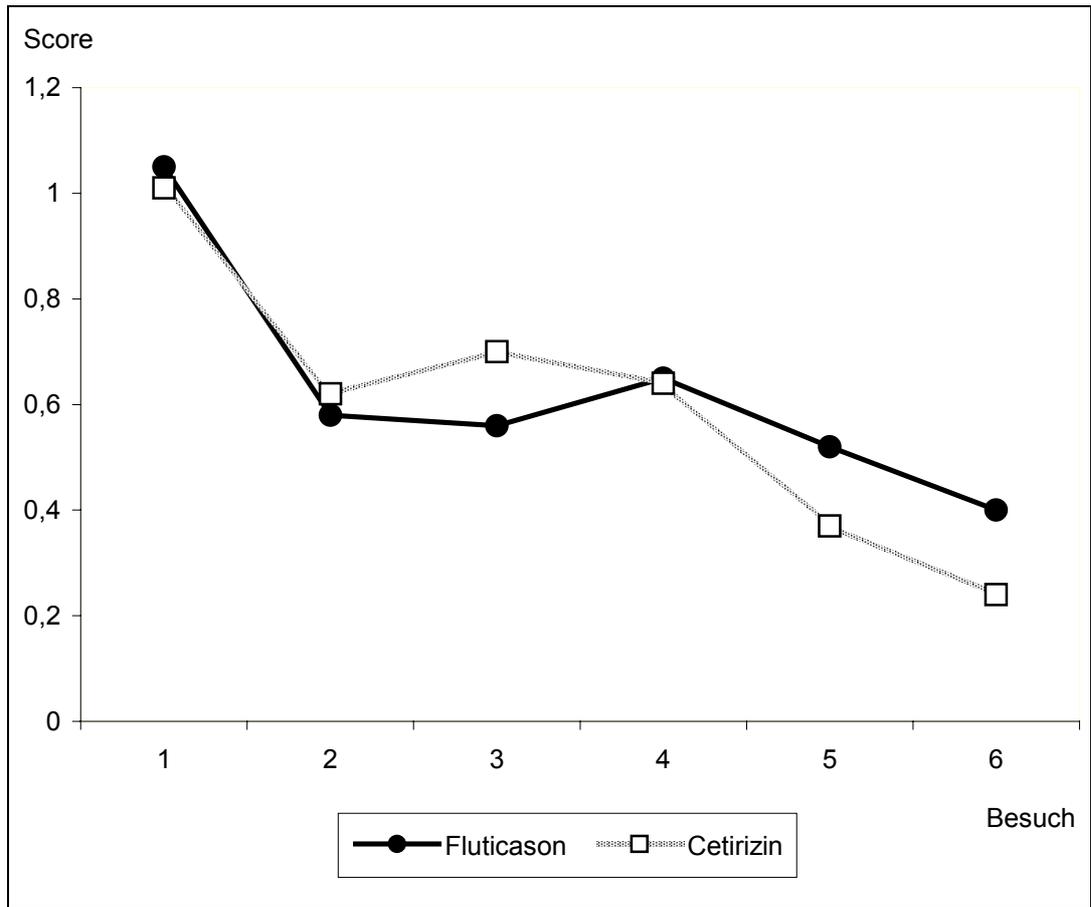
Die stärksten Symptome innerhalb der jeweils 7-tägigen Messintervalle korrelieren positiv mit den Perioden des höchsten Pollenfluges. Die maximale Symptomatik wird vor Beginn der Medikamenteneinnahme am ersten Messintervall verzeichnet. Nach Beginn der Studienmedikation wird die stärkste Symptomatik an den Messintervallen 3 und 4 gemessen. Auch der mittlere Pollenflug ist an diesen beiden Intervallen im Vergleich zu den Terminen 2, 5 und 6 am höchsten. In der Cetirizingruppe ist das Symptom-Maximum innerhalb des 3. Messintervalls am 27. Mai mit einem mittleren Symptomscore von 0,93 erreicht, in der Fluticasongruppe am 13. Mai mit einem Score von 0,87.

In der Birkenpollenflugphase fanden wir trotz eines deutlich höheren Pollencounts niedrigere (Cetirizin-Gruppe) bzw. nur geringgradig höhere (Fluticason-Gruppe) Symptomscores als in der Gräserpollenflugperiode. In der Cetirizingruppe liegt der mittlere Symptomscore dabei am 3. Messintervall trotz eines nahezu 10-fach niedrigeren Pollencounts (21,9 : 214 Pollen/m<sup>3</sup>/d) höher als am 1. Messintervall (mittlerer Score: 0,81 : 0,77).

#### Vergleichende statistische Analyse:

Graphisch fällt ein annähernd paralleler Symptomkurvenverlauf beider Medikationsgruppen ohne konstante Niveauunterschiede auf. Die statistische Analyse mittels des Wilcoxon-Rangsummentests zeigt keinen signifikanten Unterschied beider Medikationsgruppen ( $p = 0,7766$ ).

## II CRF-Score

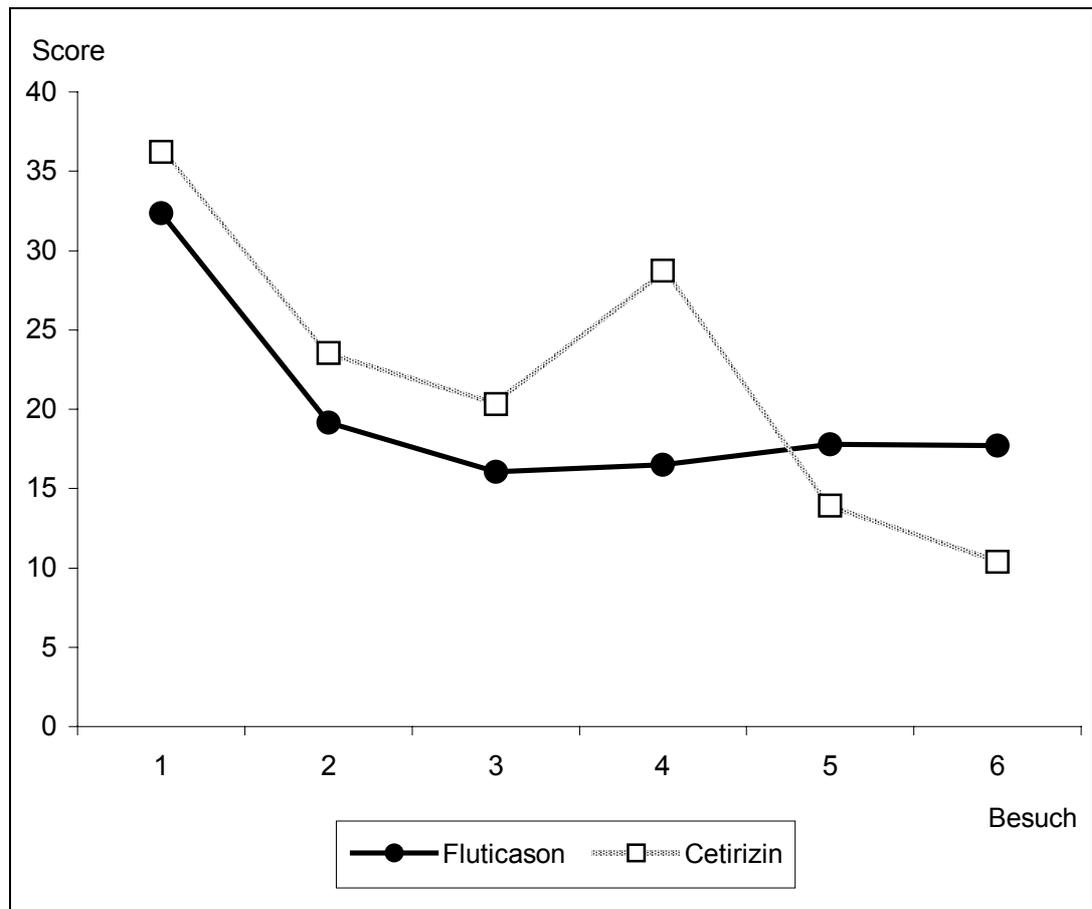


**Abb.3** Gesamtsymptome - Datenquelle: CRF-Score -

Besuch	1	2	3	4	5	6
<b>Fluticason</b>	<b>1,05</b>	<b>0,58</b>	<b>0,56</b>	<b>0,65</b>	<b>0,52</b>	<b>0,40</b>
STD	0,79	0,64	0,49	0,41	0,51	0,41
<b>Cetirizin</b>	<b>1,01</b>	<b>0,62</b>	<b>0,70</b>	<b>0,64</b>	<b>0,37</b>	<b>0,24</b>
STD	0,61	0,54	0,61	0,55	0,37	0,25

**Tab.3** Mittelwerte des Gesamtsymptomscores mit Standardabweichungen an den sechs Messintervallen -Datenquelle: CRF-Score-

### III Visuell Analoge Skala



**Abb.4** Gesamtsymptome - Datenquelle: Visuell Analoge Skala -

Besuch	1	2	3	4	5	6
<b>Fluticason</b>	<b>32,36</b>	<b>19,14</b>	<b>16,07</b>	<b>16,5</b>	<b>17,79</b>	<b>17,71</b>
STD	25,64	22,56	19,27	12,3	21,24	20,40
<b>Cetirizin</b>	<b>36,2</b>	<b>23,53</b>	<b>20,33</b>	<b>28,73</b>	<b>13,93</b>	<b>10,40</b>
STD	30,78	23,26	24,67	32,46	18,32	16,92

**Tab.4** Mittelwerte des Gesamtsymptomscores mit Standardabweichungen an den sechs Messintervallen - Datenquelle: Visuell-Analoge Skala -

Die beiden Symptomanalysen über den CRF-Score und die Visuell Analoge Skala dienten zur Validierung der mittels des Symptomkalenders gewonnenen Daten. Sie untersuchen analog zu diesem die Gesamtsymptomatik ohne unterschiedliche Gewichtung der Einzelsymptome. Für die Symptome Nasenlaufen,

Nasenverstopfung, Nasenjucken, Niesen, Augenrötung und Augenjucken sollten von den Probanden zum Zeitpunkt der sechs Vorstellungstermine 0- 3 Punkte verteilt werden. Im Unterschied zu der Auswertung der Symptomkalender sind nur sechs Tage in der Saison analysiert worden, die Symptomeinschätzung erfolgte jedoch zeitgleich zur Entnahme des Nasensekretes.

Die Symptomintensität zeigt tendenziell den gleichen Verlauf wie bei Auswertung der Patientenkalender. Eindeutige Symptom-Maxima werden jedoch in beiden Behandlungsgruppen während des ersten Messintervalls gemessen, ohne dass sich Baseline-Unterschiede finden. Der starken Symptomatik zum ersten Besuchstermin folgt die Periode des Gräserpollenfluges mit insgesamt schwächerer Symptombeschreibung und den höchsten Werten an den Intervallen 2 - 4. Abweichend von der Auswertung der Symptomkalender wird die Symptomatik zum 2. Messintervall als relativ bedeutend beschrieben.

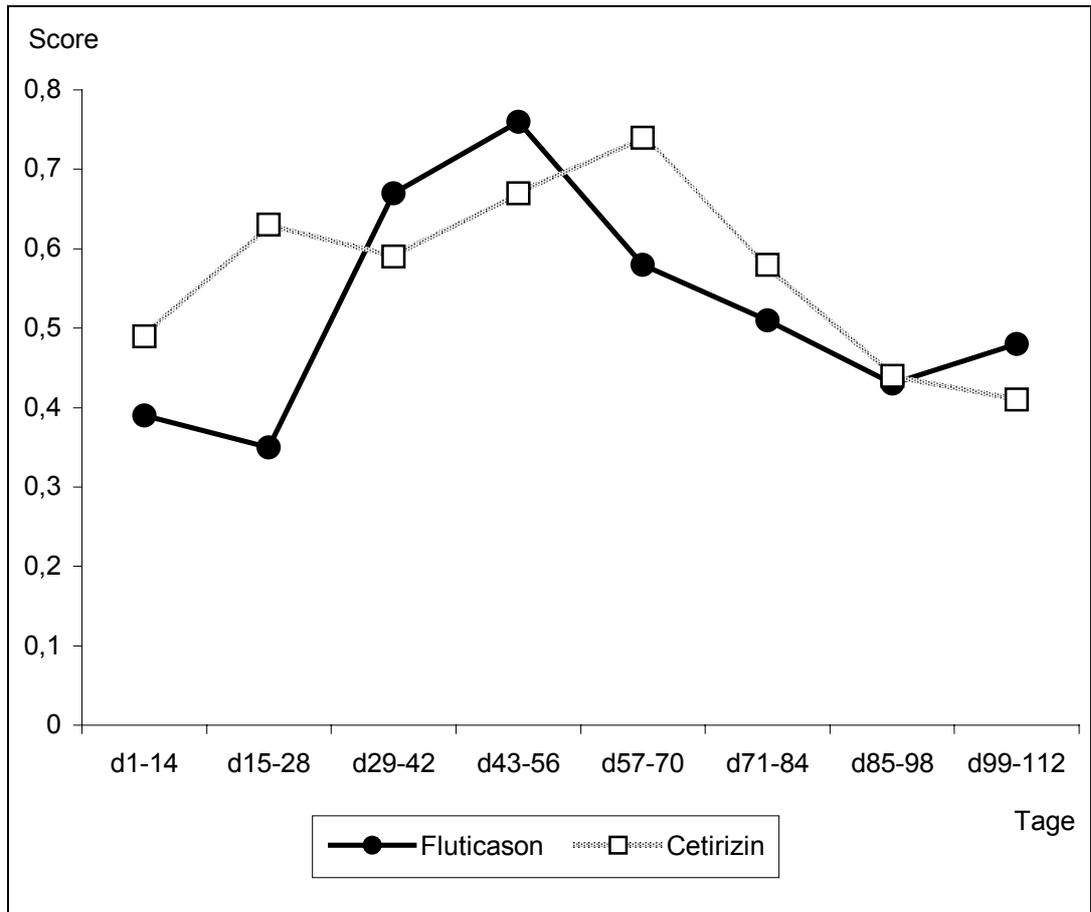
Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen kann auch bei diesen beiden Methoden der Datenerhebung nicht gezeigt werden:

CRF-Score:  $p = 0,7932$

VAS:  $p = 0,394$

Zur genaueren Analyse der Symptombeeinflussung beider Pharmaka wurde eine Differenzierung der Daten auf Tage mit hohem (Pollencount  $> 20/m^3$ ) und niedrigem Pollenflug (Pollencount  $< 20/m^3$ ) durchgeführt. Darüber hinaus wurden nasale- und Augensymptome getrennt beobachtet. Analysiert wurde der Mittelwertsverlauf der Symptomscores aus den Patiententagebüchern.

#### IV Gesamtsymptomatik bei einem Pollenflug > 20/m<sup>3</sup>

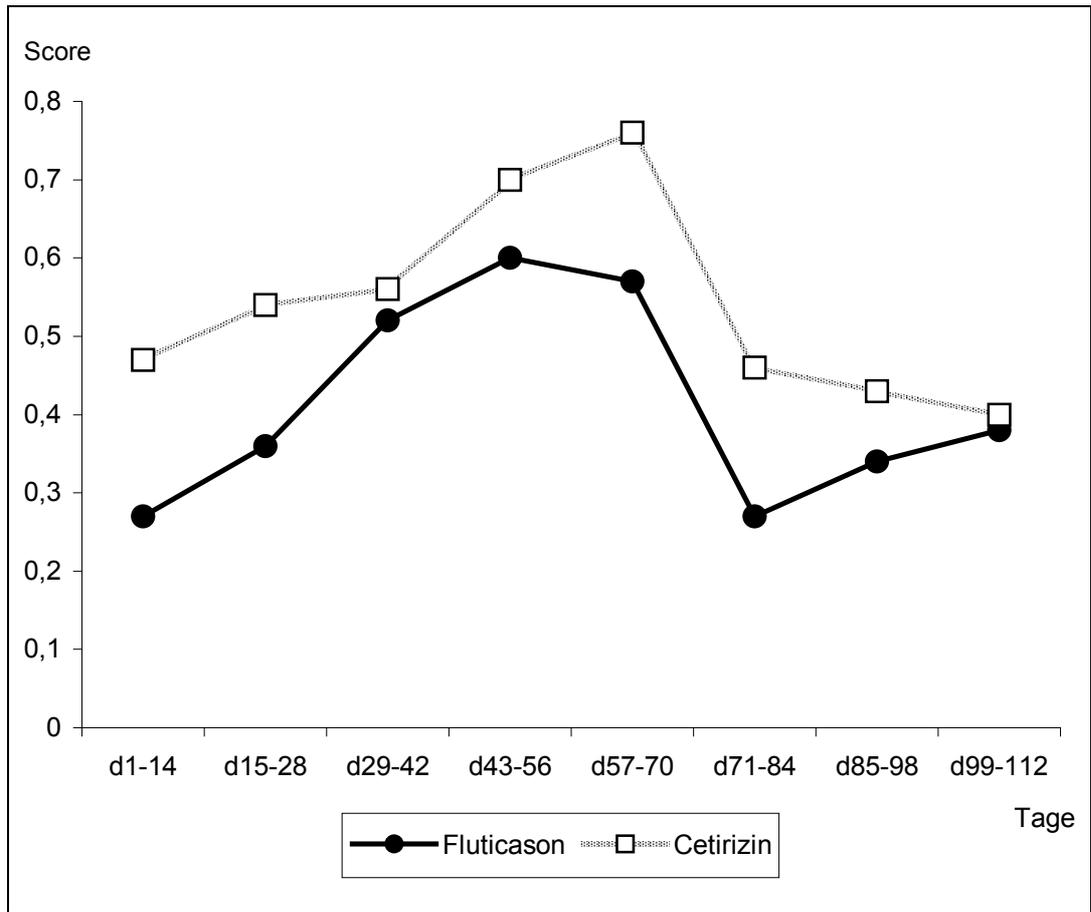


**Abb.5** Gesamtsymptomatik bei einem Pollenflug > 20/m<sup>3</sup> - Patientenkalendar - Mittelwerte der Symptomscores (gemittelt über jeweils 14 Tage)

Tage	1-14	15-28	29-42	43-56	57-70	71-84	85-98	99-112
<b>Fluticason</b>	<b>0,39</b>	<b>0,35</b>	<b>0,67</b>	<b>0,76</b>	<b>0,58</b>	<b>0,51</b>	<b>0,43</b>	<b>0,48</b>
STD	0,35	0,23	0,57	0,62	0,48	0,4	0,33	0,51
<b>Cetirizin</b>	<b>0,49</b>	<b>0,63</b>	<b>0,59</b>	<b>0,67</b>	<b>0,74</b>	<b>0,58</b>	<b>0,44</b>	<b>0,41</b>
STD	0,43	0,46	0,54	0,54	0,70	0,51	0,5	0,46

**Tab.5** Gesamtsymptomatik bei einem Pollenflug > 20/m<sup>3</sup>: Gemittelte Scorewerte mit Standardabweichungen

## V Gesamtsymptomatik bei einem Pollenflug < 20/m<sup>3</sup>



**Abb.6** Gesamtsymptomatik bei einem Pollenflug < 20/m<sup>3</sup> - Patientenkalender - Mittelwerte der Symptomscores (gemittelt über jeweils 14 Tage)

Tage	1-14	15-28	29-42	43-56	57-70	71-84	85-98	99-112
<b>Fluticason</b>	<b>0,27</b>	<b>0,36</b>	<b>0,52</b>	<b>0,60</b>	<b>0,57</b>	<b>0,27</b>	<b>0,34</b>	<b>0,38</b>
STD	0,34	0,36	0,34	0,56	0,43	0,28	0,33	0,37
<b>Cetirizin</b>	<b>0,47</b>	<b>0,54</b>	<b>0,56</b>	<b>0,70</b>	<b>0,76</b>	<b>0,46</b>	<b>0,43</b>	<b>0,40</b>
STD	0,59	0,43	0,54	0,54	0,76	0,47	0,57	0,47

**Tab.6** Gesamtsymptomatik bei einem Pollenflug < 20/m<sup>3</sup>: Gemittelte Scorewerte mit Standardabweichungen

Graphisch zeigt sich zwar bei beiden Pollenflugkonzentrationen ein nicht-paralleler Kurvenverlauf, die Varianzanalyse der Gesamtsymptomatik erbringt jedoch für keine der zwei Konzentrationsanalysen einen statistisch relevanten

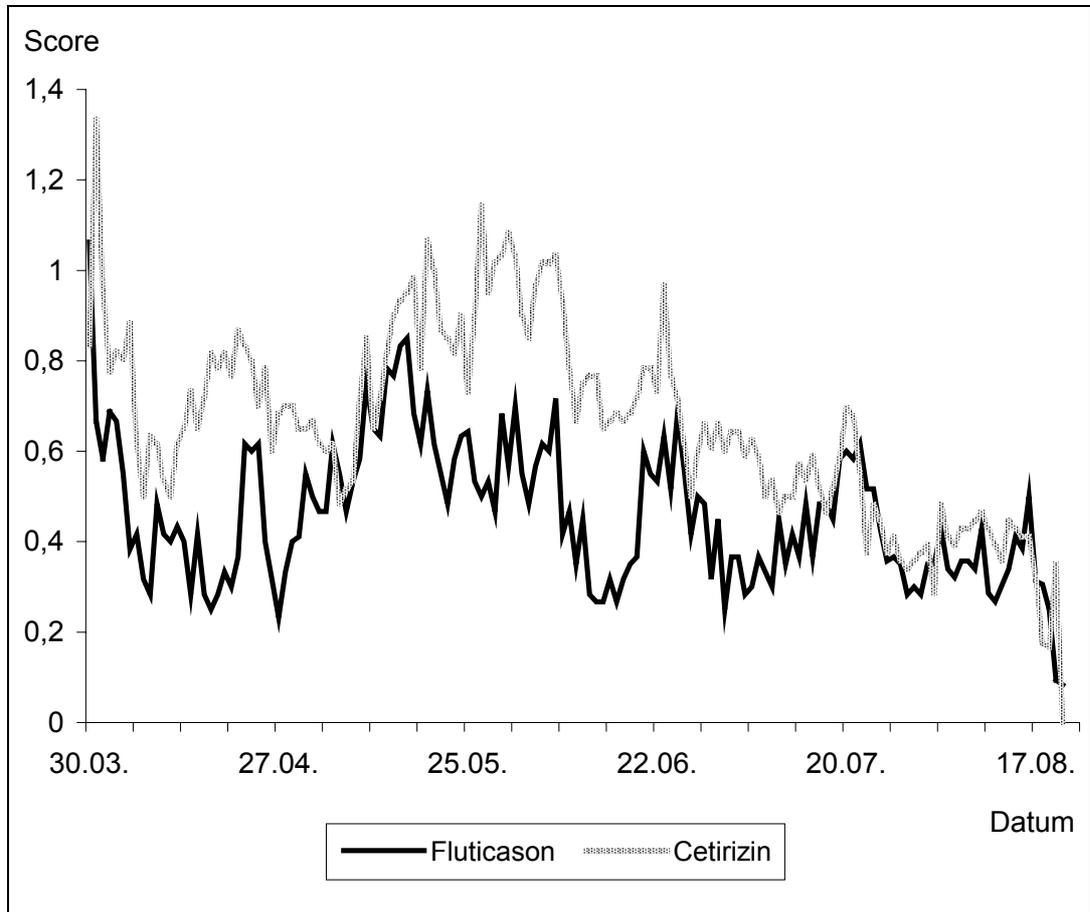
Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Wechselwirkung zwischen Therapieeffekt und zeitlichem Symptomverlauf:

$p = 0,0752$  an Tagen mit Pollencount  $> 20/m^3$ .

$p = 0,1364$  an Tagen mit Pollencount  $< 20/m^3$ .

### 3.2.2 NASENSYMPATOMATIK

#### I Nasensymptome – gesamte Pollenflugsaison -



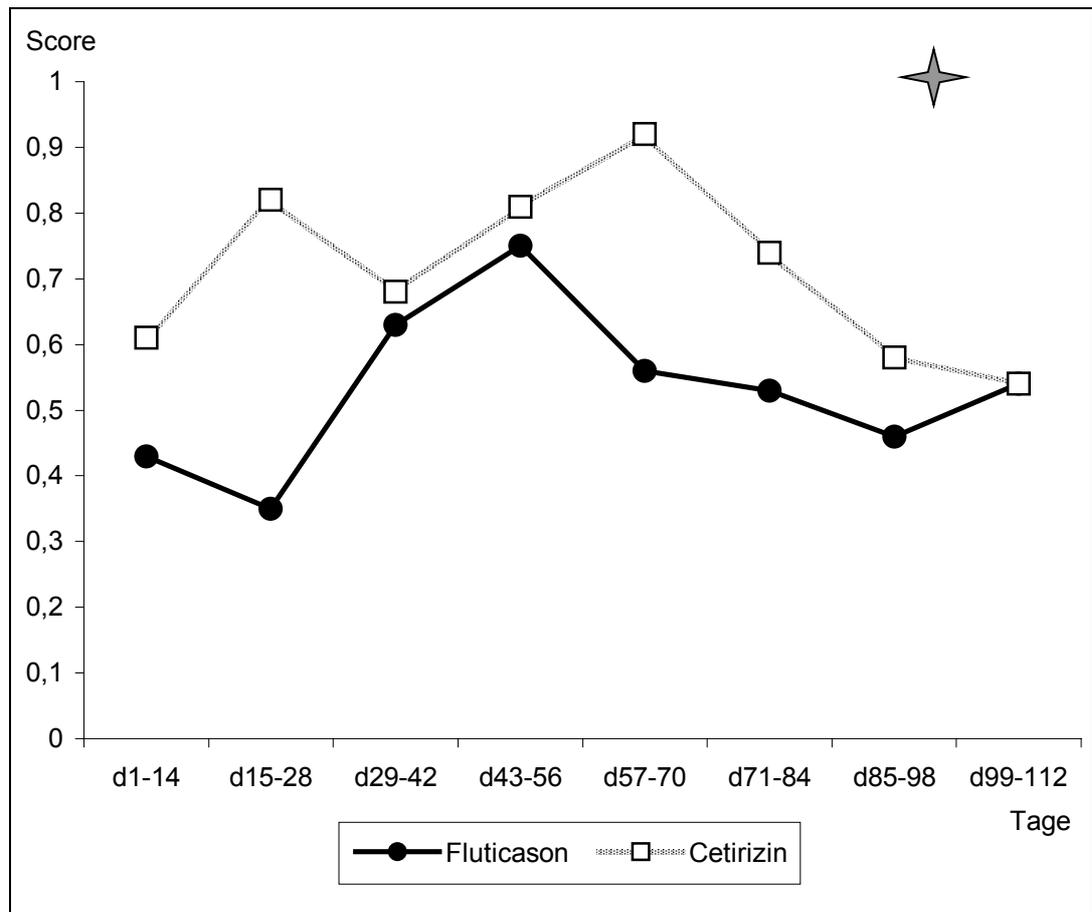
**Abb.7** Nasale Symptomatik -gesamtes Messintervall-

Besuch	1	2	3	4	5	6
Fluticason	0,67	0,41	0,56	0,55	0,52	0,21
Cetirizin	0,92	0,67	0,98	0,69	0,52	0,20

**Tab.7** Mittlere Nasensymptomscores an den 6 Messintervallen

Nasale Symptome setzen sich zusammen aus den vier Einzelsymptomen Nasenlaufen, Niesen, Nasenverstopfung und Nasenjucken. Im Saisonverlauf zeigte das Fluticason-behandelte Kollektiv während der Perioden eines relevanten Pollenfluges bis Mitte Juli einen nahezu konstant niedrigeren Symptomscore als das Vergleichskollektiv. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen werden gegen Saisonende, d.h. nahezu ohne Allergeneinfluss nicht mehr messbar. Der Kurvenverlauf der nasalen Symptomatik entspricht -abgesehen von diesem konstanteren Niveauunterschied beider Gruppen- den zeitlichen Tendenzen der Gesamtsymptomatik. Die mittleren Symptomscores aller Messintervalle liegen auffallend höher als die der Gesamtsymptomatik. Zur statistischen Analyse werden die Daten weiter nach Tagen mit starkem und geringem Pollenflug aufgeteilt:

## II Nasensymptome bei einem Pollencount > 20m<sup>3</sup>

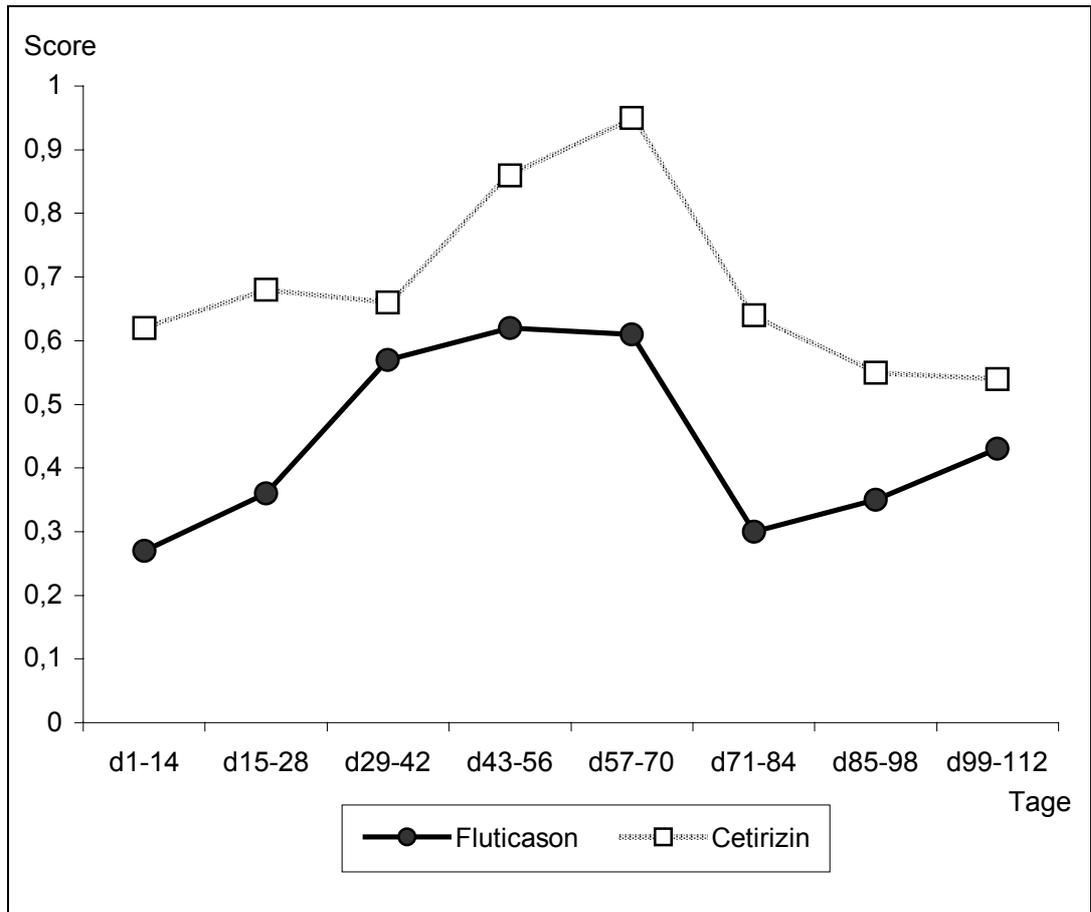


**Abb.8** Nasale Symptome bei einem Pollenflug > 20/m<sup>3</sup> -Patientenkalender. Mittelwerte der Symptomscores (gemittelt über jeweils 14 Tage).. Signifikante Unterscheidung bezüglich der Wechselwirkung von Medikation und zeitlichem Symptomverlauf.

Tage	1-14	15-28	29-42	43-56	57-70	71-84	85-98	99-112
<b>Fluticason</b>	<b>0,43</b>	<b>0,35</b>	<b>0,63</b>	<b>0,75</b>	<b>0,56</b>	<b>0,63</b>	<b>0,46</b>	<b>0,54</b>
STA	0,40	0,24	0,61	0,69	0,55	0,45	0,36	0,58
<b>Cetirizin</b>	<b>0,61</b>	<b>0,82</b>	<b>0,68</b>	<b>0,81</b>	<b>0,92</b>	<b>0,74</b>	<b>0,58</b>	<b>0,54</b>
STA	0,53	0,62	0,6	0,64	0,81	0,66	0,63	0,63

**Tab.8** Nasale Symptome bei einem Pollenflug > 20/m<sup>3</sup>: Gemittelte Scorewerte mit Standardabweichungen.

### III Nasensymptome bei einem Pollencount < 20m<sup>3</sup>



**Abb.9** Nasale Symptome bei einem Pollenflug < 20/m<sup>3</sup> - Patientenkalender - Mittelwerte der Symptomscores (gemittelt über jeweils 14 Tage).

Tage	1-14	15-28	29-42	43-56	57-70	71-84	85-98	99-112
<b>Fluticason</b>	<b>0,27</b>	<b>0,36</b>	<b>0,57</b>	<b>0,62</b>	<b>0,61</b>	<b>0,30</b>	<b>0,35</b>	<b>0,43</b>
STA	0,37	0,39	0,34	0,59	0,51	0,34	0,37	0,44
<b>Cetirizin</b>	<b>0,62</b>	<b>0,68</b>	<b>0,66</b>	<b>0,86</b>	<b>0,95</b>	<b>0,64</b>	<b>0,55</b>	<b>0,54</b>
STA	0,72	0,52	0,58	0,64	0,87	0,64	0,71	0,65

**Tab.9** Nasale Symptome bei einem Pollenflug < 20/m<sup>3</sup>: Gemittelte Scorewerte mit Standardabweichungen

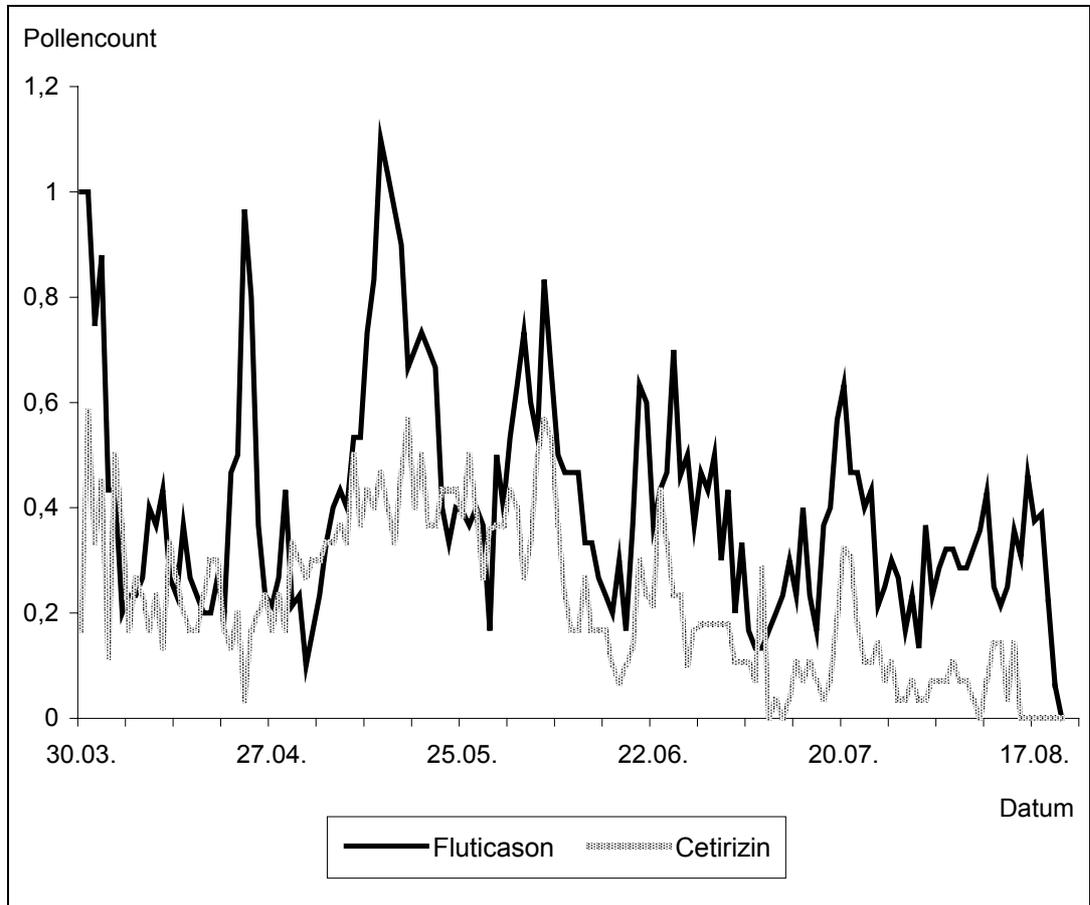
Unter Begrenzung der Auswertung auf diesen Symptomkomplex sowie auf Tage mit erhöhtem Pollenflug (Pollencount > 20) waren erstmals statistisch relevante Differenzen in der Wirkung beider Medikationen zu ermitteln. Unter Fluticason zeigt sich dabei eine signifikant günstigere Beeinflussung der nasalen Symptomatik im Saisonverlauf als unter dem Vergleichspräparat, (p = 0.0197

bezüglich der Wechselwirkung von Medikation und zeitlichem Symptomverlauf bei Pollenflug  $> 20 \text{ m}^3$ ). Eine derartige Aussage kann bei ausschließlicher Betrachtung der Tage mit niedrigem Pollenflug (Pollencount  $< 20$ ) nicht erfolgen ( $p = 0.1534$  bezüglich der Wechselwirkung von Medikation und zeitlichem Symptomverlauf).

Während der Birkenpollenflugzeit (Pollencount bis 440) ist unter Fluticason ein deutlich stärkerer Rückgang der Symptomatik zu verzeichnen als unter dem Antihistaminikum. Mit Einsetzen des Gräserpollenfluges verschlechtert sich die Symptomatik in beiden Gruppen nahezu identisch. Im weiteren Verlauf erfolgt wiederum ein Symptomrückgang, der unter Fluticason etwas größer ist.

### 3.2.3 AUGENSYMPTOMATIK

#### I Augensymptome – gesamte Pollenflugsaison -



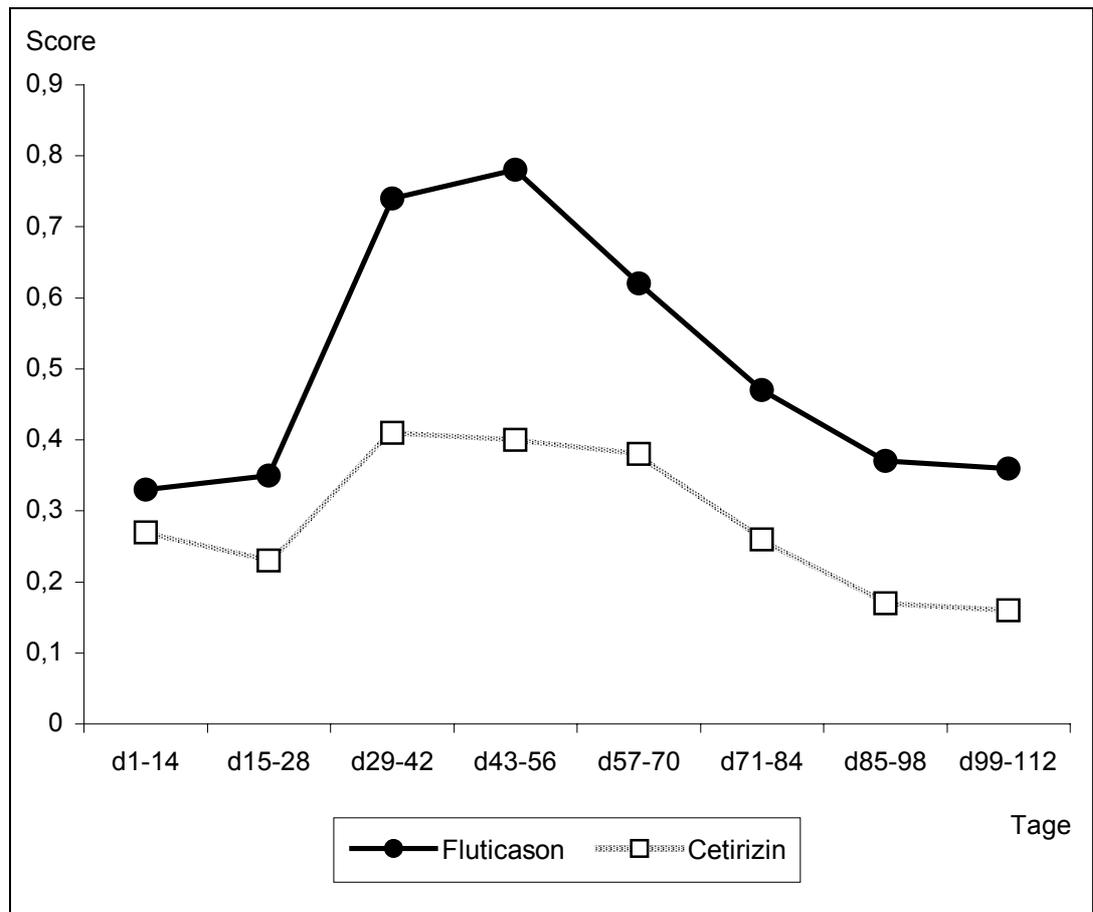
**Abb.10** Mittlerer Symptomscore – Augensymptomatik

Besuch	1	2	3	4	5	6
Fluticason	0,67	0,23	0,37	0,47	0,41	0,21
Cetirizin	0,36	0,25	0,37	0,24	0,17	0

**Tab.10** Mittlerer Score der Augensymptomatik an den sechs Messintervallen

Unter isolierter Betrachtung der Augensymptomatik ergibt sich in Kontrast zur nasalen Symptomatik ein umgekehrtes Symptomniveau beider Behandlungsgruppen. Die Cetirizin-behandelte Gruppe zeigt diesmal einen Symptomverlauf auf niedrigerem Niveau als die Vergleichsgruppe. An allen Messintervallen wird ein niedrigerer mittlerer Symptomscore als bei der nasalen Symptomatik verzeichnet. Die Intensität der Augensymptome wird von den Probanden offenbar als geringer im Vergleich zu den Nasensymptomen bewertet. Dieser Unterschied ist in der Cetirizin-Gruppe mit 0,43 Punkten deutlich höher als in der Fluticason-Gruppe. Die statistische Analyse erfolgt analog zur Nasensymptomatik nach Differenzierung der Pollenflugintensität:

## II Augensymptome bei einem Pollenflug > 20/m<sup>3</sup>



**Abb.11** Augensymptome bei einem Pollenflug > 20/m<sup>3</sup> - Patientenkalender - Mittelwerte der Symptomscores (gemittelt über jeweils 14 Tage)

Tage	1-14	15-28	29-42	43-56	57-70	71-84	85-98	99-112
<b>Fluticason</b>	<b>0,33</b>	<b>0,35</b>	<b>0,74</b>	<b>0,78</b>	<b>0,62</b>	<b>0,47</b>	<b>0,37</b>	<b>0,36</b>
STA	0,33	0,33	0,66	0,61	0,45	0,41	0,34	0,40
<b>Cetirizin</b>	<b>0,27</b>	<b>0,23</b>	<b>0,41</b>	<b>0,4</b>	<b>0,38</b>	<b>0,26</b>	<b>0,17</b>	<b>0,16</b>
STA	0,37	0,36	0,64	0,49	0,63	0,35	0,33	0,21

**Tab.11** Augensymptome bei einem Pollenflug > 20/m<sup>3</sup>: Gemittelte Scorewerte mit Standardabweichungen

### III Augensymptome bei einem Pollenflug < 20/m<sup>3</sup>

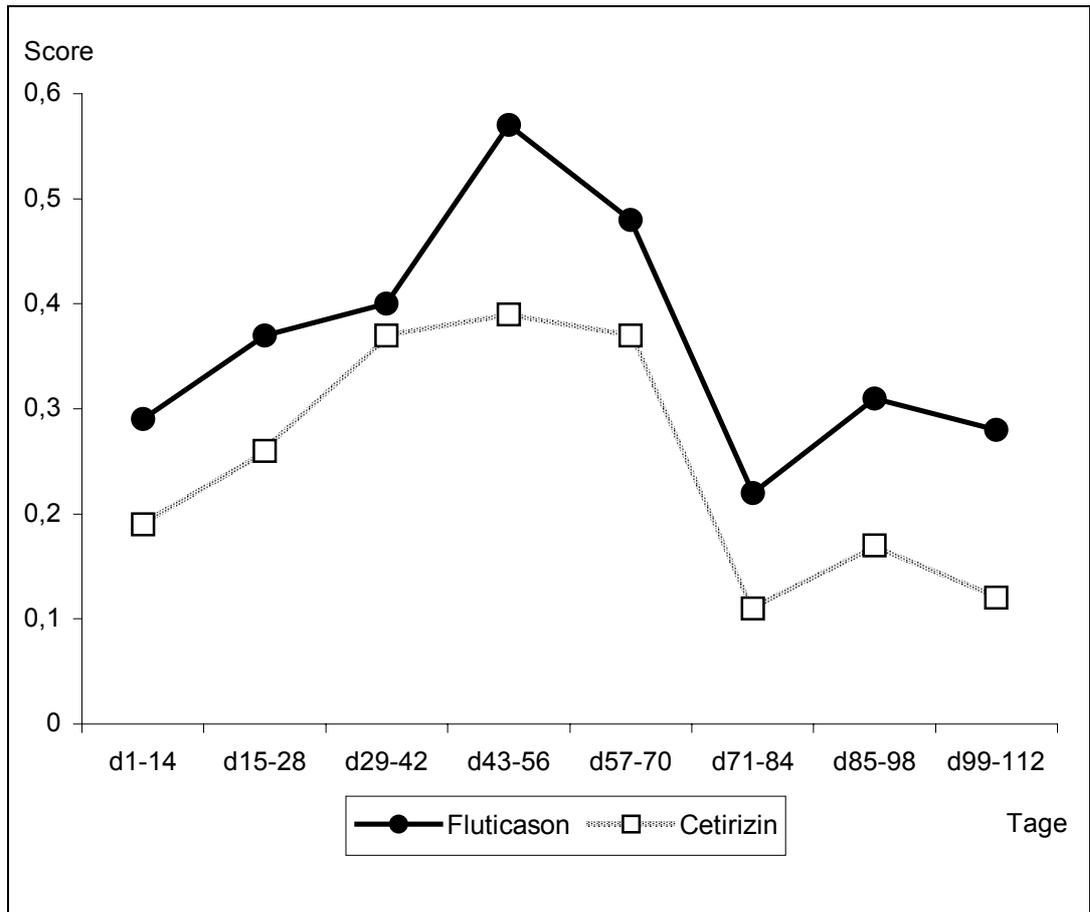


Abb.12 Augensymptome bei einem Pollenflug < 20/m<sup>3</sup> - Patientenkalender - Mittelwerte der Symptomscores (gemittelt über jeweils 14 Tage)

Tage	1-14	15-28	29-42	43-56	57-70	71-84	85-98	99-112
<b>Fluticason</b>	<b>0,29</b>	<b>0,37</b>	<b>0,40</b>	<b>0,57</b>	<b>0,48</b>	<b>0,22</b>	<b>0,31</b>	<b>0,28</b>
STA	0,51	0,45	0,39	0,62	0,40	0,22	0,35	0,32
<b>Cetirizin</b>	<b>0,19</b>	<b>0,26</b>	<b>0,37</b>	<b>0,39</b>	<b>0,37</b>	<b>0,11</b>	<b>0,17</b>	<b>0,12</b>
STA	0,44	0,48	0,64	0,50	0,68	0,25	0,41	0,21

Tab.12 Augensymptome bei einem Pollenflug < 20/m<sup>3</sup>: Gemittelte Scorewerte mit Standardabweichungen

Die Augensymptomatik setzt sich aus den Einzelsymptomen Augenjucken und Augenrötung zusammen.

Der statistische Test auf Wechselwirkung zeigt keinen signifikanten Unterschied beider Medikationen bezüglich einer Wechselwirkung von Therapie und

zeitlichem Symptomverlauf ( $p = 0.894$  bezüglich der Wechselwirkung von Medikation und zeitlichem Symptomverlauf an Tagen mit Pollencount  $> 20/m^3$  bzw.  $p = 0,865$  bei Pollencount  $<20/m^3$ ).

Auffällig ist der Niveauunterschied beider Kurven, der eine tendenziell bessere Wirkung des Antihistaminikums auf die Augensymptomatik anzeigt ( $p = 0,0584$  an Tagen mit höherem Pollenflug). Eine vergleichbare Aussage unter Betrachtung der Tage mit niedrigerem Pollenflug lässt sich nicht machen ( $p = 0.141$ ). Graphisch fällt der größere Niveauunterschied beider Symptomverläufe unter höherer Pollenflugkonzentration auf.

Der Symptomverlauf zeigt ebenso wie bei den nasalen Symptomen die höchsten Werte zu Beginn des Gräserpollenfluges, um dann progressiv unter beiden Medikamenten wieder abzunehmen. Dieser zeitliche Verlauf ist hier signifikant ( $p= 0.0124$ ). Unabhängig von der eingesetzten Medikation findet sich eine erhöhte Symptomatik zur Zeit des Gräserpollenfluges im Vergleich zur Birkenpollensaison. Dies ist umso bemerkenswerter, als der Gräserpollencount absolut deutlich geringer ausfällt als der Birkenpollencount (maximal 101 in der Gräserpollenflugzeit vs. maximal 439 in der Birkenpollenflugzeit).

	Pollen $< 20/m^3$	Pollen $> 20/m^3$
Gesamtsymptomatik	$p = 0,1364$	$p = 0,0752$
Nasensymptome	$p = 0,1534$	<b><math>p = 0,0197</math></b>
Augensymptome	$p = 0,8649$	$p = 0,894$

**Tab.13** Ergebnisse des Tests auf Wechselwirkung zwischen Therapieeffekt und zeitlichem Saisonverlauf (Zusammenfassung)

### 3.2.4 RELATION DER TAGE MIT UND OHNE SYMPTOME

Verglichen werden die Anzahl der Tage ohne Symptome mit der Anzahl der Tage, an denen alle Symptome auftraten. Diese Relation lag in der Cetirizin-Gruppe höher als in der Fluticason-nasal-Gruppe:

Im Mittel waren an 29,4% der Tage innerhalb des Messintervalls die Fluticason-behandelten Probanden symptomlos, die Cetirizin-behandelten an 34,7%. Diese Unterschiede waren jedoch über den ganzen Messbereich nicht signifikant ( $p = 0,7766$ ).

### 3.2.5 LEBENSQUALITÄT

Der Gesamtscore berechnet sich aus den Mittelwerten der 7 Einzelscores des Juniper-Fragebogens (Aktivitäten, Schlaf, Heuschnupfen, praktische Probleme, Nase, Augen und Befindlichkeit).

Zu Studienbeginn lag der Mittelwert der jeweiligen Gesamtscores aller Probanden in beiden Gruppen nahezu gleich: In der Fluticason-Gruppe bei 1.49 Punkten, in der Cetirizin-Gruppe bei 1.59 Punkten. Die Datenanalyse zeigt analog zu den Ergebnissen der Symptomcores und der VAS keinen signifikanten Unterschied für beide Behandlungsgruppen :  $p = 0,555$  ; 95%-Konfidenzintervall (0,61 ; 1,57). Eine relevante Abnahme der Medianwerte im Sinne einer Verbesserung der Lebensqualität konnte unter keiner Medikation nachgewiesen werden.

### 3.2.6 RHINOMANOMETRIE

Die Patienten beider Behandlungsgruppen zeigten während der Pollenflugsaison unter den Medikationen im Mittel eine Erhöhung des Nasenflows bei nur geringfügigen Unterschieden : Am 1. Termin ermittelten wir für die Fluticason-Gruppe einen mittleren Flow Wert von 186,7 ccm/s, für die Cetiricin-Gruppe 217,7 ccm/s. Die Zunahme des Nasenflows, berechnet aus den Mittelwerten der Flow - Daten zu den Terminen 2 - 5, betrug 40,625 ccm/s unter Fluticason-Therapie (21,76%) bzw. 40,6 Punkte unter Cetiricin (18,65%). Über das gesamte Messintervall ließ sich kein statistisch relevanter Unterschied ermitteln ( $p = 0,585$ ; Konfidenzintervall: - 60 ; 74).

### 3.2.7 VERBRAUCH AN NOTFALLMEDIKATION

Die ungleiche Beeinflussung der Studienmedikamente von nasalen- und Augensymptomen wird ebenfalls durch den unterschiedlichen Verbrauch der Notfallmedikamente deutlich: In der Cetirizin-Gruppe wurden relativ mehr Nasentropfen eingenommen, in der Fluticason-Gruppe dagegen mehr Augentropfen.

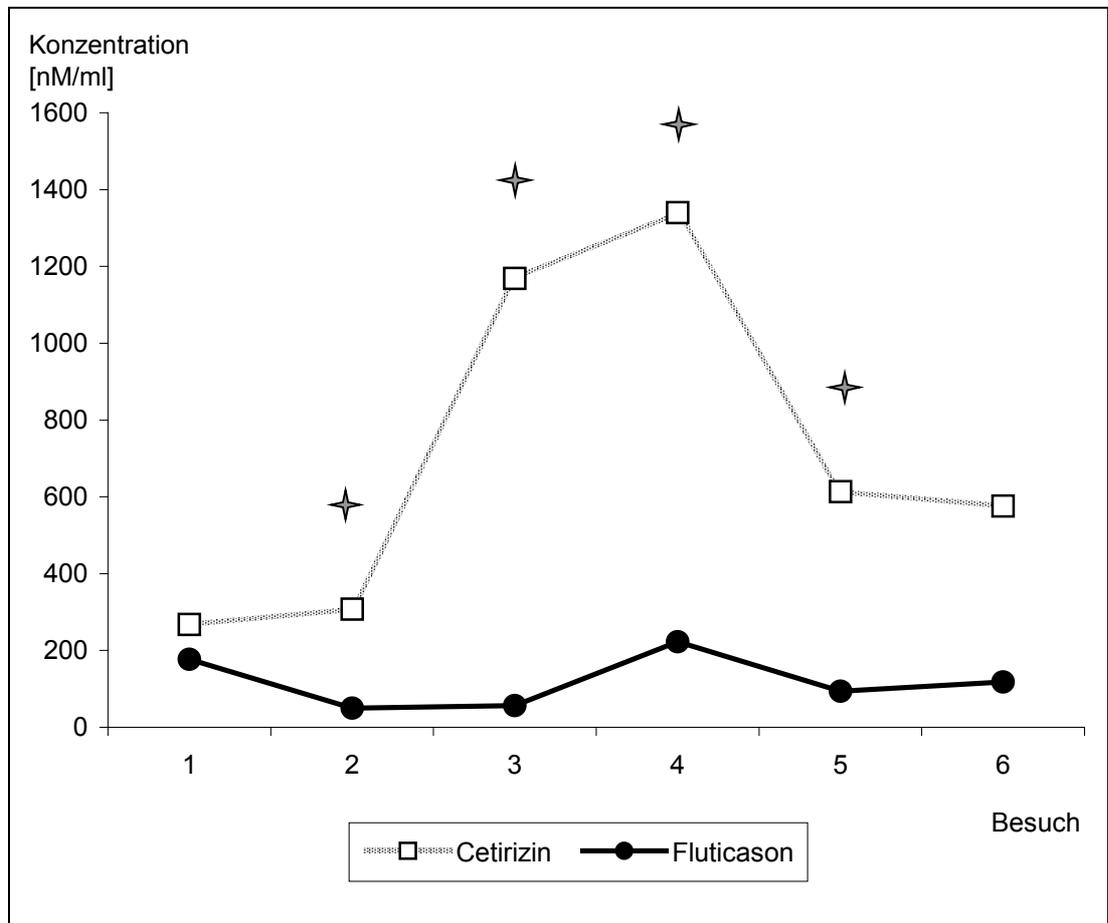
Die Tropfen-Anzahl der eingenommenen Notfallmedikamente wurde hier in Relation gesetzt zur Anzahl der Tage, bei denen eine Symptomatik vorlag. Bei den Nasentropfen lag dieser Quotient im Mittel in der Cetirizin-Gruppe (um 0,039 Punkte) 7,5 x höher als in der Fluticason-Gruppe (0,045 zu 0,006 Tropfen pro Tag mit Symptomatik). Ein umgekehrtes Bild zeigte sich beim Verbrauch von Augentropfen mit einem 12-fach höheren Wert unter Fluticason (Quotient von 0,006 unter Cetirizin : 0,073 unter Fluticason). Ein signifikanter Unterschied konnte wiederum nicht nachgewiesen werden:

Nasentropfenverbrauch:  $p = 0,3607$

Augentropfenverbrauch:  $p = 1,000$

### 3.3 ENTZÜNDUNGSMEDIATOREN UND ZYTOKINE

#### 3.3.1 HISTAMIN



**Abb.13** Histaminkonzentrationen im Nasensekret: Mediane

Besuch	1	2	3	4	5	6
<b>Cetirizin</b> 5/95%	<b>267,7</b> 50/5459	<b>307,2</b> 50/3713	<b>1168,4</b> 42,6/6551	<b>1339,5</b> 18,3/4239	<b>613,3</b> 50/3311	<b>575,6</b> 43,8/4803
<b>FP</b> 5/95%	<b>176,8</b> 50/520	<b>50</b> 50/415	<b>56,75</b> 48,7/416	<b>222,8</b> 50/427,7	<b>93,6</b> 50/695,2	<b>118,0</b> 50/176,6

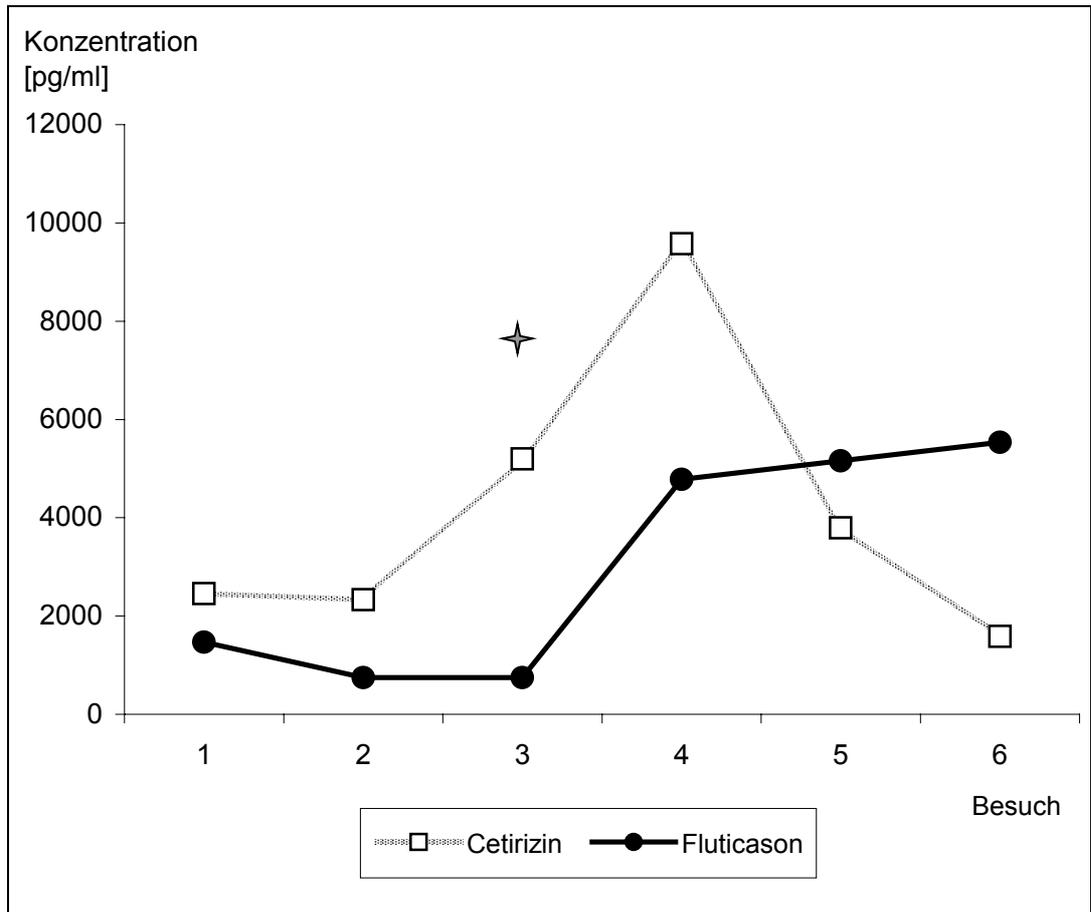
**Tab. 14** Histaminkonzentrationen im Nasensekret: Mediane mit 5% und 95% Quantil  
-Datentabelle-

Die gemessenen Extinktionswerte der Histaminkonzentration im Nasensekret zeigen vor Therapiebeginn am 1. Termin nahezu identische Werte für beide Behandlungsgruppen (im Mittel 267,7 nM für die Cetirizin-behandelte Gruppe vs. 176,8 nM für die Fluticason-Gruppe). Im weiteren Saisonverlauf sinken die Werte in der Fluticason-Gruppe: An den Terminen 3, 5 und 6 ergibt sich im Mittel eine Konzentration von 56,7, 93,6 und 118 nM. Einzige Ausnahme bildet der Termin 4, mit einem Medianwert von 222,8 nM, entsprechend einer 26%-igen Steigerung im Vergleich zum ersten Messintervall.

Im Gegensatz dazu lässt sich in der Cetirizin-Gruppe bis zum 4. Termin im Mittel ein Anstieg der Histaminkonzentration auf das Fünffache des Ausgangswertes messen (1339,5 nM). Bis zum Saisonende sinken die Werte im Mittel auf 613 nM, verbleiben jedoch mit 575nM auch nach 3 Wochen ohne Allergenexposition am letzten Messtag auf erhöhtem Niveau.

Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen ist an den Terminen 2-5 statistisch signifikant (T2:  $p=0.03$ , T3:  $p=0.017$ , T4:  $p=0.034$ , T5:  $p=0.042$ ). Bei nahezu identischen Ausgangswerten wird durch Fluticason eine effizientere Senkung des Histamingehaltes in der Nasenmucosa als Ort des primären Allergenkontaktes nachgewiesen. Jeweilige Höchstwerte werden in beiden Gruppen am 4. Untersuchungstermin gemessen. Dies korreliert mit der höchsten Konzentration an Gräserpollen (Pollencount im Mittel: 53 an Termin 4 versus 3,7/21,14 und 15,28 an den Terminen 2, 3 und 5). Zugleich zeigt sich hier jedoch auch die größte Differenz zwischen beiden Behandlungsgruppen: In der Cetirizin-Gruppe beträgt die mittlere Histaminkonzentration mit 1339,5 nM das Sechsfache der Konzentration in der Vergleichsgruppe. Insgesamt korreliert die gemessene Histaminkonzentration positiv mit dem Gräser-Pollencount.

### 3.3.2 LEUKOTRIENE



**Abb.14** Konzentrationen der Sulfidleukotriene LT-C4,-D4,-E4 im Nasensekret: Mediane

Besuch	1	2	3	4	5	6
<b>Cetirizin</b> 5/95%	<b>2456,2</b> 609/23291	<b>2330,8</b> 750/21248	<b>5194,7</b> 750/23930	<b>9573,4</b> 750/54562	<b>3791,3</b> 695/34460	<b>1585,2</b> 750/22962
<b>FP</b> 5/95%	<b>1466,8</b> 724/17677	<b>750</b> 750/10375	<b>750</b> 750/19323	<b>4780,9</b> 750/12129	<b>5158,2</b> 750/13029	<b>5532,5</b> 750/15793

**Tab.15** Konzentrationen der Sulfidleukotriene LT-C4, -D4, -E4 im Nasensekret: Mediane mit 5% und 95% Quantil -Datentabelle-

Mit zunehmendem Gräserpollenflug steigen in beiden Behandlungsgruppen die Konzentrationen der proinflammatorischen Leukotriene LT-C4, -D4 und -E4 an. Unter Einnahme von Fluticason nasal erfolgt dieser Anstieg verzögert und

weniger intensiv als unter Cetirizin, hält aber zum Saisonende an. Bei einem Ausgangsmedianwert von 2456,2 pg/ml steigen unter Cetirizin die Messwerte kontinuierlich bis zu einem Maximum von 9573.4 pg/ml am 4. Messintervall. In der Vergleichsgruppe fallen die Werte bis zum 3. Messintervall auf ca. die Hälfte des Ausgangswertes ab (von 1466.8pg/ml auf 750 pg/ml), um dann zum Messintervall mit dem relativ höchsten Pollenflug (T4) sprunghaft auf 4780.9 pg/ml anzusteigen. Bis zum Saisonende steigen die Werte in der Fluticason-Gruppe noch leicht an (bis maximal 5532.5 pg/ml), während sie in der Cetirizin-Gruppe bis unter den Ausgangswert zurückfallen.

Zum 3. Messintervall ist mit  $p= 0.03$  ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachzuweisen, der am 4. Termin nur noch tendenziell ist ( $p= 0.095$ ); ( $p= 0.738, 0.51, 0.755, 0.16$  an den Terminen 1, 2, 5 und 6).

### 3.3.3 ECP

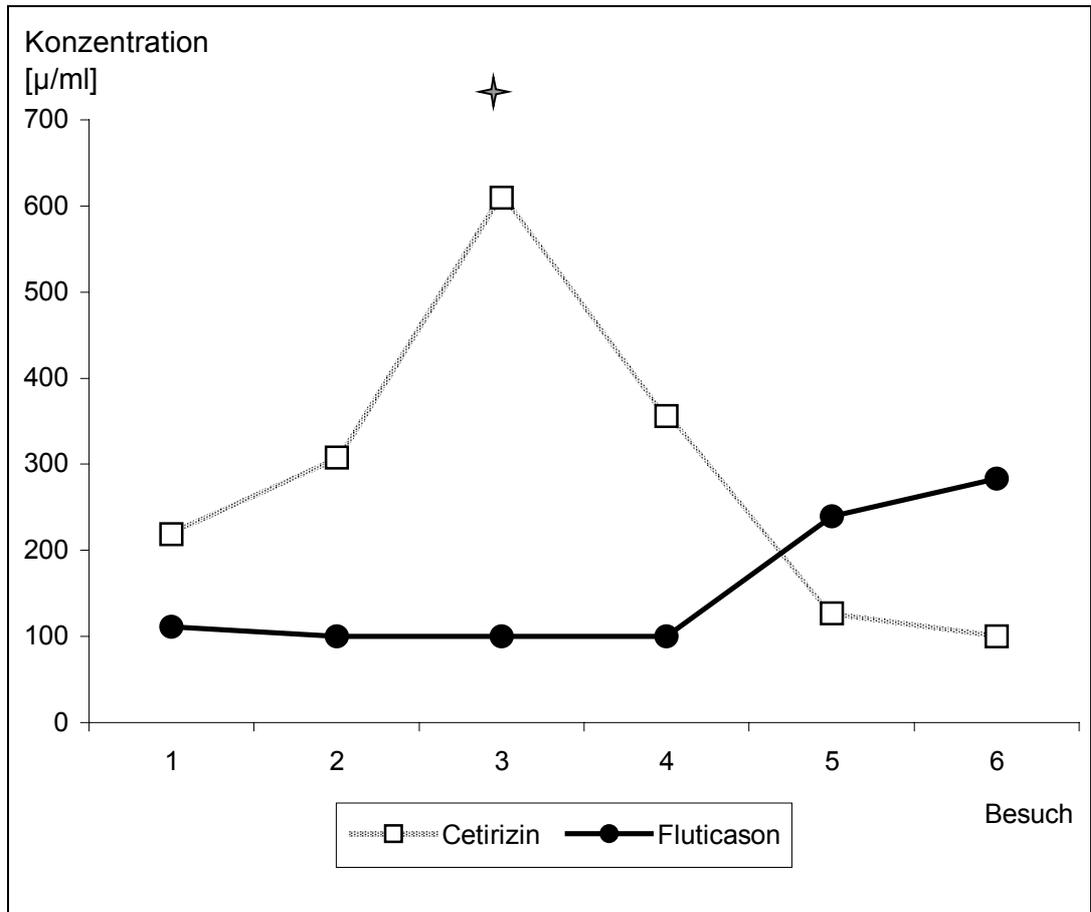


Abb.15 Konzentrationen des ECP im Nasensekret: Mediane

Besuch	1	2	3	4	5	6
<b>Cetirizin</b> 5/95%	<b>218,9</b> 57,3/1231	<b>307,5</b> 94,5/2215	<b>609,7</b> 100/2583	<b>355,7</b> 76,9/2393	<b>126,5</b> 82,2/3545	<b>100</b> 100/2381
<b>FP</b> 5/95%	<b>110,9</b> 100/491,7	<b>100</b> 100/416,5	<b>100</b> 100/340,5	<b>100</b> 100/779,7	<b>239,7</b> 100/863,9	<b>283,2</b> 100/977,5

Tab.16 Konzentrationen des ECP im Nasensekret: Mediane mit 5% und 95% Quantil -Datentabelle-

Relativ zum Ausgangswert zeigt die nasale ECP-Konzentration der Cetirizin-Gruppe im Saisonverlauf einen Anstieg um das Sechsfache bis zum 3. Messintervall, während in der Vergleichsgruppe viele Messwerte unterhalb der

Nachweisgrenze von  $2\mu\text{g}/\text{ml}$  bleiben, weswegen die Medianwerte bis zum 4. Messintervall auf niedrigem Niveau bleiben. Statistisch auffällige Unterschiede zeigen sich v.a. an Messintervallen mit hohem Gräserpollenflug: Am 2. und 4. Messtermin ist ein tendenzieller Unterschied zwischen beiden Gruppen nachzuweisen ( $p=0.107$ , bzw.  $=0.135$ ), der am 3. Termin hochsignifikant ist ( $p=0.001$ ). Zu den übrigen Terminen zeigen sich tendenzielle Unterschiede ( $p=0.64$ ,  $0.65$ ,  $0.59$  an den Terminen 1, 4 und 5).

Selbst unter Berücksichtigung der doppelt so hohen Ausgangswerte der Cetirizin-Gruppe im Vergleich zur Fluticason-Gruppe weist der sechsfach höhere Medianwert am 3. Termin ( $609.68\mu\text{g}/\text{l}$  vs.  $100\mu\text{g}/\text{l}$ ) sowie der 3- und 3,5-fach höhere Wert an den Terminen 2 und 4 ( $307.46$  und  $355.73$  vs. jeweils  $100\mu\text{g}/\text{l}$ ) auf die bessere Senkung der ECP-Konzentrationen durch das Kortisonpräparat hin.

### 3.3.4 INTERLEUKIN- 1 $\beta$

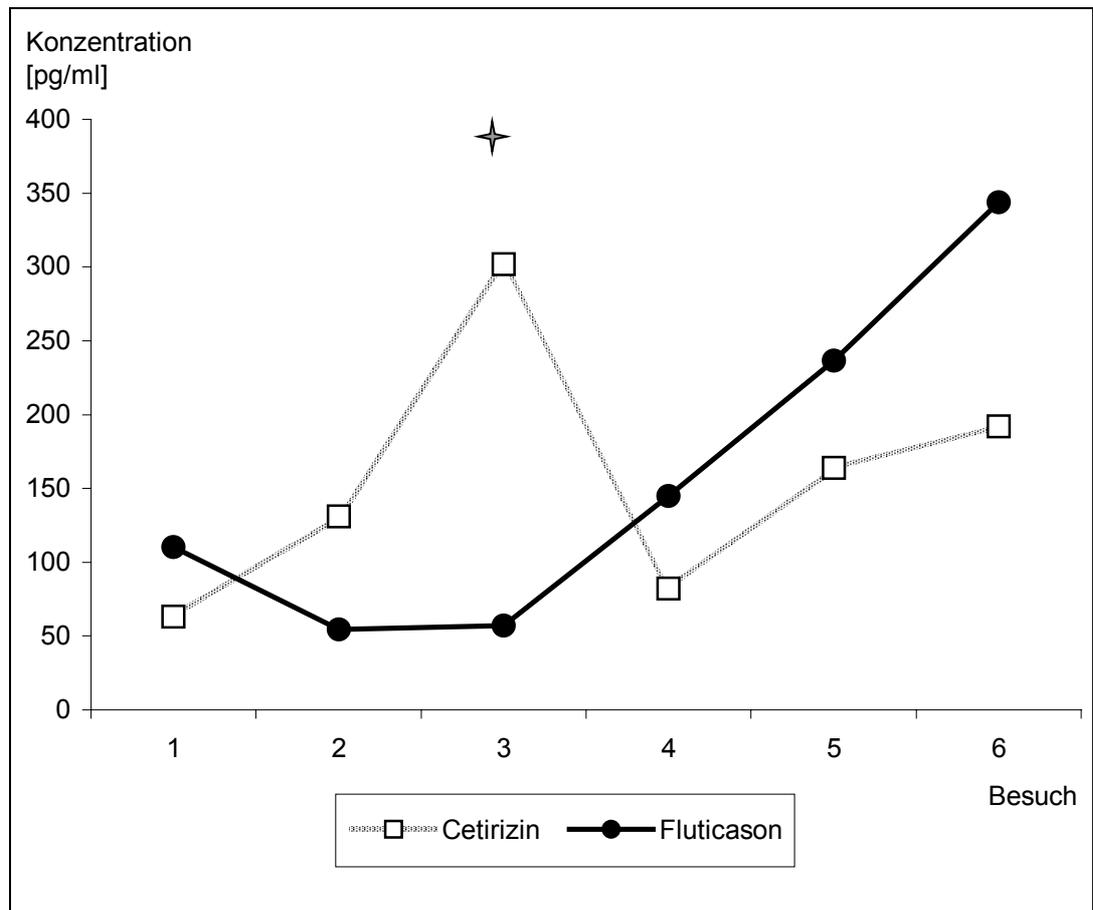


Abb.16 IL-1 $\beta$  Konzentrationen im Nasensekret: Mediane

Besuch	1	2	3	4	5	6
<b>Cetirizin</b> 5/95%	<b>63,1</b> 7,6/732,8	<b>130,9</b> 31/1234,6	<b>301,9</b> 22,8/1266	<b>82,1</b> 11,3/2004	<b>164,1</b> 21,4/1805	<b>191,8</b> 22,8/1458
<b>FP</b> 5/95%	<b>110,2</b> 7,8/625,9	<b>54,7</b> 12,7/996,7	<b>57,1</b> 17,5/601,8	<b>144,8</b> 20,2/426,4	<b>236,5</b> 13,6/1117	<b>343,7</b> 17,3/1263

Tab.17 IL-1 $\beta$  Konzentrationen im Nasensekret: Mediane mit 5% und 95% Quantil -Datentabelle-

Cetirizin-behandelte Probanden zeigen bis zum 3. Messintervall einen stärkeren Anstieg des proinflammatorischen Zytokins als Kortikoid-behandelte. Statistisch signifikant ist dieser Unterschied am 3. Termin mit  $p = 0,036$ . Zum gleichen

Zeitpunkt liegt der Median der IL-1 $\beta$  - Konzentration der Fluticason-Gruppe mehr als fünffach unter dem der Cetirizin-Gruppe (57.05 vs 301.87pg/ml). Zum 4. Messintervall fallen die gemessenen Konzentrationen in der Cetirizin-Gruppe trotz hohem Pollenflug steil ab. Im weiteren Saisonverlauf steigen die Konzentrationen dann ohne einen statistisch auffälligen Unterschied in beiden Gruppen ( $p= 0.96, 0.57, 0.43$  an den Terminen 4, 5 und 6) progressiv wieder an. In der Fluticason-Gruppe werden am Saisonende, d.h. praktisch ohne Pollenflug, sogar die höchsten Werte gemessen.

Das Kortisonpräparat senkt die IL-1 $\beta$ -Produktion bis zu einem gewissen Zeitpunkt besser als das Antihistaminikum. Der starke Konzentrationsabfall in der Cetirizin-Gruppe zum 4. Messintervall zeigt sich, wenn auch weniger ausgeprägt, ebenfalls bei den Messungen für IL-8, IL-6 und ECP.

### 3.3.5 INTERLEUKIN-1-REZEPTORANTAGONIST

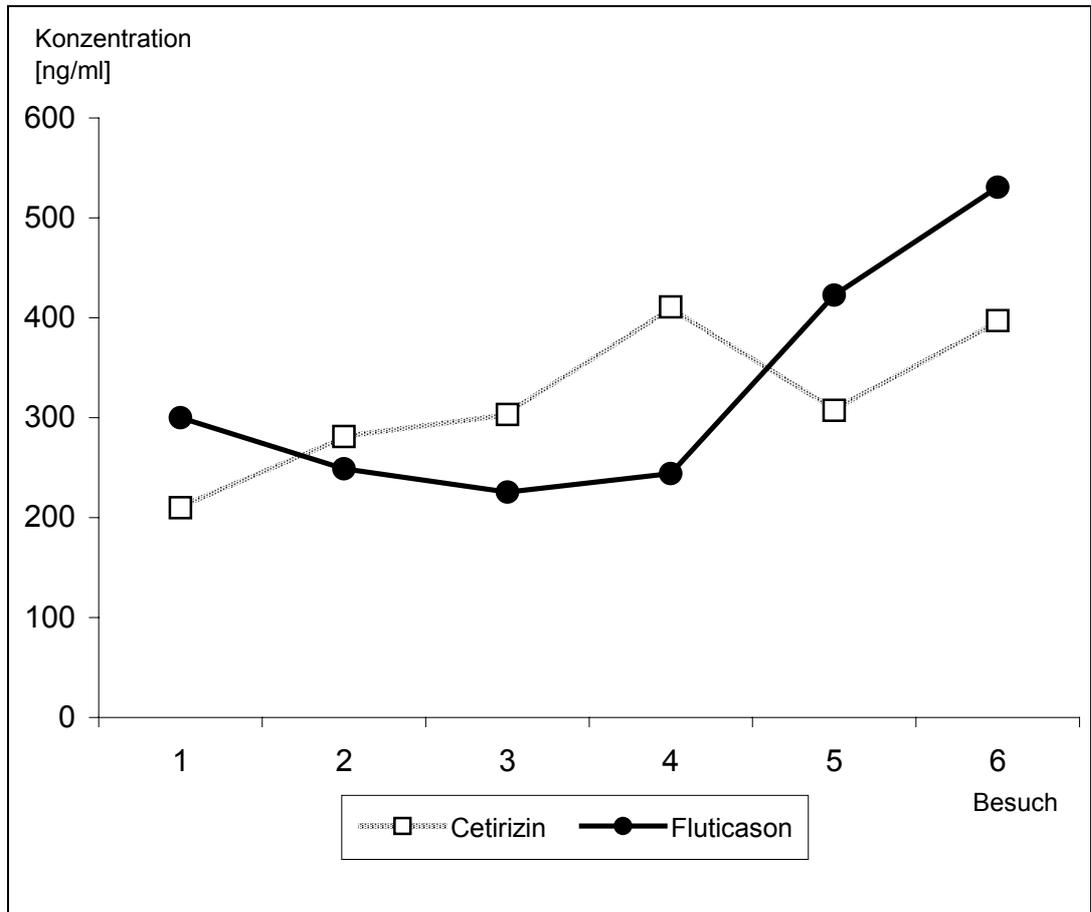


Abb.17 IL-1-RA - Konzentrationen im Nasensekret: Mediane

Besuch	1	2	3	4	5	6
<b>Cetirizin</b> 5/95%	<b>209,9</b> 88,2/791,7	<b>281,2</b> 92,1/777,1	<b>303,3</b> 118,1/960,9	<b>410,9</b> 74,7/985,1	<b>307,4</b> 92,3/880,3	<b>396,9</b> 68,6/1047
<b>FP</b> 5/95%	<b>300,1</b> 83,1/793,3	<b>248,8</b> 46,2/900,2	<b>225,4</b> 88/675,5	<b>243,9</b> 79/1012,7	<b>422,7</b> 96/710,2	<b>530,7</b> 98/864,4

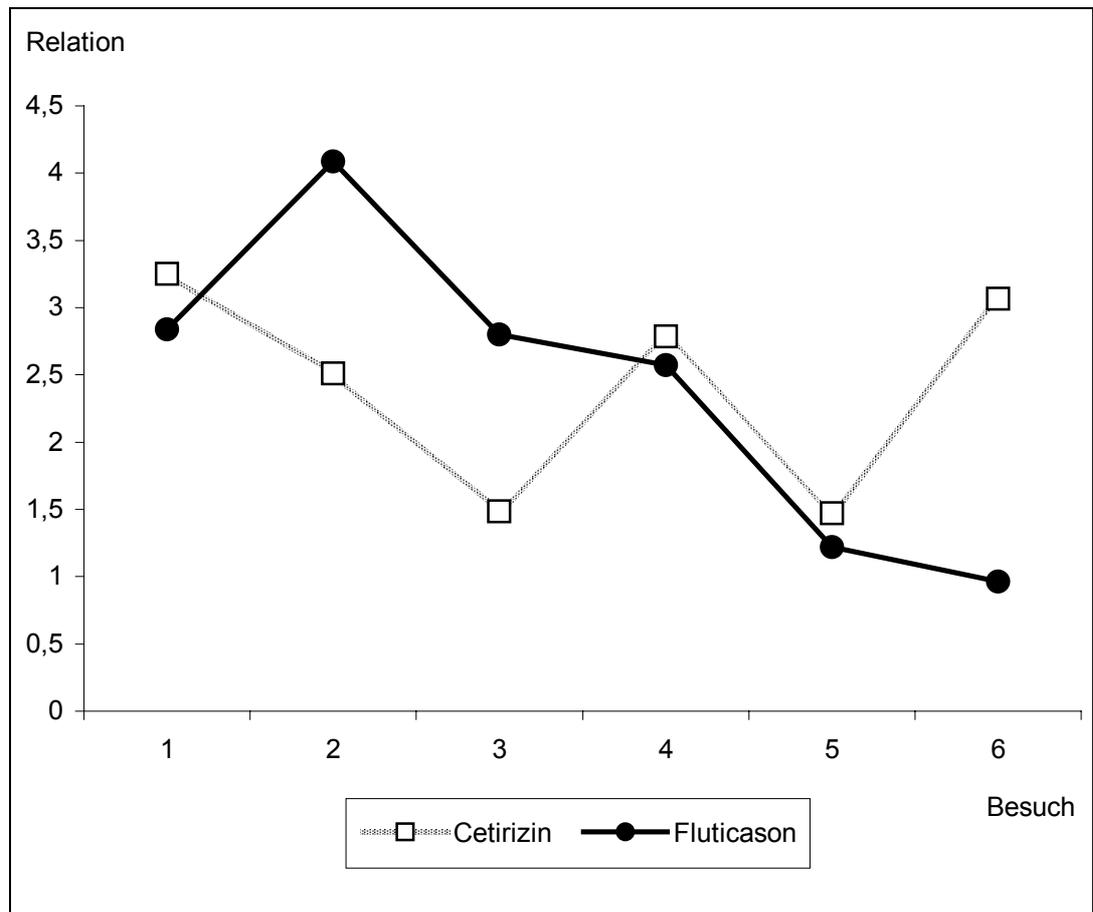
Tab.18 IL-1-RA-Konzentrationen im Nasensekret: Mediane mit 5% und 95% Quantil -Datentabelle-

Im Verlauf über die gesamte Saison steigt IL-1-RA kontinuierlich an. Obenstehende Graphen zeigen sehr ähnliche Medianverläufe - sowohl der einzelnen Medikationsgruppen untereinander als auch im Vergleich zur

Gesamtgruppe. Ohne Berücksichtigung der Medikation steigt der Median von Saisonbeginn 222.1ng/ml auf 449.4 ng/ml zum Saisonende.

Bei einzelner Betrachtung der beiden Studiengruppen zeigen sich an keinem der sechs Messintervalle signifikante Unterschiede ( $p= 0.57, 0.694, 0.19, 0.36, 0.69, 0.54$ ).

### 3.3.6 RELATION: IL-RA / IL -1 $\beta$



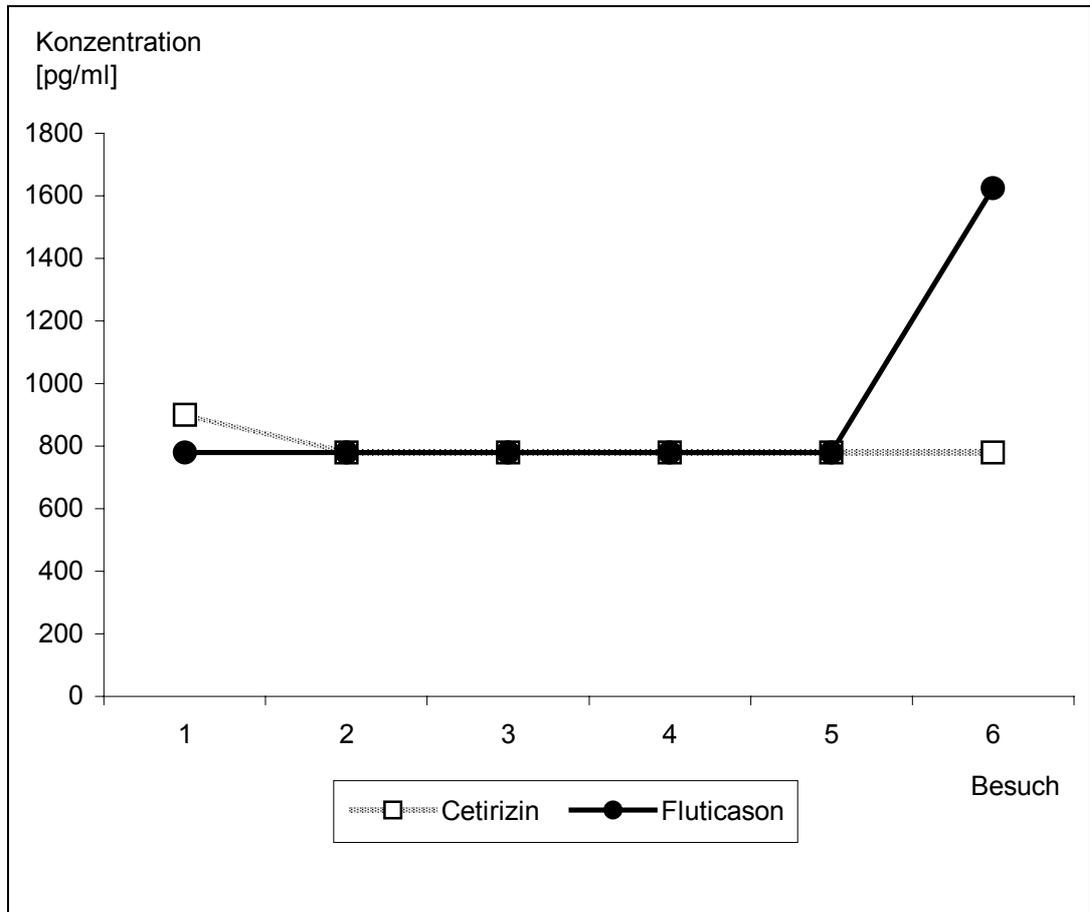
**Abb.18** Mediane des Koeffizienten IL-1-RA/IL-1 $\beta$

Besuch	1	2	3	4	5	6
<b>Cetirizin</b> 5/95%	<b>3,25</b> 0,5/19,7	<b>2,51</b> 0,4/7,9	<b>1,49</b> 0,3/8,5	<b>2,78</b> 0,5/8,1	<b>1,47</b> 0,4/8,3	<b>3,07</b> 0,4/8,8
<b>FP</b> 5/95%	<b>2,84</b> 0,6/14,4	<b>4,01</b> 0,7/10,7	<b>2,79</b> 0,6/22,2	<b>2,57</b> 1/6,8	<b>1,22</b> 0,5/9,1	<b>0,96</b> 0,3/9,4

**Tab. 19** Koeffizient IL-RA/IL-1 $\beta$ : Mediane mit 5% und 95% Quantil -Datentabelle-

Bis zum 5. Messintervall sinken die errechneten Median-Werte dieses Koeffizienten als Ausdruck einer stärkeren Konzentration des IL-1 $\beta$  in Relation zu seinem Antagonisten. Die Relation von IL-1 $\beta$  zu IL-RA zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Vergleichsgruppen.

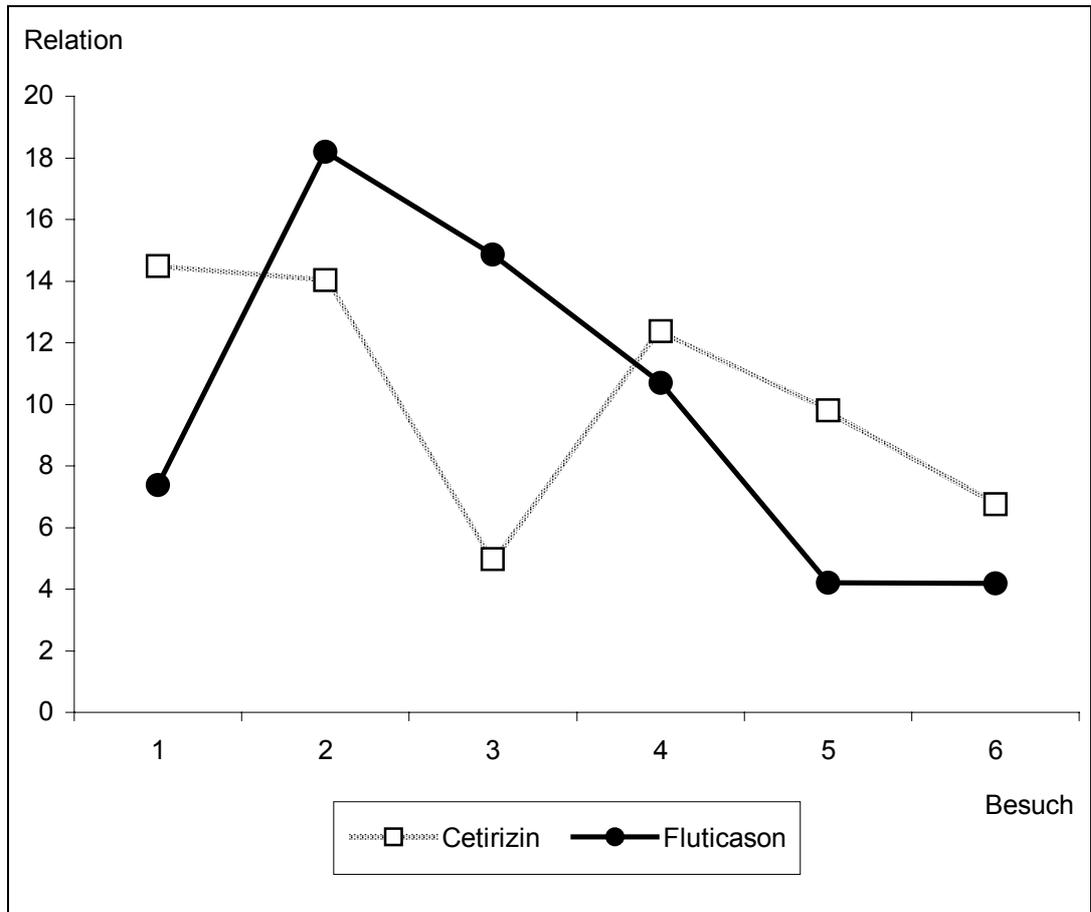
### 3.3.7 LÖSLICHER REZEPTOR -TYP II DES IL-1 (IL-1-SRII)



**Abb.19** Konzentrationen des löslichen IL-1-Rezeptors Typ II im Nasensekret: Mediane

Ein Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen kann bei dem löslichen Rezeptor-TypII des IL-1 nicht identifiziert werden, wobei fast 50% aller Messwerte unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze von 15,6 pg/ml lagen und folglich die Medianverläufe nahezu identisch sind ( $1/2 \text{ DL} \times 100 = 780 \text{ pg/ml}$ ). Eine gesicherte Aussage kann somit nicht erfolgen.

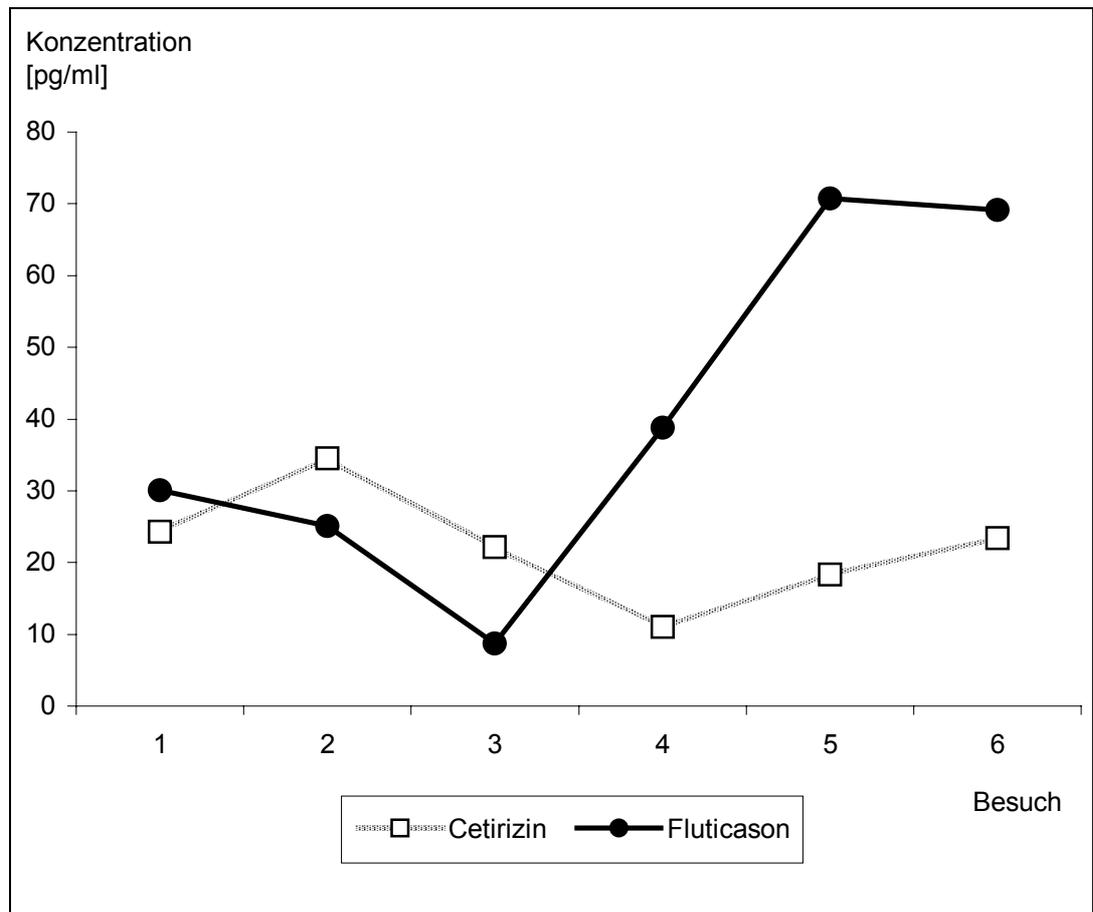
### 3.3.8 RELATION: IL-SRII / IL-1 $\beta$



**Abb.20** Mediane des Koeffizienten IL-1sRII/IL-1 $\beta$

Wie schon bei Betrachtung der Relation des IL-1 $\beta$  zu seinem Rezeptorantagonisten steigt auch relativ zu seinem löslichen Rezeptor das Zytokin im Saisonverlauf stärker an. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen kann ebenfalls nicht gezeigt werden.

### 3.3.9 INTERLEUKIN - 6



**Abb.21** IL-6 Konzentration im Nasensekret: Mediane

Besuch	1	2	3	4	5	6
<b>Cetirizin</b> 5/95%	<b>24,3</b> 3,5/173,9	<b>34,5</b> 8/330,9	<b>22,3</b> 6,9/388,3	<b>11,1</b> 6,8/416,6	<b>18,3</b> 7,2/240,7	<b>23,4</b> 8/254,5
<b>FP</b> 5/95%	<b>30,1</b> 6,9/186,1	<b>25,1</b> 8/409,1	<b>8,7</b> 8/40,8	<b>38,8</b> 8/182,6	<b>70,7</b> 8/360,5	<b>69,1</b> 17,9/313,5

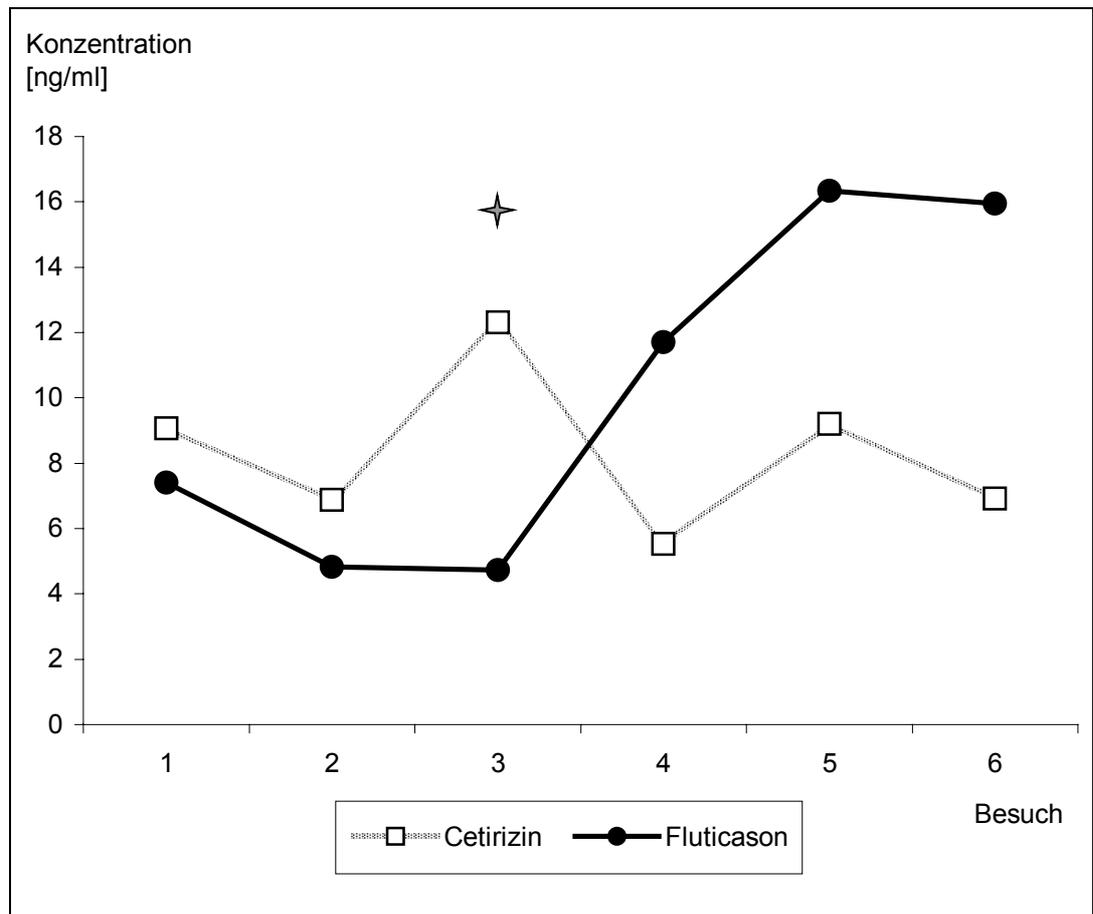
**Tab.20** IL-6 Konzentration im Nasensekret [pg/ml]: Mediane mit 5% und 95% Quantil -Datentabelle-

Unter Cetirizin-Behandlung zeigt die nasale IL-6 Konzentrationskurve einen insgesamt flachen Verlauf. Unter Birkenpollenflug erfolgt zunächst ein leichter Mediananstieg von 24.3 auf 34.5pg/ml, dann im weiteren Saisonverlauf ein Abfallen auf 11.1 pg/ml am 4. Messintervall trotz relativ starken

Gräserpollenfluges. Gegen Saisonende werden die Ausgangskonzentrationen mit 23.4 pg/ml wieder erreicht. Unter Fluticason erfolgt bis zum 3. Messintervall ein ähnlicher Verlauf, bis zum Saisonende steigen jedoch die Werte bis 70.7 pg/ml am 5. Termin auf mehr als das Doppelte des Ausgangswertes an.

Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen ist nur an den beiden letzten Messintervallen, d.h. zu einem Zeitpunkt mit relativ niedrigem bzw. gar keinem Pollenflug nahezu signifikant ( $p=0.065$  und  $0.051$  am 5. bzw. 6. Termin).

### 3.3.10 INTERLEUKIN – 8



**Abb.22** IL-8 Konzentration im Nasensekret: Mediane

Besuch	1	2	3	4	5	6
<b>Cetirizin</b> 5/95%	<b>9,1</b> 1,4/254,5	<b>6,9</b> 0,9/36,7	<b>12,3</b> 1,5/45,7	<b>5,5</b> 0,6/99	<b>9,2</b> 1,3/77,4	<b>6,9</b> 1,1/57,3
<b>FP</b> 5/95%	<b>7,4</b> 0,8/28,3	<b>4,8</b> 0,8/31,3	<b>4,7</b> 1,2/17,5	<b>11,7</b> 1/34,5	<b>16,3</b> 0,8/75,4	<b>15,9</b> 2,4/128,2

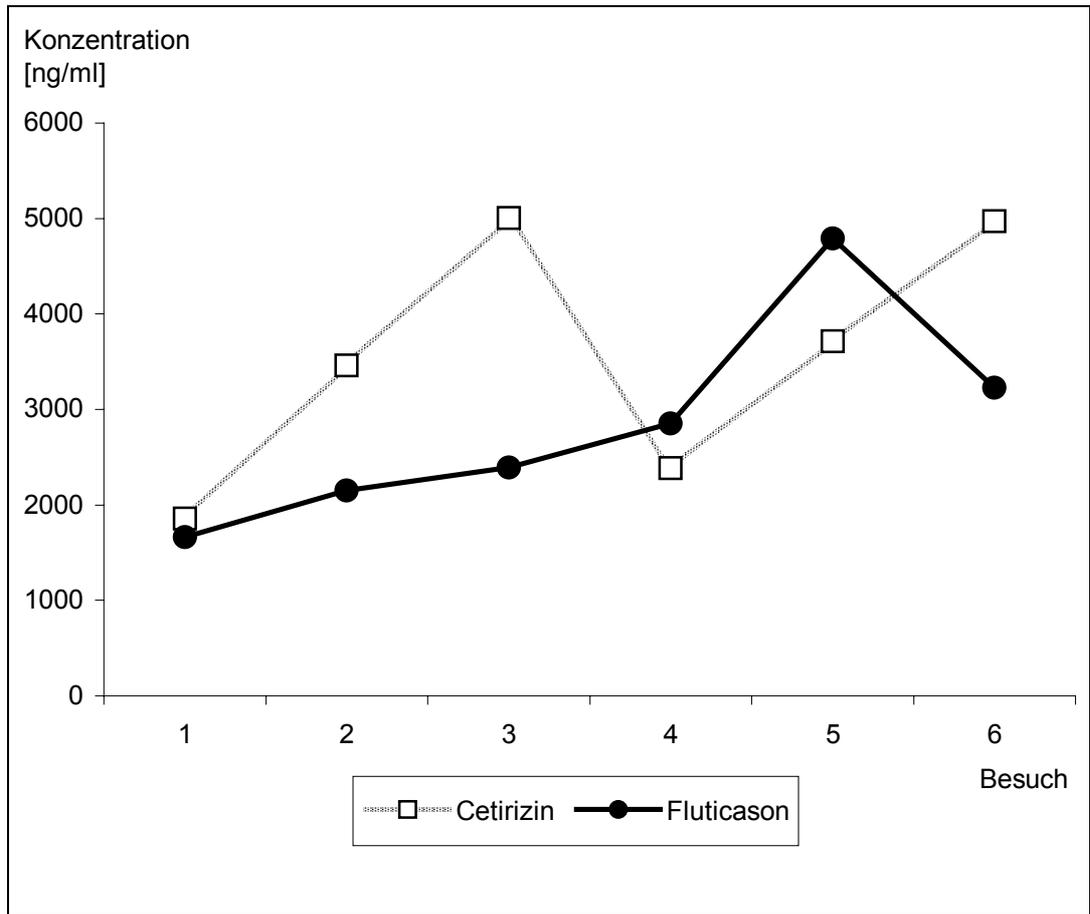
**Tab.21** IL-8 Konzentration im Nasensekret [ng/ml]: Mediane mit 5% und 95% Quantil -Datentabelle-

Sinkende nasale Konzentrationswerte zeigen sich unter Birkenpollenflug in beiden Behandlungsgruppen (in der Cetirizin-Gruppe von 9.1 auf 6.9 ng/ml, in der Fluticason-Gruppe von 7.4 auf 4.8 ng/ml). Zum 3. Messintervall steigt der Median der Cetirizin-Gruppe auf 12.3 ng/ml, während die Konzentration in der

Fluticason-Gruppe mit 4.7 ng/ml nahezu konstant bleibt. Hier ist der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen mit  $p= 0.047$  signifikant. Der Kurvenverlauf bis zum Saisonende zeigt steigende Werte in der Fluticason-Gruppe bis 15.9 ng/ml am 6. Termin, während die Konzentrationen in der Cetirizin-Gruppe unter den Ausgangswert zurückfallen (6.9 ng/ml am 6. Termin). An den Terminen 1, 2 und 4-6 lassen sich jedoch keine signifikanten Differenzen mehr nachweisen ( $p= 0.79, 0.41, 0.45, 0.31$  und  $0.247$ ).

Bei nur einmaligem signifikanten Unterschied sowie umgekehrt verlaufenden Konzentrationskurven zum Saisonende fällt hier eine Wertung der unterschiedlichen Beeinflussung durch beide Pharmaka schwer.

### 3.3.11 INTERLEUKIN - 18



**Abb.23** IL-18 Konzentrationen im Nasensekret: Mediane

Besuch	1	2	3	4	5	6
<b>Cetirizin</b>	<b>1854,6</b>	<b>3461,7</b>	<b>5002</b>	<b>2386,5</b>	<b>3714,9</b>	<b>4971,5</b>
5/95%	449/7631	768/20200	759/14176	602/10035	702,7/1538	739/21051
<b>FP</b>	<b>1666,4</b>	<b>2148,5</b>	<b>2391,9</b>	<b>2852,1</b>	<b>4788,8</b>	<b>3226,2</b>
5/95%	846/5803	780/9496	865,8/6012	1124/16610	1028/15863	1659/11889

**Tab.22** IL-18 Konzentration im Nasensekret [ng/ml]: Mediane mit 5% und 95% Quantil -Datentabelle-

Die IL-18-Konzentration steigt in beiden Gruppen kontinuierlich an. Bis zum 5. Messintervall beträgt der Medianwert mehr als das Doppelte des Ausgangswertes, (1854 ng/ml vs. 4055.6 ng/ml).

Der stärkere Anstieg in der Cetiricin-Gruppe zu Saisonbeginn ist zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant, ( $p=0.93$  an Termin 2, bzw.  $0.275$  an Termin 3).

## 4 DISKUSSION

Die vorliegende Untersuchung bestätigt zunächst, dass die allergische Entzündungsreaktion bei Patienten mit saisonaler Rhinitis gegen Birken- und Gräserpollen zu einer deutlichen und charakteristischen Symptomatik sowie zur vermehrten Freisetzung einer Reihe von Entzündungsmediatoren und Zytokinen führt. Die Untersuchung zeigt zudem, dass die Interpretation der Symptome durch eine Differenzierung in Nasen- und Augensymptome sowie durch eine Berücksichtigung des Pollenfluges verfeinert werden kann.

Bei der Betrachtung der Gesamtsymptomatik sowie der Lebensqualitätsparameter fällt zunächst kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsstrategien auf. Unter beiden Arzneimitteln ist eine bedeutsame Restsymptomatik parallel zum Pollenflug erkennbar. Die differenzierte Betrachtung der Organsymptome erlaubt es jedoch, einen Therapievorteil des Glukokortikosteroids Fluticasonpropionat gegenüber dem oralen Antihistaminikum Cetirizin für die Nasensymptome zu erkennen, wenn zur Auswertung nur Tage mit einem relevanten Pollenflug von über 20/m<sup>3</sup> herangezogen werden. Umgekehrt zeigt sich eine tendenziell bessere Wirkung des Antihistaminikums auf die Augensymptomatik unter den gleichen Voraussetzungen.

Weiterhin konnte im direkten Vergleich der beiden Behandlungsstrategien anhand der Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Zytokinen eindeutig gezeigt werden, dass der anti-entzündliche Effekt des topischen Glukokortikosteroids an der Nasenschleimhaut deutlich ausgeprägter ist als der des Antihistaminikums. So war die Freisetzung von Histamin, ECP und zur Mitte der Saison auch von Interleukin-1 $\beta$ , den Leukotrienen und dem Chemokin Interleukin-8 unter Fluticason signifikant geringer als unter Cetirizin.

Die allergische Rhinitis (AR) zeigt mit einer Prävalenz von 15-25% (3) weltweit eine deutlich zunehmende Tendenz innerhalb der letzten Jahrzehnte (4-6). Häufig ist die AR mit anderen Krankheiten infektiöser (7) oder atopischer (8) Ätiologie assoziiert, wodurch individuelle sowie sozioökonomische Belastungen verstärkt werden (9). Ihr Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten wird allgemein unterschätzt, obwohl Lern- und Schlafprobleme häufig auftreten (10). Das gleichzeitige Bestehen von allergischer Rhinitis mit anderen Krankheiten ist nicht selten. So entwickeln 30% der Heuschnupfenpatienten im Laufe von 10 Jahren ein pollenausgelöstes Asthma bronchiale, während 60% zusätzlich unter pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien leiden. Die adäquate Behandlung der allergischen Rhinitis kann dagegen eine anti-asthmatische Therapie wesentlich erleichtern (11,12).

Die Klassifikation der allergischen Rhinitis unterscheidet eine saisonale (SAR) von einer perennalen (PAR) ganzjährigen Form. Ihre Symptomkomplexe setzen sich aus Niesen, Nasenjucken, Rhinorrhoe und Nasenverstopfung sowie Augensymptomen in Form einer Konjunktivitis mit Augenrötung und Juckreiz zusammen. Auslösende Allergene stellen in Nordwesteuropa hauptsächlich Gräser- und Baumpollen dar. 27% aller erwachsenen Europäer zeigen einen positiven Hautpricktest auf Gräserallergene, von denen 50% unter einer klinisch manifesten Allergie leiden. Unter den allergieauslösenden Baumarten sind in Nordwesteuropa in erster Linie die Birke mit einem positiven Hautpricktest bei ca. 12% der Bevölkerung, gefolgt von der Rosskastanie zu nennen. Weiter südlich spielen dann auch Arten wie Olive, Haselnuss und Zypresse eine Rolle. Kreuzreaktionen sind häufig und betreffen bei der Birke neben verschiedenen anderen Baumarten auch Nahrungsmittel wie Kern- und Steinobst sowie Nüsse. Der Roggenpollen nimmt als hochpotentes Allergen unter den Gräsern eine wichtige Rolle ein und zeigt Kreuzreaktionen zu allen Süßgräsern und Getreidearten (13).

Pathophysiologisch ist der entzündliche Charakter der AR in letzten Jahren als prädominante Reaktion beschrieben worden (14) und bleibt auch in neuesten Veröffentlichungen unumstritten (15,16). Zugrunde liegend ist eine IgE-vermittelte allergische Reaktion mit begleitender Entzündung der Nasenschleimhaut. An der Ausbildung der allergischen Pathologie beteiligte Entzündungszellen sind hauptsächlich die IgE-produzierenden B-Lymphozyten, Mastzellen, T-Lymphozyten sowie basophile-, eosinophile- und neutrophile Granulozyten (17). Nach Allergenbindung an einen hochaffinen IgE-Rezeptor (FcεR1) setzen Mastzellen in oberflächlichen Mucosaschichten zunächst verschiedene chemische Mediatoren wie Histamin und Leukotriene frei, welche weitere Entzündungsmechanismen nach sich ziehen (18). Klinisches Korrelat ist eine Frühphasereaktion (Early-phase-reaction = EPR), die innerhalb von Minuten beginnt und ca. eine Stunde andauert. Sie ist durch die Symptome Niesen, Juckreiz, Rhinorrhoe und Augenrötung charakterisiert. Erhöhte Gefäßpermeabilität und Blutflussminderung erlauben daraufhin den Transport inflammatorischer Zellen in das Entzündungsgebiet (19,20) und unterhalten die Spätphasereaktion (Late-phase-reaction = LPR). Sie ist neben Niesattacken gekennzeichnet durch das Hauptsymptom der nasalen Obstruktion und dauert mehrere Stunden an. Während dieser Zeit bleibt die Mucosa deutlich empfindlicher gegenüber weiterer Allergenbelastung.

Der Entstehung der allergischen Pathologie liegen neben Ausschüttung von Entzündungsmediatoren multiple Mechanismen auf zellulärer Ebene zugrunde. Neben der genetischen Disposition einer fälschlichen Interpretation des Allergens als Noxe und entsprechender Synthese spezifischer IgE-Antikörper werden Fehlregulationen im Bereich der Zytokine und Adhäsionsmoleküle postuliert. Zytokine dienen als Botenstoffe der Zellkommunikation, während Adhäsionsmoleküle die Migration einzelner Zellpopulationen steuern. Chemokine üben teilweise beide Funktionen aus. Zusammen spielen sie eine wichtige Rolle bei der Rekrutierung der Entzündungszellen (21).

Zur Therapie der allergischen Rhinokonjunktivitis sind heute verschiedene Strategien im Einsatz. Als einzige kurative Behandlung steht die Immunotherapie zur Verfügung (22). Auch wenn rekombinante Allergenextrakte seit langem einen zunehmend besseren Wirkungsgrad erzielen (23,24), ist sie jedoch sehr zeitaufwendig, kann potentiell extreme Nebenwirkungen verursachen und ist ausschließlich unter enger Indikationsstellung erfolgversprechend. Vor einer medikamentösen Behandlung ist an erster Stelle die Allergenvermeidung mit einer Sanierung des unmittelbaren Lebensraumes (25,26) zu nennen, da die Ausprägung allergischer Erkrankungen deutlich mit der Allergenkonzentration in der Umgebung korreliert (27,28). Eine Besserung der Symptomatik ist mit diesen Maßnahmen bereits zu erreichen (29). Da Pflanzenpollen ein ubiquitäres Vorkommen zeigen, ist eine effiziente Allergenkarenz jedoch kaum praktikabel.

Die medikamentöse Therapie nimmt daher zur Zeit einen essentiellen Platz in der Behandlung der AR ein. Antihistaminika und Glukokorticoide stellen hierbei die Hauptpfeiler der Pharmakotherapie dar (30). Anticholinergika (31,32), Chromoglycine und schleimhautabschwellende Sympathomimetika (Pseudoephedrine) seien genannt, können jedoch, isoliert eingesetzt, das Wirkspektrum der Kortikoide und Antihistaminika nicht erreichen, als Zusatzmedikation aber von Nutzen sein. Leukotrienantagonisten haben in letzter Zeit v.a. bei der Asthmatherapie vielversprechende Resultate gezeigt (33,34), ohne Eingang in die Therapie der AR gefunden zu haben. Als neuester Therapieansatz sind die anti-IgE-Antikörper zu nennen (35,36). Eine Eingliederung in die bestehenden Therapieschemata kann jedoch noch nicht erfolgen.

Als erstes Medikament gegen den allergischen Symptomkomplex wurde ein **Antihistaminikum** 1942 eingeführt (37). Diese erste Generation war wegen sedativer und anticholinergischer Nebenwirkungen (38) sowie kurzer Halbwertszeit nur bedingt einsetzbar. Mit Einführung der 2. Generation von Antihistaminika 1980 konnten diese unerwünschten Effekte wesentlich verbessert werden. 1966 wurde mit dem H1-Rezeptor (39) der erste Histaminrezeptor identifiziert. Er befindet sich auf glatten Muskelzellen des Bronchialbaumes, der Gefäße und des

Intestinums sowie an sensiblen Nervenendigungen und vermittelt die Mehrheit der Symptome der AR (40). Bis heute wurden 2 weitere Rezeptortypen des Histamins identifiziert. H2-Rezeptoren stimulieren gastrische Glandulae und vermitteln eine Erhöhung der Magensäureproduktion (41). Suppressiv Effekte auf basophile und eosinophile Granulozyten sowie auf Lymphozyten werden vermutet. Der H3-Rezeptor kommt hauptsächlich im ZNS vor und vermittelt bisher noch nicht befriedigend aufgeklärte Reaktionen (42). Antihistaminika besetzen kompetitiv zum Histamin dessen Rezeptoren und blockieren sie. Bei mangelnder Selektivität für den H1-Rezeptor wird eine Besetzung der H3-Rezeptoren im ZNS für die sedierenden Nebenwirkungen der 1. Generation der Antihistaminika verantwortlich gemacht (43).

Die wichtigsten Merkmale der zweiten Antihistaminikageneration sind die höhere Affinität zum H1-Rezeptor und die praktisch fehlende sedierende Nebenwirkung (44,45). Darüber hinaus existieren Hinweise auf Wirkmechanismen, die über eine einfache H1-Rezeptorblockade hinausgehen und seit einigen Jahren allgemein als antiallergische Effekte beschrieben werden (46). Dazu gehören eine Inhibition der IgE-gesteuerten Freisetzung von Histamin, Leukotrienen und Adhäsionsmolekülen wie auch der neutrophilen Gewebsinfiltration. Diese antiallergischen Effekte werden allerdings nicht gleichermaßen von allen Antihistaminika vermittelt und sind bisher v.a. bei in vitro Untersuchungen nachgewiesen (47,48), weswegen ihre klinische Bedeutung umstritten ist.

**Cetirizin**, als Antihistaminikum der 2. Generation seit 1987 eingesetzt (49,50), zeigt eine hohe H1-Rezeptorselektivität (51) und wird als einziges Antihistaminikum nicht in der Leber metabolisiert, sondern unverändert renal ausgeschieden (52). Eine Konkurrenz mit anderen Pharmaka um das hepatozelluläre Cytochrom P-450-System besteht damit nicht mehr, wodurch weniger Wechselwirkungen zu erwarten sind. Bei geringem Nebenwirkungsspektrum (53,54) werden neben der kompetitiven Blockade der H1-Rezeptoren mehrere antiinflammatorische Effekte postuliert, die in der Literatur jedoch kontrovers diskutiert sind. Neben der Therapie der allergischen Rhinitis hat es sich bei der Behandlung anderer allergisch bedingter Erkrankungen bewährt. Bei der Urticaria stellt Cetirizin die

first-line Therapie dar, während beim Asthma bronchiale eine Symptomprävention bei Therapie einer gleichzeitig bestehenden allergischen Rhinitis beschrieben ist (55).

**Glukokortikoide** werden seit 1972 zur Behandlung der allergischen Rhinitis eingesetzt. Die Beeinflussung der Symptome setzt nach wenigen Stunden, klinisch relevant aber erst nach 3-7-tägiger Einnahme ein (56). Eine optimale Wirkung ist ab der 2. Behandlungswoche zu erwarten, weswegen ein Behandlungsbeginn vor einem zu vermutenden Pollenflug einsetzen sollte. Der bekannten potenten antiinflammatorischen Wirkung der Glukokortikoide auf multiplen Ebenen steht das weite Nebenwirkungsspektrum bei langdauernder systemischer Medikation entgegen. Daher ist eine eventuelle systemische Bioverfügbarkeit eines topischen Kortikoidpräparates immer wieder Gegenstand der Diskussion in der Literatur (57-59).

Die Effekte der Kortikoide beruhen auf der Aktivierung des intrazellulären Glukokortikoid-Rezeptors, welcher die Transkription multipler Ziel-Gene reguliert (60). Adcock et al. konnten immunzytochemisch ein starkes Vorkommen dieser Rezeptoren v.a. im Luftwegsepithel und bronchial-vaskulären Endothel nachweisen (61). Konsequenz der veränderten Gen-Transkription ist die Beeinflussung der Synthese von Zytokinen, Entzündungsmediatoren, Adhäsionsmolekülen und verschiedenen Enzymen (62). Die antiallergische Wirkung der Glukokortikoide erfolgt dabei auf direktem und indirektem Wege: Der Arachidonsäuremetabolismus wird direkt über Induktion der Lipocortin-1 -Produktion reduziert (63), wodurch Folgemetaboliten wie Leukotriene und Prostaglandine vermindert werden. Eine Senkung potenter Entzündungsmediatoren wie Histamin, Kinine und PAF erfolgt dagegen indirekt über die Inhibition inflammatorischer Zellen (64). Darüber hinaus wird die Kapillarpermeabilität gesenkt, wodurch sich der Übertritt inflammatorischer Zellen in das Gewebe vermindert.

Auch topische inhalative und intranasale Glukokortikoide sind weithin anerkannte effektive Therapien der allergischen Rhinitis und des Asthma bronchiale (65,66). **Fluticasonpropionat** stellt wie das Cetirizin ebenfalls ein neueres Präparat innerhalb seiner Substanzgruppe der Glukokortikoide dar und erreicht sein komplettes Wirkspektrum nach ca. 7-tägiger Einnahme. Seine im Vergleich zu anderen Gkukokortikoiden größere Affinität zum respiratorischen Epithel bewirkt eine höhere Selektivität und damit ein geringeres Nebenwirkungsspektrum als bei anderen Kortikoiden. Fluticasonpropionat hat unter den Kortikoiden nach Mometasonfuroat die größte Affinität zum Kortikoidrezeptor (67). Eine schnellere Rezeptorbindung sowie eine verzögerte Lösung führen zu einer längeren und selektiveren Wirkung mit einer Halbwertszeit von ca. 10h (68). Darüber hinaus wird eine Inhibition des Histamin-vermittelten Mucosaödems beschrieben (69), welche durch andere Kortikoide nicht erreicht wird. Hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums sind v.a. lokale Reizungen der Schleimhaut beschrieben, die zu Pruritus und Trockenheit führen können (70). Wie Laliberte et al. zeigten, tritt jedoch auch bei langdauernder Anwendung weder eine Atrophie der Mucosa (71) noch eine mucoziliare Dysfunktion auf.

Ein Vergleich des Cetirizin mit dem Fluticasonpropionat beschäftigt sich folglich mit zwei aktuellen Medikationsformen, welche in der praktischen Therapie der AR eine entscheidende Rolle spielen. Die vorliegende Studie vergleicht zum ersten Mal Fluticasonpropionat und Cetirizin unter den Bedingungen des natürlichen Pollenfluges bei gleichzeitiger Bestimmung von Zytokinen und Mediatoren in der Nasenschleimhaut.

## 4.1 SYMPTOMVERLAUF UND ANALYSEMETHODIK

Wir konnten bei keiner der Symptomanalysemethoden, welche die Gesamtsymptomatik zugrunde legten, einen Unterschied in der Wirkung beider Medikamente finden. Auch der Fragebogen zur Lebensqualität nach Juniper gehört zu diesen Analysemethoden und erbrachte - bei nachgewiesener Verbesserung der Lebensqualität durch beide Medikationen (72) - keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Erst die Methode einer Differenzierung der Analysen in die beiden Einzelsymptomkomplexe der AR zeigte tendenziell verschiedene Auswirkungen der eingesetzten Medikamente. Statistisch signifikante Unterschiede wurden schließlich unter gesonderter Betrachtung der Symptomintensität an Tagen mit relevantem Pollenflug erzielt. Dabei war Fluticasonpropionat dem Cetirizin signifikant bei den Nasensymptomen überlegen; Cetirizin zeigte tendenziell eine bessere Wirkung auf die Augensymptome.

Eine Einordnung unserer Ergebnisse in die Literatur zum untersuchten Themenkomplex zeigt Gegensätze bei der Augensymptomatik und Übereinstimmungen bei der Nasensymptomatik auf: Weiner findet in seinen Metaanalysen (73) keine therapeutische Überlegenheit systemisch wirksamer Antihistaminika gegenüber topischen Glukokortikoiden bezüglich der Augensymptomatik, während er - in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen - eine bessere Wirkung topischer Glukokortikoide bei der Nasensymptomatik sieht. Weiner beschreibt dabei eine große Heterogenität der Ergebnisse innerhalb der untersuchten Studien. Er erklärt dies mit den sehr unterschiedlichen Untersuchungs- und Analysemethoden und impliziert damit die Notwendigkeit einer standardisierten Methodik bei allen weiteren Studien dieses Themenkomplexes.

Als Ursache für die Abweichung unserer Resultate von denen durch Weiner analysierten Studien könnten folglich ebenso methodische Unterschiede postuliert werden. Die Tatsache, dass wir signifikante Ergebnisse erst unter Analyse pollenflugreicher Saisontage finden konnten, weist dieser Methodik eine

entscheidende Rolle zu und impliziert die Wichtigkeit der Berücksichtigung des Pollenfluges für weitere Studien. Ebenso kann damit eindeutig gezeigt werden, dass neben der Sensibilisierung des Patienten auch die Allergenexposition von entscheidender Bedeutung ist, um gemäß der WHO-Definition (74) der allergischen Rhinitis die Wirksamkeit einer anti-allergischen Therapie abschätzen zu können.

Die Fokussierung der Symptomanalyse auf Tage mit relevantem Pollenflug rechtfertigt sich auch unter pathophysiologischen Gesichtspunkten: Pollen sind als Allergieauslöser eindeutig identifiziert, und die Intensität der Symptomatik korreliert eng mit ihrer Konzentration in der Atemluft (75,76). Die Begrenzung der einzelnen Messzeiträume auf jeweils 24 h ist praktikabel, da jeweils die aktuellsten Werte der Pollenflugmess-Stationen eingehen.

Im Einzelnen definierten wir dabei pollenflugreiche Tage als Messintervalle mit einer minimalen Pollenflugkonzentration von 20 Pollen/m<sup>3</sup>. Bei der Festlegung dieses Grenzwertes orientierten wir uns an den Vorgaben des deutschen Pollenfluginformationsdienstes (77). Ein Pollenflug dieser Intensität entspricht danach einer mäßigen bis starken Pollenkonzentration:

Belastung	keine	schwach	mäßig	stark
Birke	0	1 - 10	11 - 50	> 50
Gräser (außer Roggen)	0	1 - 5	6 - 30	> 30
Roggen	0	1 - 2	3 - 6	> 6

**Tab.23** Pollenzahl pro Kubikmeter Luft in einer 24-stündigen Stichprobe:  
Bewertung der Immissionskonzentrationen von einzelnen Pollenarten hinsichtlich ihres im Mittel zu erwartenden Belastungsrisikos für Pollenallergiker  
Quelle: Stiftung Deutscher Pollenfluginformationsdienst

Bisherige Studien zur allergischen Rhinitis betrachteten Symptomintensität und Medikamentenwirksamkeit unter Einbeziehung aller Tage einer Pollenflugsaison. Dabei wurde nicht berücksichtigt, an wie vielen Tagen tatsächlich ein symptomauslösender relevanter Pollenflug bestand.

Bemerkenswert ist, dass über die Gesamtzeit der von uns analysierten Saison nur 40% der Tage einen relevanten Pollenflug aufwiesen. Dies impliziert, dass an 60% aller untersuchten Tage eine ausreichende Allergenexposition vorlag, um die Wirksamkeit der Medikation untersuchen zu können.

Auch bezüglich der Symptombdokumentation könnte die hier gewählte Methodik eine größere Genauigkeit erzielen: Die Messung der Symptomintensität erfolgt subjektiv durch die Probanden. Aufgrund geringerer Symptombdifferenzen ist anzunehmen, dass die Angaben bei geringem Pollenflug einer höheren individuellen Ungenauigkeit unterliegen als bei starkem Pollenflug. Medikamenteneffekte erscheinen auch unter diesem Aspekt mittels der hier angewandten Methodik zuverlässiger zu erfassen zu sein.

Kritisch muß bei der Wahl des Pollenminimalwertes die Methodik der Pollenflugfallen berücksichtigt werden. So befinden sich die eingesetzten Burghard-Pollenfallen in 10m Höhe. Die hier gemessene Pollenflugkonzentration beträgt oftmals nur ein Bruchteil der bodennahen Werte (78,79). Des Weiteren befand sich auch in vorliegender Studie der Standort der Pollenfälle in einigen Kilometern Entfernung zum Aufenthaltsort der Probanden. Die Pollenquellen befinden sich bei Gräsern in einem Abstand von bis zu ca. 1000m von der Pollenfälle; bei Bäumen bis zu einigen Kilometern (80). Eine spärlichere Umgebungskonzentration von Pollen kann zu Messergebnissen führen, die statistisch gesehen zu kleine Stichproben darstellen und somit eine hohe Varianz aufweisen (81). Eine Definition optimaler methodischer Grundlagen ist notwendig, um einen Vergleich verschiedenster Studien bezüglich allergischer Themenkomplexe zuverlässig zu ermöglichen. Zusammenfassend erscheint unsere angewendete Methodik im Vergleich mit bisherigen Analysen als überlegenes Verfahren.

Bestätigung unserer unter dieser Methodik gefundenen Ergebnisse ergibt sich bezüglich der **Augensymptomatik** bei Betrachtung der ungleichen Bioverfügbarkeit der eingesetzten Medikamente. Oral verabreichtes Cetirizin erreicht nach schneller Resorption im Magen-Darm-Trakt seinen Plasmakonzentrations-Peak nach 1-2 Stunden. Die Wirkung hält über 24 Stunden an, so dass eine einmalige Gabe zu einer beständigen systemischen Bioverfügbarkeit und damit zur ganztägigen Symptomreduzierung ausreicht (82,83). Diese systemische Bioverfügbarkeit bewirkt folglich auch eine effiziente Konzentration in den Konjunktiven.

Im Gegensatz dazu steht die nahezu fehlende systemische Bioverfügbarkeit des topischen Fluticasonpropionats. Diese ist sowohl durch die nasale Applikationsform als auch durch eine hohe hepatische first-pass-Elimination bedingt und führt unter normaler Anwendung zu keinen systemischen Nebenwirkungen. So fanden Li et al. bei der Anwendung von nasalem Fluticasonpropionat keine anderen Effekte auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse als in der Placebo-Vergleichsgruppe (84). Lediglich unter hohen Dosen wurden systemische Auswirkungen (85) beschrieben. Eine relevante Bioverfügbarkeit des nasalen Kortikoids im Bereich der Konjunktiven ist unter diesen Gesichtspunkten unwahrscheinlich. Bei entgegengesetztem Tränenfluss über den Canalis lacrimalis ist eine nicht-hämatogene Ausbreitung des Medikamentes ebenfalls nicht anzunehmen. Unter Berücksichtigung dieser unterschiedlichen Bioverfügbarkeiten erscheinen unsere Ergebnisse bezüglich der Augensymptomatik als folgerichtig. Cetirizin zeigt hier tendenziell die bessere Wirkung.

Bei Analyse der **nasalen Symptome** kann die ungleiche Wirkung beider Medikamente jedoch nicht allein mit einer unterschiedlichen Bioverfügbarkeit erklärt werden. Cetirizin ist bei systemischer Anwendung in der nasalen Schleimhaut ebenso präsent wie in den Konjunktiven. FP zeigt auch nach einmaliger topischer Gabe nachgewiesenermaßen (86) wirksame Konzentrationen in der Nasenschleimhaut. Es gibt zwar Hinweise auf eine tendenziell bessere Bioverfügbarkeit für FP nach nasaler- im Vergleich zu systemischer Applikation.

Diese von Howland et al. gefundenen Unterschiede sind jedoch minimal (87,88), so dass andere Ursachen mitbestimmend sein müssen.

Die Nasensymptomatik eignet sich aufgrund der angenommenen gleichen Bioverfügbarkeit besser zur differenzierten Analyse der Medikamentenauswirkungen als die Augensymptomatik. Zudem zeigt die nasale Symptomatik allgemein höhere Symptomscores in beiden Behandlungsgruppen als die Augensymptomatik.

In der Literatur finden sich bezüglich der Wirksamkeit des Cetirizins auf Nasensymptome unterschiedliche Aussagen. Antihistaminika wirken allgemein gut gegen die Rhinorrhoe sowie den Nies- und Juckreiz, während die nasale Verstopfung weniger beeinflusst werden kann (89-91), weswegen häufig Zusatzmedikationen wie Pseudoephedrine notwendig werden. Horak et al. zeigten dagegen für Cetirizin auch bei letztgenanntem Symptom eine gute Wirksamkeit (92). Beim Vergleich mit Fluticasonpropionat wurde jedoch eine Überlegenheit des Kortikoids deutlich (93).

Die in vorliegender Studie durchgeführte **Rhinomanometrie** dient der Messung des Nasenwiderstandes und ist damit hauptsächlich von der nasalen Obstruktion beeinflusst. Der hier gefundene fehlende Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen könnte als Hinweis auf eine relevante Wirkung des Cetirizins auch auf dieses Einzelsymptom gewertet werden, entbehrt aber bei der eher mangelnden Sensitivität des Messverfahrens an Beweiskraft.

Unabhängig von der eingesetzten Medikation fällt die von uns allgemein gefundene höhere Symptomintensität zu Zeiten des Gräserpollenfluges auf, obwohl die absolut gemessenen Pollenkonzentrationen während der Birkenblüte wesentlich höher waren. Als primäre Erklärung ist das im Saisonverlauf fortschreitende nasale Priming zu nennen, welches in der zeitlich späteren Gräserpollenflugperiode zu einer verstärkten Symptomatik führt (94). Darüber hinaus ist die gerade in Ballungsräumen hohe Staubfracht auf Pflanzenpollen als

zusätzliches mögliches Allergen zu erwähnen. Sie ist bei Gräserpollen sehr viel höher als bei Birkenpollen (95) und ist als zusätzlicher Faktor einer Symptomintensivierung denkbar. So wird die zunehmende Prävalenz der AR in Zusammenhang mit der steigenden Schadstofffracht der Pollen gebracht (96). Eine steigende Pollenflugintensität kann nicht als Erklärung dienen, da eine zunehmende Pollenbelastung innerhalb der letzten Jahre u.a. weder für Gräser- noch für Birkenpollen in Europa gemessen wurde (97-99).

## 4.2 ENTZÜNDUNGSMEDIATOREN UND ZYTOKINE

Ausgehend von der These, dass dasjenige Medikament, welches die wichtigsten Entzündungsvermittler effektiver senken kann, auch zur besseren Symptomminderung führt, haben wir pathophysiologisch entscheidend eingreifende Entzündungszellmarker und Zytokine analysiert. Dabei muss die unterschiedliche Wirkungsweise der beiden Medikamente berücksichtigt werden. Antihistaminika wirken v.a. über die Blockade des Histamins, während andere antiallergische Effekte noch nicht eindeutig belegt sind. Glukokortikoide beeinflussen dagegen auf multiple Weise die allergisch-entzündlichen Prozesse der nasalen Schleimhaut (100). Sie reduzieren die Kapillarpermeabilität (101) und die glanduläre Sekretion nach cholinergischer Stimulation. Durch Interferenz mit dem Arachidonsäuremetabolismus sinkt die Synthese inflammatorischer Mediatoren (102). Kortikoide senken direkt die Mediatorfreisetzung (103) sowie die proallergische Zytokinproduktion in TH2-Lymphozyten (104) und inhibieren den Influx von eosinophilen und basophilen Zellen in das Nasenepithel (105).

Ein Vergleich der Konzentrationen der verschiedenen subzellulären Strukturen zielt nicht auf den Nachweis eines kausalen Zusammenhanges mit der Symptomminderung, sondern analysiert die antientzündlichen Potenzen der beiden Medikamente.

Unter den Entzündungsmediatoren sind Histamin und die Leukotriene von großer Relevanz, während die eosinophilen Granulozyten -indiziert durch das ECP- eine bedeutende Population unter den Entzündungszellen darstellen. Wichtige proinflammatorische Zellbotenstoffe stellen das IL-1 $\beta$  und das IL-6 dar. Adhäsionsfaktoren sowie das Chemokin IL-8 sind ausschlaggebend für eine effektive Chemotaxis der Entzündungszellen. Darüber hinaus stellen die Antagonisten des IL-1 $\beta$  sowie das erst neuerlich identifizierte IL-18 evtl. wichtige Faktoren zum Verständnis des Regelkreises unter den Zellbotenstoffen dar. Das Adhäsionsmolekül ICAM-1, das IL-4 und das MCP-1 sollten nach dem ursprünglichen Studienkonzept ebenfalls gemessen werden, konnten aber

aufgrund einer zu hohen minimalen Nachweisgrenze der verwendeten Testkids bei den Messungen nicht ausreichend detektiert werden.

**Histamin** spielt neben seiner wichtigen pathophysiologischen Bedeutung auch eine Schlüsselrolle hinsichtlich der Wirkungsweisen der hier untersuchten Medikamente. So ist die Blockierung seiner Rezeptoren der Hauptangriffspunkt aller Antihistaminika, während Glukokortikoide über eine Synthesehemmung zur Konzentrationsminderung des Mediators führen.

Histamin ist bereits seit den zwanziger Jahren als ein bedeutender Verursacher der allergischen Symptomatik anerkannt (106,107). Es unterhält vor allen anderen Mediatoren die entzündlichen Reaktionen der AR (108). Über den H1-Rezeptor stimuliert es sensorische Nerven und initiiert über Cholinozeptoren einen parasympatischen Reflex mit Auslösung von Niesen und Juckreiz. Die Rhinorrhoe ist Ausdruck einer Vasodilatation mit Plasmaexsudation und Ödembildung und wird über vaskuläre Histaminrezeptoren ausgelöst. Als einziger Mediator ist es an allen vier nasalen Symptomen beteiligt. Es entfaltet seine Wirkung v.a. in der Früh- aber auch in der Spätphasereaktion der AR (109).

Symptom	Mediator
Niesen/Juckreiz	Histamin
Nasale Obstruktion	Prostaglandine
	Histamin
	Leukotriene
	PAF
	Prostaglandine
Mucöse Hypersekretion	Kinine
	Substanz P
	Histamin
	Eicosanoide
	PAF
	Kinine

**Tab.24** Entzündungsmediatoren bei der allergischen Rhinitis und assoziierte Symptomatik (Meltzer et al. 1997) (64) .

Auf subzellulärer Ebene hat dieser proinflammatorische Effekt des Histamins sein Korrelat in der Stimulation der IL-6- (110) und IL-8-Produktion (111) aus Endothelzellen sowie durch Induktion der Zelladhäsion über Expression von Adhäsionsmolekülen wie E-selectin, ICAM-1 und LFA-1 (112).

In vorliegender Studie wird die Konzentration des Histamins in der Nasenschleimhaut unter Fluticason-Medikation nahezu über den gesamten Saisonverlauf signifikant niedriger gemessen als unter Cetirizin-Therapie. Diese effizientere Senkung der Histaminkonzentration durch Kortikoide lässt sich dabei durch die multiplen Angriffspunkte des Medikamentes auch an der Mediatorsynthese nachvollziehen: Kortikoide reduzieren die Anzahl von Mastzellen (113,114) und Basophilen (106) und senken direkt deren Mediatorfreisetzung (115). Auch Fluticasonpropionat zeigt dementsprechende Wirkungen (116). Es verursacht zudem eine signifikante Reduktion von T-Zellen (117), wodurch die IL-4 induzierte IgE-Synthese und damit indirekt die Histaminfreisetzung reduziert wird (118). Klinisches Korrelat dieser Kortikoidwirkung ist eine teilweise Hemmung der allergischen Frühphasereaktion (EPR) und eine fast komplette Hemmung der Spätphasereaktion (LPR) (119).

Da Histamin als wichtigster Entzündungsmediator der AR am Anfang der Entzündungskaskade zahlreiche Auswirkungen auf andere proinflammatorische Faktoren besitzt, erscheint eine Medikation, welche diesen Mediator am stärksten zu senken vermag, als überlegenes Mittel zur Reduktion der Symptomatik. Weil die Hauptwirkung des Antihistaminikums aber durch die Blockierung des Histaminrezeptors - und nicht durch die Senkung des Histamins - vermittelt wird, kann aus einer Minderung der Histaminkonzentration keine klinische Überlegenheit des Kortikoids abgeleitet werden. Sicherlich kann dagegen gefolgert werden, dass ein für Cetirizin postulierter antiinflammatorischer Effekt einer direkten Histaminsenkung deutlich geringer als beim Fluticasonpropionat ausfällt. Die Existenz eines solchen Effektes wird für Cetirizin kontrovers diskutiert: Robert et al. (120) zeigten unter artifizieller Allergenprovokation zwar für Loratadin und Terfenadin - als weitere Antihistaminika der zweiten

Generation - eine Senkung der Histaminfreisetzung, konnten dies für Cetirizin jedoch nicht postulieren. Eine placebokontrollierte Studie unter natürlicher Allergenexposition bestätigte das Ergebnis für Loratadin (121). Im Gegensatz zu Roberts Studie fand sich hier jedoch auch unter Cetirizin eine reduzierte Histaminfreisetzung aus den Mastzellen. Neuere Arbeiten weisen ebenso auf eine Beeinflussung beider hier untersuchten Medikationen auf die Histaminproduktion hin: Die Serum-Tryptase, welche als Marker für die Mastzellaktivierung gilt, wurde bei Probanden mit allergischer Rhinitis signifikant höher als bei Kontrollgruppen gemessen (122). Sowohl Cetirizin als auch Fluticasonpropionat konnten die Serum-Tryptase-Levels signifikant senken.

Ähnliche Auswirkungen der Studienmedikationen fanden wir bei Analyse der **Leukotriene**, welche als weitere relevante Entzündungsmediatoren wesentlich zur Symptombildung der AR beitragen (123,124). Sie sind bezüglich der nasalen Obstruktion in ihrer Potenz dem ansonsten dominanten Histamin sogar überlegen (125). Im Nasensekret von Patienten mit allergischer Rhinitis finden sie sich nachweislich in erhöhter Konzentration (126), wobei eine Freisetzung von LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub> v.a. in der Frühphasereaktion der AR gemessen wurde (127). Nach Allergenkontakt aus Mastzellen und verschiedenen Granulozyten freigesetzt (128), bewirken sie über Beeinflussung neuronaler und vaskulärer Rezeptoren eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität mit folgendem Gewebsödem (129). Leukotriene sind Metaboliten des Arachidonsäurestoffwechsels. Nach Bindung des IgE an den Fcε-Rezeptor auf basophilen Granulozyten und Monozyten wird die Phospholipase-A aktiviert und löst Arachidonsäure aus der Zellmembran, woraus über den 5-Lipoxygenase- Stoffwechselweg die Leukotriene synthetisiert werden (130). Dabei wird hauptsächlich LTC<sub>4</sub>, in geringerem Maße auch LTB<sub>4</sub> und LTD<sub>4</sub> gebildet (131). Die in vorliegender Arbeit bestimmten Sulfidleukotriene LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub> besitzen v.a. vaskuläre Effekte wie Vasokonstriktion und Plasmaextravasation (132), während LTB<sub>4</sub> zur Rekrutierung von Leukozyten führt (133).

Fluticasonpropionat senkt in unseren Analysen auch diesen Mediator deutlicher als Cetirizin. Im Vergleich der beiden Studiengruppen fanden wir unter Kortikoidmedikation bis zum dritten Messintervall tendenziell niedrigere Leukotrienwerte im Nasensekret der Probanden. Am dritten Messintervall waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen signifikant. Die Potenz der Kortikoide zur Senkung der Leukotriene ist gesichert. Glukokortikoide beeinflussen den Arachidonsäuremetabolismus direkt über Induktion der Lipocortin-1-Produktion (134). Lipocortin-1 wirkt inhibitorisch auf die Phospholipase-A<sub>2</sub>, wodurch Folgemetaboliten wie Leukotriene und Prostaglandine reduziert werden. Für Fluticasonpropionat wiesen Meltzer et.al (101) eine Senkung der Eicosanoidsynthese nach. Unter Placebokontrolle zeigte sich eine signifikante Reduzierung von LTC<sub>4</sub> (57) unter gleicher FP-Dosierung wie in vorliegender Arbeit.

Auch für Antihistaminika wird eine Senkung der Leukotriene postuliert. Wie bei der Histaminfreisetzung liegen je nach Antihistaminikum unterschiedliche Ergebnisse vor. Für Cetirizin ist eine signifikante Senkung des LTC<sub>4</sub> sowohl unter künstlicher Allergenprovokation (125) als auch unter natürlichen Bedingungen (90) nachgewiesen. Bei unseren Analysen hat dieser Effekt bis zum 4. Messintervall geringere Auswirkungen auf die Leukotrienkonzentration als die Effekte des Fluticasonpropionats, jedoch können Hinweise auf eine Effizienzsteigerung des Cetirizins in der späten Saison im Sinne eines verzögert einsetzenden antiinflammatorischen Effektes des Antihistaminikums nicht ausgeschlossen werden. Ab dem fünften Messintervall scheint Cetirizin einen dem Kortikoid sogar tendenziell überlegenen Effekt auf die Leukotrienkonzentration zu haben. Diese Senkungen können nicht alleine mit einer geringeren Pollenkonzentration erklärt werden, da sie nicht einheitlich mit der Vergleichsgruppe verlaufen. Bei relativ niedrigeren Pollenflugwerten und nicht signifikanten Unterschieden beider Behandlungsgruppen kann diese Aussage jedoch nur unter Vorbehalt gemacht werden.

Neben den Entzündungsmediatoren sind die **Entzündungszellen** von großer Bedeutung für das allergische Geschehen. Unter diesen nehmen die eosinophilen Granulozyten eine wichtige Rolle ein (135,136). Nach Allergenkontakt erfolgt eine Zellmigration in die drei Kompartimente der Nasenschleimhaut: In das Drüsengewebe, das Epithel und die Mucosa (137). Zunächst handelt es sich dabei um neutrophile-, später auch eosinophile- und basophile Granulozyten. Makrophagen, B- und T-Lymphozyten folgen. Neutrophile und eosinophile Granulozyten tragen niedrigaffine IgE-Rezeptoren und degranulieren nach IgE-Stimulation. Die eosinophilen Granulozyten setzen neben vier toxischen Granulaproteinen weitere Mediatoren wie Leukotriene, PAF und andere toxische Proteine frei (138-140). Das eosinophile kationische Protein (ECP) stellt die Hauptfraktion der Granula dar. (141). In der Nasenmucosa wird durch die Freisetzung des ECP eine deutliche Entzündungsreaktion mit Zelldesquamation ausgelöst (142).

Die Quantifizierung des ECP im Nasensekret ist also von zweifachem Interesse: Zum einen wirkt ECP selbst als proinflammatorische Substanz, zum anderen zeigt es die Präsenz der eosinophilen Granulozyten an, welche das ECP neben einer Reihe von anderen relevanten Entzündungsmediatoren freisetzen können. Obwohl keine Spezifität der ECP - Präsenz für die allergisch ausgelöste Entzündungsreaktion besteht, ist seine Bedeutung für das allergische Geschehen unbestritten (143). Im Nasensekret von Allergikern werden signifikant höhere Konzentrationen an eosinophilen Granulozyten als bei Nichtallergikern gefunden (144). Damit übereinstimmend steigen unter natürlichen Pollenflugbedingungen auch die ECP-Werte im Nasensekret und im Serum (145,146).

Im direkten Vergleich der ECP-Konzentration im Nasensekret unserer Behandlungsgruppen findet sich ein ähnlicher Mediankurvenverlauf wie bei der Analyse der Leukotriene. Bis zum vierten Messintervall werden unter Fluticasonpropionat niedrigere ECP-Werte als unter Cetirizin gemessen, ab dem fünften Messintervall zeigt sich dann ein umgekehrtes Bild. Der Literaturvergleich zu den Auswirkungen der beiden Medikationen auf die ECP-Konzentration zeigt

ein ähnliche Aussagen wie bei den Leukotrienen. Während für das Fluticasonpropionat eine ECP-Senkung sicher nachgewiesen ist, wird ein diesbezüglich antiinflammatorischer Effekt des Cetirizins kontrovers diskutiert.

Nach Medikation mit topischen Glukokortikoiden haben mehrere Studien im Nasensekret sowohl eine signifikante Senkung des ECP (147) als auch einen reduzierten Eosinophilencount nachgewiesen (148).

Über die Einflüsse des Cetirizins auf die eosinophile Infiltration liegen dagegen in der Literatur keine einheitlichen Studienergebnisse vor. Klementsson et al. konnten nach Allergenprovokation in der Nasenschleimhaut unter Placebovergleich keine Effekte von Cetirizin und Terfenadin auf die eosinophile Infiltration finden (149). Ciprandi et al. fanden dagegen unter den Bedingungen des natürlichen saisonalen Pollenfluges bei Probanden mit allergischer Rhinitis eine signifikante Reduzierung des zellulären Influx in die Nasenschleimhaut durch Cetirizin (126): Eosinophile, Neutrophile und metachromatische Zellen wurden dabei nach Medikation ebenso in niedrigeren Konzentrationen gemessen wie auch ECP, EPO und Histamin sowie die epitheliale ICAM-1 Expression. Die Ergebnisse von Michel et al. 1988 bezüglich einer Cetirizin-induzierten Reduzierung der eosinophilen Infiltration in allergisch-entzündliche Hautareale (150) konnten von Atkins et al. 1997 (151) an einem ähnlichen Modell nicht bestätigt werden.

Sollten Effekte des Cetirizins bestehen, so zeigen sie in vorliegender Arbeit im Vergleich mit dem Fluticasonpropionat erst in der späten Saison eine relevante Auswirkung. Während der Hauptpollenflugzeit senkte das Kortikoid die ECP-Konzentration besser. Aufgrund der guten Korrelation von ECP mit der Präsenz und dem Aktivitätszustand der eosinophilen Granulozyten (152,153) sind damit Hinweise auf eine überlegene antiinflammatorische Wirkung des Kortikoides auch im Bereich der nasalen Entzündungszellen gegeben.

Die zur Rekrutierung der verschiedenen Entzündungszellen und ihrer Mediatoren benötigten **Zytokine** können ebenfalls medikamentös beeinflusst werden. Daher wurden mit dem IL-1 $\beta$ , dem IL-8 und IL-6 weitere entzündungsrelevante Faktoren untersucht. Das Zytokin mit der breitesten Beeinflussung anderer inflammatorischer Strukturen stellt das IL-1 $\beta$  dar. Unter den atopischen Krankheiten ist seine weitreichende Rolle bezüglich der allergischen Rhinokonjunktivitis (154,155), des Asthma bronchiale und der atopischen Dermatitis als proinflammatorisches Zytokin gesichert. Es wird in nasalen Endothelzellen von Allergikern vermehrt produziert und nimmt unter natürlicher Pollenflugexposition im Saisonverlauf progressiv zu (156). Nach biphasischer Freisetzung in der EPR und LPR der allergischen Rhinitis (157) ist es an der Stimulation vieler Faktoren, welche in vorliegender Studie analysiert werden, beteiligt: So stimuliert es die basophile Histaminfreisetzung (154) und aktiviert Endothelzellen mit der Folge einer vermehrten Expression der Adhäsionsmoleküle ICAM und VCAM (158). Leukotriene werden über direkte Induktion des Arachidonsäuremetabolismus vermehrt synthetisiert. Interaktionen mit anderen Zytokinen sind zahlreich: IL-1 induziert u.a. IL-6, IL-8 (159,160) und im Sinne eines positiven feedbacks auch seine eigene Synthese. Konsequenz ist u.a. eine B-Zell-Proliferation mit erhöhter Immunglobulinproduktion, welche eine erhöhte IgE-Konzentration beinhaltet.

Kortikosteroide reduzieren die IL-1-Konzentration in verschiedenen Kompartimenten (161,162). Auch für intranasales Fluticasonpropionat wiesen Weido et al. eine signifikante Reduzierung des IL-1 $\beta$  in der nasalen Mucosa nach (163). Dies erfolgt sowohl durch eine direkte Hemmung der IL-1- Freisetzung als auch durch Reduktion der Makrophagen und Monozyten - als zelluläre Produzenten des Zytokins (164,165).

Für Antihistaminika finden sich in der Literatur allenfalls Hinweise auf eine indirekte Reduktion des IL-1 $\beta$ . Cetirizin und Loratadin führen nach Ciprandi et al. zu einer Verminderung der Expression von Adhäsionsmolekülen (ICAM) (126),

was eine Verminderung inflammatorischer Zellen mit entsprechendem Zytokinprofil im Nasensekret nach sich ziehen könnte.

Die in vorliegender Studie gezeigte bis zu sechsfach niedrigere IL-1 $\beta$ -Konzentration unter Fluticasonpropionat im Vergleich zur Cetirizin-Behandlung spiegelt die gesicherte Senkung durch das Kortisonpräparat wider. Da sich diese Differenz jedoch signifikant nur an einem Messintervall zeigte, muss die Deutung vorsichtig erfolgen. Eine bewiesene stärkere Verminderung durch das Kortikoidpräparat über die gesamte Saison kann nicht abgeleitet werden.

Die deutliche Abnahme des IL-1 $\beta$  unter Cetirizin-Therapie zum 4. Messintervall sowie der etwas niedrigere Konzentrationsverlauf des IL-1 $\beta$  unter Cetirizin in der späten Pollensaison könnten wiederum als verspätet einsetzender antiinflammatorischer Effekt des Antihistaminikums interpretiert werden.

Der Anstieg der IL-1 $\beta$  Konzentration am Saisonende erfolgt ohne Unterschiede in beiden Behandlungsgruppen trotz abnehmender Pollendichte. Dies könnte auf persistierende Regulationsstörungen der Allergiker mit der eventuellen Konsequenz einer über die Symptomatik hinaus bestehenden Hyperreagibilität des Schleimhautgewebes gedeutet werden, weist aber sicherlich auf eine persistierende Inflammationsneigung hin. Die im Saisonverlauf in beiden Gruppen fallenden Konzentrationen des IL-1-Rezeptorantagonisten relativ zum IL-1 $\beta$  könnten die Theorie einer persistierenden Inflammation unterstützen. Zur Absicherung dieser Aussagen wären placebokontrollierte Studien notwendig.

Mit der Bestimmung der Konzentrationen des **IL-1-Rezeptorantagonisten** (IL-1-RA) und der löslichen Form des **IL-1-Rezeptor-TypII** (sIL-1-R II) haben wir zwei natürliche Antagonisten des IL-1 $\beta$  bestimmt. Dem IL-1 sind zwei Rezeptortypen assoziiert, welche in ihren membrangebundenen und löslichen Formen vorliegen. Beide Rezeptoren haben verschiedene Funktionen. Bei Bindung des IL-1 an den membrangebundenen Rezeptor Typ I wird eine inflammatorische Antwort initiiert, bei Bindung an den Rezeptor Typ II jedoch nicht (166). Die löslichen

Formen der zwei Rezeptoren funktionieren beide als IL-1- antagonistisierende Mechanismen (167).

Der antagonistische Rezeptor Typ I wird von zahlreichen Zelltypen exprimiert. An ihn bindet ebenfalls das IL-1-Rezeptorantagonisten-Protein (IL-1-RA), ohne jedoch die Zytokinfunktion zu übertragen. IL-1-RA wird deshalb als antiinflammatorisches Agens (168,169) ohne agonistische Wirkung (170,171) beschrieben. IL-1RA kann als natürlicher Limitierungsfaktor vieler entzündlicher Prozesse im Sinne einer Auto-Downregulation gesehen werden. Bei Krankheiten autoimmunologischer (172-174) und infektiöser Genese (175) werden für IL-1-RA ebenso entzündungshemmende Wirkungen postuliert wie auch bei allergischen Pathologien. So zeigten Keane-Myers et al. (176) eine Unterdrückung allergischer Augensymptome durch IL-1-RA über Reduzierung eosinophiler und anderer proinflammatorischer Zellen und Chemokine. Im Tierversuch blockte die IL-1-RA - Gabe eine Kontaktallergie bei Mäusen (177), während bei IL-1 - behandelten Meerschweinchen eine reduzierte Eosinophilenkonzentration in der Bronchiallavage nach Vorbehandlung mit dem IL-1-RA nachgewiesen wurde (178). Die bedeutende antiinflammatorische Wirkung der antagonistisierenden Rezeptoren zeigt sich in einer deutlichen Senkung der Adhäsionsrezeptor-Expression in der Nasenmucosa.

Die Bestimmung der beiden Antagonisten der IL-1 $\beta$ -Wirkung ist folglich auf Grund ihrer entzündungslimitierenden Potenz von Interesse. Beide Moleküle spielen eine wichtige Rolle hinsichtlich der physiologischen Begrenzung allergischer Reaktionen. So bewirkt das proallergische IL-4 eine Hochregulation des IL-1RA (179), welches reziprok das IL-4 reduziert (180). Nach IL-1-RA Substitution kommt es sowohl zu einer Reduktion der allergenausgelösten IgE-Produktion (181) als auch zu einer Abnahme der proinflammatorischen Zytokine IL-6, TNF- $\alpha$  und GM-CSF.

Für Kortikoide existieren Hinweise auf eine diesbezüglich synergistische Wirkungsweise: So reduziert Fluticasonpropionat die Zytokine TNF $\alpha$ , IL-6 und IL-8, nicht jedoch den IL-1-Rezeptorantagonisten selbst (182). Prednisolon senkt die

Konzentration von Adhäsionsmolekülen in gleicher Weise wie die Applikation von sIL-1-RII, IL-1-RA (183,184).

Bei unserem Vergleich der beiden Medikamente steigen in Übereinstimmung mit der Literatur (185,186) im Saisonverlauf die IL-1-RA-Konzentrationen ohne signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen kontinuierlich an, wobei sich die IL-1RA Konzentrationen verdoppeln. Keines der Studienmedikamente führt also zu einer stärkeren Zunahme des entzündungshemmenden Moleküls als das andere. Vereinbar mit diesem Verlauf ist auch die Hypothese, dass keines der beiden Medikamente relevante Auswirkungen auf die IL-1-RA-Präsenz hat. Vielmehr könnte die Konzentration des Zytokinantagonisten durch natürliche Autoregulationsprozesse bestimmt sein. Unterstützt werden könnte diese These durch die ebenfalls unterschiedslos sinkende Relation der Antagonisten zum IL-1 $\beta$ . Als Konsequenz dieser Imbalance könnte eine mangelnde Limitierung der durch IL-1 $\beta$  vermittelten inflammatorischen Prozesse in der Nasenmucosa gegeben sein. Eine Placebo-Vergleichsstudie könnte diesbezüglich weitere Informationen liefern.

Die Interpretation der Analysen des IL-sRII kann auf Grund zu häufiger Messwerte unterhalb der Nachweisgrenze nicht gesichert erfolgen.

Neben dem IL-1 $\beta$  haben wir mit dem **Interleukin-6** ein weiteres proinflammatorisches Zytokin analysiert, welches eine Intensivierung der Entzündung v.a. in der allergischen Frühphasereaktion verursacht (187). Das IL-6 stimuliert die finale Reifung der B-Lymphozyten zu Immunglobulinproduzierenden Plasmazellen mit der Folge steigender IgE-Werte. Es bewirkt die Aktivierung und Differenzierung von T-Zellen und Neutrophilen ebenso wie die Induktion von akute-Phase-Proteinen (188).

In vorhergehenden Studien wurde eine Senkung des IL-6 durch Kortikoide (189) und insbesondere auch signifikant durch Fluticason (175) beschrieben. Auch für Antihistaminika könnte eine dementsprechende Wirkung aufgrund der IL-6-Induktion durch Histamin (112) indirekt vermutet werden. Bei unseren Analysen finden wir diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen Fluticasonpropionat und Cetirizin, wobei unter Fluticason eine progressive Zunahme der Zytokinkonzentration ab Mitte der Saison auffällt, während unter Cetirizin die Werte beständig unterhalb des Wertes zu Saisonbeginn blieben.

Als wichtigstes Chemokin unter den proallergischen Zytokinen haben wir die Konzentrationen des **Interleukin-8** im Nasensekret unserer Probanden analysiert. IL-8 gehört zu einer 14 Mitglieder zählenden Familie proinflammatorischer Peptide (190,191). Seine Hauptwirkung besteht in einer Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten, deren transendotheliale Migration nur in Anwesenheit von IL-8 erfolgt (192). Daneben wurden derartige Auswirkungen auch auf andere Zellpopulationen wie eosinophile Granulozyten und T-Lymphozyten beobachtet (193-195). Darüber hinaus provoziert IL-8 eine Exozytose der neutrophilen Granula mit Freisetzung zytotoxischer Myeloperoxidase, eine verstärkte Leukotrienfreisetzung (196) und basophile Histaminausschüttung (197,198) sowie eine erhöhte Expressierung von Leukozytenadhäsionsmolekülen. Bei Allergikern wird IL-8 auch in Abwesenheit von Allergenen in höheren Konzentrationen gefunden als bei Nichtallergikern. Es steigt unter Allergenpräsenz kontinuierlich an (199,200). Mit einem maximalen Anstieg 4-8 h nach Allergenexposition und einer langen Plateauphase der Konzentrationen gilt

IL-8 mit IL-6 als wichtiges Zytokin der allergischen Spätphasereaktion (167) und unterhält das entzündliche Geschehen. Als Stimulanzen zur IL-8 Ausschüttung werden IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  und Viren benannt, aber auch Histamin bewirkt eine Erhöhung des IL-8 in Endothelzellen. Wie Jeannin et al. zeigten, kann dieser Effekt durch Antihistaminika blockiert werden (113). Speziell für Cetirizin wiesen dies Arnold et al. nach (201).

Auch für die Kortikosteroide ist ein limitierender Effekt auf die IL-8 Konzentration zu erwarten (189). Für intranasales FP konnte dies von Weido et al. gezeigt werden (175). Da Fluticason, wie in vorliegender Arbeit gezeigt, die nasale Histaminkonzentration effizienter als Cetirizin senken konnte und zudem durch die Hemmung der Zellmigration über zusätzliche Mechanismen der IL-8-Blockade verfügt, wäre im Vergleich beider Pharmaka eine bessere Senkung durch das Kortikoid zu erwarten gewesen. Auch die tendenziell günstigere Beeinflussung des IL-1 $\beta$  durch das Kortikoid könnte dementsprechende Auswirkungen besitzen, da IL-8 durch IL-1 $\beta$  induziert wird (202), was auch durch den weitgehend parallelen Konzentrationsverlauf der beiden Zytokine in vorliegender Arbeit nachvollzogen werden kann.

In unserer Studie konnten wir jedoch eine signifikant niedrigere Konzentration des IL-8 unter Fluticason-Therapie nur zum 3. Messintervall zeigen. An den übrigen Messintervallen zeigten sich keine relevanten Medikationsunterschiede. Eine überlegene Wirkung eines der beiden Medikamente auf die IL-8 Konzentration kann also nicht gefolgert werden, jedoch ist auch hier zum Saisonende in der cetirizinbehandelten Gruppe eine tendenziell ansteigende Auswirkung des Antihistaminikums zu unterstellen.

Bei einer zu starken Senkung des IL-8 könnten unerwünschte Nebenwirkungen eines Medikamentes denkbar werden, da bei einem -solchermaßen provozierten- Mangel an neutrophilen Granulozyten immunsuppressive Auswirkungen vermutet werden könnten.

Mit dem **IL-18** analysierten wir schließlich ein Zytokin, dessen Auswirkungen auf die allergischen Geschehnisse v.a. in der Regulation grundsätzlicher Allergieauslöser diskutiert werden. IL-18 wurde 1989 erstmals als Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) -inducing factor beschrieben (203). IFN- $\gamma$  hat antivirale Potenz, wirkt protektiv gegen intrazelluläre Pathogene und reguliert spezifische Immunantworten. Die Bedeutung des IL-18 reicht nach heutigen Erkenntnissen aber über die Interferon-stimulierende Funktion hinaus. Je nach Präsenz anderer Zytokine kann es eine antiallergische-, aber auch inflammatorische- bis hin zu einer proallergischen Potenz entfalten, wobei v.a. dem IL-12 eine Schlüsselrolle zufällt. Die antiallergische Wirkung beruht auf der Induktion einer vornehmlichen Differenzierung der T-Helferzellen zum TH1-Subtypus (204). Diese Wirkung antagonisiert den für die atopische Pathophysiologie entscheidenden Mechanismus des IL-4 vermittelten T-Helferzell-switch vom TH1 zum TH2-Typus. Voraussetzung für diese Effekte des IL-18 ist die Präsenz von IL-12 (205,206). Die enge Verflechtung des IL-18 mit dem IL-12 wird anhand der reziproken Hochregulation der Rezeptoren beider Zytokine verdeutlicht (207).

Die kombinierte Gabe von IL-18 und IL-12 führt zu einer Inhibition der TH2-Zell-Entwicklung mit Reduzierung von inflammatorischen Zellen und IgE in der Nasenlavage (204). Bei isolierter Gabe von IL-18 und Abwesenheit von IL-12 findet sich dagegen eine proallergische - TH2-stimulierende Wirkung (208,209). Zudem zeigen sowohl IL-18 als auch IL-12 eine proinflammatorische Wirkung mit Stimulation der Produktion von TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$  und IL-1 (210,211).

So wurde eine erhöhte Konzentration von IL-18 in der Haut von Mäusen mit Kontaktallergie nachgewiesen (212). In einer weiteren Tierstudie (208) konnte bei isolierter Gabe von IL-18 eine Erhöhung der Konzentrationen an Histamin und IL-4 beobachtet werden, wobei die kombinierte Gabe von IL-12 und IL-18 das Gegenteil bewirkte. Wild et al. bestätigten diese Ergebnisse und wiesen darüber hinaus auch eine durch IL-18 induzierte erhöhte Konzentration von IgE, TH2-Zytokinen und Eosinophilen nach (213).

Diese Ergebnisse legen komplizierte Autoregulationsmechanismen der allergischen Reaktionen nahe. Pathophysiologisch könnte eine Imbalance innerhalb der TH-produzierten- (IL-4, IFN- $\gamma$  u.a.) und allgemein

proinflammatorischen Zytokinen (IL-6,IL-18,IL-12 u.a.) gefolgt werden. In diesem Zusammenhang finden Wong et al. bei Asthmatikern ein deutlich niedrigeres TH1/TH2-Verhältnis als bei Nichtallergikern (214).

In vorliegender Studie konnte für beide Behandlungsgruppen ein kontinuierlicher Anstieg des IL-18 im Saisonverlauf gezeigt werden, ohne dass signifikante Unterschiede auffielen. Denkbar wäre einerseits den IL-18 Anstieg als Korrelat einer atopischen Diathese zu interpretieren, andererseits könnte er Ausdruck des körpereigenen Versuches einer Limitierung des allergischen Geschehens sein, der jedoch auf Grund einer fehlenden oder mangelnden IL-12-Produktion nicht gelingt.

Ist die Konsequenz des IL-18-Anstieges aber je nach Anwesenheit des IL-12 und evtl. anderer Zytokine gegensätzlich, erscheint die Bestimmung dieser Zytokine in weiteren Studien wünschenswert, um die Rolle des IL-18 genauer zu definieren.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die in vorliegender Arbeit gezeigte überlegene Wirkung des Fluticasonpropionats auf die nasale Symptomatik der allergischen Rhinitis konnte erst nach einer Differenzierung der Analysemethoden unter Einbeziehung der Pollenkonzentration erbracht werden. Damit kann eindeutig gezeigt werden, dass neben der Sensibilisierung des Patienten auch die Allergenexposition von entscheidender Bedeutung ist, gemäß der WHO-Definition der allergischen Rhinitis die Wirksamkeit einer anti-allergischen Therapie abschätzen zu können. Diese Methodik erscheint uns in Zusammenhang mit der realitätsnahen Analyse unter den Bedingungen eines natürlichen Pollenfluges als überlegenes Verfahren. Die Studie zeigt auch, dass eine Kombination eines Antihistaminikums mit einem topischen Glukokortikosteroid für die Behandlung der nasalen Symptome alleine nicht sinnvoll ist. Allerdings ist unter Berücksichtigung aller klinischen Symptome eine Kombination beider Präparate – entgegen der Aussage von Meta-Analysen – durchaus sinnvoll, da das an der Nase stärker wirkende Fluticason die Augensymptome nicht ausreichend supprimiert.

Die Definition einer einheitlichen Methodik von Studien zur allergischen Rhinokonjunktivitis wäre auch unter Einbeziehung von Weiners Metaanalysen wünschenswert, sollte jedoch noch weitere Faktoren wie Klimabedingungen und die Rolle des „nasal primings“ mit berücksichtigen. Auch die parallele Durchführung von Nasenbiopsien, welche die subzellulären Geschehnisse aller drei Nasenschleimhautkompartimente mit einbeziehen würde, könnten weitere Informationen liefern.

Fluticasonpropionat zeigte im Vergleich zum Cetirizin eine bessere Reduktion relevanter Entzündungsvermittler im Nasensekret. Dabei sind die bessere Senkung des Histamins sowie des IL-1 $\beta$  von entscheidender Bedeutung, da sie die Freisetzung der meisten anderen analysierten Parameter mit beeinflussen. Da die vorliegende Studie ohne Placebo-Gruppe durchgeführt wurde, kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass auch das Antihistaminikum einen anti-

entzündlichen Effekt aufgewiesen hätte. Aus den vorliegenden Daten kann lediglich für die topischen Glukokortikosteroide von einer relevanten anti-entzündlichen Wirksamkeit an der Nase ausgegangen werden. Anschlussuntersuchungen mit Placebokontrollen und einem größeren Patientenkollektiv sind zu fordern.

Soweit solche antiinflammatorischen Auswirkungen des Antihistaminikums vorhanden sind, zeigen sie sich bezüglich der antiinflammatorischen Potenz der Wirkung des Fluticasons unterlegen. Lediglich im späten Saisonverlauf finden wir Hinweise auf eine zunehmende Bedeutung einer derartigen Wirkungsweise auch für Cetirizin. Die genaue Bestimmung antiinflammatorischer Potenzen des Antihistaminikums bedarf bei den kontroversen Aussagen der Fachliteratur sicherlich weiterer Abklärung.

Unsere Untersuchungen stellen einen ersten Schritt in der Optimierung von zukünftigen Studien dar und tragen zur Entscheidungsfindung bei Empfehlungen zur Behandlung der allergischen Rhinitis bei.

## 6 ANHANG

### 6.1 ABKÜRZUNGEN

AR.....	Allergische Rhinitis
EPR.....	Early Phase Reaction
LPR.....	Late Phase Reaction
FP.....	Fluticasonpropionat
STD.....	Standardabweichung
PP.....	Per patient
ITT .....	Intent to treat
DL.....	Detection level (Nachweisgrenze)

## 6.2 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 JUNIPER EF, GUYATT GH:  
Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis.  
Clin Exp Allergy 1991 Jan; 21(1): 77-83
- 2 JUNIPER EF, GUYATT GH, GRIFFITH LE et al.:  
Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data.  
J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 843-45
- 3 MYGIND N, DAHL R:  
Epidemiology of allergic rhinitis.  
Pediatr Allergy Immunol 1996; 7 Suppl. 9: 57-62
- 4 HOPPER T, JENKIN M, CARLIN C et al.:  
Increase in the self-reported prevalence of asthma and hay fever in adults over the past generation.  
Aust J Pub Health 1995; 19: 120-124
- 5 NAKAGOMI T, ITAYA T, TOMINAGA M:  
Is atopy increasing?  
Lancet 1994; 343: 121-2
- 6 WÜTHRICH B, SCHINDLER P, LEUENBERGER U et al.:  
Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SPALDIA Study).  
Int Arch Allergy Immunol 1995; 106: 149-56
- 7 GALANT SP, WILKINSON R:  
Clinical prescribing of allergic rhinitis medication in the preschool and young school-age child: what are the options?  
BioDrugs 2001; 15(7): 453-63
- 8 EVANS R:  
Epidemiology and natural history of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis.  
In: Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF et al. editors. Allergy principles and practice 4th ed. St. Louis: Mosby-Year book; 1993 p1109-36

- 9 SPECTOR SL:  
Overview of comorbid associations of allergic rhinitis.  
J All Clin Immunol 1997; 99: S773-780
- 10 SIMONS FE:  
Learning impairment and allergic rhinitis.  
Allergy Asthma Proc 1996; 17: 185-189
- 11 CORREN J:  
Allergic rhinitis and asthma: how important is the link?  
J Allergy Clin Immunol. 1997; 99: S781-786
- 12 CORREN J, ADINHOFF AD, IRVIN CG:  
Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen.  
J Allergy Clin Immunol. 1992; 89: 611-618
- 13 WINKLER H, OSTROWSKI R, WILHELM M:  
In: Bergman K-CH (editor): Pollenbestimmungsbuch der Stiftung Deutscher  
Polleninformationsdienst.  
Paderborn, 1. Aufl. 2001, 35-60
- 14 CIPRANDI G, BUSCAGLIA S, PESCE G:  
Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with  
asymptomatic rhinitis and mite allergy.  
J Allergy Clin Immunol. 1995; 96: 971-979
- 15 VAN CAUWENBERGE P, BACHERT C:  
Consensus statement on treatment of allergic rhinitis.  
Allergy 2000; 55: 116-34
- 16 DURHAM SR:  
The inflammatory nature of allergic disease.  
Clin Exp Allergy 1998; 28, Suppl 6: 20-24
- 17 VARNEY VA, JACOBSON MR, SUDDERICK RM et al.:  
Immunohistology of the nasal mucosa following allergen-induced rhinitis.  
Identification of activated T-lymphocytes, eosinophils and neutrophils.  
Am Rev Respir Dis 1992; 146: 170-176

- 18 NORMAN PS, NACLERIO RM, CRETICOS PS et al.:  
Mediator release after allergic and physical nasal challenges.  
Int Arch Allergy Appl Immunol 1985; 77: 57-63
- 19 DURHAM SR:  
Mechanisms of mucosal inflammation in the nose and lungs.  
Clin Exp Allergy. 1998 Jun; 28 Suppl 2: 11-16
- 20 BOUSQUET J, VIGNOLA AM, CAMPBELL AM et al.:  
Pathophysiology of allergic rhinitis.  
Int Arch Allergy Immunol 1996; 110: 207-218
- 21 BACHERT C, GANZER U.:  
The role of pro-inflammatory cytokines in recruiting inflammatory cells in the nose.  
Laryngorhinootologie 1993 Dec; 72(12): 585-9
- 22 MALLING HJ:  
The position of immunotherapy in the European Academy of Allergology and Clinical Immunology.  
J Investig Allergol Clin Immunol 1997; 7: 356-357
- 23 SCHEINER O, BOHLEB, BREITENBACH M et al.:  
Recombinant allergens: production and possible clinical implications.  
In Godard et al. (Eds) 1992. Advances in allergology and clinical immunology, pp. 115-126, Parthenon Publishing Group, Lancs (UK) and New Jersey (USA)
- 24 BREITENEDER H, PETTENBURGER K, BITO A et al.:  
The gene coding for the major birch allergen, Bet was highly homologous to a pea disease resistance response gene.  
EMBO Journal 1989; 8: 1935-1938
- 25 INTERNATIONAL RHINITIS MANAGEMENT WORKING GROUP:  
International consensus report on the diagnosis and management of rhinitis.  
Allergy 1994; 49 Suppl 9: 5-34
- 26 WHO/ NHLBI WORKSHOP REPORT :  
Global strategy for asthma management and prevention.  
WHO/ NHLBI workshop report 1995; Publication no. 95-3659

- 27 SEARS MR, HERBISON GP, HOLDAWAY MD et al.:  
The relative risk of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma.  
*Clin Exp Allergy* 1989; 19: 419-424
- 28 PLATTS-MILLS TA, CHAPMAN MD:  
Dust mites: immunology, allergic disease and environmental control.  
*J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 755-775
- 29 BONER AL, NIERO E, ANTOLINI I, et al.:  
Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in asthmatic children with house dust mite allergy during prolonged stay in Italian Alps.  
*Ann Allergy* 1985; 55: 42-45
- 30 BOUSQUET-J:  
Rapid symptom relief in rhinitis.  
*Clin-Exp-Allergy*. 1999 Mar; 29 Suppl 1: 25-9
- 31 MILFORD CA, MUGLISTON TA, LUND VJ et al.:  
Long-term safety and efficacy of intranasal ipratropium bromide.  
*J Laryngol Otol*. 1990; 104: 123-125
- 32 WOOD CC, FIREMAN P, GROSSMAN J et al.:  
Product characteristics and pharmacokinetics of intranasal ipratropium bromide.  
*J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1111-1116
- 33 LIPWORTH BJ:  
Leukotriene-receptor antagonists.  
*Lancet* 1999; 353: 57-62
- 34 DIAMANT Z, GROOTENDORST DC, VESELIC-CHARVAT et al.:  
The effect of montelukast (MK-0476), a cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on allergen-induced airway responses and sputum cell counts in asthma.  
*Clin Exper Allergy* 29: 42-51
- 35 BABU KS, ARSHAD SH, HOLGATE ST:  
Omalizumab, a novel anti-IgE therapy in allergic disorders.  
*Expert Opin Biol Ther* 2001 Nov; 1(6): 1049-58
- 36 CASALE TB, CONDEMI J, LA FORCE C et al.:  
Effects of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial.  
*JAMA* 2001 Dec19; 286(23): 2956-67

- 37 STAUB AM, BOVET D:  
Action de la thymoxyethyl-diethyl-amine et des éthers phenoliques sur le choc  
anaphylactique du cobaye.  
CR Soc Biol 1937; 125: 818
- 38 GOLDBERG MJ, SPECTOR R, CHIANG CK:  
Transport of diphenhydramine in the central nervous system.  
J Pharmacol Exp Ther 1987; 240: 717-22
- 39 ASH ASF, SCHILD HO:  
Receptors mediating some actions of histamine.  
Br J Pharmacol 1966; 27: 427-39
- 40 BACHERT C:  
Histamine - a major role in allergy?  
Clin Exp Allergy, 1998; 28 Suppl 6, 15-19
- 41 BLACK W, DUNIAN WAM, DURANT CJ, et al.:  
Definition and antagonism of histamine H<sub>2</sub> receptors.  
Nature 1972; 236: 385-90
- 42 ARRANG JM, GARBARG M, LANCELOT JC, et al.:  
Highly potent and selective ligands for histamine H<sub>3</sub> receptors.  
Nature 1987; 327: 117-23
- 43 DHORRANINTRA B, LIMSUVAN S, BUNNAG C:  
Effect of astemizole on psychomotor performance in healthy subjects.  
Drug Res 1986; 7: 285-90
- 44 COREY JP:  
Advances in pharmacotherapy of allergic rhinitis: second-generation H<sub>1</sub>-receptor  
antagonists.  
Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 109: 584-92
- 45 MC QUADE RD, RICHLAN K, DUFFY RA, et al.:  
In vivo properties of non-sedating antihistamines to CNS antihistamine receptors.  
Drug Develop Res 1990; 20: 301-6
- 46 HORAK F:  
Seasonal allergic rhinitis. Newer treatment approaches.  
Drugs 1993; 45(4): 518-527

- 47 BAROODY FM, NACLERIO RM:  
Antiallergic effects of H1-receptor antagonists.  
Allergy 2000; 55 Suppl 64: 17-27
- 48 MINCARINI M, CAGNONI F, CANONICA GW et al.:  
Quantitative flow cytometric analysis of the effects of cetirizine on the expression of ICAM-1/CD54 on primary cultured nasal cells.  
Allergy 2000 Mar;55(3):226-31
- 49 VOLKERTS ER, VAN WILGENBURG APP, VAN LAAR MW et al.:  
Does cetirizine belong to the new generation of antihistamines? An investigation into its acute and subchronic effects on highway driving, psychometric tests, performance and daytime sleepiness.  
Hum Psychopharmacol 1992; 7: 227-38
- 50 SPECTOR S, ALTMANN R:  
Cetirizine. A novel antihistamine.  
Am J Rhinol 1987; 1: 147-49
- 51 SIMONS KJ, DILAY DJ, REGGIN JD et al.:  
Cetirizine, hydroxyzine diphenhydramine: studies on central nervous system effects using the P300 event related potential.  
J Allergy Clin Immunol 1994; 93: 235
- 52 WOOD SG, JOHN BA, CHASSEAUD LF, et al.:  
The metabolism and pharmacokinetics of <sup>14</sup>C-cetirizine in humans.  
Ann Allergy 1987; 59: 31-4
- 53 WOOLSEY RL, BARBY JT, CHUNG M:  
Lack of electrocardiographic effects of cetirizine in healthy humans.  
J Allergy Clin Immunol 1993; 91: 253
- 54 BRANDES LJ, ARRON RJ, BOGDANOVIC PR, et al.:  
Stimulation of malignant growth in rodents by antidepressant drugs at clinically relevant doses.  
Cancer Res 1992; 52: 3796-80
- 55 CIPRANDI G, TOSCA M, PASSALACQUA G, CANONICA GW:  
Long-term cetirizine treatment reduces allergic symptoms and drug prescriptions in children with mite allergy.  
Ann Allergy Asthma Immunol 2001 Sep; 87(3): 222-6)

- 56 WANG D, DUYCK F, SMITZ J et al.:  
Efficacy and onset of action of fluticasone propionate aqueous nasal spray on nasal symptoms, eosinophil count, and mediator release after nasal allergen challenge in patients with seasonal allergic rhinitis.  
*Allergy* 1998 Apr; 53(4): 375-82
- 57 DALEY-YATES P, MCALLISTER T:  
Systemic bioavailability of fluticasone propionate administered as nasal drops and aqueous nasal spray formulations.  
*Allergy* 1998; 53(suppl 43): 412
- 58 AYRES JG, BATEMAN ED; LUNDBACK B et al.:  
High dose fluticasone-propionate, 1mg daily, versus fluticasone-propionate 2mg daily, or budesonide, 1,6mg daily, in patients with chronic severe asthma.  
*Eur Respir J* 1995; 8: 579-586
- 59 DOULL IJM, FREEZER NJ, HOLGATE ST:  
Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone-dipropionate.  
*Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1715-19
- 60 GRONEMEYER H:  
Control of transcription activation by steroid hormone receptors.  
*FASEB J* 1992; 6: 2524-2529
- 61 ADCOCK IM, GILBEY T, GELDER CM et al.:  
Glucocorticoid receptor localization in normal human lung and asthmatic lung.  
*Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154: 771-782
- 62 BARNES PJ, PEDERSEN S, BUSSE WW:  
Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: new developments.  
*Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S1-S3
- 63 BLACKWELL GJ, CARNUCCIO R, DI ROSA M, et al.:  
Macro cortin: a polypeptide causing the anti-phospholipase effect of glucocorticoids.  
*Nature* 1980; 287: 147-9
- 64 MELTZER EO:  
The pharmacological basis for the treatment of perennial allergic rhinitis and non-allergic rhinitis with topical corticosteroids.  
*Allergy* 1997; 52(36 Suppl): 33-40

- 65 BRITISH THORACIC SOCIETY:  
The british guidelines on asthma management: 1995 review and position statement.  
Thorax 1997 52: 1-21
- 66 MYGIND N:  
Glucocorticosteroids and rhinitis.  
Allergy 1993 Oct; 48(7): 476-490
- 67 WURTHWEIN G, REHDER S, RÖHDEWALD P:  
Lipophilie und Rezeptoraffinität von Glukokortikoiden.  
Pharm Ztg Wiss 1992; 5: 2-8
- 68 HÖGGER P, RÖHDEWALD P:  
Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor.  
Steroids 1994; 59: 597-602
- 69 SUKO M, SHINOHARA K, MAEDA M:  
Inhibitory effect of inhaled fluticasone propionate on the immediate asthmatic response (IAR) and late asthmatic response (LAR) in mice asthma models.  
J Allergy Clin Immunol 1993; 42 (3)
- 70 JOHNSON M:  
Fluticasone propionate: safety profile.  
Cutis. 1996 Feb; 57(2 Suppl): 10-12
- 71 LALIBERT F, LALIBERTE, MF LECART S et al.:  
Clinical and pathologic methods to assess the long-term safety of nasal corticosteroids.  
French Triamcinolone Acetonide Study Group  
Allergy 2000 Aug; 55(8): 718-22
- 72 JUNIPER EF, FERRIE PJ, GUYATT PH et al.:  
First-line treatment for seasonal (ragweed) rhinoconjunctivitis: a randomized management trial comparing a nasal steroid and a nonsedating antihistamine.  
Can Med Assoc J 1997; 156: 1123-31
- 73 WEINER JM, ABRAMSON MJ, PUY RM:  
Intranasal corticosteroids versus oral H<sub>1</sub> receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials.  
*BMJ* 1998;317:1624-1629 ( 12 December )

- 74 BOUSQUET J, VAN CAUWENBERGE P, KHALTAEV N et al.:  
Management of allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA).  
J Allergy Clin Immunol. 108 (2001) S147-334.
- 75 KORSGAARD J:  
Mite asthma and residency. A case control study of the impact of exposure to  
house dust mites.  
Am Rev Respir Dis 1983; 128: 231-235
- 76 PARRONCHI P, BRUGNOLO F, SAMPOGNARO S:  
Genetic and environmental factors contributing to the onset of allergic disorders.  
Int Arch Allergy Immunol 2000 Jan; 121(1): 2-9
- 77 STIFTUNG DEUTSCHER POLLENINFORMATIONSDIENST:  
Pollenflugklassen wichtiger Pollenarten in der Luft.  
3. Europäisches Pollenflug-Symposium 1994 Bad Lippspringe. In: Vorträge und  
Berichte S. 143
- 78 PULS KE:  
The emission of mugwort pollen (*Artemisia vulgaris* L.) and its flight in the air.  
Aerobiologia 1989; 5: 55
- 79 PULS KE:  
Pollenemission und Pollenflug von Kräuterpollen.  
Grana 1991; 30: 260
- 80 JÄGER S:  
Tageszeitliche Verteilung und langjährige Trends bei allergiekompetenten Pollen.  
Allergologie 1990; 13/5: 159
- 81 HECHT R:  
Pollenbestimmungstechnik, Ergebniswertung und die Herausgabe von  
Pollenfluginformationen.  
3. Europäisches Pollenflug-Symposium 1994 Bad Lippspringe. In: Vorträge und  
Berichte S. 21-32
- 82 RIHOUX JP, DUPONT P:  
Comparative study of the peripheral and central effects of terfenadine and  
Cetirizine 2HCl.  
Ann Allergy 1987; 59: 235-38

- 83 JUHLIN L, DE VOS C, RIHOUX JP:  
Inhibiting effect of cetirizine on histamine induced and 40/80 induced wheals and flares, experimental demographism and cold induced urticaria.  
J allergy Clin Immunol 1987; 80: 599-602
- 84 LI JTC, GOLDSTEIN MF, GROSS GN et al.:  
Effects of fluticasone propionate, triamcinolone acetonide, prednisone and placebo on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.  
J Allergy Clin Immunol 1999; 103(4): 622-29
- 85 STORMS WW:  
Risk-benefit assessment of fluticasone propionate in the treatment of asthma and allergic rhinitis.  
J Asthma. 1998; 35(4): 313-36
- 86 BONSMANN U, BACHERT C, DELANK KW et al.:  
Presence of fluticasone propionate on human nasal mucosal surface and in human nasal tissue over a period of 24 h after intranasal application.  
Allergy 2001 Jun; 56(6): 532-5
- 87 HOWLAND WC 3<sup>RD</sup>, HAMPEL FC JR, MARTIN BG:  
The efficacy of fluticasone propionate aqueous nasal spray for allergic rhinitis and its relationship to topical effects.  
Clin-Ther. 1996 Nov-Dec; 18(6): 1106-17
- 88 HOWLAND WC 3<sup>RD</sup>:  
Fluticasone propionate: topical or systemic effects?  
Clin-Exp-Allergy. 1996 May; 26 Suppl 3: 18-22
- 89 NACLERIO RM, PROUD D, KAGEY-SOBOTKA A et al.:  
The effect of cetirizine in the early allergic response.  
Laryngoscope 1989; 99: 596-599
- 90 BUSSE W:  
New directions and dimensions in the treatment of allergic rhinitis.  
J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 890-900
- 91 DELAFUENTE JC, DAVIS TA, DAVIS JA:  
Pharmacotherapy of allergic rhinitis.  
Clin Pharmacol 1989; 8: 474-85

- 92 HORAK F, STUBNER P, ZIEGLMAYER R:  
Controlled comparison of the efficacy and safety of cetirizine 19 mg o.d. and fexofenadine 120 mg o.d. in reducing symptoms of seasonal allergic rhinitis.  
Int Arch Allergy Immunol 2001 May; 125: 73-9
- 93 D'AMBROSIO FP, GANGEMI S, MERENDINO RA et al.:  
Comparative study between fluticasone propionate and cetirizine in the treatment of allergic rhinitis.  
Allergol Immunopathol (Madr) 1998: Nov-Dec; 26(6):277-82
- 94 WACHS M, PROUD D, LICHTENSTEIN FM et al.:  
Observations on the pathogenesis of nasal priming.  
Clin Immunol 1989; 84: 492-501
- 95 POLLENSYMPIOSIUM 1994-S.89 SCHINKO HA:  
Pollen und partikuläre Aerosole im Ballungsraum.  
3. Europäisches Pollenflug-Symposium 1994 Bad Lippspringe. In: Vorträge und Berichte S. 84-99
- 96 BEHRENDT H, FRIEDRICHS KH, KRÄMER U et al.:  
The role of indoor and outdoor air pollution in allergic diseases.  
In: Johansson SGO, ed. Progress in Allergy and Clinical Immunology: Vol 3.  
Göttingen: Hogrefe & Huber; 1995:83-89
- 97 JÄGER S, SPIEKSMÄ FT, NOLARD N:  
Fluctuations and trends in airborne concentrations of some abundant pollen types, monitored at Vienna, Leiden and Brussels.  
Grana 1991; 30: 309-12
- 98 SPIEKSMÄ FT, EMBERLIN JC, HJELMROOS M et al.:  
Atmospheric birch (Betula) pollen in Europe: Trends and fluctuations in annual quantities and the starting dates of the seasons.  
Grana 1995; 34: 51-57
- 99 DOMINGUES E, INFANTE C, GALAN C et al.:  
Variations in the concentrations of airborne Olea pollen and associated pollinosis in Cordoba (Spain): a study of the 10-year period 1982-91.  
J Invest Allergol Clin Immunol 1993;3; 121-29
- 100 MELTZER EO:  
Nasal cytological changes following pharmacological intervention.  
Allergy 1995; 5: 15-20

- 101 SORENSEN H, MYGIND N, PEDERSEN CD, et al.:  
Longterm treatment of nasal polyps with beclomethasone dipropionate and aerosol. Morphological studies and conclusions.  
*Acta Otolaryngol* 1976; 82: 260-2
- 102 JACKSON RT:  
Mechanism of action of some commonly used nasal drugs.  
*Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107 (Part 2): 433-40
- 103 PIPKORN U, PROUD D, LICHENSTEIN LM, et al.:  
Inhibition of mediator release in allergic rhinitis by pretreatment with topical glucocorticosteroids.  
*N Engl J Med* 1987; 316: 1506-10
- 104 MASUYAMA K, JACOBSON MR, RAK S et al.:  
Topical glucocorticoidsteroid (fluticasone propionate) inhibits cells expressing cytokine mRNA for interleukin-4 (IL-4) in the nasal mucosa in allergen-induced rhinitis.  
*Immunology* 1994 Jun; 82(2): 192-9
- 105 BASCOM R, WACHS M, NACLEIRO RM et al.:  
Basophil influx occurs after nasal antigen challenge: effects of topical corticosteroid pretreatment.  
*J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 580-9
- 106 LEWIS T:  
The blood vessels of the human skin and their response.  
London: Shaw & Sons, 1927
- 107 WILSON SJ, LAU L, HOWARTH PH:  
Inflammatory mediators in naturally occurring rhinitis.  
*Clin Exp Allergy* 1998; 28: 220-227
- 108 WHITE MV:  
The role of histamine in allergic diseases.  
*J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 599-605
- 109 WAGEMANN M, BAROODY FM, CHENG CC et al.:  
Bilateral increase in histamine after unilateral nasal allergen challenge.  
*Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 426-31

- 110 DELNESTE Y, LASSALLE P, JEANNIN P et al.:  
Histamine induces IL-6 production by human endothelial cells.  
*Clin Exp Immunol* 1994; 98: 344-9
- 111 JEANNIN P, DELNESTE Y, GOSSET P, et al.:  
Histamine induces interleukin-8 secretion by endothelial cells.  
*Blood* 1994; 84: 2229-33
- 112 MIKI I, KUSANO A, OHTA S, et al.:  
Histamine enhanced the TNF-alpha-induced expression of E-selectin and ICAM-1  
on vascular endothelial cells.  
*Cell Immunol* 1996; 171: 285-8
- 113 SCHLEIMER RP:  
The effects of anti-inflammatory steroids on mast cells.  
In: Kaliner M, Metcalfe D, editors. *The mast cell in health and disease*.  
New York: Marcel Dekker, 1992: 483
- 114 GOMEZ E, CLAQUE JE, GATLAND D et al.:  
Effect of topical corticosteroids on seasonally induced increases in nasal mast cells.  
*Br Med J* 1988; 296: 1572-3
- 115 SCHLEIMER RP, LICHTENSTEIN LM, GILLESPIE E:  
Inhibition of basophile histamine release by antiinflammatory steroids.  
*Nature* 1981; 292: 454-5
- 116 RAK S, JACOBSON MR, SUDDERICK RM, et al.:  
Influence of prolonged treatment with topical corticosteroid (fluticasone  
propionate) on early and late phase nasal response and cellular infiltration in the  
nasal mucosa after allergen challenge.  
*Clin Exp Allergy* 1994; 24: 930-9
- 117 COHEN JJ:  
Lymphocyte death induced by glucocorticoids.  
In: Schleimer RP, Claman HN, Oronsky A, editors. *Antiinflammatory steroid  
action: basic and clinical aspects*. San Diego : Academic Press, 1989: 110-31
- 118 CAMERON LA, DURHAM SR, JACOBSON MR et al.:  
Expression of IL-4, Cepsilon RNA, and Iepsilon RNA in the nasal mucosa of  
patients with seasonal rhinitis: effect of topical corticosteroids.  
*J-Allergy-Clin-Immunol*. 1998 Mar; 101(3): 330-6

- 119 SCHWEIBERT LA, BECK LA, STELLATO C et al.:  
Glucocorticoid inhibition of cytokine production: relevance to antiallergic actions.  
J Allergy Clin Immunol 1996; 97: 143-52
- 120 ROBERT M, NACLEIRO MD:  
Effects of antihistamines on inflammatory mediators.  
Ann of Allergy 1993; 71: 292-295
- 121 CIPRANDI G, PRONZATO C, RICCA V et al.:  
Loratadine treatment of rhinitis due to pollen allergy reduces epithelial ICAM-1  
expression.  
Clin-Exp-Allergy. 1997 Oct; 27(10): 1175-83
- 122 BRUNO G, ANDREOZZI P, BRACCHITTA S et al.:  
Serum tryptase in allergic rhinitis: effect of cetirizine and fluticasone propionate  
treatment.  
Clin Ter 2001 Sep-Oct; 152(5): 299-303
- 123 HOWARTH P:  
Leukotrienes in Rhinitis.  
Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:133-136
- 124 HEDQVIST P, NARINDER G, LINDBOM L.:  
Interactions between Leukotrienes and other inflammatory mediators/modulators  
in the microvasculature.  
Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 117-119
- 125 OKUDA M, WATASE T, MEZAWA A et al.:  
The role of Leukotriene D<sub>4</sub> in allergic rhinitis.  
Ann Allergy 1988; 60: 537-40
- 126 KNANI J, CAMPBELL A, ENANDER I et al.:  
Indirect evidence of nasal inflammation assessed by titration of inflammatory  
mediators and enumeration of cells in nasal secretions of patients with chronic  
rhinitis.  
J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 880-9
- 127 CRETICOS PS, PETERS SP, ADKINSON NF jun et al. :  
Peptide leukotriene release after antigen challenge in patients sensitive to  
ragweed.  
N Engl J Med 1984; 310: 1626-30

- 128 HENDERSON WRJ:  
Eicosanoids and lung inflammation.  
Am Rev Respir Dis 1987; 135: 1176-85
- 129 WANG D, CLEMENT P, SMITZ J, et al.:  
Concentration of chemical mediators in nasal secretions of patients with hay fever during natural allergen exposure.  
Acta Otolaryngol 1994; 114: 552-5
- 130 MIURA K, HUBBARD WC, MCGLASHAN DW:  
Phosphorylation of cytosolic phospholipase A<sub>2</sub> by IL-3 is associated with increased free arachidonic acid generation and leukotriene C<sub>4</sub> release in human basophils.  
J Allergy Clin Immunol 1998; 102 (3): 512-520
- 131 WELLER PF, LEE DW, FOSTER EJ et al.:  
Generation and metabolism of 5-lipoxygenase-pathway leukotrienes by human eosinophils: predominant production of leukotriene C<sub>4</sub>.  
ProcNatlAcadSci. U.S.A. 1983; 80: 7626-7630.
- 132 SOTER NA, LEWIS RA, COREY EJ et al.:  
Local effects of synthetic leukotrienes (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> and LTB<sub>4</sub>) in human skin.  
J Invest Dermatol 1983; 80: 115-19
- 133 SMITH M, FORD-HUTCHINSON AW, BRAY MA:  
Leukotriene B: a potential mediator of inflammation.  
J Pharm Pharmacol 1980; 32: 517-18
- 134 FLOWER RJ, BLACKWELL GJ:  
Anti-inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A<sub>2</sub> inhibitor which prevents prostaglandin generation.  
Nature 1979; 278: 456-9
- 135 ERJEFALT JS, GREIFF L, ANDERSSON M, et al.:  
Allergen-induced eosinophil cytolysis is a primary mechanism for granule protein release in human upper airways.  
Am J Respir Crit Care Med 1999; 160 (1): 304-12
- 136 BENTLEY AM, JACOBSON MR, CUMBERWORTH V et al. :  
Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells.  
Clin Immunol 1992; 89: 877-883.

- 137 NACLERIO R:  
What do we know of the cellular components from nasal challenge studies?  
AAAI, 50th Anniversary Meeting 1993
- 138 ANDERSSON M, ANDERSSON P, VENGE P et al.:  
Eosinophils and eosinophil cationic protein in nasal lavages in allergen-induced hyperresponsiveness: Effects of topical glucocorticosteroid treatment.  
Allergy 1989; 44: 342-348
- 139 ZORATTI EM, SEDGWICK JB, VRTIS RR, et al.:  
The effect of platelet activating factor on the generation of superoxide anion in human eosinophils and neutrophils.  
J Allergy Clin Immunol 1991; 88: 749
- 140 BASCOM R, RIPKORN U, PROUD D et al.:  
Major-basic protein and eosinophil-derived neurotoxin concentrations in nasal-lavage fluid after allergen challenge. Effect of systemic corticosteroids and relationship to eosinophil influx.  
J Allergy Clin Immunol 1989; 84: 338-346
- 141 GLEICH GA, LOEGERING DA, MALDONADO JE:  
Identification of a major basic protein in guinea pig eosinophil granules.  
J Exp Med 1973; 137: 1459-71
- 142 MOTOJIAMA S, FRIGAS E, LOEGERING DA, et al.:  
Toxicity of eosinophil cationic proteins for guinea pig tracheal epithelium in vitro.  
Am Rev Respir Dis 1988; 139: 801-5
- 143 BOUSQUET J, CHANEZ P, LACOSTE JY, et al.:  
Eosinophilic inflammation in asthma.  
N Engl J Med 1990; 323: 1033-9
- 144 WANG D, CLEMENT P, SMITZ J, et al.:  
Monitoring nasal allergic inflammation by measuring the concentration of eosinophil cationic protein and eosinophils in nasal secretions.  
Allergy 1995; 50: 147-51
- 145 TOMASSINI M, MAGRINI L, PETRILLO G, et al.:  
Serum levels of eosinophil cationic protein in allergic diseases and natural allergen exposure.  
J Allergy Clin Immunol 1996; 97: 1350-5

- 146 KLIMEK L, RASP G:  
Cell activation markers in rhinitis and rhinosinusitis. I. Eosinophilic cationic protein (ECP).  
Laryngorhinootologie 1996; 75: 665-70
- 147 NIELSEN LP, BJERKE T, CHRISTENSEN MB, et al.:  
Eosinophil markers in seasonal allergic rhinitis.  
Intranasal fluticasone propionate inhibits local and systemic increases during the pollen season.  
Allergy 1998; 53: 778-785
- 148 LEVENSON T; GREENBERGER PA:  
Immunologic effects of intranasal corticosteroids  
Allergy-Asthma-Proc. 1996 May-Jun; 17(3): 157-9
- 149 KLEMENTSSON H, ANDERSSON M, PIPKORN U:  
Allergen-induced increase in nonspecific nasal reactivity is blocked by antihistamines without a clear-cut relationship to eosinophil influx.  
J Allergy Clin Immunol 1990; 86: 466-472
- 150 MICHEL L, DE VOS C, RIHOUX JP et al.:  
Inhibitory effect of oral cetirizine on in vivo antigen-induced histamine and PAF-acether release and eosinophil recruitment in human skin.  
J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 101-109
- 151 ATKINS P, ZWEIMANN B, MOSKOVITZ A et al.:  
Cellular inflammatory responses and mediator release during early developing late phase allergic cutaneous inflammatory responses: effects of cetirizine.  
J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 806-811
- 152 ABU-GAZALEH RI, DUNETTE SL, LOEGERING DA, et al.:  
Eosinophil granule proteins in peripheral blood granulocytes.  
J Leukoc Biol 1992; 52: 611-18
- 153 KAGI MK, JOLLER-JMELKA H, WÜTHRICH B:  
Correlation of eosinophils , eosinophil cationic protein, and soluble interleukin-2 receptor with the clinical activity of atopic dermatitis.  
Dermatology 1992; 185: 88-92
- 154 ROSENWASSER LJ:  
Biologic activities of IL-1 and its role in human disease.  
J Allergy Clin Immunol 1998; 102 (3): 344-350

- 155 SIM TC, REECE LM, HILMMEIR KA, et al.:  
Secretion of chemokines and other allergen-induced cytokines in nasal responses:  
inhibition by topical steroid treatment.  
Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 927-33
- 156 CALDERON MA, DEVALIA JL, PROIR AJ, et al.:  
A comparison of cytokine release from epithelial cells cultured from nasal biopsy  
specimens of atopic patients with and without rhinitis and nonatopic subjects  
without rhinitis.  
J Allergy Clin Immunol 1997; 99 (1): 65-75
- 157 SIM TC, GRANT JA, HILSMEIER KA, et al.:  
Proinflammatory cytokines in nasal secretions of allergic subjects after antigen  
challenge.  
Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 339-344
- 158 GODDING V, STARK JM, SEDGWICK JB, BUSSE WW:  
Adhesion of activated eosinophils to respiratory epithelial cells is enhanced by  
tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta.  
Am J Respir Cell Mol Biol. 1995 Nov; 13(5): 555-62
- 159 VANNIER E, DINARELLO DA:  
Histamine enhances interleukin (IL)-1-induced IL-6 gene expression and protein  
synthesis via H<sub>2</sub> receptors in peripheral blood mononuclear cells.  
J Biol Chem 1994; 269: 9952-6
- 160 KISHIMOTO T:  
The biology of interleukin-6.  
Blood 1989; 74: 1-10
- 161 SOUSA AR, TRIGG CJ, LANE SJ et al.:  
Effect of inhaled glucocorticoids on IL-1 beta and IL-1 receptor antagonist (IL-1 ra)  
expression in asthmatic bronchial epithelium.  
Thorax 1997 May; 52(5): 407-10
- 162 BLOCK LH, ZSIETA K:  
Effect of FP on cytokine gene expression.  
Eur Resp J 1995; 95: A629

- 163 WEIDO AJ, REECE LM, ALAM R, et al.:  
Intranasal fluticasone propionate inhibits recovery of chemokines and other cytokines in nasal secretions in allergen-induced rhinitis.  
Ann of Allergy 1996; 77: 407-414
- 164 FOKKENS WJ, GODTHELP T, HOLM AF:  
Allergic rhinitis and inflammation: the effect of nasal corticosteroid therapy.  
Allergy. 1997; 52(36 Suppl): 29-32
- 165 GUYRE PM, MUNCK A:  
Glucocorticoid action on monocytes and macrophages.  
In: Schleimer RP, Claman HN, Oronsky AR, editors. Antiinflammatory steroid action. Basic and clinical aspects.  
New York: Academic Press 1991; 199-225
- 166 SIMS JE, GAYLE MA, SLACK JL, et al.:  
Interleukin 1 signaling occurs exclusively via the type I receptor.  
Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 6155-9
- 167 GUPTA K, BEWTRA A:  
IL-1 receptor-type expression in relation to atopy.  
J Allergy Clin Immunol 1999; 103 (6): 1100-7
- 168 AREND WP:  
Interleukin-1 receptor antagonist.  
Adv Immunol 1993; 54: 167-227
- 169 FERRETTI M, CASINI-RAGGI V, PIZARRO TT, et al.:  
Neutralization of endogenous IL-1 receptor antagonist exacerbates and prolongs inflammation in rabbit immune colitis.  
J Clin Invest 1994; 94: 449-53
- 170 DINARELLO CA:  
Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism.  
Blood 1991; 77: 1627-52
- 171 DINARELLO CA:  
Biologic basis for interleukin-1 in disease.  
Blood 1996; 87: 2095-147

- 172 ROSTOKER G, RYMER JC, BAGNARD G, et al.:  
Imbalances in serum proinflammatory cytokines and their soluble receptors: a putative role in the progression of idiopathic IgA nephropathy (IgAN) and Henoch-Schonlein purpura nephritis, and a potential target of immunoglobulin therapy?  
Clin Exp Immunol 1998; 114 (3): 468-76
- 173 YAMADA J, DANA MR, ZHU SN, et al.:  
Interleukin 1 receptor antagonist suppresses allosensitization in corneal transplantation.  
Arch Ophthalmol 1998; 116 (10): 1351-7
- 174 DANA MR, DAI R, ZHU S, YAMADA J, et al.:  
Interleukin-1 receptor antagonist suppresses Langerhans cell activity and promotes ocular immune privilege.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39 (1): 70-7
- 175 OHISSON K, BJORK P, BERGENFEIDT M et al.:  
Interleucine-1-receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock.  
Nature 1990; 348: 550-2
- 176 KEANE-MYERS AM, MIYAZAKI D, LIU G, et al.:  
Prevention of allergic eye disease by treatment with IL-1 receptor antagonist.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 1999; 40 (12): 3041-6
- 177 KONDO S, PASTORE S, FUJISAWA H, et al.:  
Interleukin-1 receptor antagonist suppresses contact hypersensitivity.  
J Invest Dermatol 1995; 105 (3): 334-8
- 178 OKADA S, INOUE H, YAMAUCHI K, et al.:  
Potential role of interleukin-1 in allergen-induced late asthmatic reactions in guinea pigs: suppressive effect of interleukin-1 receptor antagonist on late asthmatic reaction.  
J Allergy Clin Immunol 1995; 95 (6): 1236-45
- 179 VAN DER VELDEN VH, NABER BA, WIERENGA-WOLF AF et al.:  
Interleucine-4 receptors on human bronchial epithel cells. An in vivo and in vitro analysis of expression and function.  
Cytokine 1998 Oct; 10(10):803-13

- 180 MANETTI R, BARAK V, PICCINI MP et al.:  
Interleucin-1 favours the in vitro development of type 2 T helper (Th2) human T-cell clones.  
Res Immunol 1994 Feb; 145(2): 93-100
- 181 SIM TC, HILSMEIER KA, REECE LM, et al.:  
Interleukin-1 receptor antagonist protein inhibits the synthesis of IgE and proinflammatory cytokines by allergen-stimulated mononuclear cells.  
Am J Respir Cell Mol Biol 1994; 11 (4): 473-9
- 182 SANTOS AA, SCHELTINGA MR, LYNCH E et al.:  
Elaboration of interleukin 1-receptor antagonist is not attenuated by glucocorticoids after endotoxemia.  
Arch-Surg. 1993 Feb; 128(2): 138-43; discussion 143-4
- 183 BACHERT C, HAUSER U, PREM B, et al.:  
Proinflammatory cytokines in allergic rhinitis.  
Eur Arch Otorinolaryngol Suppl 1995; 1: 44-49
- 184 BACHERT C, WAGEMANN M, HAUSER U:  
Proinflammatory cytokines: measurement in nasal secretion and induction of adhesion receptor expression.  
Int Arch Allergy Immunol 1995 May-Jun; 107(1-3): 106-8
- 185 SOUSA AR, LANE SJ, NAKHOSTEEN JA, et al.:  
Expression of interleukin-1 beta (IL-1 beta) and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) on asthmatic bronchial epithelium.  
Am J Respir Crit Care Med 1996; 154 (4 Pt 1): 1061-6
- 186 PILLAY V, GAILLARD MC, HALKAS A, et al.:  
Differences in the genotypes and plasma concentrations of the interleukin-1 receptor antagonist in black and white South African asthmatics and control subjects.  
Cytokine 2000; 12 (6): 819-21
- 187 HILRANO T, AKIRA S, TAGA T et al.:  
Biological and clinical aspects of interleukin-6.  
Immunol Today 1990; 11: 443-9

- 188 BORRISH L, ROSENWASSER MD:  
Update on cytokines.  
J Allergy Clin Immunol 1996; 97: 719-34
- 189 HAGAMAN DD, BRIDGES TA, SERAFIN WE:  
Glucocorticoids inhibit cytokine production by human and murine mast cells.  
J Allergy Clin Immunol 1995; 95: A629
- 190 OPPENHEIM JJ, ZACHARIAE COC, MUKAIDA N, et al.:  
Properties of the novel proinflammatory supergene "intercrine" cytokine family.  
Annu Rev Immunol 1991; 9: 617-48
- 191 BAGGIOLINI M, DAHINDEN CA:  
CC chemokines in allergic inflammation.  
Immunol Today 1994; 15: 127-33
- 192 HUBER AR, KUNKEL SL, TODD RF, et al.:  
Regulation of transendothelial neutrophil migration by endogenous interleukin-8.  
Science 1991; 254: 99-102
- 193 SHUTE J:  
Interleukin-8 is a potent eosinophil chemo-attractant.  
Clin Exp Allergy 1994; 24: 203-6
- 194 SCHMI R, CROMWELL O, WARDLAW AJ, et al.:  
Interleukin-8 is a chemoattractant for eosinophils purified from subjects with a blood eosinophilia but not from normal healthy subjects.  
Clin Exp Allergy 1993; 23: 1027-36
- 195 LARSEN CG, ANDERSON AO, APELLA E, et al.:  
The neutrophil-activating peptide (NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes.  
Science 1989; 243: 1464-6
- 196 MUKAIDA N MATSUSHIMA K:  
Regulation of IL-8 production and the characteristics of the receptors for IL-8.  
Cytokines 1992; 4: 41-53
- 197 WHITE MV, YOSHIMURA T, HOOK W, et al.:  
Neutrophil attractant/ activation protein-1 (NAP-1) causes human basophil histamine release.  
Immunol Lett 1989; 22: 151-4

- 198 DAHINDEN CA, KURIMOTO Y, DE WECK AL, et al.:  
The neutrophil activating peptide NAF/ NAP-1 causes histamine and leukotriene release by interleukin-3-primed basophils.  
J Exp Med 1989; 170: 1787-92
- 199 BITTICKS LM, HILSMIEIER KA, SCHREIBER DK, et al.:  
Secretion profile of IL-1 $\beta$  and GM-CSF and chemokines (IL-8, MIP-1 $\alpha$ , and RANTES) in allergen-induced nasal responses: inhibition by topical corticosteroid pretreatment (Abstract).  
J Allergy Clin Immunol 1994; 93: 270
- 200 LIPPERT U, HOER A, MÖLLER A, et al.:  
Role of antigen-induced cytokine release in atopic pruritus.  
Int Arch Allergy Immunol 1998; 116: 36-39
- 201 ARNOLD R, RIHOUX J, KONG W:  
Cetirizine counter-regulates interleukin-8 release from human epithelial cells (A549).  
Clin Exp Allergy 1999 Dec; 29(12): 1593-6
- 202 DURUM SH, OPPENHEIM JJ:  
Macrophage-derived mediators; interleukin-1, tumor necrosis factor, interleukin-6, interferon and related cytokines.  
In: Pauel WE (ed.) Fundamental Immunology. 2nd ed. New York: Raven Press. 1989; 639-661
- 203 DINARELLO CA, NOVICK D, PUREN AJ et al.:  
Overview of interleukin-18: more than an interferon-gamma inducing factor.  
J-Leukoc-Biol. 1998 Jun; 63(6): 658-64
- 204 HOFSTRA CL, VAN-ARK I, HOFMAN G et al.:  
Prevention of Th2-like cell responses by coadministration of IL-12 and IL-18 is associated with inhibition of antigen-induced airway hyperresponsiveness, eosinophilia, and serum IgE levels.  
J Immunol. 1998 Nov 1; 161(9): 5054-60
- 205 OKAMOTO I, KOHNO K, TANIMOTO T et al.:  
Development of CD8+ effector T cells is differentially regulated by IL-18 and IL-12.  
J Immunol. 1999 Mar 15; 162(6): 3202-11

- 206 YOSHIMOTO T, TAKEDA K, TANAKA T et al.:  
IL-12 up-regulates IL-18 receptor expression on T cells, Th1 cells, and B cells:  
synergism with IL-18 for IFN-gamma production.  
J Immunol. 1998 Oct 1; 161(7): 3400-7
- 207 XU D, CHAN WL, LEUNG BP et al.:  
Selective expression and functions of interleukin 18 receptor on T helper (Th) type  
1 but not Th2 cells.  
J Exp Med 1998 Oct 19; 188(8): 1485-92
- 208 YOSHIMOTO T, TSUTSUI H, TOMINAGA K et al.:  
IL-18, although antiallergic when administered with IL-12, stimulates IL-4 and  
histamine release by basophils.  
Proc Natl Acad Sci USA 1999 Nov 23; 96(24): 13962-6
- 209 NAKANISHI K, YOSHIMOTO T, TSUTSUI H et al.:  
Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses.  
Annu Rev Immunol 2001; 19: 423-74
- 210 DINARELLO-CA:  
IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1  
family.  
J-Allergy-Clin-Immunol. 1999 Jan; 103(1 Pt 1): 11-24
- 211 OTANI T, NAKAMURA S, TOKI M et al.:  
Identification of IFN- $\gamma$ -producing cells in IL-12/IL-18 treated mice.  
Cell Immunol 1999 Dec 15; 198(2): 111-119
- 212 XU B, AOYAMA K, YU S et al.:  
Expression of interleukin-18 in murine contact hypersensitivity.  
J Interferon Cytokine Res. 1998 Sep; 18(9): 653-9
- 213 WILD JS, SIGOUNAS A, SUR N:  
IFN-gamma-inducing factor (IL-18) increases allergic sensitization, serum IgE,  
TH2-cytokines and airway eosinophilia in a mouse model of allergic asthma.  
J Immunol. 2000 Mar 1; 164(5):2701-10.
- 214 WONG CK, HO CY, KO FW et al.:  
Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN- $\gamma$ ,  
IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma.  
Clin Exp Immunol 2001 Aug; 125(2): 177-83

# DANKSAGUNGEN

Danke sagen möchte ich:

Gabriele Holtappels für die Ratschläge bei der Laborarbeit,

Oliver Waliauga und Markus Albers für die Unterstützung bei Druck und Computer,

Professor Dr. Jochen Mau (Institut für Statistik in der Medizin HHU-Düsseldorf) für die Beratungen zur statistischen Auswertung dieser Arbeit,

Professor Claus Bachert für die Betreuung der gesamten Arbeit.

# LEBENS LAUF

## Personalien

Name: Klaus Dahl  
Geburtsdatum: 24. Oktober 1966  
Geburtsort: Haan / Rhld.  
Wohnort: Dorfstrasse 21, 40699 Erkrath  
Familienstand: Verheiratet  
Kinder: Drei Töchter

## Schul Ausbildung

1973 - 86 Grundschule, ab 1977 Gymnasium und Abitur im Mai 1986 am städtischen Gymnasium Erkrath-Hochdahl

## Zivildienst

1986 - 88 Pflegedienst (Geriatric) - St. Elisabeth Krankenhaus Mettmann

## Studium der Humanmedizin

1988 - 91 Christian - Albrechts Universität Kiel: Ärztliche Vorprüfung  
1991 - 94 Heinrich - Heine Universität Düsseldorf: Ablegung des 1. und 2. Staatsexamens  
1994 - 95 Praktisches Jahr an den Universitätskliniken von Nantes in Frankreich (Erasmus-Stipendium)  
Mai 1995 3. Staatsexamen an der HHU Düsseldorf

## A.I.P

An den Universitätskliniken Nantes:  
1995-1996 Allgemeine internistische Notfallambulanz und Kinderkliniken

## Weiterbildung

1996-97: Assistenzarzt Pädiatrie - Universität Nantes  
seit Juni 1997 Krankenhaus Neuwerk - Mönchengladbach : Pädiatrie  
Dez. 2000 Facharztprüfung -Pädiatrie- in Düsseldorf

# Abstract

Ziel unserer Untersuchungen war der Vergleich von zwei gebräuchlichen Therapieansätzen auf Symptomintensität, Lebensqualität sowie Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine und Mediatoren im Nasensekret von Patienten mit allergischer Rhinitis. An der monozentrischen, randomisiert und doppelblind geplanten Parallelgruppenstudie, die während der saisonalen Pollenbelastung durchgeführt wurde, nahmen 30 Patienten mit Sensibilisierungen gegen Birken- und Gräserpollen teil. Die Medikation bestand aus einmal täglich 200µg Fluticasonpropionat (FP) oder 10mg Cetirizin. Zytokine und Mediatoren bestimmten wir an sechs gleichmäßig auf die Saison verteilten Terminen nach Entnahme von Nasensekret mittels der Disc-Methode. Die Symptomauswertung erfolgte zu gleichen Zeitpunkten sowie zusätzlich über täglich zu führende Symptomkalender.

Ergebnisse: Bei der Betrachtung der Gesamtsymptomatik und der Lebensqualität fiel zunächst kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsstrategien auf. Unter beiden Arzneimitteln war eine bedeutsame Restsymptomatik parallel zum Pollenflug erkennbar. Die differenzierte Betrachtung der Organsymptome erbrachte jedoch einen Therapievorteil des FP gegenüber dem Cetirizin für die Nasensymptome, wenn zur Auswertung nur Tage mit einem relevanten Pollenflug von über 20/m<sup>3</sup> herangezogen werden. Umgekehrt zeigt sich eine tendenzielle bessere Wirkung des Antihistaminikums auf die Augensymptomatik unter den gleichen Voraussetzungen. Bezüglich der Zytokine und Mediatoren war die Freisetzung von Histamin, ECP sowie zur Mitte der Saison auch von Interleukin-1 $\beta$ , den Leukotrienen und dem Chemokin Interleukin-8 unter FP signifikant geringer als unter Cetirizin.

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Untersuchung bestätigt, dass die allergische Entzündungsreaktion bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis auch unter Therapie zu einer deutlichen und charakteristischen Symptomatik sowie zur vermehrten Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Zytokine führt. Die Untersuchung zeigt zudem, dass die Interpretation der Symptome durch eine Differenzierung in Nasen- und Augensymptome sowie durch eine Berücksichtigung des Pollenfluges verbessert werden kann. Darüber hinaus wird deutlich, dass neben der Sensibilisierung des Patienten auch die Allergenexposition von entscheidender Bedeutung für Wirksamkeitsstudien zu Antiallergika ist.

Im direkten Vergleich der beiden Behandlungsstrategien konnte anhand der Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Zytokinen gezeigt werden, dass der anti-entzündliche Effekt des topischen Glukokortikosteroids an der Nasenschleimhaut deutlich ausgeprägter ist als der des Antihistaminikums. Die Studie zeigt auch, dass eine Kombination eines Antihistaminikums mit einem topischen Glukokortikosteroid für die Behandlung der nasalen Symptome alleine nicht sinnvoll ist. Allerdings ist unter Berücksichtigung aller klinischen Symptome eine Kombination beider Präparate - entgegen der Aussage von derzeit viel beachteten Meta-Analysen - durchaus sinnvoll, da das an der Nase stärker wirkende Fluticason die Augensymptome nicht ausreichend supprimiert.

