

Aus der

Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. Uwe Ganzer

**Wirksamkeit, Kosten-Wirksamkeit und Verträglichkeit
topischer intranasaler Arzneimittel zur Behandlung
der allergischen Rhinitis**

Systematische Review mit Metaanalysen (Teil A) und klinische Studie (Teil B)

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin**

**Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

vorgelegt von
Bernd Lange

2004

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

gez.: Univ-Prof. Dr. med.dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan

Referent: Prof. Dr. Bachert

Korreferentin: Prof. Dr. Schuster

Sehr herzlich danke ich

Herrn **Prof. Dr. med. Claus Bachert** für die Ermöglichung dieser Arbeit und die wertvollen Anregungen und Diskussionen,

Herrn **Karl-Friedrich Lukat** für die Hilfe bei der Betreuung der Studienpatienten,

Herrn **Klaus Rettig** für die statistische Auswertung der klinischen Studie,

Herrn **Christian Bertholdt** für Monitoring und Data-Handling der klinischen Studie,

Frau **Petra Volkenandt** für die Unterstützung bei der Organisation der klinischen Studie,

Frau **Gabriele Holtappels** für die Bestimmung der ECP-Konzentrationen in den Nasensekretproben aus der klinischen Studie,

der **Stiftung Deutscher Polleninformationsdienst**, Bad Lippspringe, für die Überlassung der Pollenflugdaten, sowie

der **IMS Health GmbH & Co. OHG**, Frankfurt am Main, für die Bereitstellung der Daten zur Verschreibung von Therapeutika bei allergischer Rhinitis.

Ganz besonders zu Dank verpflichtet bin ich meinen Eltern, die mich auf meinem Lebensweg stets uneingeschränkt unterstützt haben.

Düsseldorf, August 2004



Bernd Lange

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Zusammenfassung	4
Abkürzungsverzeichnis	8
Teil A: Systematische Review mit Metaanalysen	11
1. Einleitung.....	11
1.1 <i>Definition und Einteilung der allergischen Rhinitis</i>	<i>11</i>
1.2 <i>Epidemiologie der allergischen Rhinitis.....</i>	<i>14</i>
1.3 <i>Pathophysiologie der allergischen Rhinitis</i>	<i>15</i>
1.4 <i>Begleiterkrankungen: Asthma und Sinusitis</i>	<i>17</i>
1.5 <i>Allergische Rhinitis: Lebensqualität und ökonomische Bedeutung</i>	<i>19</i>
1.6 <i>Behandlung der allergischen Rhinitis</i>	<i>21</i>
1.6.1 <i>Immuntherapie</i>	<i>21</i>
1.6.2 <i>Pharmakotherapie der allergischen Rhinitis.....</i>	<i>22</i>
1.6.2.1 <i>Topische intranasale Glukokortikosteroide.....</i>	<i>23</i>
1.6.2.2 <i>Antihistaminika.....</i>	<i>24</i>
1.6.2.3 <i>Cromone.....</i>	<i>25</i>
1.7 <i>Rationale und Ziele der Review</i>	<i>26</i>
2. Material und Methoden.....	30
2.1 <i>Systematische Review mit Metaanalysen</i>	<i>30</i>
2.1.1 <i>Allgemeine Aspekte.....</i>	<i>30</i>
2.1.2 <i>Literatursuche</i>	<i>31</i>
2.1.3 <i>Einschlusskriterien für Studien und Datenauswahl für die Metaanalysen</i>	<i>32</i>
2.1.4 <i>In den Metaanalysen angewandte statistische Methoden</i>	<i>36</i>
2.1.4.1 <i>Zielparameter</i>	<i>36</i>
2.1.4.2 <i>Test auf Heterogenität zwischen den Studien</i>	<i>38</i>
2.1.4.3 <i>Methoden zur Kombination von Studienergebnissen.....</i>	<i>39</i>
2.1.4.4 <i>Indirekter Vergleich</i>	<i>40</i>
2.2 <i>Kosten-Wirksamkeitsüberlegungen.....</i>	<i>41</i>
2.3 <i>Verordnungsdaten.....</i>	<i>42</i>
3. Ergebnisse.....	43
3.1 <i>Studien zum Vergleich topischer Glukokortikosteroide und topischer Antihistaminika</i>	<i>44</i>
3.1.1 <i>Überblick über Studien zum Vergleich topischer Glukokortikosteroide und topischer Antihistaminika.....</i>	<i>44</i>
3.1.2 <i>Metaanalysen der Studien zum Vergleich topischer Glukokortikosteroide und topischer Antihistaminika.....</i>	<i>50</i>
3.2 <i>Studien zum Vergleich topischer Glukokortikosteroide und Cromone</i>	<i>58</i>

3.2.1	Überblick über Studien zum Vergleich topischer Glukokortikosteroide und Cromone.....	58
3.2.2	Metaanalysen der Studien zum Vergleich topischer Glukokortikosteroide und Cromone	62
3.3	<i>Studien zum Vergleich topischer Antihistaminika und Cromone</i>	69
3.3.1	Überblick über Studien zum Vergleich topischer Antihistaminika und Cromone	69
3.3.2	Metaanalysen der Studien zum Vergleich topischer Antihistaminika und Cromone	73
3.4	<i>Indirekter Vergleich der topischen Therapien anhand ihrer Wirksamkeit vs. Plazebo</i>	74
3.5	<i>Kosten-Wirksamkeits-Überlegungen</i>	84
3.6	<i>Verordnungsdaten</i>	85
4.	Diskussion	90
Teil B: Klinische Studie		95
1. Einleitung		95
2. Material und Methoden		97
2.1	<i>Studiendesign</i>	97
2.2	<i>Patienten</i>	99
2.2.1	Einschlusskriterien.....	99
2.2.2	Ausschlusskriterien.....	100
2.3	<i>Erfassung von Wirksamkeit, Kosten-Wirksamkeit und Verträglichkeit</i>	101
2.3.1	Wirksamkeit.....	101
2.3.2	Kosten-Wirksamkeit	103
2.3.3	Verträglichkeit	103
2.4	<i>Zielparameter, statistische Tests und Fallzahl</i>	106
2.4.1	Zielparameter	106
2.4.2	Statistische Tests.....	107
2.4.3	Fallzahlplanung.....	108
3.	Ergebnisse	109
3.1	Patientencharakteristika	109
3.2	Wirksamkeitsparameter	110
3.3	Kosten-Wirksamkeit	117
3.4	Verträglichkeit	118
4.	Diskussion	120
Literatur		126
Anhang: Veröffentlichte Artikel		138
Die topische intranasale Therapie der allergischen Rhinitis. Eine Wirksamkeits- und Kostenanalyse..		138

Zusammenfassung

Teil A: Systematische Review mit Metaanalysen

Ziele

Umfassende systematische Reviews zum Vergleich topischer Therapien bei allergischer Rhinitis lagen zum Zeitpunkt des Beginns dieser Arbeit nicht vor. In einer systematischen Review mit Metaanalysen sollte die Wirksamkeit intranasaler Glukokortikosteroide (GKS), intranasaler Antihistaminika (AH) und intranasaler Cromone zur Behandlung der allergischen Rhinitis verglichen und auf Übereinstimmung mit den Empfehlungen aktueller Therapieleitlinien überprüft werden. Die Rangfolge der Kosten-Wirksamkeit dieser topischen Therapiemodalitäten sollte ermittelt werden. Weiterhin sollte beurteilt werden, ob das Verschreibungsverhalten bezüglich dieser Therapeutika in Deutschland die Empfehlungen der Therapieleitlinien widerspiegelt.

Methoden

Systematische Review mit Metaanalysen solcher Studien, die topische GKS, topische AH und Cromone direkt verglichen sowie indirekter Vergleich über Metaanalysen plazebo-kontrollierter Studien bei allergischer Rhinitis. Parameter für die Analysen waren subjektive Symptom scores zu nasaler Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Nasenjucken und Augensymptomen bzw. (nasale) Gesamtsymptom scores (daraus), sowie globale Beurteilung der Wirksamkeit. Objektive Parameter waren Zahl der Eosinophilen in Nasensekret, Nasenschleimhaut oder nasaler Lavage sowie nasaler Flow.

Berechnung der täglichen Medikamentenkosten und Vergleich mit den Daten zur Wirksamkeit.

Darstellung der Daten zur Verschreibung intranasaler GKS, AH und Cromone für die Indikationen allergische Rhinitis/vasomotorische Rhinitis in den Jahren 2001 und 2002.

Ergebnisse

Anhand der Metaanalysen plazebokontrollierter Studien wurde gezeigt, dass alle drei topischen intranasalen Therapiemodalitäten wirksam gegen alle nasalen Symptome der allergischen Rhinitis sowie auf die Augensymptomatik sind. Die Metaanalysen direkt vergleichender Studien ebenso wie der indirekte Vergleich über Metaanalysen plazebokontrollierter Studien bestätigten in Übereinstimmung mit den Auffassungen gängiger Therapieleitlinien, dass die intranasalen GKS die bezüglich aller nasalen Symptome wirksamste topische Therapie der allergischen Rhinitis darstellen. Direkt vergleichende Studien zeigten, dass topische AH wirksamer als Cromone sind, wobei der Unterschied deutlich weniger ausgeprägt als zwischen topischen GKS und Cromonen ist. Aus dem indirekten Vergleich konnte eine Überlegenheit topischer AH über Cromone nicht geschlossen werden. Klare Unterschiede bzgl. der Wirkung auf die Augensymptomatik der allergischen Rhinokonjunktivitis erbrachte die Review nicht. Im Gegensatz zu topischen AH reduzieren die topischen GKS die nasale Eosinophilie als Ausdruck der mukosalen Inflammation signifikant.

Die topischen GKS stellen die wahrscheinlich kostenwirksamste der topischen intranasalen Therapien der allergischen Rhinitis dar.

Das Verordnungsverhalten in Deutschland in den Jahren 2001 und 2002 zeigte wenig Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Leitlinien. Topische Steroide sind gegenüber oralen Antihistaminika stark unterrepräsentiert, ihr Verordnungsvolumen ist nicht höher als das topischer AH oder Cromone. Während die meisten Patienten mit allergischer Rhinitis von Allgemeinärzten gesehen werden, verordnen im wesentlichen nur HNO-Fachärzte und Pneumologen in größerem Umfang topische GKS bei allergischer Rhinitis.

Schlussfolgerungen

Die intranasalen GKS konnten anhand der Metaanalysen als wirksamste topische Therapiemodalität der allergischen Rhinitis bestätigt werden. Da ihre Überlegenheit über orale Antihistaminika bereits in einer Metaanalyse nachgewiesen wurde, können sie, von den nur in Ausnahmefällen indizierten systemischen GKS abgesehen, als effektivste Therapeutika in dieser Indikation betrachtet werden. Es kann geschlossen werden, dass topische GKS wahrscheinlich auch die kostenwirksamste Therapie der allergischen Rhinitis darstellen. In internationalen und nationalen Therapieleitlinien sind sie daher insbesondere bei mittelgradig bis schwer ausgeprägter Symptomatik und/oder bei perennialer allergischer Rhinitis Mittel der ersten Wahl. Obwohl sich das Verträglichkeitsprofil der modernen Präparate nicht wesentlich von dem topischer AH und Cromone unterscheidet, werden sie lediglich von HNO-Fachärzten und Pneumologen häufig verschrieben, was zeigt, dass Leitlinien zumindest kurzfristig schwer zu implementieren sind. Intensive wiederholte Kommunikation durch Fachgesellschaften, sowie Akzeptanz und Einforderung durch Kostenträger könnten ihre Verbreitung fördern. Die Überlegenheit topischer AH über Cromone erscheint wenig ausgeprägt und konnte nur für den Parameter „Globale Beurteilung“ statistisch gesichert werden. Es kann vermutet werden, dass Nedocromil wirksamer auf die Symptome der allergischen Rhinitis ist als DNCG. Ob topische AH dem Nedocromil in der Behandlung der allergischen Rhinitis überlegen sind, bleibt offen. In nationalen und internationalen Behandlungsleitlinien zur allergischen Rhinitis wird den Cromonen insgesamt keine oder nur eine untergeordnete Rolle zuerkannt.

Eine weitere Differenzierung zwischen einzelnen topischen Therapeutika in Form klinischer Studien erscheint angebracht, wobei, um die Vergleichbarkeit und zusammenfassende Analyse verschiedener Studien zu ermöglichen, Mindestanforderungen an die statistische Darstellung der Ergebnisse in den Publikationen zu stellen sind. Nach Möglichkeit sollten klinische Studien auch Kosten-Wirksamkeitsparameter erheben.

Teil B: Klinische Studie

Ziele

Intranasale Glukokortikoide (GKS) sind den aktuellen Leitlinien zufolge Arzneimittel erster Wahl bei der saisonalen allergischen Rhinitis (SAR). Metanalysen haben gezeigt, dass topische nasale GKS die wirksamste topische Therapie der SAR darstellen. Die Verordnungsdaten spiegeln diese Ergebnisse und die Empfehlungen der Leitlinien nicht wieder (vgl. Teil A). Die topischen GKS sind unter Zugrundelegung von Prävalenz und Schweregrad der SAR stark unterrepräsentiert. Gründe hierfür mögen in der Überschätzung möglicher Nebenwirkungen topischer nasaler GKS, in der Unterschätzung ihrer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Therapieoptionen, sowie in nicht zutreffenden Vorstellungen über die Kosten-Wirksamkeit liegen. In dieser Studie sollten exemplarisch Wirksamkeit, Kosten-Wirksamkeit und Verträglichkeit des topischen GKS Mometasonfuroat, des topischen Antihistaminikums Levocabastin und des nasalen Cromons Dinatriumcromoglykat (DNCG) bei SAR verglichen werden. Für Mometasonfuroat fehlten vergleichende klinische Studien mit topischen nicht-steroidalen Arzneimitteln bei SAR bislang.

Methoden

Die Untersuchung wurde als offene, randomisierte, monozentrische Parallelgruppenstudie während der Gräserpollensaison 2003 durchgeführt. Es wurden 123 Patienten 1:1:1 auf die Behandlungsgruppen Mometasonfuroat 200 µg einmal täglich, Levocabastin 200 µg zweimal täglich und DNCG 5,6 mg viermal täglich randomisiert. Auf eine 4-14tägige behandlungsfreie Screeningphase folgte eine vierwöchige Behandlungsphase. Symptomcores und Messwerte der nasalen inspiratorischen Spitzenflussrate (nasal Peak Inspiratory Flow Rate (nPIFR)) ebenso wie unerwünschte Ereignisse und Begleitmedikationen wurden in einem Patiententagebuch dokumentiert. Die globale Wirksamkeit der Studienmedikation wurde durch die Patienten nach der Behandlungsphase beurteilt. Der Verbrauch an Notfallmedikation (Nedocromil-Augentropfen) wurde erfasst. Die Konzentrationen des Eosinophilen Kationischen Proteins (Eosinophil Cationic Protein (ECP)) wurden vor und nach der Behandlung in Nasensekretproben der Patienten bestimmt. Die Kosten-Wirksamkeit wurde in Form der „Medikamentenkosten pro Behandlungserfolg“ angegeben und verglichen. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit wurden mittels Mann-Whitney-U-Test bzw. Chi²-Test inferenzstatistisch ausgewertet (Hauptzielparameter: mittlerer ganztägiger nasaler Gesamtsymptomscore im Vergleich der Mometasonfuroat- und DNCG-Gruppen). Grundlage der Wirksamkeitsauswertung war die Intention-to-treat-Analyse über einen 23tägigen Abschnitt der Behandlungsphase, in dem alle Patienten Medikation erhielten und den gleichen Pollenflugbedingungen ausgesetzt waren. Die Ergebnisse zur Kosten-Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden rein deskriptiv dargestellt.

Ergebnisse

Mometasonfuroat war sowohl dem Levocabastin als auch dem DNCG bezüglich des nasalen Gesamtsymptomscores (Hauptzielparameter $p < 0,001$), des Gesamtsymptomscores, aller nasalen Symptome, der Zahl der symptomfreien Tage, der Zahl der Tage ohne Nasensymptome, der globalen Bewertung der Wirksamkeit und der ECP-Konzentration signifi-

kant überlegen. Zudem war Mometasonfuroat dem DNCG signifikant bezüglich der nPIFR überlegen ($p=0,005$). Hinsichtlich der Augenbeschwerden und dem Verbrauch an Notfallmedikation (Nedocromil-Augentropfen) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Medikamentenkosten pro Behandlungserfolg waren (über 23 Tage) Mometasonfuroat (11,52 €) < DNCG (17,31 €) < Levocabastin (42,82 €). Relevante Unterschiede in der als sehr gut zu beurteilenden Verträglichkeit zeigten sich zwischen den topischen Therapien nicht.

Schlussfolgerungen

Dies ist die erste Studie, die Mometasonfuroat-Nasenspray mit nicht-steroidalen topischen Arzneimitteln bei SAR verglich. Mometasonfuroat erwies sich anhand der Symptomscores als dem Levocabastin und dem DNCG hinsichtlich der Wirksamkeit auf die nasale Symptomatik der SAR überlegen. Die Ergebnisse aus den Symptomscores wurden durch die globale Beurteilung der Wirksamkeit durch die Patienten bestätigt. Die nPIFR als objektiver Parameter der Nasenatmung ergab zudem eine Überlegenheit von Mometasonfuroat gegenüber DNCG. Die Bestimmung des ECP im Nasensekret der Patienten zeigte eine überlegene antiinflammatorische Wirksamkeit für Mometasonfuroat. Mometasonfuroat war zudem das kosteneffektivste der drei hier eingesetzten topischen SAR-Therapeutika. Die Ergebnisse der klinischen Studie stimmen sehr gut mit den in der Review mit Metaanalysen (Teil A) gewonnenen Erkenntnissen überein. Mometasonfuroat konnte exemplarisch für die Gruppe der intranasalen topischen GKS somit als Behandlungsoption der ersten Wahl bei SAR bestätigt werden.

Abkürzungsverzeichnis

#	Nummer
AH	Antihistaminikum
AR	Allergische Rhinitis
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
Az	Azelastin
BCG	Bacillus-Calmette-Guérin
BDP	Beclometasondipropionat
BM	Betametason
Bu	Budesonid
c	Control (Kontrolle)
CI	Confidence interval (Konfidenzintervall)
CT	Computertomographie
DB	Doppelblind
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
DM	Dexametason
DNCG	Dinatriumcromoglykat
EAACI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology
ECP	Eosinophil Cationic Protein
FB	Fluocortinbutyl
Fd	Flunisolid
FDA	Food and Drug Administration
FP	Fluticasonpropionat
GKS	Glukokortikosteroid
GM-CSF	Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor
HERG	Human Ether-A-Go-Go
HHN	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren
HRQL	Health Related Quality of Life
IgE	Immunglobulin E
I _{Kr}	Schnell aktivierbarer Anteil des verzögerten Kalium- Auswärtsrepolarisationsstromes

IL	Interleukin
Le	Levocabastin
ln	Natürlicher Logarithmus
MBP	Major Basic Protein
MF	Mometasonfuroat
MPO	Neutrophil Myeloperoxidase
n	Number (Fallzahl in jeweiliger Behandlungs- bzw. Kontrollgruppe)
NAC	Nasal Allergen Challenge (Nasale Allergenprovokation)
NAR	Nasal Airway Resistance (Nasaler Atemwegswiderstand)
NB	Non-blinded (Nicht verblindet)
Ne	Nedocromil
nPIFR	Nasal Peak Inspiratory Flow Rate (Nasale inspiratorische Spitzenflussrate)
p	Probability (Fehlerwahrscheinlichkeit I. Art)
PAR	Perenniale allergische Rhinitis
PC	Placebo-controlled (Plazebo-kontrolliert)
PGD	Prostaglandin D
QTc	Frequency corrected QT interval (Frequenzkorrigiertes QT-Intervall)
RANTES	Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted
RAST	Radio Allergo Sorbent Test
RQLQ	Rhinitis Quality of Life Questionnaire
RR	Relatives Risiko
SAR	Saisonale allergische Rhinitis
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SEM	Standard Error of the Mean (Standardfehler des Mittelwertes)
SF 36	Medical Outcomes Survey Short Form 36
SB	Single-blind (Einfach verblindet)
SIT	Spezifische Immuntherapie
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
t	Treatment (Behandlung)
T	Treatment effect (Behandlungseffekt)
TAA	Triamcinolonacetonid
TH ₁	T-Helferzelle Typ 1
TH ₂	T-Helferzelle Typ 2

TNSS	Total Nasal Symptom Score (Nasaler Gesamtsymptomscore)
TSS	Total Symptom Score (Gesamtsymptomscore)
USA	United States of America
var	Varianz
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

Teil A: Systematische Review mit Metaanalysen

1. Einleitung

1.1 *Definition und Einteilung der allergischen Rhinitis*

Die allergische Rhinitis (AR) wird klinisch definiert als eine „symptomatische Erkrankung der Nase, induziert durch eine IgE-vermittelte Entzündung nach Allergenexposition der Nasenschleimhaut“¹. Nasale Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen und Nasenjucken sind die üblicherweise mit der AR assoziierten Symptome. Sehr häufig werden die rhinitischen von konjunktivalen Symptomen wie Augenjucken, Augentränen und Rötung der Konjunktiven begleitet. Daher wird häufig von „allergischer Rhinokonjunktivitis“ gesprochen. Traditionell wird die allergische Rhinitis in eine saisonale (SAR) und eine perenniale (PAR) Form eingeteilt. Während die SAR durch saisonale Allergene wie Pollen von Bäumen, Gräsern, Kräutern oder Pilzsporen ausgelöst wird, triggern ganzjährig vorhandene Allergene wie Hausstaubmilben, Tierhaare oder Schimmelpilze die PAR. Prinzipiell kann jedes der oben aufgeführten Symptome sowohl bei SAR- als auch bei PAR-Patienten auftreten, wenngleich für die beiden Formen unterschiedlich akzentuierte Muster von Symptomen beschrieben werden. Demzufolge sei bei PAR-Patienten üblicherweise die nasale Obstruktion mit der Folge eines Sekretflusses in den Rachen bei verlegter anteriorer Drainage das Hauptsymptom². Augenbeschwerden sollen bei PAR weniger häufig als bei SAR auftreten. Bei der SAR werden Rhinorrhoe, Niesen und Nasenjucken als führende Symptome betrachtet. Häufig wird berichtet, dass PAR-Patienten Symptome vor allem morgens nach intensiver Allergenexposition während der Nacht (Hausstaubmilbenallergene im Bettzeug) erleiden, während SAR-Patienten hauptsächlich tagsüber betroffen sind. In einer Arbeit von Binder et al. wurde Niesen als Hauptsymptom auch der PAR identifiziert, wenngleich es von SAR-Patienten signifikant häufiger als Hauptsymptom angegeben wurde³. Es folgte die nasale Obstruktion als zweit wichtigstes Symptom beider Formen der AR. Jedoch war die nasale Obstruktion signifikant häufiger das Hauptsymptom bei PAR-Patienten als bei SAR-Patienten (Tabelle 1.1-1).

Hauptsymptom	SAR	PAR
Niesen	54.8%	41.9%
Obstruktion	16.1%	26.2%
Wässrige Rhinorrhoe	15.8%	20.6%
Dyspnoe	11.8%	9.4%
Eitrige Sekretion	0.6%	1.9%
Augensymptome	0.05%	0.9%

Tabelle 1.1-1: Hauptsymptome bei Patienten mit allergischer Rhinitis (aus: Binder et al., 1982³)

Schwere Beschwerden am Morgen wurden von PAR-Patienten signifikant häufiger als von SAR-Patienten angegeben. Dennoch war für beide Gruppen der Morgen die Tageszeit mit den schwersten Rhinitisbeschwerden (Tabelle 1.1-2).

Tageszeit	SAR	PAR
Morgen	55.9%	65.7%
Tagsüber	14.4%	7.5%
Abend	8.7%	6.6%
Nacht	4.6%	6.6%
Kein Unterschied	16.4%	13.5%

Tabelle 1.1-2: Verteilung der schwersten Beschwerden auf die Tageszeiten bei Patienten mit allergischer Rhinitis (aus: Binder et al., 1982³)

Diese Ergebnisse wurden im Prinzip durch eine jüngere Arbeit bestätigt, in der die nasale Obstruktion bei PAR-Patienten hinter Niesen und Nasenlaufen rangierte⁴. Offenbar gibt es durchaus Unterschiede in der klinischen Präsentation von SAR und PAR, doch scheinen diese nicht substantiell zu sein. Im Gegenteil sind beide „Subtypen“ der AR klinisch vergleichbar und repräsentieren eine gemeinsame Krankheitsentität basierend auf sehr ähnlichen zu Grunde liegenden pathophysiologischen Prozessen. Eine Reihe weiterer Argumente lässt die Unterteilung in SAR und PAR eher künstlich erscheinen:

- In einigen geografischen Gebieten sind „typische“ saisonale Allergene das ganze Jahr über präsent.

- Die Exposition mit perennialen Allergenen und damit die Symptomatik ist nicht das ganze Jahr konstant.
- Die meisten atopischen Patienten sind polysensibilisiert, häufig gegen saisonale und perenniale Allergene.
- Die zu Grunde liegende Entzündungsreaktion bleibt zeitlich nicht auf die Allergenexposition begrenzt (minimal persistierende Entzündung) und führt zu einer Hyperreagibilität der Nasenschleimhaut (analog der bronchialen Hyperreagibilität beim Asthma), so dass Beschwerden auch durch nicht-allergische Stimuli (z.B. Luftschadstoffe, Temperaturveränderungen, Nebel, Rauch, körperliche Anstrengung) ausgelöst werden können. Aufgrund sogenannter Priming-Effekte verschlimmern sich die Beschwerden mehrfach sensibilisierter Patienten im Verlauf konsekutiver Pollensaisons überproportional.

Von der *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)*-Arbeitsgruppe wurde daher eine neue Klassifikation der AR vorgeschlagen, die auf Beschwerdedauer und -häufigkeit anstatt auf Allergenen beruht (Tabelle 1.1-3)¹.

Herkömmliche Bezeichnungen	ARIA-Bezeichnungen
<p><u>Saisonale allergische Rhinitis (SAR)</u> Symptome ausgelöst durch Allergene, die zu bestimmten Zeiten auftreten.</p>	<p><u>Intermittierende allergische Rhinitis</u> Symptome an weniger als 4 Tagen pro Woche <u>oder</u> weniger als vier Wochen pro Jahr.</p>
<p><u>Perenniale allergische Rhinitis (PAR)</u> Symptome ausgelöst durch Allergene, die das ganze Jahr über vorhanden sind.</p>	
<p><u>Berufliche allergische Rhinitis</u> Symptome ausgelöst durch Allergene am Arbeitsplatz.</p>	<p><u>Persistierende allergische Rhinitis</u> Symptome an mehr als 4 Tagen pro Woche <u>und</u> mehr als 4 Wochen pro Jahr.</p>

Tabelle 1.1-3: Herkömmliche und ARIA-Klassifikation der AR

Die ARIA-Klassifikation hat die alten Bezeichnungen noch nicht verdrängt, denn im klinischen Alltag wird die Bezeichnung SAR noch immer als besonders nützlich betrachtet⁵. Im Rahmen einer Review der AR-Literatur ist es unvermeidlich, die Bezeichnungen SAR und PAR zu verwenden, auch wenn die Unterteilung heute z.T. als künstlich gesehen wird.

1.2 *Epidemiologie der allergischen Rhinitis*

Die allergische Rhinitis ist die häufigste atopische Erkrankung und die chronische Erkrankung, welche die höchste Zahl von Arztbesuchen nach sich zieht. Aus verschiedenen Gründen ist ihre tatsächliche Prävalenz unbekannt. Prävalenzen aus epidemiologischen Studien variieren selbst für die gleiche Region stark. Dies liegt in Unterschieden in der Methodik, die hauptsächlich die Diagnosestellung (z.B. Selbstangabe vs. Arzt diagnose) betreffen, begründet. Die kumulative Prävalenz in Mitteleuropa wird auf 15-20% geschätzt. Einigkeit besteht darüber, dass die Prävalenz der AR häufig unterschätzt wird, da sie meist keine schwerwiegende Erkrankung ist, Möglichkeiten zur Selbstbehandlung gegeben sind und viele Patienten undiagnostiziert bleiben⁶. Frauen und Männer sind gleich häufig betroffen, die AR beginnt in 80% der Fälle vor dem Alter von 20 Jahren und die Erkrankung zeigt eine Tendenz zur Besserung mit zunehmendem Alter. Ob ein höherer sozioökonomischer Status einen unabhängigen Risikofaktor darstellt, ist strittig. Risikofaktoren sind positive Familienanamnese für AR und/oder Atopie, frühes Einstellen des Stillens, eine rauchende Mutter während der Schwangerschaft und im ersten Lebensjahr, wahrscheinlich ein Geburtsmonat während der Pollensaison und ein intensiver Kontakt zu Allergenen in den ersten Lebensjahren (obwohl für Katzenallergene das Gegenteil derzeit diskutiert wird). In verschiedenen Regionen der Welt wurde in den vergangenen Dekaden ein Anstieg der Prävalenz beobachtet. Es wird geschätzt, dass die kumulative Prävalenz sich alle zehn Jahre verdoppelt. Es zeigen sich deutliche Parallelen zum Anstieg der Asthmaprävalenz, obwohl AR- und Asthmaprävalenz in einigen Regionen nicht demselben Veränderungsmuster unterliegen. Die genauen Gründe für den Anstieg der Prävalenzen atopischer Erkrankungen sind noch nicht aufgeklärt, jedoch existieren verschiedene Hypothesen. Die prominenteste unter diesen ist die sogenannte „Hygienehypothese“⁷. Kurz zusammengefasst unterstellt diese, dass der moderne westliche Lebensstil mit vermindertem Kontakt zu bestimmten Keimen und einer reduzierten Infektionsrate im Säuglings- und Kleinkindesalter zu einer Verschiebung im Immunsystem weg von einer antibakteriellen/antiviralen, durch TH₁-Lymphozyten gesteuerten, hin zu einer durch TH₂-Lymphozyten gesteuerten Reaktionslage führt, die im Falle individueller Empfänglichkeit

geeignet ist, allergische Reaktionen zu fördern. Diese Hypothese wird durch eine Reihe von Beobachtungen gestützt:

- Die Prävalenz der Atopie ist niedriger in ländlichen als in städtischen Gegenden.
- Die Prävalenz der Atopie unter Kindern von Landwirten ist niedriger als unter Kindern aus nicht-landwirtschaftlichen Familien aus demselben Dorf.
- Die Prävalenz atopischer Erkrankungen in Entwicklungsländern ist für gewöhnlich niedriger als in Industrienationen.
- Die Zahl älterer Geschwister ist umgekehrt proportional zur Atopiehäufigkeit⁸.
- Die Prävalenz der allergischen Rhinitis war in Ostdeutschland deutlich niedriger als in Westdeutschland, hat sich aber mittlerweile angeglichen. Einige Autoren sehen einen Zusammenhang zu einem verminderten Angebot an Kinderhort-/Kindergartenplätzen und einer damit verbundenen reduzierten Zahl von Infektionen⁹.
- Frühe Infektionen (z.B. Masern) und frühe BCG-Exposition sind mit einer verminderten Allergiehäufigkeit assoziiert. Bakterielle Antigene (Endotoxine) wirken eventuell entsprechend.

Allerdings ist es wahrscheinlich, dass andere Faktoren wie Luftverschmutzung, Änderungen in der Ernährung oder erhöhte Allergenexposition ebenfalls zu der steigenden Prävalenz von AR und Atopien beitragen^{1:6}.

1.3 Pathophysiologie der allergischen Rhinitis

Die allergische Rhinitis ist eine allergische Entzündung der Nasenschleimhaut. Genetisch prädisponierte Personen reagieren nach ausreichender Exposition mit Schwellenkonzentrationen inhalativer Allergene mit Produktion spezifischer IgE-Antikörper gegen diese. Die spezifische IgE-Produktion wird unterhalten durch TH₂-Lymphozyten, die ein typisches Muster proinflammatorischer Zytokine (u.a. IL-3, -4, -5, -10, -13, GM-CSF) freisetzen. So sensibilisiert reagiert der Patient bei späterer Exposition mit einer allergischen Sofortreaktion (Typ I nach Coombs und Gell), die eine allergische Entzündung anstößt. Mittels der nasalen Allergenprovokation (NAC) konnte diese Kaskade von Reaktionen in eine Früh- und eine Spätphase unterteilt werden¹⁰. Eingeatmete Allergene dringen in die Nasenschleimhaut ein und vernetzen auf der Oberfläche von Mastzellen gebundene IgE-

Antikörper. Die Mastzellen degranulieren und setzen präformierte Mediatoren wie Histamin, Tryptase, Chymase und andere frei. Zusätzlich wird die de-novo-Synthese und anschließende Freisetzung von Mediatoren wie Prostaglandin D₂ und den Cysteinylleukotrienen C₄-E₄ stimuliert. Innerhalb von Minuten nach Allergenexposition führen diese Mediatoren durch Wirkung auf sensorische Nervenendigungen, Blutgefäße und Drüsen in der Nasenschleimhaut zu den Frühphasesymptomen der AR, Niesen, Juckreiz, wässrige Rhinorrhoe und Obstruktion. Ein weiteres Ergebnis der Mediatorfreisetzung in der Frühphase ist die Stimulation der Expression von Adhäsionsmolekülen auf den Endothelzellen der mukosalen Blutgefäße. Im Zusammenspiel mit Chemokinen wie IL-8, Eotaxin und RANTES sind diese Voraussetzung für die Infiltration der Nasenschleimhaut durch Entzündungszellen wie Eosinophile, Neutrophile, Basophile, T-Lymphozyten und Makrophagen. Vier bis acht Stunden nach Allergenexposition zeichnet dieses zelluläre Infiltrat verantwortlich für die Spätphasereaktion. Eosinophilenprodukte wie ECP, MBP u.a. führen zu Epithelschäden und Nasenbeschwerden. Die nasale Obstruktion ist oft das Hauptsymptom der Spätphase. Die TH₂-Zytokine unterhalten eine persistierende allergische Reaktion durch ihre chemotaktische Aktivität, Förderung der IgE-Synthese und Verlängerung der Überlebenszeit inflammatorischer Zellen. Selbst in Perioden ohne Allergenkontakt, wenn die Patienten beschwerdefrei sind, kann eine sogenannte minimal persistierende Entzündung in der Nasenschleimhaut von PAR- und SAR-Patienten nachgewiesen werden^{11;12}. Die allergische Entzündung mit Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren und Influx von Eosinophilen ist verantwortlich für den sogenannten Priming-Effekt¹³: Nach einem vorhergehenden Allergenkontakt (entweder in der NAC oder unter natürlichen Bedingungen) verringert sich die zur Provokation von Beschwerden notwendige Allergenmenge. In der Praxis ist dies besonders für polysensibilisierte Patienten mit Exposition in aufeinanderfolgenden Pollensaisons relevant.

Die entzündliche Pathologie der AR begründet die Rationale für Therapieoptionen, die nicht nur symptomatischer sondern antiinflammatorischer Natur sind.

1.4 Begleiterkrankungen: Asthma und Sinusitis

Die allergische Rhinitis ist ein Risikofaktor für Asthma (Übersicht: Bachert et al., 2000¹⁴). Die Prävalenz der AR in Mitteleuropa wird auf 15-20% geschätzt, die Asthmaprävalenz auf 5-15%. Unter Patienten mit AR wird die Asthmaprävalenz mit 19-38% angegeben. Eine retrospektive epidemiologische Studie ergab, dass Patienten mit AR neun Jahre nach der Erstdiagnose zu 37% Asthma entwickelt hatten. Etwa 80% der Patienten mit Asthma leiden auch an rhinitischen Beschwerden, unter Patienten mit allergischem Asthma ist die Rhinitis nahezu ubiquitär (97,5%)¹⁵. Der Begriff „Etagenwechsel“ beschreibt die häufige Beobachtung, dass AR-Patienten Asthma entwickeln, wobei es sich in den meisten Fällen allerdings um leichte intermittierende Beschwerden handelt. Es muss bedacht werden, dass der Begriff insofern nicht präzise ist, als die AR nicht durch Asthma ersetzt wird, sondern sich das Asthma zusätzlich bei AR-Patienten entwickelt. Es handelt sich also nicht um einen Wechsel von den oberen zu den unteren Atemwegen, sondern um eine Ausweitung der allergischen Erkrankung. Zudem folgt das Asthma nicht notwendigerweise auf die AR, Asthma und AR können sich ebenso nahezu parallel entwickeln, oder das Asthma kann der Rhinitis vorausgehen. Eine Studie, in der amerikanische College-Erstsemestler über 23 Jahre beobachtet wurden, zeigte, dass die Rhinitis in 39-45% dem Asthma vorausging, während das Asthma in 32-35% der Rhinitis vorausging. Eine simultane Manifestation wurde in 21-31% angegeben¹⁶. Zusammengefasst begann bei 52-67% dieser Patienten das Asthma vor oder gleichzeitig mit der AR. Bedenkt man die höhere Prävalenz der AR und die verschiedenen Hauptmanifestationsalter (Jugendalter bei AR, Vorschul-/Grundschulalter bei Asthma) kann angenommen werden, dass die meisten Asthmatiker mit Manifestation in der Kindheit relativ früh an Asthma und Rhinitis leiden, während etwa ein Drittel der AR-Patienten mit Manifestation im jugendlichen Alter im Verlauf der nächsten 8-10 Jahre Asthma bekommen und den Eindruck des „Etagenwechsels“ hervorrufen.

Die unspezifische bronchiale Hyperreagibilität (BHR) ist eine verstärkte Reaktion des Bronchialsystems auf unspezifische, d.h. nicht-allergische, chemische oder physikalische Stimuli und ist ein Charakteristikum der Asthma-Pathophysiologie. Sie kann in bronchialen Provokationstests mit Histamin, Metacholin oder Kaltluft als Stimuli bestimmt werden. Verschiedenen Studien zu Folge zeigen 11-48% der SAR-Patienten während der Pollensai-

son eine BHR unabhängig von asthmatischen Beschwerden. Die BHR ohne Asthmabeschwerden wird als Zwischenschritt der Asthmaentwicklung aus einer AR angesehen. Die pathophysiologischen Mechanismen der Entstehung von Asthma in AR-Patienten (und vice versa) beruhen höchstwahrscheinlich auf der entzündlichen Natur dieser Erkrankungen. Beide sind durch eosinophile Infiltration charakterisierte allergische Entzündungen. Bei Rhinitispatienten und Patienten mit Polyposis nasi zeigte sich die BHR mit der Eosinophilie im induzierten Sputum und der bronchoalveolären Lavage korreliert^{17,19}. Bronchiale Allergenprovokation ruft auch nasale Symptome hervor, die mit einem Anstieg von Entzündungsmarkern in der Nasenschleimhaut verbunden sind. Einige experimentelle Studien weisen darauf hin, dass nach Allergenexposition aus den entzündeten Geweben proinflammatorische Mediatoren wie IL-3, -5 und GM-CSF in die periphere Zirkulation freigesetzt werden. Diese können an verschiedenen Organen Wirkungen entfalten. Das Knochenmark als Effektororgan scheint in diesem Zusammenhang besonders bedeutend zu sein. Nach bronchialer Allergenprovokation steigt die Zahl der Basophilen-Eosinophilen-Vorläuferzellen im Blut signifikant an. Dieser Anstieg korreliert mit der Sputumeosinophilie und der BHR in der Spätphase der bronchialen Allergenantwort²⁰. Analog könnte die Sekretion proinflammatorischer Mediatoren in der Nasenschleimhaut zu einer vermehrten Differenzierung von Eosinophilen-Vorläuferzellen im Knochenmark, vermehrter Bluteosinophilie und anschließender zellulärer Infiltration der Bronchialschleimhaut führen. Ein anderer möglicher Faktor ist der Anstieg des spezifischen IgE im Blut, der regelmäßig während der Pollensaison bei SAR-Patienten zu beobachten ist. Es wird diskutiert, dass spezifische IgE-Antikörper in der Lage sind, lokal IgE-Rezeptor-positive Zellen zu stimulieren und auf diese Weise eine Entzündung zu fördern. Da gezeigt wurde, dass eine Besserung des Asthmas eine Besserung der AR zur Folge hat und umgekehrt²¹, werden diese beiden Erkrankungen heute mehr und mehr als Manifestationen eines gemeinsamen systemischen Krankheitsgeschehens angesehen.

Eine weitere wichtige Begleiterkrankung der AR ist die Sinusitis. Abhängig von deren Lokalisation wurde bei bis zu 80% der Patienten mit chronischer Sinusitis eine Allergie nachgewiesen. Allgemein wird davon ausgegangen, dass die AR über Nasenschleimhautödem und nasale Obstruktion in den für die Sinusdrainage kritischen Bereichen des osteomeatalen Komplexes und des spheno-ethmoidalen Recessus zu akuter und chronischer Sinusitis prädisponiert. Allerdings gelang es nicht, eine herabgesetzte osteomeatale Durch-

gängigkeit während der Pollensaison nachzuweisen (CT-Studien). Eine direkte allergische Reaktion der Nasennebenhöhlenschleimhaut kann ausgeschlossen werden, da gezeigt wurde, dass in der Nase deponierte Allergene die Nebenhöhlen nicht erreichen. Die chronische Sinusitis wird für gewöhnlich nicht durch eine Infektion unterhalten, sondern ist durch pathophysiologische Prozesse charakterisiert, die denen der AR hinsichtlich Mediatorfreisetzung und zellulärer Infiltration ähneln²². Sinusitis ist häufiger unter Asthmatikern als Nicht-Asthmatikern. Der Schluss, die Sinusitisprädisposition von AR-Patienten inflammatorischen Veränderungen der Sinusmukosa zuzuschreiben, liegt nahe, muss jedoch weiter untermauert werden.

1.5 Allergische Rhinitis: Lebensqualität und ökonomische Bedeutung

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (engl.: *health related quality of life, HRQL*) kann definiert werden als die funktionalen Effekte einer Erkrankung und ihrer Therapie auf den Patienten aus der Patientenperspektive. Zwei verschiedene Arten von Instrumenten werden verwendet, die HRQL zu messen, nämlich generische und krankheitsspezifische Fragebögen. Generische Fragebögen wie der häufig verwendete SF-36 beinhalten allgemeine Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Sie können benutzt werden, um die HRQL zwischen verschiedenen Erkrankungen und zwischen Kranken und Gesunden zu vergleichen. Mit dem SF-36 wurde nachgewiesen, dass die HRQL bei Patienten mit AR gegenüber Gesunden beeinträchtigt ist, und zwar bei PAR mehr als bei SAR, obwohl in klinischen Studien Symptomscores bei SAR oft höher liegen als bei PAR. Interessanterweise war die Beeinträchtigung der Lebensqualität von PAR-Patienten vergleichbar der von Patienten mit mäßigem bis schwerem Asthma. Zusätzliches Asthma führte zu einer weiteren Verschlimmerung nur in der Domäne „Körperliche Funktion“, nicht jedoch in den Domänen „Geistige Gesundheit“, „Gesundheit insgesamt“ oder „Gesundheitswahrnehmung“. Im Vergleich zu generischen Fragebögen sind die krankheitsspezifischen Fragebögen für die allergische Rhinitis, wie der *Rhinitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)*, sensibler für krankheits- und behandlungsspezifische Veränderungen der Lebensqualität. Der RQLQ enthält Domänen wie krankheitsspezifische praktische Probleme, emotionale Probleme aufgrund von Allergiebeschwerden, Allgemeinsymptome (Müdigkeit, Durst, Kopfschmerz), Beeinträchtigung des Schlafes, Beeinträchtigungen, die direkt mit den Rhinitis-

beschwerden assoziiert sind und Beeinträchtigungen in Aktivitäten, die die Patienten selbst wählen können²³. Eine Korrelation zwischen Symptomscores und RQLQ-Scores wurde nachgewiesen, doch ist der RQLQ in der Lage zusätzliche Informationen über Behandlungseffekte zu liefern.

Die Bedeutung, die der Lebensqualität zuerkannt wird, spiegelt sich in den Definitionen des AR-Schweregrades, wie sie von der *European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)*²⁴ und der *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Working Group (ARIA) in Zusammenarbeit mit der WHO*¹ getroffen wurden, wider. In beiden Leitlinien orientieren sich die Definitionen der Schweregrade an Lebensqualitätsparametern (Tabelle 1.5-1).

EAACI		ARIA	
Leicht	Nur wenige Symptome, die die täglichen Aktivitäten/den Schlaf nicht beeinträchtigen. Der Patient wünscht Behandlung, aber kann ohne sie auskommen.	Keiner der folgenden Punkte trifft zu: - gestörter Schlaf - Beeinträchtigung bei täglichen Aktivitäten, Freizeit, Sport - Probleme in der Schule oder bei der Arbeit - störende Beschwerden	Leicht
Mäßig	Die Symptome beeinträchtigen Aktivitäten und Schlaf. Behandlung wird benötigt, weil die Lebensqualität deutlich vermindert ist.	Einer oder mehrere der folgenden Punkte treffen zu: - gestörter Schlaf - Beeinträchtigung bei täglichen Aktivitäten, Freizeit, Sport - Probleme in der Schule oder bei der Arbeit - störende Beschwerden	Mäßig-schwer
Schwer	Die Symptome sind so ausgeprägt, dass der Patient ohne Behandlung nicht in der Lage ist, seine täglichen Aktivitäten auszuführen und/oder zu schlafen.		

Tabelle 1.5-1: Definitionen der AR-Schweregrade in aktuellen Leitlinien.

Die ökonomische Bedeutung der AR wird häufig unterschätzt. Pharmaökonomische Studien bezifferten die direkten Kosten (hauptsächlich Medikamentenkosten) jedoch auf 3,1 Milliarden Dollar in 1997 und schätzten die indirekten Kosten (Verlust an Arbeitstagen und Produktivität) auf 3,8 Milliarden Dollar pro Jahr in den USA²⁵. Für Europa wurden die direkten Kosten auf 1,0-1,5 Milliarden EURO und die indirekten Kosten auf 1,5-2,0 Milliarden EURO jährlich geschätzt²⁶. Die direkten medizinischen Kosten für Patienten mit AR und Asthma sind 46% höher als für Patienten mit Asthma allein²⁷. In den USA führt die

AR zu ca. 824.000 Schulfehltagen pro Jahr. Aufgrund der störenden nasalen und konjunktivalen Beschwerden sowie der Schläfrigkeit/Müdigkeit, welche die AR entweder als Folge der Entzündung oder des beeinträchtigten Nachtschlafes (nasale Obstruktion) mit sich bringt, kann die Lernfähigkeit allergischer Schulkinder deutlich beeinträchtigt sein.

1.6 Behandlung der allergischen Rhinitis

Die Behandlung der allergischen Rhinitis stützt sich auf Allergenkarenzmaßnahmen, Pharmakotherapie und Immuntherapie.

Wirksamkeit und Kosten-Wirksamkeit der Allergenkarenz sind für die PAR (in Deutschland in erster Linie Hausstaubmilbenallergene) nicht abschließend zweifelsfrei durch Studien als wirksam und kostenwirksam nachgewiesen. Studien an Patienten mit milbenallergischem Asthma und die ärztliche Erfahrung sprechen jedoch für eine Wirksamkeit entsprechender Maßnahmen. Bei der SAR sind Karenzmaßnahmen schwierig, da die entsprechenden Allergene (meist Pollen) während der Saison massiv und ubiquitär auftreten.

1.6.1 Immuntherapie

Die allergenspezifische Immuntherapie (SIT) wird heute soweit verfügbar mit standardisierten Allergenextrakten, d.h. Präparationen konstanter Qualität und Allergenkonzentration, durchgeführt (Übersicht: Bousquet et al., 1998²⁸). Junge Patienten mit einer kurzen Allergievorgeschichte und wenigen Sensibilisierungen sind besonders geeignet für eine Immuntherapie. Heute wird die subkutane Applikation mit einer Therapiedauer von 3-5 Jahren noch als Goldstandard betrachtet. Alternative Schemata (z.B. Kurzzeit-Immuntherapie) und Applikationswege (z.B. sublinguale SIT) wurden entwickelt, sind jedoch noch nicht abschließend hinsichtlich ihrer Wirksamkeit im Vergleich zur konventionellen subkutanen SIT zu beurteilen. Die SIT birgt allgemein die Gefahr systemischer allergischer Nebenwirkungen wie beispielsweise Urtikaria, Asthmaanfälle oder anaphylaktischer Schocks. Diese sind allerdings selten und enden fast nie tödlich, wenn die Immuntherapie von (auch notfallmedizinisch) geschulten Allergologen durchgeführt wird. Lebensbedrohliche Nebenwirkungen wurden in Verbindung mit sublingualer Immuntherapie

bisher nicht beobachtet. Die SIT modifiziert die Immunantwort im Sinne einer Verschiebung von einer TH₂- zu einer TH₁-Lymphozyten-dominierten Reaktionslage entweder durch Unterdrückung der TH₂-Aktivität oder Anstieg der TH₁-Aktivität oder beides. Die SIT kann den natürlichen Verlauf der AR verändern und ist damit die einzige kausale Therapie der allergischen Rhinitis: ein lang anhaltender Behandlungseffekt mehrere Jahre nach Ende der Immuntherapie ist sowohl für die subkutane als auch für die sublinguale Immuntherapie nachgewiesen^{29,32}. Die SIT kann die Zahl der Neusensibilisierungen zunächst monosensibilisierter Kinder reduzieren und kürzlich wurde in der *Preventive Allergy Treatment Study* gezeigt, dass 7-13 Jahre alte Kinder mit AR nach zwei Jahren aktiver SIT signifikant seltener Asthma entwickeln als nach Plazebo-SIT³³.

1.6.2 Pharmakotherapie der allergischen Rhinitis

Die wichtigsten Klassen von Arzneimitteln zur Behandlung der AR in Europa sind topische Glukokortikosteroide (GKS), orale und topische H1-Antihistaminika der zweiten und dritten Generation (AH) und Cromone, die topisch zu applizieren sind. Weitere Optionen sind:

- Orale Glukokortikosteroide, die nur kurzzeitig bei sehr schweren Beschwerden indiziert sind.
- Orale Dekongestiva werden bei AR in Deutschland kaum eingesetzt, intranasale Dekongestiva können besonders zu Therapiebeginn sinnvoll sein, um eine starke nasale Obstruktion zu reduzieren und es anderen topischen Arzneimitteln zu ermöglichen, die Nasenschleimhaut zu erreichen. Aufgrund der Gefahr von Reboundsschwellung und Rhinitis medicamentosa sollten sie nicht länger als 5-7 Tage eingesetzt werden.
- Intranasale Anticholinergika sind in Deutschland nicht auf dem Markt, ihr Nutzen ist begrenzt, da sie nur auf die Rhinorrhoe wirken.
- Der Leukotrienantagonist Montelukast ist seit kurzem in den USA und Europa für die Behandlung der SAR zugelassen und wirksam gegen alle nasalen Symptome der SAR.

1.6.2.1 Topische intranasale Glukokortikosteroide

Topische GKS gelten als wirksamste Arzneimittel bei AR, denn sie haben sich konsistent gegen alle nasalen Symptome der AR einschließlich nasaler Obstruktion wirksam gezeigt. Ihre Wirksamkeit beruht auf einem breiten Spektrum von Effekten auf inflammatorische Zellen in verschiedenen Stadien des Entzündungsprozesses. Insbesondere inhibieren sie die Expression inflammatorischer Zytokine (IL-3, -4, -5, -13) und ihrer Rezeptoren und vermindern die zelluläre Infiltration. Zudem verringern sie die Freisetzung von Mastzellmediatoren und die Produktion von IgE. Diese Wirkungen werden durch einen GKS/GKS-Rezeptor-Komplex vermittelt, der mit Transkriptionsfaktoren interagiert und die Transkription direkt durch Bindung an regulatorische DNA-Sequenzen („Glucocorticoid Response Elements“) reguliert. Insgesamt reduzieren topische GKS die nasale Entzündung und Hyperreagibilität³⁴. Konsistente Unterschiede in der Wirksamkeit topischer GKS sind nicht etabliert.

Topische GKS haben auch bei Langzeitanwendung keine Atrophie der Nasenschleimhaut zur Folge¹, können jedoch zu lokalen Reizerscheinungen wie Verkrustung, Trockenheit der Nasenschleimhaut oder leichten Blutbeimengungen zum Nasensekret führen. In sehr seltenen Einzelfällen wurden Nasenseptumperforationen beobachtet. Bei korrekter Sprühtechnik und Einhaltung der empfohlenen Dosierungen lassen sich diese lokalen Nebeneffekte jedoch fast immer vermeiden. Topische intranasale GKS sind in den empfohlenen Dosierungen im allgemeinen frei von klinisch relevanten systemischen Nebenwirkungen. Die neueren topischen GKS Budesonid (BU), Flunisolid (FI), Fluticasonpropionat (FP), Mometasonfuroat (MF) und Triamcinolonacetonid (TA) beeinflussen die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HHN-Achse) nicht, d.h. sie unterdrücken die endogene Kortisolproduktion nicht^{35;36}. Unter dem älteren Wirkstoff Beclometasondipropionat (BDP) hingegen wurde eine Suppression der HHN-Achse mit einer verminderten Kortisolausscheidung im Urin in der empfohlenen Dosierung nachgewiesen. Außerdem gab eine Reduktion des Längenwachstums von 1 cm gegenüber einer Kontrollgruppe bei 6-9jährigen Kindern nach einem Jahr Behandlung mit der Standarddosierung Anlass zur Besorgnis. MF und FP scheinen frei von jeglichen Effekten auf das Wachstum zu sein. Die übrigen GKS zeigten in Studien keine Langzeiteffekte auf das Längenwachstum. In eini-

gen Untersuchungen wurde mittels Knemometrie eine kurzzeitige Wachstumsverminderung nachgewiesen. Deren klinische Relevanz wird jedoch als gering betrachtet³⁷.

1.6.2.2 Antihistaminika

H₁-Antihistaminika (AH) unterdrücken die Symptome der AR durch Blockade der Histaminrezeptoren an Nervenendigungen, Drüsen und Blutgefäßen in der Nasenschleimhaut. Histamin ist der wichtigste Mediator während der Frühphase und spielt auch in der Spätphase der allergischen Reaktion eine Rolle. AH sind wirksam gegen Rhinorrhoe, Niesen und Juckreiz. Ihre Wirkung auf die nasale Obstruktion ist im allgemeinen weniger ausgeprägt, da die anhaltende nasale Obstruktion in erster Linie auf verschiedene andere Mediatoren wie Prostaglandine und Cysteinylleukotriene, sowie auf die Entzündungsprozesse in der Spätphase (Eosinophilenprodukte) zurückgeht. Desloratadin ist das erste Antihistaminikum, das während seines Entwicklungsprogramms in der Indikation SAR über alle Studien eine konsistente signifikante antiobstruktive Wirkung gezeigt hat³⁸. Antiinflammatorische/antiallergische Wirkungen wie Inhibierung der Mastzelldegranulation, der Leukotriensynthese, der Expression von Adhäsionsmolekülen, sowie von Zytokinen und Chemokinen wurden für einige Antihistaminika in klinisch relevanten oder höheren Konzentrationen experimentell nachgewiesen. Während es auf den ersten Blick verwundert, dass H₁-Blocker eine so breite Palette antiinflammatorischer Wirkungen ausüben, ist in den letzten Jahren klar geworden, dass diese zum großen Teil über die Blockade von Histaminrezeptoren auf Entzündungszellen sowie Endothel- und Epithelzellen vermittelt werden³⁹. Im Gegensatz zu den USA werden in Deutschland AH der ersten Generation mit ihrem unvorteilhaften Nebenwirkungsprofil, das Sedierung und anticholinerge Wirkungen einschließt, sowie der Notwendigkeit einer mehrmals täglichen Einnahme bei AR kaum noch verwendet. Antihistaminika der neueren Generationen haben demgegenüber keine oder nur geringe sedierende Effekte in den empfohlenen Dosierungen und vernachlässigbare anticholinerge Wirkungen⁴⁰. Sie sind einmal täglich einzunehmen. Die Wirkstoffe Astemizol und Terfenadin tragen ein Risiko schwerer, ventrikulärer Arrhythmien (Torsades de Pointes) aufgrund einer Blockade an der myokardialen Repolarisation beteiligter Kaliumkanäle (HERG-Kanäle, IKr-Kanäle) mit der Folge einer QT_C-Intervallverlängerung. Tödliche Fälle traten unter Komedikation mit Cytochrom P450-inhibierenden und die AH-

Serumkonzentration erhöhenden Arzneimitteln wie Erythromycin und Ketokonazol auf. Die anderen Antihistaminika der zweiten und dritten Generation sind zumindest bei gesunden Nicht-Risikopatienten auch bei entsprechender Begleitmedikation mit keinem klinisch relevanten kardialen Risiko belastet⁴¹.

Antihistaminika der neueren Generationen auf dem deutschen Markt sind Azelastin (Az), Cetirizin, Desloratadin, Ebastin, Fexofenadin, Loratadin, Levocabastin (Le), Levocetirizin, Mizolastin und Terfenadin. Levocabastin ist nur topisch zu applizieren (als Nasenspray und Augentropfen), Azelastin ist in Form oraler und topischer Präparationen erhältlich, die übrigen genannten Antihistaminika sind oral einzunehmen. Die topischen Antihistaminika sind frei von sedierenden Effekten und jeglichem kardialen Risiko. Mögliche Nebenwirkungen sind lokale Reizerscheinungen an der Nasenschleimhaut, Azelastin hat einen bitteren, für einige Patienten unangenehmen Geschmack. Topische AH sind zweimal täglich zu applizieren, während für die oralen Antihistaminika eine einmal tägliche Einnahme ausreicht. Gegenwärtig existiert keine allgemein anerkannte Differenzierung bezüglich der Wirksamkeit zwischen den Antihistaminika der neueren Generationen.

1.6.2.3 Cromone

Die Cromone Dinatriumcromoglykat (DNCG) und Nedocromil (Ne) sind lediglich topisch als Nasensprays (und Augentropfen) anzuwenden. Ihre Wirkungsmechanismen harren noch immer der endgültigen Aufklärung. Während man zunächst der Ansicht war, dass sie lediglich die Mastzelldegranulation inhibieren („Mastzellstabilisatoren“), legen neuere Ergebnisse nahe, dass andere Effekte wie z.B. Hemmung der IL-4- und IgE-Synthese oder eine lokalanästhetische Wirkung, eine zusätzliche Rolle spielen. Im allgemeinen werden die Cromone weniger effektiv als topische GKS und AH eingeschätzt. Sie sollen im wesentlichen auf Niesen, Juckreiz und Rhinorrhoe wirken, kaum jedoch auf die nasale Obstruktion. Ein Wirksamkeitsunterschied zwischen DNCG und Nedocromil ist nicht eindeutig nachgewiesen, Nedocromil hat jedoch einen schnelleren Wirkungseintritt. Die Cromone sind laut den Dosierungsempfehlungen der in Deutschland erhältlichen Präparate viermal täglich zu applizieren. Die Cromone sind sehr gut verträglich, lokale Reizerscheinungen an der Nasenschleimhaut sind jedoch möglich.

Tabelle 1.6.2-1 gibt einen Überblick über die Wirkprofile der Arzneimittel bei AR, entsprechend den EAACI-Leitlinien²⁴.

	Orale AH	Nasale (o-kuläre) AH	Nasale GKS	Nasale Dekongestiva	Ipratropiumbromid	Nasale (o-kuläre) Cromone
Rhinorrhoe	++	++ (0)	+++	0	++	+ (0)
Niesen	++	++ (0)	+++	0	0	+ (0)
Nasenjucken	++	++ (0)	+++	0	0	+ (0)
Obstruktion	+	+ (0)	+++	++++	0	+ (0)
Augensymptome	++	0 (++)	++	0	0	0 (++)
Wirkeintritt	1 h	15 min	12 h	5–15 min	15–30 min	variabel
Wirkdauer	12-24 h	6–12 h	12–48 h	3–6 h	4–12 h	2–6 h

Tabelle 1.6.2-1: Wirkprofile der Arzneimittel bei AR (nach den EAACI-Leitlinien, 2000²⁴).

1.7 Rationale und Ziele der Review

Reviews und eine Metaanalyse doppelblinder vergleichender Studien haben klar herausgearbeitet, dass topische GKS effektiver^{42;43} und zumindest unter US-Bedingungen auch kosteneffektiver²⁵ als orale Antihistaminika sind. Der Wirksamkeitsunterschied ist besonders ausgeprägt für das Symptom nasale Obstruktion. Überraschenderweise erbrachte die Metaanalyse keinen Unterschied zwischen topischen intranasalen GKS und oralen AH bezüglich der Augensymptomatik, während zuvor die überwiegende Meinung war, dass topische GKS im Gegensatz zu oralen AH aufgrund der nasalen Applikation nicht hinreichend wirksam gegen Augenbeschwerden seien⁴². Den topischen GKS wurde in der Folge eine führende Rolle in den nach dem Schweregrad abgestuften Behandlungsleitlinien der EAACI, der ARIA und der nationalen Leitlinie der DGAI zuerkannt^{1;24;44}. Tabelle 1.7-1 gibt einen Überblick über die Empfehlungen bezüglich topischer GKS, Antihistaminika und Cromone entsprechend der EAACI- und ARIA-Leitlinien.

Arzneimittel	EAACI	ARIA
Topische Glukokortikosteroide	Mäßige SAR Schwere SAR (plus Antihistaminikum!) Mäßige PAR Schwere PAR (plus Antihistaminikum!)	Mäßige-schwere intermittierende AR Leichte persistierende AR Mäßige-schwere persistierende AR
Antihistaminika	Leichte SAR (Schwere SAR: <i>zusätzlich zu topischen GKS!</i>) Leichte PAR (Schwere PAR: <i>zusätzlich zu topischen GKS!</i>)	Leichte intermittierende AR Mäßige-schwere intermittierende AR Leichte persistierende AR
Cromone	Eventuell - nicht 1. Wahl! - bei leichter SAR	Eventuell - nicht 1. Wahl! - bei leichter bis mäßiger-schwerer intermittierender AR, leichter persistierender AR

Tabelle 1.7-1: Behandlungsempfehlungen bezüglich topischer GKS, AH und Cromone (nach: den ARIA-Leitlinien, 2001¹)

Die DGAI-Leitlinien entsprechen im wesentlichen den ARIA-Leitlinien. Alle drei Leitlinien haben gemeinsam, dass Cromone nicht als Therapieoption 1. Wahl betrachtet werden. In allen Guidelines werden topische GKS als Option 1. Wahl bei schweren bzw. mäßigen-schweren oder sogar schon bei mäßigen bzw. leichten (EAACI: SAR und PAR, ARIA, DGAI: persistierende AR) Beschwerden gesehen. Während in den Abschnitten zu den schrittweisen Behandlungsempfehlungen der ARIA- und EAACI-Leitlinien nicht erkennbar zwischen oralen und topischen Antihistaminika differenziert wird (Tabelle 1.7-1), werden topische Antihistaminika an anderer Stelle derselben Veröffentlichungen nur „bei leichten nasalen Beschwerden und bei Bedarf zusätzlich zu einer kontinuierlichen Medikation“ (EAACI) bzw. „bei leichten nasalen Beschwerden als zusätzliche Bedarfsmedikation zu einer kontinuierlichen Medikation“ (ARIA) empfohlen. In den DGAI-Leitlinien werden topische AH hingegen als bei intermittierender AR (ohne Angabe eines Schweregrades) oder als Bedarfstherapie indiziert genannt. Die Aussagen insbesondere der EAACI- und

ARIA-Leitlinien überraschen insofern, als keine Überlegenheit oraler über intranasale AH bezüglich der Wirksamkeit auf die Nasensymptome der AR nachgewiesen ist⁴⁵. Wahrscheinlich ist die klare Bevorzugung oraler AH durch deren nur einmal tägliche Einnahme und zu erwartende Wirkung auf die konjunktivischen Symptome bedingt. Generell hat die topische Therapie gegenüber der oralen den Vorteil, Wirkungen direkt im erkrankten Gewebe ausüben zu können. Daher sind niedrigere Konzentrationen ausreichend und die systemische Arzneimittelexposition wird reduziert. Weniger Nebenwirkungen bei evtl. größeren erwünschten pharmakodynamischen (insbesondere antientzündlichen) Effekten als unter systemischer Applikation können die Folge sein. Der Wirkeintritt bei intranasaler Applikation ist generell schneller als bei systemischer Applikation vergleichbarer Wirkstoffe (vgl. auch Tabelle 1.6.2-1)^{46;47}. Topische GKS, topische AH und Cromone sind nahezu frei von systemischen Nebenwirkungen. Für topische GKS sind antiinflammatorische Eigenschaften nachgewiesen. Klinische Studien haben gezeigt, dass ihre Wirksamkeit von der topischen Applikation abhängt. Sie sind oral in bis zu 50fach höheren Konzentrationen gegebenen GKS überlegen^{48;49}. Antiinflammatorische Aktivitäten topischer AH wurden experimentell nachgewiesen und ihre klinische Relevanz wird diskutiert. Die Wirksamkeit der Cromone ist möglicherweise z.T. auf antiinflammatorische Effekte zurückzuführen. Insgesamt erscheint der Stellenwert der topischen Therapiemodalitäten der AR noch nicht hinreichend definiert. Systematische Reviews oder Metaanalysen (Evidenzkategorie Ia nach WHO-Regeln) zum Vergleich oraler vs. topische AH, topischer GKS vs. topische AH, topische GKS vs. Cromone und topische AH vs. Cromone waren zu Beginn dieser Arbeit noch nicht veröffentlicht.

Im Gespräch mit Klinikern, führenden Allergologen und Repräsentanten der pharmazeutischen Unternehmer entstand der Eindruck, dass die oben genannten Leitlinien nur einen geringen Einfluss auf das Verschreibungsverhalten der Ärzte haben. Es besteht der Verdacht, dass topische GKS gemessen an der Zahl der Patienten, die diese laut Leitlinien erhalten sollten, klar unterrepräsentiert sind. Gründe hierfür könnten eine unzureichende Kommunikation und somit mangelnde Kenntnis der Leitlinien sein. Zweitens ist es möglich, dass deren Inhalte nicht von der Mehrzahl der behandelnden Ärzte akzeptiert werden. Drittens ist denkbar, dass, insbesondere unter den gegenwärtigen gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen (Stichwort Arzneimittelregress) bestimmte Arzneimittel aufgrund

zutreffender oder nicht zutreffender pharmakoökonomischer Argumente nicht ausgewählt werden.

Die Ziele dieser Review waren daher:

1. Ein Vergleich der topischen intranasalen Therapien der AR hinsichtlich ihrer Wirksamkeit basierend auf der veröffentlichten Literatur. Behandlungsunterschiede sollten, soweit mit den verfügbaren Literaturdaten möglich, quantitativ mit den statistischen Methoden der Metaanalyse ausgewertet werden. Die Ergebnisse sollten im Hinblick auf ihre Vereinbarkeit mit dem Inhalt und den Empfehlungen von Leitlinien diskutiert werden.
2. Eine Schätzung der Rangfolge der Kosten-Wirksamkeit der topischen intranasalen Therapien der AR, basierend auf den täglichen Medikamentenkosten und den ermittelten Daten zur Wirksamkeit.
3. Eine Analyse der Verschreibungsdaten der topischen GKS, topischen AH und Cromone für die Indikation AR in den Jahren 2001 und 2002. Es sollte untersucht werden, ob das Verschreibungsverhalten der Ärzte den Empfehlungen der veröffentlichten Leitlinien (EAACI 2000, ARIA 2001) entspricht und ob es Unterschiede zwischen verschiedenen Facharztgruppen gibt. Die Ergebnisse sollten mit Blick auf die Bedeutung von Leitlinien für die klinische Praxis diskutiert werden.

2. Material und Methoden

2.1 Systematische Review mit Metaanalysen

2.1.1 Allgemeine Aspekte

Übersichtsarbeiten (engl.: reviews) werden in der medizinischen Forschung häufig benutzt, um das Wissen bezüglich eines bestimmten Feldes zusammenzufassen, was, da wissenschaftliche Informationen meist über zahllose Originalartikel in einer großen Zahl von Zeitschriften und z.T. über mehrere Jahrzehnte verteilt sind, von großem Wert sein kann. Häufig erscheinen die Ergebnisse experimenteller Untersuchungen, und dazu sind auch klinische Studien zu rechnen, widersprüchlich. Dies kann auf Unterschieden in der Methodik, z.B. dem Studiendesign oder der eingeschlossenen Patientenpopulation beruhen. Studien ansonsten identischen Designs können zu verschiedenen Ergebnissen und Schlussfolgerungen allein aufgrund unterschiedlicher Fallzahlen und statistischer Power kommen. Eine Review kann als ein Text verstanden werden, der versucht Forschungsergebnisse zusammenzufassen und zu bewerten. Eine systematische Review versucht dies so objektiv wie möglich, indem systematische Fehler in der Auswahl und Bewertung der Studien soweit möglich ausgeschlossen werden. Dies soll u.a. durch Anwendung der folgenden Regeln erreicht werden:

- Im Vorfeld ist ein Protokoll zu entwickeln, das eingehalten werden muss. In diesem sind Suchstrategien, Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, Zielkriterien, die zu bewerten sind, sowie Methoden, die im Falle quantitativer Auswertungen anzuwenden sind, zu beschreiben.
- Ursachen für differierende Studienergebnisse sollen untersucht und kommentiert werden.
- Wo möglich und angemessen sollen Studienergebnisse unter Berücksichtigung der Studienheterogenität quantitativ zusammengefasst werden.
- Alle Schritte sind gut zu dokumentieren. Schwächen und potentielle Fehlerquellen (z.B. Publikationsbias) sollen diskutiert werden.

Während insbesondere in Nordamerika die Begriffe „systematische Review“ und „Metaanalyse“ oft äquivalent verwendet werden, wird „Metaanalyse“ in Europa- und so auch in diesem Text - für den statistischen Prozess der Kombination von Daten aus verschiedenen Studien mit dem Ziel eines Gesamtergebnisses verwendet. Daher kann eine systematische Review eine oder mehrere Metaanalysen enthalten, muss aber nicht, z.B. wenn keine oder nur wenige geeignete Daten zur Verfügung stehen. Es gibt Methoden, um binäre, dichotome ebenso wie kontinuierliche Zielparameter zu kombinieren. Bei der Kombination von Studienergebnissen wird jeder Studie eine Gewichtung zugeordnet, die üblicherweise umgekehrt proportional den in der Studie vorgefundenen Varianzen ist und somit Fallzahl und Variabilität bzw. Ereignisraten berücksichtigt. Die Einzelheiten der zu Grunde liegenden Theorien müssen hier leider ausgelassen werden. Für eine Einführung wird auf die Publikationen der *Cochrane Collaboration* verwiesen, die in der Ausarbeitung und Verbreitung sowie Anwendung systematischer Reviews und Metaanalysen tief involviert war und ist^{50;51}. Alle im Folgenden erwähnten Methoden sind im Detail beschrieben in: Sutton et al., 2000⁵².

2.1.2 Literatursuche

Für die Review randomisierter klinischer Studien zum direkten Vergleich

1. topischer GKS vs. topische AH,
2. topischer GKS vs. Cromone,
3. topischer AH vs. Cromone

in der Behandlung der AR, wurden Studien über eine Medline-Suche (1960 bis Oktober 2002) zu den englischen Entsprechungen der Suchbegriffe „allergische Rhinitis“, „intranasale Therapie“, „Antihistaminika“, „topische Antihistaminika“, „Cromone“, „topische Glukokortikosteroide“ und Variationen derselben sowie zu den unten aufgeführten Wirkstoffen identifiziert. Übersichts- und Originalartikel wurden manuell intensiv auf weitere Literaturstellen überprüft.

Wirkstoffe (Abkürzungen) mit Referenzen zu Übersichtsartikeln:

1. Topische GKS: Beclometasondipropionat (BDP)^{53;54}, Betametason (BM), Budesonid (Bu)⁵⁵, Dexametason (DM), Flunisolid (Fd), Fluticasonpropionat (FP)⁵⁶, Fluocortin-butyl (FB), Mometasonfuroat (MF)^{57;59}, Triamcinolonacetonid (TAA)^{60;61}.
2. Topische AH: Azelastin (Az)^{62;63}, Levocabastin (Le)^{64;66}.
3. Cromone: Dinatriumcromoglykat (DNCG)⁶⁷, Nedocromil (Ne)^{68;69}.

Für den indirekten Vergleich wurden Plazebo-kontrollierte Studien mit Cromonen, topischen AH und den topischen GKS MF und TAA über einen Suchprozess entsprechend dem oben beschriebenen identifiziert. Die Auswahl von MF und TAA erfolgte exemplarisch. MF ist das am meisten verschriebene topische GKS in Deutschland.

Abstracts wurden berücksichtigt, sofern sie ausreichende Daten enthielten (s.u.).

2.1.3 Einschlusskriterien für Studien und Datenauswahl für die Metaanalysen

Einschlusskriterien für die Review bzw. die Metaanalysen waren:

1. Nur Studien zur Therapie der allergischen Rhinitis wurden berücksichtigt. Die Diagnosen mussten durch die Anamnese (SAR) bzw. durch Anamnese und Allergietestung (SPT oder RAST) (PAR) gesichert sein. Studien zur perennialen nicht-allergischen Rhinitis, Polyposis nasi oder Sinusitis waren ausgeschlossen. Bestanden die Patientengruppen sowohl aus allergischen als auch aus nicht-allergischen Patienten wurden die Studien nur berücksichtigt, falls die Ergebnisse für beide Subpopulationen getrennt dargestellt waren.
2. Nur randomisierte, aktiv (direkter Vergleich) oder Plazebo- (indirekter Vergleich) kontrollierte Studien wurden berücksichtigt. Jedoch gingen in den Review und die Metaanalysen nicht nur doppelblinde Studien ein. In Studien mit Nasensprays kann eine Verblindung aufgrund technischer Probleme wie unterschiedlichem Aussehen der Flaschen, Unterschieden in Sprayvolumina, Farbe, Aussehen, Geschmack, Galenik und differierender Applikationsschemata sehr schwierig sein. Insbesondere in Studien mit drei aktiven Parallelgruppen ist eine Double-(Triple!)-Dummy-Technik aufgrund der

resultierenden großen täglichen Sprayvolumina ungünstig. Viele der Studien, die Nasensprays verglichen, wurden nicht verblindet oder nur einfach verblindet durchgeführt. Diese finden hier ebenfalls Berücksichtigung, um systematische Fehler z.B. durch Auslassen eines Großteils älterer Studien (d.h. auch mit älteren Wirkstoffen) zu vermeiden. Es konnte gezeigt werden, dass das Studiendesign (offen oder doppelblind) keinen Einfluss auf die Ergebnisse objektiver Messungen in Hypertoniestudien hatte⁷⁰. In Studien mit Neuroleptika, in denen subjektive psychologische Bewertungsskalen benutzt wurden, konnten zwischen offenen und doppelblinden Studien keine Unterschiede hinsichtlich Symptomreduktion und Ansprechrate gefunden werden⁷¹. Andererseits ergaben Analysen der Korrelation zwischen Studiendesign und Vorteilen, die neuen bzw. Standardtherapien zugebilligt wurden, systematische Fehler in nicht-doppelblinden Studien, da in diesen innovative Therapien gegenüber den doppelblinden Studien signifikant besser beurteilt wurden⁷². Im Rahmen der Metaanalysen war geplant, signifikante Heterogenität zwischen den Studien gegebenenfalls durch Sensitivitätsanalysen bezüglich des Studiendesigns zu untersuchen.

3. Parallelgruppen (einschließlich Matched-pairs) ebenso wie Cross-over Studien wurden für die Metaanalysen berücksichtigt. Sensitivitätsanalysen diesbezüglich waren für den Fall signifikanter Heterogenität vorgesehen.
4. Für die Metaanalysen wurden SAR- und PAR-Studien berücksichtigt. Meist werden die gleichen Symptome in SAR- und PAR-Studien dokumentiert (vgl. 1.1). Studien sowohl mit erwachsenen Patienten als auch mit Kindern wurden eingeschlossen. Grundlegende Unterschiede in der nasalen und konjunktivalen Symptomatologie der allergischen Rhinokonjunktivitis oder dem Ansprechen auf die entsprechenden Arzneimittel bestehen zwischen den verschiedenen Altersgruppen nicht. Die Dosierungen antiallergischer Arzneimittel sind gleich für Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren. Sie sind niedriger als die oder in einigen Fällen gleich der Erwachsenenendosis für Kinder unter zwölf Jahren. Wiederum waren bzgl. Art der AR und Patientenalter Sensitivitätsanalysen im Falle signifikanter Heterogenität geplant.
5. Für die Metaanalysen wurden nur Therapiestudien unter „natürlichen Bedingungen“ mit einer Mindesttherapiedauer von einer Woche bei SAR und vier Wochen bei PAR

berücksichtigt. Daten aus Studien mit kürzerer Behandlungsdauer, Studien mit nasaler Allergenprovokation allein, Studien in Pollenkammern oder Parkstudien gingen nicht in die Metaanalysen ein, wurden aber in der Übersicht vergleichender Studien erwähnt. Soweit verfügbar wurden für die Metaanalysen solche Daten benutzt, die über eine Behandlungsdauer von zwei Wochen in der Pollensaison(!) (SAR) bzw. vier Wochen (PAR) erhoben worden waren. Dies entspricht den in den FDA-Leitlinien zu Studien im Entwicklungsprogramm für Arzneimittel zur Behandlung der AR gegebenen Empfehlungen zur Wahl des Hauptzielparameters⁷³. Sofern diese Daten fehlten, wurden Daten eingesetzt, die in der Therapiewoche 2/4 bzw. nach der Therapiewoche 2/4 erhoben worden waren bzw. die diesen Zeiträumen/Zeitpunkten am nächsten kamen. Aus SAR-Studien wurden Daten aus der Spitzenpollenflugzeit bevorzugt verwendet.

6. Im Hinblick auf Tagesdosierung, Galenik der Prüfpräparate (Suspension, wässrige Lösung, Pulver, Aerosol) und Applikationsfrequenz wurde insofern ein umfassender Ansatz gewählt, als diese keine Auswahlkriterien für den Einschluss von Studien waren. Bezüglich der Wirksamkeitsbeurteilung ist der Einschluss von Studien mit unterschiedlichen Dosierungen praxisnah, da Dosierungsempfehlungen bekanntermaßen von einem Großteil der Patienten nicht genau befolgt werden, was insbesondere auf nicht verschreibungspflichtige Medikamente wie z.B. intranasale AH und Cromone zutrifft. Sofern in einer Studie mehr als eine Dosierung eines Arzneimittels eingesetzt worden war, gingen in die Metaanalyse die Daten mit der empfohlenen deutschen Dosierung bzw. der Dosierung, die dieser am nächsten kam, ein.
7. Um eine Studie für die Metaanalysen zu qualifizieren, mussten die Publikationen numerische Ergebnisse zu den folgenden Parametern berichten:

Subjektive Parameter:

- Symptomscores zu den einzelnen nasalen Symptomen Obstruktion (äquivalent zu Nasenverstopfung, Kongestion), Rhinorrhoe (äquivalent zu Nasenlaufen, Sekretion, auch „Naseputzen“), Niesen (auch „Niesattacken“) und Nasenjucken. Diese konnten auf verschiedenen ordinalen Bewertungsskalen (z.B. 0-3, entsprechend „nicht vorhanden“ bis „schwer“) oder visuellen Analogskalen (VAS) verschiedener Länge bewertet sein.

- Nasale Gesamtsymptomscores (TNSS). Diese konnten separate Einzelscores oder aus den einzelnen nasalen Symptomscores berechnete kombinierte Scores sein. Akzeptiert wurden auch Kombinationen ohne das Symptom „Juckreiz“, sofern „Niesen“ berücksichtigt worden war.
- Augengesamtsymptomscores oder stellvertretend Augenjucken (äquivalent zu Augenirritation) als störendstes Augensymptom der allergischen Rhinokonjunktivitis. Diese konnten auf verschiedenen ordinalen Bewertungsskalen oder als VAS bewertet sein.
- Gesamtsymptomscores (TSS). Diese konnten separate Einzelscores oder aus den einzelnen nasalen Symptomscores und Augensymptomen berechnete kombinierte Scores sein.

Sofern verschiedene Arten von Symptomscores (z.B. ordinale Bewertungsskala und VAS) für ein Einzelsymptom/einen Symptomkomplex angegeben waren, wurden ordinale Bewertungsskalen entsprechend den Empfehlungen der FDA-Leitlinien zur Datenerhebung in AR-Studien bevorzugt⁷³.

- Globale Beurteilung der Wirksamkeit und des Behandlungserfolges. Dieser Parameter musste auf eine Art dokumentiert sein, die eine Differenzierung zwischen Therapieversagen und Therapieerfolg ermöglichte.

Hinsichtlich aller subjektiven Parameter wurden Bewertungen durch die Patienten denen durch die Prüfarzte vorgezogen, entsprechend den FDA-Leitlinien für AR-Studien⁷³.

Objektive Parameter:

- Als objektive Parameter der nasalen Obstruktion der nasale Fluss, gemessen entweder mit Hilfe der Rhinomanometrie oder als nasale Spitzenflussrate (nPIFR), oder der nasale Atemwegswiderstand (NAR).
- Die Eosinophilenzahl im Nasensekret/der nasalen Lavage/der Nasenschleimhautzytologie als Marker der allergischen Entzündung.

Tabellarische Übersichten aller identifizierten Studien und ihrer Hauptcharakteristika bezüglich Behandlung, Studiendesign, Patientenpopulation, berichteter Parameter und deren Eignung für Metaanalysen sind im Ergebnisteil gegeben.

2.1.4 In den Metaanalysen angewandte statistische Methoden

Daten für die Metaanalysen wurden aus Tabellen und gegebenenfalls Abbildungen so genau wie möglich entnommen und in RevMan 4.1 (einschließlich MetaView 4.1), ein von der *Cochrane Collaboration* herausgegebenes Statistikprogramm für Metaanalysen⁷⁴, eingegeben.

2.1.4.1 Zielparameter

Die Globale Beurteilung des Behandlungserfolges als kategorielle Variable wurde in eine binäre Variable umgewandelt, indem die Kategorien zu „Therapieerfolg“ (Stufen deutlicher Verbesserung) bzw. „Therapieversagen“ (Verschlechterung, keine Veränderung, geringe Verbesserung) zusammengefasst wurden. Für jede Studie wurde das relative Risiko (RR) eines Therapieversagens mit dem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall (CI) angegeben.

In einer Vierfeldertafel des Formats

	Ereignis	Kein Ereignis
Behandlung	a	b
Kontrolle	c	d

ist das relative Risiko gegeben als die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses in der Behandlungsgruppe ($a/(a+b)$) dividiert durch die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses in der Kontrollgruppe ($c/(c+d)$):

$$RR = (a/(a+b))/(c/(c+d)).$$

Die Varianz des logarithmierten RR beträgt:

$$\text{var}(\ln(\text{RR})) = 1/a - 1/(a+b) + 1/c - 1/(c+d).$$

Das 95%-CI für $\ln(\text{RR})$ ist somit $\ln(\text{RR}) \pm 1.96 \sqrt{\text{var}[\ln(\text{RR})]}$ und das 95%-CI für RR kann über e^x erhalten werden, wobei für x jeweils die Grenzen des CI für $\ln(\text{RR})$ einzusetzen sind.

Variablen, die aus der Beurteilung von Symptomen auf ordinalen Skalen resultierten, wurden wie kontinuierliche Variablen behandelt, was ein häufiges Vorgehen in Metaanalysen ist^{42;75}. Für diese und die kontinuierlichen Zielvariablen VAS-Symptomscores, nasaler Flow und Eosinophilenzahl wurden zu allen Parametern aus jeder Studie standardisierte Mittelwertsdifferenzen (*Standardized Mean Differences, SMD*) mit den zugehörigen 95%-CI angegeben. Die SMD ist die Differenz der Mittelwerte in den verglichenen Gruppen geteilt durch die zusammengefasste (gepoolte) Standardabweichung der Mittelwerte beider Gruppen und erlaubt die Kombination von Daten aus verschiedenen Studien selbst wenn unterschiedliche Bewertungsskalen und Scores für einen Parameter verwendet wurden. Die SMD hat jedoch kein direktes klinisches Korrelat, ist also z.B. nicht in eine prozentuale Scoreverbesserung umzurechnen.

Die standardisierte Mittelwertsdifferenz ist definiert als $\text{SMD} = (\mu_t - \mu_c)/\text{SD}$, mit μ als Mittelwert in der jeweiligen Behandlungs-/Kontrollgruppe und SD als gepoolter Standardabweichung beider Gruppen.

Die gepoolte Standardabweichung wird berechnet als:

$$\text{SD} = \sqrt{\{([n_t - 1][\text{SD}_t]^2 + [n_c - 1][\text{SD}_c]^2)/(n_t + n_c - 2)\}}, \text{ wobei } n \text{ für die jeweilige Fallzahl in der Behandlungs- bzw. Kontrollgruppe steht.}$$

Die Varianz errechnet sich dann als:

$$\text{var}(\text{SMD}) = (n_t + n_c)/n_t n_c + \text{SMD}^2/(2(n_t + n_c)) \text{ und das 95\%-CI kann wie üblich berechnet werden.}$$

Um die SMD zu berechnen, werden also die Standardabweichungen bzw. Varianzen der Gruppenmittelwerte benötigt. Diese wurden entweder direkt den Publikationen entnommen

oder aus den Standardfehlern des Mittelwertes (*Standard Error of the Mean, SEM*) bzw. 95%-Konfidenzintervallen berechnet. Es sind:

$$\text{SEM} = \text{SD}/\sqrt{n};$$

Grenzen des 95%-CI: $\mu \pm 1,96 \text{ SEM}$.

Ohne Kenntnis der Standardabweichungen ist eine Metaanalyse kontinuierlicher Parameter unmöglich. In der Vergangenheit war es noch unüblicher, als es leider heute z.T. noch ist, in Publikationen Standardabweichungen, Standardfehler oder 95%-Konfidenzintervalle anzugeben, so dass für einen großen Teil der identifizierten Studien die Standardabweichungen fehlten. Eine Nachfrage bei den Autoren war im Rahmen dieser Arbeit auch aufgrund der vergangenen Zeit (viele Studien aus den 1970er und 1980er Jahren) nicht praktikabel. Der folgende Ansatz wurde daher gewählt: Da die Standardabweichungen für definierte Symptomscores in AR-Studien im allgemeinen sehr ähnlich sind, wurden Standardabweichungen aus randomisierten, kontrollierten Studien der jeweiligen Klassen von topischen Arzneimitteln gepoolt (nach der oben genannten Formel), als sogenannte „Input-SD“ den Studien mit fehlenden SD zugeschrieben, und entsprechend für die Metaanalysen verwendet. Dieser Ansatz ist gelegentlich in Metaanalysen benutzt worden und hat die Ergebnisse aus den Analysen der Studien mit Original-SD bestätigt⁷⁵, dennoch ist das Verfahren eine Schätzung. Im Ergebnisteil sind die gepoolten SD, die Ergebnisse der Metaanalysen aus Studien mit Original-SD, Input SD, sowie deren Kombination jeweils individuell dargestellt.

2.1.4.2 Test auf Heterogenität zwischen den Studien

Unterschiede zwischen den Effektgrößen ($RR, \mu_t - \mu_c$) zwischen einzelnen Studien können auf zufälliger Variabilität, in erster Linie der Patientenpopulationen beruhen (Sampling Error). In diesem Fall schätzten die Studien denselben zu Grunde liegenden Behandlungseffekt und die Variabilität zwischen den Studien ist zufällig verteilt, d.h. zwischen den Studien besteht Homogenität. Wenn die Variabilität der Effektgrößen zwischen den Studien ein bei zufälliger Verteilung zu erwartendes Maß überschreitet, schätzten die Studien verschiedene Behandlungseffekte, selbst wenn die Effektgrößen dasselbe Vorzeichen ha-

ben. In diesem Fall besteht Heterogenität zwischen den Studien. In den hier durchgeführten Analysen wurde für jeden Parameter auf Heterogenität mittels des Chi^2 -Tests auf dem 5%-Signifikanzniveau geprüft. Ursachen für Heterogenität stellen hauptsächlich differierende Aspekte des Studiendesigns dar, wie z.B. Parallelgruppen vs. Cross-over, Verblindung, Patientenpopulation, verwendete Dosierungen oder Unterentitäten der untersuchten Indikation. Hier war vorgesehen, Ursachen für eventuell zu beobachtende Heterogenität durch Sensitivitätsanalysen, d.h. Reanalysen unter Ausschluss von Studien mit bestimmten Designcharakteristika, zu untersuchen.

2.1.4.3 Methoden zur Kombination von Studienergebnissen

Im Falle von Homogenität sollten Studienergebnisse über ein „General Fixed Effect Model“ (keine gebräuchliche deutsche Übersetzung) zusammengefasst werden. In diesem Modell wird jeder Studie eine Gewichtung entsprechend dem Kehrwert ihrer Varianz zugeordnet (s.o. Zielparameter). Die Gewichtung ist daher proportional der Fallzahl und umgekehrt proportional der Studienvariabilität. Der gepoolte Schätzer des Behandlungsunterschiedes ergibt sich dann einfach als Summe der individuellen Studienbehandlungsunterschiede multipliziert mit den jeweiligen Studiengewichtungen und Division dieser Summe durch die Summe der Gewichtungen. Die Varianz für den geschätzten Behandlungsunterschied wird als Kehrwert der Summe der Gewichtungen geschätzt und an Stelle des SEM zur Berechnung des 95%-CI benutzt. Dieser Ansatz kann auf binäre und kontinuierliche Zielparameter angewendet werden.

Im Falle von Heterogenität zwischen den Studien führt das Fixed Effect Model jedoch zu einem zu engen Konfidenzintervall, da es lediglich die Intra-Studienvariabilität, nicht jedoch die Inter-Studienvariabilität berücksichtigt.

Daher wurde in diesen Fällen das „Random Effects Model“ nach DerSimonian & Laird angewendet. Es berücksichtigt die Inter-Studienvariabilität und ist daher bei Heterogenität konservativer. Der Hintergrund ist, dass der Satz verschiedener Studien als eine zufällige Stichprobe aus einer Population von Studien gesehen wird und die Behandlungseffekte in dieser Stichprobe dementsprechend normalverteilte Schätzer des mittleren (echten) Behandlungseffektes in der zugrundeliegenden Studienpopulation darstellen. Die Inter-

Studien-Varianz wird geschätzt und zur individuellen Studienvarianz addiert. Bezüglich der Formeln wird auf die oben genannten Publikationen verwiesen.

2.1.4.4 Indirekter Vergleich

Da eine relativ geringe Zahl von Studien, die intranasale topische Therapeutika direkt verglichen, zu erwarten war, wurde beschlossen, zusätzlich eine indirekte Analyse über plazebokontrollierte Studien durchzuführen. Der indirekte Vergleich topischer GKS, topischer AH, und Cromone sollte im wesentlichen deskriptiv über den Vergleich der aus drei Metaanalysen plazebokontrollierter Studien nach oben beschriebener Methodik erhaltener Effektgrößen erfolgen.

Zusätzlich wurde eine von Bucher et al. vorgeschlagene einfache Methode zur Angabe eines Effektmaßes aus indirekten Vergleichen mit einem statistischem Test zur Prüfung einer Nullhypothese der Art „kein Unterschied zwischen zwei nur indirekt verglichenen Interventionen“, der auf das relative Risiko als Effektmaß anwendbar ist und auf einer Schätzung der Chi^2 -verteilten Teststatistiken für Heterogenität zwischen allen Studien und für die Heterogenitäten zwischen den Studien mit identischen Interventionen beruht, für den Parameter RR Therapieversagen angewandt⁷⁶. Bezüglich der Herleitung der Formeln wird auf die genannte Publikation verwiesen. Zusammengefasst ergeben sich als RR für den indirekten Vergleich der Quotient aus den RR der Metaanalysen der direkten Vergleiche gegen Plazebo: $\text{RR}_{\text{ind}} = \text{RR}_{\text{AP}}/\text{RR}_{\text{BP}}$ bzw. $\ln\text{RR}_{\text{ind}} = \ln\text{RR}_{\text{AP}} - \ln\text{RR}_{\text{BP}}$ sowie eine mit einem Freiheitsgrad Chi^2 -verteilte Teststatistik:

$$X^2_{\text{ABindirekt}} = \frac{(\bar{Y}_{\text{AP}} - \bar{Y}_{\text{BP}})^2 (\sum_{\text{AP}} \omega) (\sum_{\text{BP}} \omega)}{\sum_{\text{AP}} \omega + \sum_{\text{BP}} \omega}$$

mit \bar{y} als den kombinierten Effektmaßen aus den Metaanalysen der direkten Vergleiche gegen Plazebo (hier $\ln\text{RR}$) und ω als Gewichtung der einzelnen Studien in den Metaanalysen gegen Plazebo entsprechend dem Kehrwert der Varianz in der jeweiligen Studie ($1/\text{var}(\ln\text{RR})$, s.o.). Die Berechnungen wurden manuell durchgeführt.

Einige der Studien hatten mehr als eine Behandlungsgruppe, die für die hier vorgesehenen Metaanalysen geeignet waren. Unterschiedliche Behandlungsgruppen und ihre gemeinsame Kontrollgruppe in verschiedenen Vergleichen (z.B. eine Gruppe mit topischen GKS und eine Gruppe mit topischen AH in den jeweiligen Metaanalysen gegen Plazebo) zu verwenden, ist ein valider Ansatz und wurde hier befolgt, da diese Vergleiche als unabhängige Metaanalysen zu sehen waren⁷⁷. Hingegen ist es nicht valide - und wurde nicht durchgeführt - zwei Gruppen aus einer Studie in dieselbe Metaanalyse eingehen zu lassen (z.B. eine DSCG- und eine Nedocromil-Gruppe in die Metanalyse der Cromone gegen Plazebo). Die Daten einer Gruppe wurden dann nicht berücksichtigt.

Die Daten der Metaanalysen wurden als Forrest-Plots mit zusätzlicher Listung der zugehörigen Daten dargestellt.

„Signifikanz“ wird in dieser Review für p-Werte unter dem definierten „Signifikanzniveau“ von 5% benutzt, unabhängig von der Zahl der Tests. Hauptzielparameter wurden für die Metaanalysen nicht definiert, alle Analysen sind explorativ zu sehen.

2.2 Kosten-Wirksamkeitsüberlegungen

Auf Basis der deutschen Apothekenpreise, Packungsgrößen und Dosierungsempfehlungen, wie in der Roten Liste 2002 angegeben⁷⁸, wurden die mittleren täglichen Medikamentenkosten der in Deutschland am häufigsten verschriebenen Vertreter der drei hier besprochenen Arzneimittelklassen berechnet und verglichen. Die Wirkstoffe waren Mometasonfuroat, Levocabastin und DNCG.

Um Medikamentenkosten sinnvoll mit der Wirksamkeit zu verbinden, müssen sie auf einen geeigneten Zielparameter bezogen werden⁷⁹. Eine Kosten-Wirksamkeitsanalyse bestimmt die Kosten der Behandlung dividiert durch Einheiten eines geeigneten Wirksamkeitsparameters, z.B. Kosten pro 10%-Scorereduktion oder pro substantiellem Behandlungserfolg. Solche Berechnungen auf der Basis der Ergebnisse von Metaanalysen auszuführen, ist nicht möglich, da die Parameter SMD und RR Therapieversagen dies nicht zulassen. Hier wurden die entsprechenden Kosten- und Wirksamkeitsdaten nur kommentiert. Für die Be-

rechnung eines Kosten-Wirksamkeitsmaßes wird auf die Daten der klinischen Studie in Teil B verwiesen.

2.3 *Verordnungsdaten*

Die Daten zur Verordnung von Arzneimitteln zur AR in den zweiten Quartalen 2001 und 2002 in Deutschland (entsprechend der Haupt-Birken- und Gräserpollensaison) wurden im Hinblick auf die Zahl der Verschreibungen von topischen GKS, topischen AH und Cromonen insgesamt, sowie die Daten zur Verordnung dieser Arzneimittelklassen für alle Indikationen im genannten Zeitraum differenziert nach medizinischer Fachrichtung ausgewertet. Die Daten wurden freundlicherweise von der IMS HEALTH GmbH & Co. OHG, Frankfurt/Main, zur Verfügung gestellt.

3. Ergebnisse

Um einen Vergleich der in den nachfolgenden Abschnitten gemachten Dosisangaben aus den einzelnen Studien zu erlauben, gibt Tabelle 3-1 die empfohlenen Dosisbereiche der jeweiligen Arzneimittel wie in der Roten Liste 2002 spezifiziert wieder⁷⁸.

Wirkstoff	Tagesdosis Erwachsene (≥ 12 Jahre)	Tagesdosis Kinder (< 12 Jahre)
Beclometasondipropionat	Start: 200 µg Max.: 400 µg	Start: 200 µg Max.: 400 µg
Budesonid	Start: 200 µg Max.: 400 µg	Start: 200 µg Max.: 400 µg
Flunisolid	Start: 200 µg Max.: 300 µg	Start: 150 µg Max.: 150 µg
Fluticasonpropionat	Start: 200 µg Max.: 400 µg	Start: 100 µg Max.: 200 µg
Mometasonfuroat	Start: 200 µg Max.: 400 µg	Start: 100 µg Max.: 100µg
Triamcinolonacetonid	Start: 220 µg Max.: 220 µg	Start: 110 µg Max.: 110 µg
Azelastin	Start: 560 µg Max.: 560 µg	Start: 560 µg Max.: 560 µg
Levocabastin	Start: 400 µg Max.: 800 µg	Start: 400 µg Max.: 800 µg
DNCG	Start: 22,4 mg Max.: 44,8 mg	Start: 22,4 mg Max.: 44,8 mg
Nedocromil	Start: 10,4 mg Max.: 10,4 mg	Start: 10,4 mg Max.: 10,4 mg

Tabelle 3-1: Empfohlene Dosierungen intranasaler AR-Medikamente in Deutschland

3.1 Studien zum Vergleich topischer Glukokortikosteroide und topischer Antihistaminika

3.1.1 Überblick über Studien zum Vergleich topischer Glukokortikosteroide und topischer Antihistaminika

Nur zwölf Studien, die topische GKS und topische AH bei AR verglichen, wurden identifiziert. Acht von diesen waren mit SAR-Patienten durchgeführt worden, die Indikation in den anderen vier war PAR. (Der Titel einer weiteren Studie mit Bezug zur PAR ließ auf eine mögliche Relevanz schließen, jedoch waren die Ergebnisse nicht hinreichend zwischen allergischen und nicht-allergischen Patienten differenziert dargestellt und die Studie musste daher ausgeschlossen werden⁸⁰.) Tabelle 3.1.1-1 gibt für jede Studie einen Überblick über Studiendesign, Medikation, Fallzahlen in den Analysen, wesentliche berichtete klinische Zielparameter und Ergebnisse hinsichtlich Überlegenheit eines der beiden Behandlungsarme, topische GKS bzw. topische AH. Dabei ist zu beachten, dass entsprechend Abschnitt 2.1.3 für alle Tabellen und Analysen im Ergebnisteil Daten über/nach zwei bzw. vier Wochen Behandlung (oder solche, die diesen am nächsten kamen) aus den SAR- bzw. PAR-Studien entnommen wurden!

Die Studie von Berlin et al. aus dem Jahre 2000 wurde hinsichtlich des direkten Vergleichs topischer GKS und topischer AH als nicht verwertbar beurteilt, da in der Publikation lediglich zwei separate zweiarmige plazebokontrollierte Studien (Fd vs. P und Az vs. P) dargestellt sind⁸¹. Diese schlossen verschiedene Patientenstichproben ein und waren hinsichtlich Fd und Az nicht randomisiert. Während für nahezu alle Parameter numerisch größere Unterschiede für Fd vs. P als für Az vs. P bestanden, sind statistische Testergebnisse zum Vergleich Fd vs. Az in der Publikation, die zudem Inkonsistenzen zwischen Angaben in Text und Tabellen sowie zwischen verschiedenen Tabellen enthält, nicht gegeben. Diese Studie wurde daher von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Die Publikation von Davies et al. aus dem Jahre 1992 gibt keine statistischen Testergebnisse zum Vergleich BDP & Az wieder, bei Betrachtung der Abbildungen scheint es wahrscheinlich, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen bestanden (vgl. 95%-CI mit Input-SD, Abschnitt 3.2)⁸². Entsprechend ist in der Publikation von Newson-Smith et al. aus dem Jahre 1997 kein statistischer Vergleich zwischen BDP und Az angegeben⁸³. Hier legen die Abbildungen eine signifikante Überlegenheit von BDP über

Az bezüglich aller nasalen Symptome nahe (vgl. 95%-CI mit Input-SD, Abschnitt 3.2).
Ergebnisse zum TSS, die keine Daten zur Obstruktion enthielten (Dorow 1993⁸⁴) sowie
Ergebnisse zu Augensymptomen, die unter kontinuierlicher Komedikation mit Augentropfen erhalten worden waren (Bende 1987⁸⁵) wurden in Übereinstimmung mit den festgelegten Auswahlkriterien (vgl. 2.1.2) nicht weiter berücksichtigt.
Die Publikation von Wang et al. aus dem Jahre 1997 enthielt, obwohl die Studie die Pollensaison umfasste, lediglich Daten nach nasaler Allergenprovokation⁸⁶.

Studie	AR, Design Top. GKS / top. AH	Patientenzahl in Auswertung Altersspanne (mittleres Alter)	Haupt-Ergebnisse berichtet zu	Überlegenheit berichtet für	Parameter verwendbar für Metaanalyse
Bende 1987 ¹⁸⁵	SAR, SB, Fd 200 µg / Le 400 µg	36/30 17-58 (27,9)	TNSS, SS zu Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen Globale Beurteilung	Keine signifikanten Unterschiede	Globale Beurteilung TNSS (Input SD)
Berlin 2000 ⁸¹	PAR, 2 verschiedene DB, PC Studien berichtet, 2x Balaam's Design Fd 200 µg / P & Az 1120 µg / P	19 pro Studie ?-? (36,8)	Nicht bewertbar: 2 verschiedene Studien, Patienten nicht zwischen Fd & Az randomisiert, Widersprüche in der Publikation		
Davies 1993 ⁸²	PAR, NB hinsichtlich BDP/Az, PC BDP 400 µg / Az 560 µg	45/18 17-63 (32,4)	SS zu Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken Nasal Flow	Kein statistischer Vergleich zwischen BDP & Az berichtet (keine signifikanten Unterschiede in Metaanalyse)	Obstruktion (Input SD) Rhinorrhoe (Input SD) Niesen (Input SD) Jucken (Input SD)
Di Lorenzo 1999 ⁸⁷	SAR, DB, PC, FP 200 µg / Le 400 µg	8/8 17-50 (30,1)	TNSS, Symptomfreie Tage bezüglich Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken Eosinophile	GKS: TNSS Symptom-freie Tage bezüglich Obstruktion, Rhinorrhoe Eosinophile	Eosinophile

¹⁾ Augensymptome nicht beurteilbar aufgrund Ko-Medikation mit Levocabastin- bzw. Naphazolin- oder Antazolin-Augentropfen, globale Beurteilung war für Augen- und Nasensymptome getrennt dargestellt.

Tabelle 3.1.1-1: Studien zum Vergleich von top. GKS und top. AH; DB: doppelblind, SB: einfachblind, NB: nicht verblindet, PC: plazebokontrolliert, SS: Symptom-Scores, TNSS: nasaler Gesamtsymptomscore, TSS: Gesamtsymptomscore, weitere Abkürzungen s. Liste der Abkürzungen, fett: Abweichungen vom in Deutschland empfohlenen Dosisbereich.

Studie	AR, Design Top. GKS / top. AH	Patientenzahl in Auswertung Altersspanne (mittleres Alter)	Haupt-Ergebnisse berichtet zu	Überlegenheit berichtet für	Parameter verwendbar für Metaanalyse
Dorow 1993 ³⁴	SAR, NB, Bu 200 µg / Az 280 µg	18/18 22-50 (40,7)	TSS ²⁾ (ohne Obstruktion!), SS zu Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken, Augensymptomen Globale Beurteilung	Keine signifikanten Unterschiede	Obstruktion (Input SD) Rhinorrhoe (Input SD) Niesen (Input SD) Jucken (Input SD) Augensymptome (Input SD) Globale Beurteilung
Gastpar 1993 ³⁸	PAR, NB, Bu 200 µg/ Az 560 µg	78/82 18-65 (36,0)	TSS, SS zu Rhinorrhoe, Zahl gebesserter Patienten bezüglich Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken, Augensymptomen Nasal Flow	Keine signifikanten Unterschiede	TSS Rhinorrhoe (Input SD)
Newson-Smith 1997 ^{2),33}	SAR, DB, PC, BDP 400 µg / Az 1120 µg	83/83 ?-? (Einschlusskriterium 18-65) (Median 35)	TSS, SS zu Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken, Augensymptomen	Kein statistischer Vergleich zwischen BDP & Az berichtet (in Metaanalyse signifikanter Unterschied für GKS bezüglich TSS, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken)	TSS (Input SD) Obstruktion (Input SD) Rhinorrhoe (Input SD) Niesen (Input SD) Jucken (Input SD) Augensymptome (Input SD)

²⁾ TNSS ohne Obstruktion, daher nicht weiter berücksichtigt.

Tabelle 3.1.1-1 (fortgeführt): Studien zum Vergleich von top. GKS und top. AH; DB: doppelblind, SB: einfachblind, NB: nicht verblindet, PC: plazebo-kontrolliert, SS: Symptom-Scores, TNSS: nasaler Gesamtsymptomscore, TSS: Gesamtsymptomscore, weitere Abkürzungen s. Liste der Abkürzungen, fett: Abweichungen vom in Deutschland empfohlenen Dosisbereich.

Studie	AR, Design Top. GKS / top. AH	Patientenzahl in Auswertung Altersspanne (mittleres Alter)	Haupt-Ergebnisse berichtet zu	Überlegenheit berichtet für	Parameter verwendbar für Metaanalyse
Ortolani 1999 ⁸⁹	SAR, DB, PC, FP 200 µg / Le 400 µg	Sympt.: 93/90 Eos.: 13/13 13-64 (30,2)	Symptom-freie Tage bezüglich Obstrukti- on, Rhinorrhoe, Nie- sen, Jucken, Augen- symptomen Eosinophile	GKS: Symptomfreie Tage bezüglich Obstruktion, Rhinorrhoe Eosinophile	Eosinophile
Pelucchi 1995 ⁹⁰	SAR, DB, PC, BDP 200 µg / Az 506 µg	Sympt.: 13/10 Eos.: 13/9 13-49 (25,6)	TNSS Eosinophile	GKS: Eosinophile	TNSS (Input SD) Eosinophile
Stern 1998 ⁹¹	PAR, SB (inv.), PC, Bu 256 µg / Az 560 µg	65/65 18-73 (36,9)	TNSS, SS zu Obst- ruktion, Rhinorrhoe, Niesen Globale Beurteilung	GKS: TNSS, SS zu Obstruktion, Niesen Globale Beurteilung	Globale Beurteilung TNSS (Input SD) Obstruktion (Input SD) Rhinorrhoe (Input SD) Niesen (Input SD)
Svensson 1998 ⁹²	SAR, NB, PC, + NAC vor, 1x während & nach Be- handlung Bu 400 µg / Le 400 µg	TNSS: 15/16 Augensymptome: 14/16 19-48 (25,5)	TNSS (Tagebücher) Augensymptome (Tagebücher) TNSS nach NAC	GKS: TNSS (Tagebücher) AH: Augensymptome (Tagebücher)	TNSS Augensymptome
Wang 1997 ⁸⁶	SAR, NB, + NAC vor & nach Behandlung Bu 400 µg / Az 1120 µg	7/7 18-46 (29)	Eosinophile (Keine Symptom- Scores unabhängig von NAC)	GKS: Eosinophile	Eosinophile

Tabelle 3.1.1-1 (fortgeführt): Studien zum Vergleich von top. GKS und top. AH; DB: doppelblind, SB: einfachblind, NB: nicht verblindet, PC: plazebo-kontrolliert, SS: Symptom-Scores, TNSS: nasaler Gesamtsymptomscore, TSS: Gesamtsymptomscore, inv.: investigator (Prüferarzt), weitere Abkürzungen s. Liste der Abkürzungen, fett: Abweichungen vom in Deutschland empfohlenen Dosisbereich.

Tabelle 3.1.1-1 legt nahe, dass topische GKS klar wirksamer sind als topische Antihistaminika, denn sieben von elf Studien berichten eine Überlegenheit topischer GKS für alle oder einige nasale Symptome, während die übrigen vier keine signifikanten Unterschiede fanden. Differenziert nach Parametern zeigt Tabelle 3.1.1-2 wie viele Studien Überlegenheit für topische GKS bzw. topische AH fanden (nur natürliche Bedingungen, keine Provokationsstudien).

	Berichtet ⁸²⁻⁹²	GKS überlegen	AH überlegen	Kein signifikanter Unterschied
TSS	2	1	0	1
TNSS	5	3	0	2
Obstruktion	8	4	0	4
Rhinorrhoe	7	4	0	3
Niesen	8	2	0	6
Jucken	7	1	0	6
Augensymptome	5	0	1	4
Globale Beurteilung	3	1	0	2
Eosinophile	4	4	0	0
Nasaler Flow	2	0	0	2

Tabelle 3.1.1-2: Zahl der Studien mit statistisch signifikanter Überlegenheit für topische GKS bzw. topische AH für einzelne Parameter.

Bezüglich Nasensymptomen berichtete keine Studie statistische Überlegenheit eines topischen AH über ein topisches GKS. Für Obstruktion, Rhinorrhoe, TNSS und TSS war die Zahl der Studien mit Überlegenheit eines topischen GKS höher als die Zahl der Studien ohne signifikanten Unterschied. Für die zwei Symptome Niesen und Juckreiz, die wahrscheinlich am ausgeprägtesten histaminvermittelt sind, war die Zahl der Studien ohne signifikanten Unterschied höher als die Zahl der Studien mit Überlegenheit eines topischen GKS. Hinsichtlich der Augensymptomatik ergaben zwei Studien keinen signifikanten Unterschied und eine Studie Überlegenheit des topischen AH. Alle vier Studien mit Bestimmung der nasalen Eosinophilenzahl zeigten eine Überlegenheit der topischen GKS. Die beiden Studien, die den nasalen Flow maßen, konnten keine signifikanten Unterschiede zeigen. Vier Studien waren nicht verblindet.

Diese Art der Übersicht favorisiert die topischen GKS deutlich über die topischen AH für alle klinischen Symptome außer Augenbeschwerden. Es muss jedoch bedacht werden, dass zwischen den Studien beträchtliche Unterschiede in der Fallzahl bestanden, dass die Intra-Studien-Variabilität unterschiedlich gewesen sein kann und dass die Studien deutliche Un-

terschiede im Design aufwiesen. In den meisten Studien war die Fallzahl klein (nur drei Studien mit einer Fallzahl von mehr als 50 pro Gruppe), was statistisch signifikante Ergebnisse verhindert haben kann. Um weitere Informationen zu gewinnen, wurde daher eine Kombination und weitere Quantifizierung der Studienergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse vorgenommen.

3.1.2 Metaanalysen der Studien zum Vergleich topischer Glukokortikosteroide und topischer Antihistaminika

Leider war die Gesamtzahl der Studien relativ klein und nicht alle berichteten Ergebnisse waren für eine Metaanalyse geeignet, da Symptomscores z.T. in einer Form dargestellt worden waren, die eine Kombination mit anderen Ergebnissen unmöglich machte (z.B. Prozent symptomfreier Tage, Mediane). Nur wenige Publikationen enthielten Daten zu Standardabweichungen (SD), die für Gewichtung und Kombination der Studiendaten zu kontinuierlichen Zielparametern notwendig sind. Um zumindest im Sinne einer „Schätzung“ die Kombination der Studienergebnisse durchführen zu können, wurde der in Abschnitt 2.1.4.1 beschriebene Ansatz befolgt.

Pro Parameter wurden Standardabweichungen aus bis zu 19 randomisierten, kontrollierten klinischen Studien gepoolt. Dies erfolgte separat für Studien mit topischen GKS und topischen Antihistaminika. Die Standardabweichungen der Symptomscores wurden als Prozent der jeweiligen maximalen Scorewerte angegeben, um das Poolen von SD aus verschiedenen Scoresystemen zu ermöglichen. Die Standardabweichungen der verschiedenen Studien lagen im allgemeinen recht nah beieinander (und waren auch in cross-over-Studien nicht generell niedriger als in Parallelgruppenstudien). Die Standardabweichungen in aktiven und Plazebogruppen einer Studie unterschieden sich meist nur marginal. Zudem zeigten Scorewerte und Werte, die Veränderungen in den absoluten Scoreeinheiten angaben (nicht jedoch relative Veränderungen in Prozent eines Baselinewertes!) ähnliche Standardabweichungen. Um möglichst genaue Schätzer zu erhalten, wurden die SD-Werte daher über aktive und Plazebo-Studienarme sowie über Studien mit Angaben zu Scorewerten bzw. deren absoluter Veränderung gepoolt. Die hierzu verwendeten Studien sind im Folgenden als Literaturstellen zu den jeweiligen Parametern angegeben.

Für topische GKS und topische AH ergaben sich die folgenden Input-SD, die auf die oben aufgeführten Studien angewendet wurden, wo immer SD-Angaben fehlten:

TSS	GKS: 19,7% des max. Scorewertes ^{93.95} AH: 30,9% des max. Scorewertes ⁹⁶
TNSS	GKS: 25,0% des max. Scorewertes ^{48;49;86;92.94;97.118} AH: 16,8% des max. Scorewertes ^{86;92;119}
Obstruktion	GKS: 22,3% des max. Scorewertes ^{81;86;97.102;104;105;107;108;111;113;114;116.118;120;121} AH: 21,8% des max. Scorewertes ^{86;119;122.124}
Rhinorrhoe	GKS: 22,2% des max. Scorewertes ^{81;86;97.102;104;105;107;108;111;113;114;116;117;120;121} AH: 21,4% des max. Scorewertes ^{86;122.124}
Niesen	GKS: 23,2% des max. Scorewertes ^{81;86;94;97.99;101;102;104;105;107;108;111;113;114;116;117;120;121} AH: 22,5% des max. Scorewertes ^{86;122.125}
Nasenjucken	GKS: 24,7% des max. Scorewertes ^{81;86;94;99;104;105;107;108;116;118} AH: 25,2% des max. Scorewertes ^{86;122.124}
Augensympt.	GKS: 22,8% des max. Scorewertes ^{49;81;92;94;101;108;110;114;117;121} AH: 22,8% des max. Scorewertes ^{92;122.124}

Der Tabelle 3.1.1-1 ist zu entnehmen, welche Studien mit welchen Parametern in die Metaanalysen gingen. Für Metaanalysen nicht in Frage kam die Studie von Berlin et al., 2000, die keinen direkten Vergleich zwischen Fd und Az enthielt.

Abbildung 3.1.2-1 zeigt den Forrest-Plot für den Parameter globale Beurteilung (ausgedrückt als RR für Therapieversagen). Nur drei Studien (Gesamtzahl der Patienten: 232) konnten kombiniert werden, das 95%-CI schließt eins nicht ein und das Ergebnis zeigt signifikante Überlegenheit für topische GKS (RR=0,58; p=0,004). Der Test auf Heterogenität ist nicht signifikant (p=0,52).

Comparison: 01 Top.GCS vs. top. AH
Outcome: 01 Globale Beurteilung

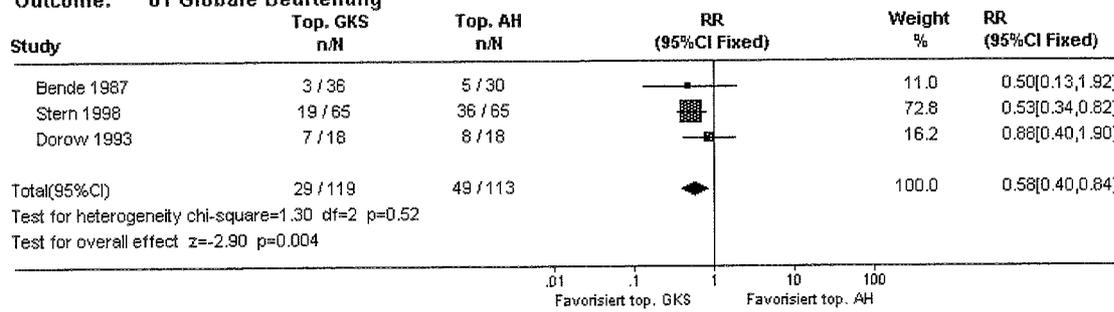


Abb. 3.1.2-1: Forrest-Plot - Globale Beurteilung - Top. GKS vs. top. AH

Abbildung 3.1.2-2 zeigt den Forrest-Plot für den Parameter TNSS. Vier Studien konnten kombiniert werden (Gesamtzahl der Patienten: 250), eine mit Original-SD und drei mit Input-SD. Der Test auf Heterogenität ist insgesamt nicht signifikant (p=0,13). Die Studie mit Original-SD favorisiert signifikant die topischen GKS. Dies trifft auch auf die Kombination der Studien mit Input-SD und auf die Gesamtkombination der Studien zu (p=0,001).

Comparison: 01 Top.GCS vs. top. AH
Outcome: 03 TNSS

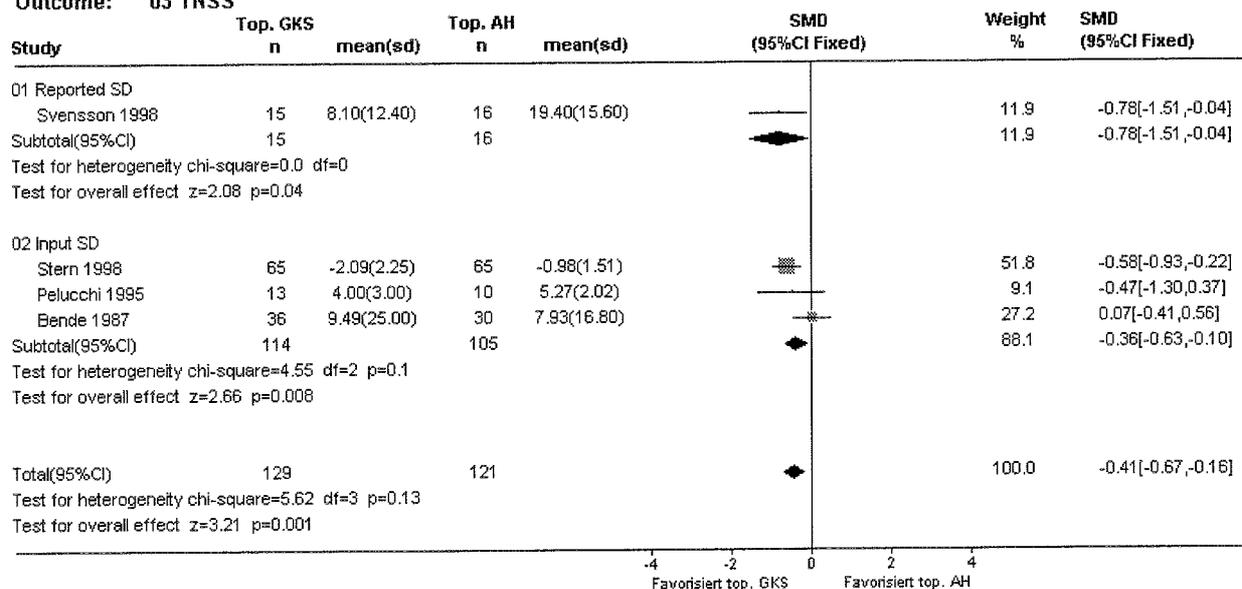


Abb. 3.1.2-2: Forrest-Plot - TNSS - Top. GKS vs. top. AH

Abbildung 3.1.2-3 gibt den Forrest-Plot für den Parameter Obstruktion wieder. Vier Studien (Gesamtzahl der Patienten: 395), alle mit Input-SD, wurden zusammengefasst. Der

Gesamteffekt spiegelt eine hoch signifikante Überlegenheit der topischen GKS wider ($p < 0,00001$). Der χ^2 -Test auf Heterogenität ist mit $p = 0,41$ nicht signifikant.

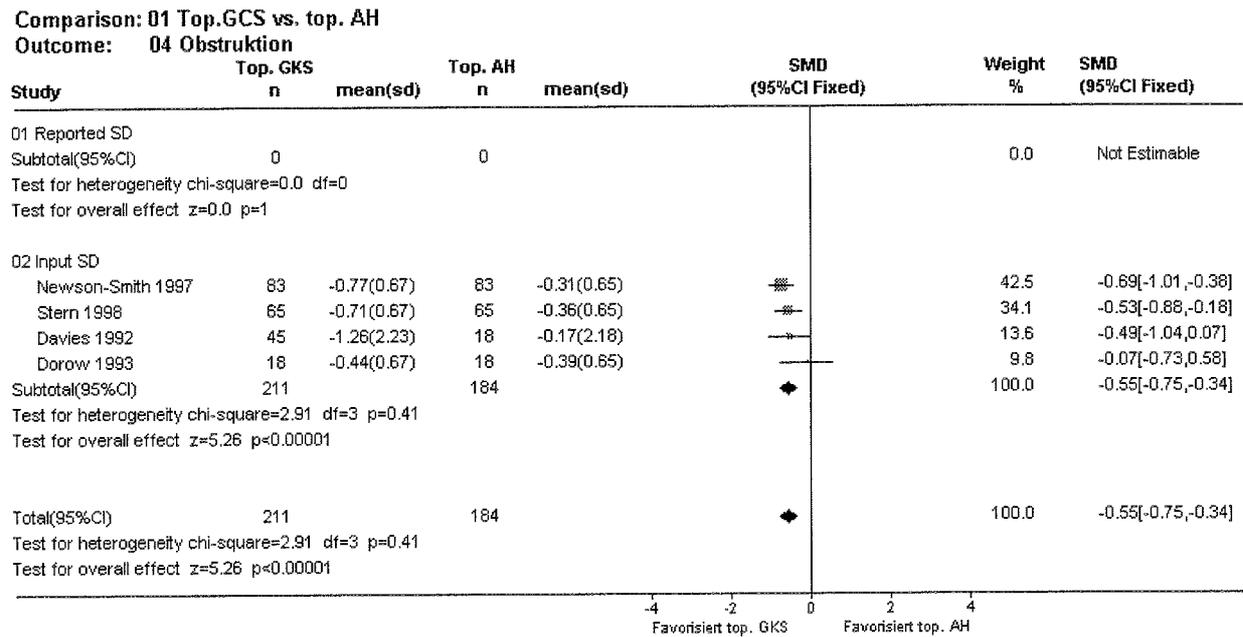


Abb. 3.1.2-3: Forrest-Plot - Obstruktion - Top. GCS vs. top. AH

Ein ähnliches Ergebnis mit hochsignifikanter Überlegenheit für topische GKS wurde bezüglich des Parameters Niesen erzielt (4 Studien, 395 Patienten, $p = 0,00001$). Signifikante Heterogenität lag nicht vor ($p = 0,37$). Den Forrest-Plot zeigt Abbildung 3.1.2-4.

Comparison: 01 Top.GKS vs. top. AH
Outcome: 06 Niesen

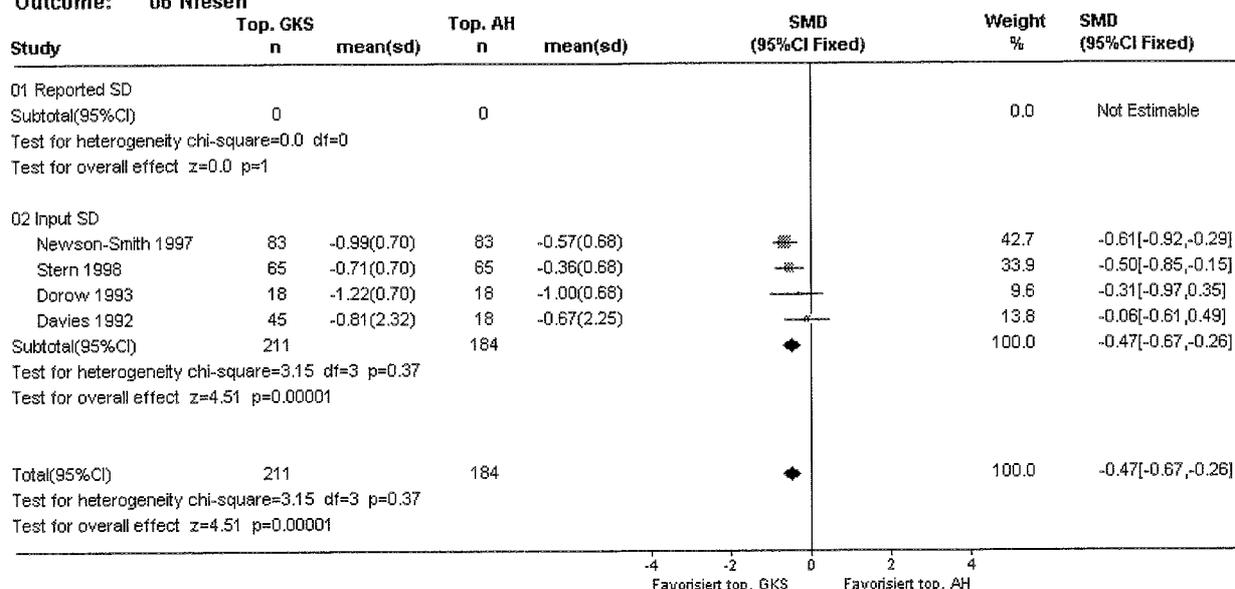


Abb 3.1.2-4: Forrest-Plot - Niesen - Top. GKS vs. top. AH

Bezüglich des Parameters Nasenjucken konnten lediglich drei Studien mit Input-SD zusammengefasst werden (Gesamtzahl der Patienten: 265). Das Ergebnis ist signifikant zu Gunsten topischer GKS ($p=0,003$). Der Test auf Heterogenität war nicht signifikant ($p=0,23$) (Abbildung 3.1.2-5).

Comparison: 01 Top.GKS vs. top. AH
Outcome: 07 Jucken

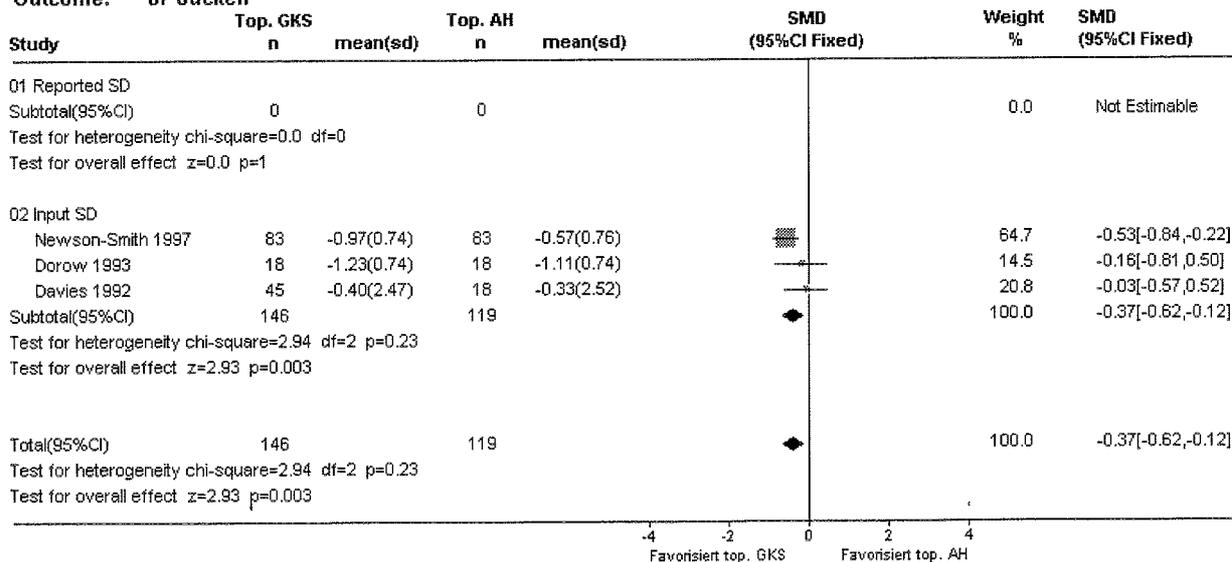


Abb. 3.1.2-5: Forrest-Plot - Nasenjucken - Top. GKS vs. top. AH

Bezüglich des Parameters Rhinorrhoe konnten fünf Studien mit Input-SD zusammengefasst werden (555 Patienten). Hier zeigte sich im Fixed Effect Model zunächst signifikante Überlegenheit der topischen GKS ($p=0,0007$). Aufgrund signifikanter Heterogenität ($p=0,017$) wurden die Studien über ein Random Effects Model kombiniert. Es ergab sich dann nur noch eine statistisch nicht signifikante, tendenzielle Überlegenheit der topischen GKS ($p=0,07$) (Abbildung 3.1.2-6).

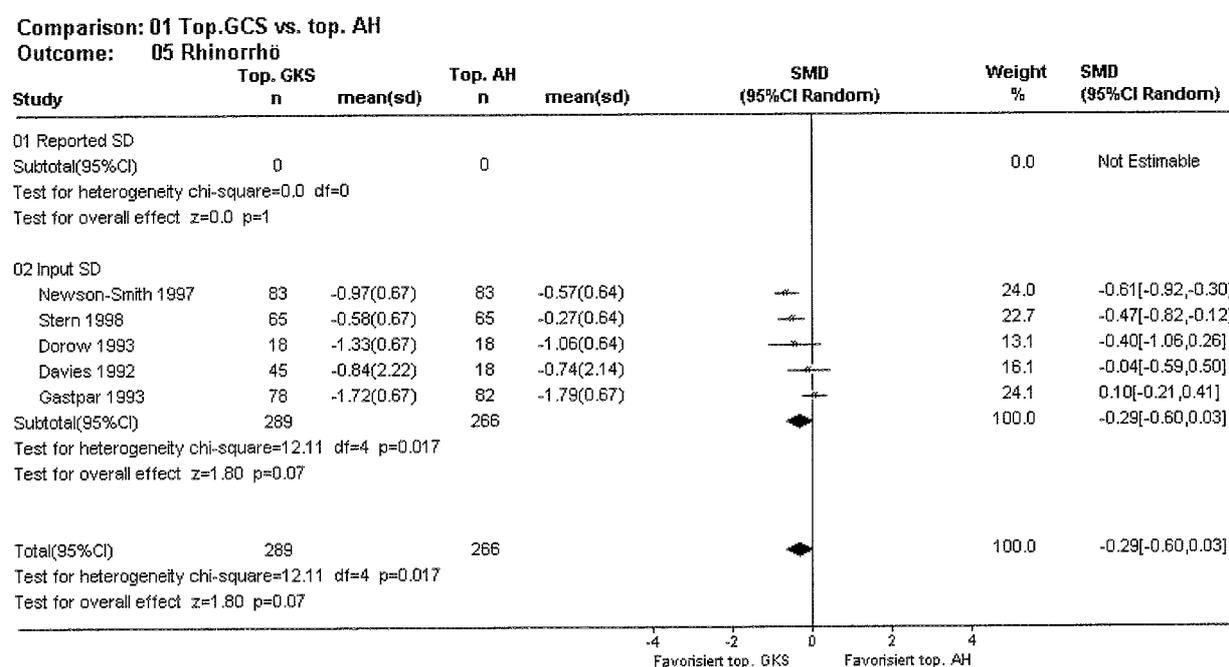


Abb. 3.1.2-6: Forrest-Plot - Rhinorrhoe - Top. GKS vs. top. AH

Das Gesamtergebnis für Augenbeschwerden ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsmöglichkeiten ($p=0,30$; Gesamtzahl der Patienten: 233), ebensowenig wie die einzelnen drei Studien (eine mit publizierter, zwei mit Input-SD). Der Test auf Heterogenität war nicht signifikant ($p=0,35$) (Abbildung 3.1.2-7).

Comparison: 01 Top.GCS vs. top. AH
Outcome: 08 Augenbeschwerden

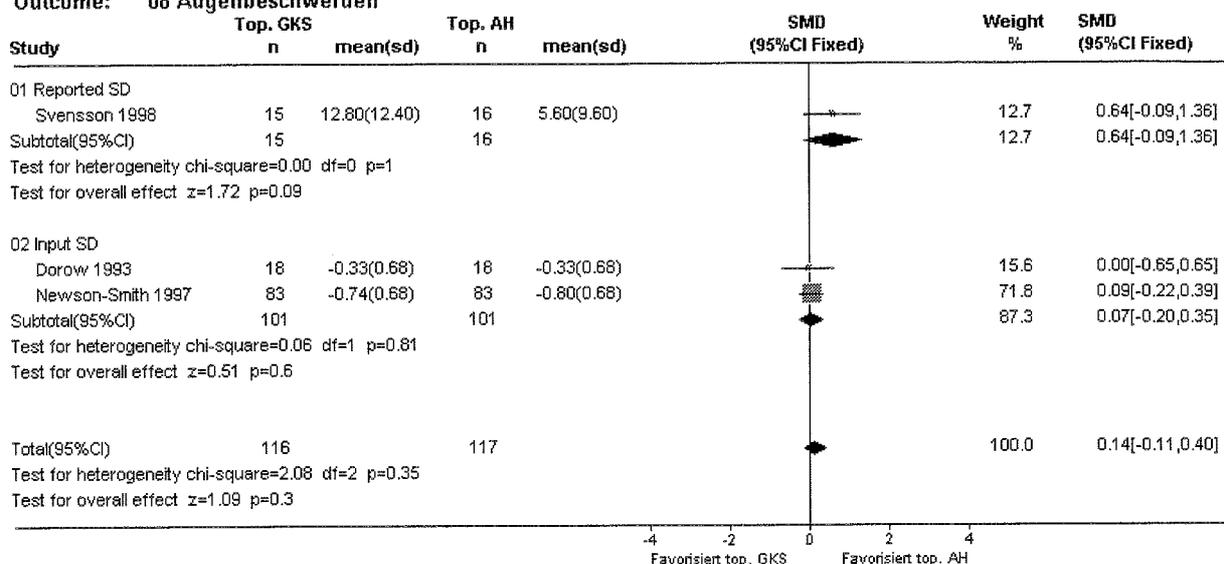


Abb. 3.1.2-7: Forrest-Plot - Augenbeschwerden - Top. GKS vs. top. AH

Bezüglich des Gesamtsymptomscores aus Nasen- und Augenbeschwerden konnten lediglich zwei Studien kombiniert werden (326 Patienten, signifikante Heterogenität: $p=0,049$). Ein signifikanter Unterschied ergab sich hier weder im Fixed Effect Model noch im Random Effects Model ($p=0,40$ bzw. $0,60$) (Abbildung 3.1.2-8).

Comparison: 01 Top.GCS vs. top. AH
Outcome: 02 TSS

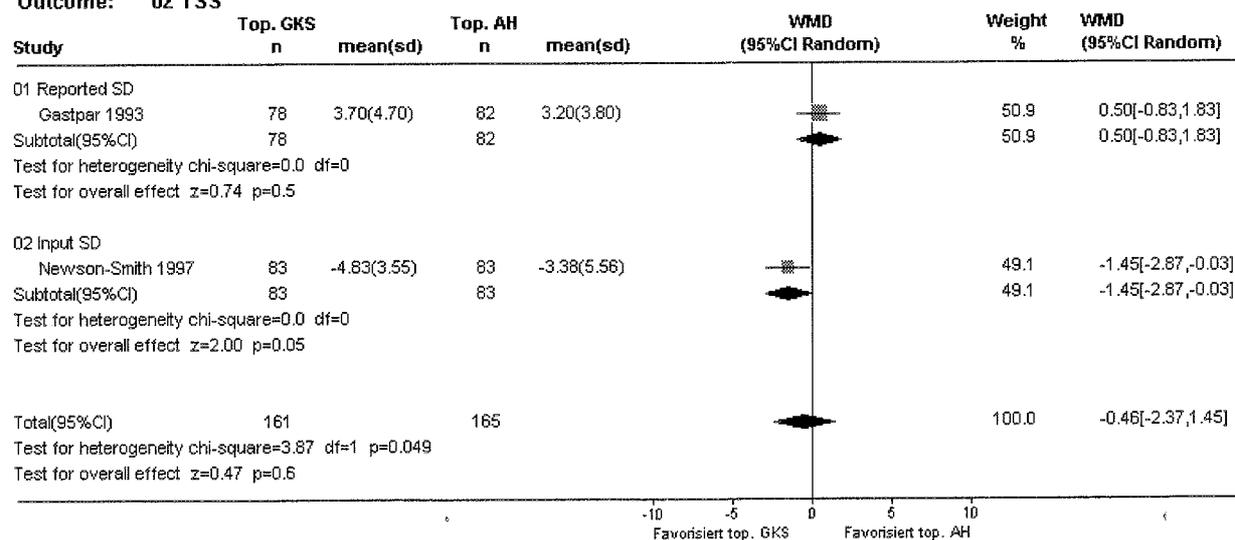


Abb. 3.1.2-8: Forrest-Plot - TSS - Top. GKS vs. top. AH

Alle vier Studien mit Daten zum Parameter Eosinophilenzahl im Nasensekret/der nasalen Lavage/der Nasenschleimhautzytologie konnten mit der publizierten SD in die Metaanalyse eingehen (insgesamt 77 Patienten). Es zeigte sich ein hochsignifikant überlegener antiinflammatorischer Effekt durch die topischen GKS ($p < 0,00001$). Signifikante Heterogenität bestand nicht ($p = 0,14$) (Abbildung 3.1.2-9).

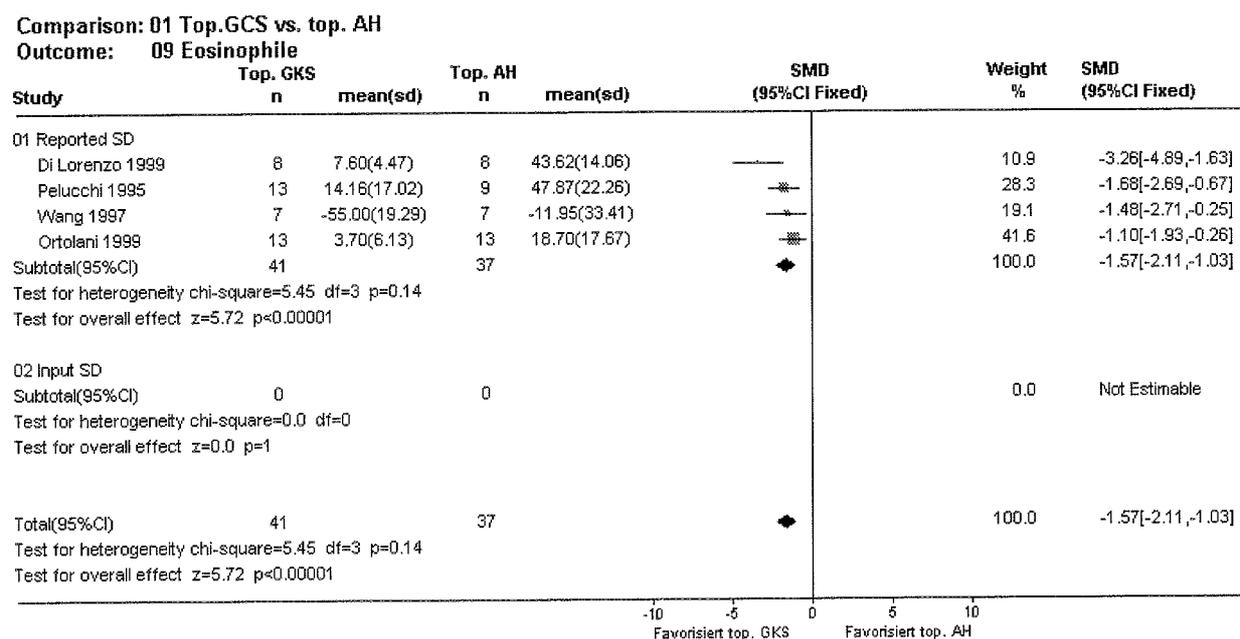


Abb. 3.1.2-9: Forrest-Plot - Eosinophile - Top. GKS vs. top. AH

Insgesamt zeigten sich bei Berücksichtigung der Ergebnisse der einzelnen Studien sowie bestätigt durch die Metaanalyse im direkten Vergleich die topischen GKS den topischen Antihistaminika hinsichtlich aller nasalen Symptome, der Beurteilung des Therapieerfolges und der Verminderung der nasalen eosinophilen Infiltration überlegen.

3.2 Studien zum Vergleich topischer Glukokortikosteroide und Cromone

3.2.1 Überblick über Studien zum Vergleich topischer Glukokortikosteroide und Cromone

Elf Studien, die topische GKS und Cromone verglichen, wurden identifiziert, neun in der Indikation SAR, eine bei PAR, eine weitere differenzierte nicht zwischen den beiden Formen der AR. Bei der letztgenannten handelt es sich um die Studie von Pelikan et al. (1984). Diese macht im wesentlichen Aussagen über eine bei einer Subpopulation der Patienten beobachteten allergischen Reaktion vom verzögerten Typ (Typ IV nach Coombs & Gell) nach Allergenprovokation. Die Ergebnisse dieser Studie werden daher nicht weiter kommentiert. Eine weitere Studie mit nasaler Allergenprovokation (NAC) (Haahtela et al. 1978) wurde ausgeschlossen, weil die Vormedikation vor NAC aus heutiger Kenntnis nicht geeignet erscheint, überhaupt relevante Effekte erwarten zu lassen (Einmaldosen 10 min vor Provokation, DNCG nur 10 mg). Tabelle 3.2.1-1 gibt einen Überblick über die Details der jeweiligen Studien bezüglich Design, Medikation, Zahl der Patienten in den Analysen, wichtigste berichtete Parameter und Ergebnisse des Gruppenvergleiches topische GKS vs. Cromone.

Studie	AR, Design Top. GKS / Cromon	Patientenzahl in Auswertung Altersspanne (mittleres Alter)	Haupt-Ergebnisse berichtet zu	Überlegenheit berichtet für	Parameter verwendbar für Metaanalyse
Bjerrum 1985 ¹²⁶	SAR, DB, Bu 400 µg / DNCG 20 mg	21/21 15-55 (29)	Globale Beurteilung TNSS, SS zu Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken, Augensymptomen	GKS: Globale Beurteilung TNSS, Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken, Augensymptome	Globale Beurteilung TNSS (Input SD) Obstruktion (Input SD) Rhinorrhoe (Input SD) Niesen (Input SD) Jucken (Input SD) Augensymptome (Input SD)
Bousquet 1993 ¹²⁷	SAR, DB, FP 200 µg / DNCG 20,8 mg	108/106 12-66 (33)	Symptomfreie Tage zu Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken, Augensymptomen	GKS: Symptomfreie Tage zu Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken	Keine Mittelwerte zu Symptom scores berichtet
Fisher 1994 ¹²⁸	SAR, SB, Bu 400 µg / DNCG 32,2 mg	27/19 6-15 (11.9)	Globale Beurteilung SS zu Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken, Augensymptomen	GKS: Globale Beurteilung Obstruktion, Niesen, Jucken	Globale Beurteilung Obstruktion (Input SD) Rhinorrhoe (Input SD) Niesen (Input SD) Jucken (Input SD)
Frankland 1975 ¹²⁹	SAR, DB, BM 400 µg / DNCG 80 mg	19/19 ?-? (26)	Globale Beurteilung TSS, SS zu Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken, Augensymptomen	GKS: Globale Beurteilung TSS, Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken	Globale Beurteilung TSS (Input SD) Obstruktion (Input SD) Rhinorrhoe (Input SD) Niesen (Input SD) Jucken (Input SD) Augensymptome (Input SD)

Tabelle. 3.2.1-1: Studien zum Vergleich von top. GKS und Cromonen; DB: doppelblind, SB: einfachblind, NB: nicht verblindet, PC: plazebokontrolliert, SS: Symptom-Scores, TNSS: nasaler Gesamtsymptomscore, TSS: Gesamtsymptomscore, weitere Abkürzungen: s. Liste der Abkürzungen, fett: Abweichungen vom empfohlenen Dosisbereich in Deutschland.

Studie	AR, Design Top. GKS / Cromon	Patientenzahl in Auswertung Altersspanne (mittleres Alter)	Haupt-Ergebnisse berichtet zu	Überlegenheit berichtet für	Parameter verwendbar für Metaanalyse
Haahtela 1978 ¹³⁰	SAR, NB, NAC außerhalb Saison, Cross-over, 1 Dosis 10' vor Provokation, BDP 400 µg / DNCG 10 mg	14 18-40 (25)	Nicht bewertbar aufgrund unangemessener Prämedikation vor NAC (1 Dosis, 10' vor NAC, DSCG die Hälfte der empfohlenen Tagesdosis)		
Kellerman 1998 ¹³¹	SAR, NB, PC, BDP bis zu 400 µg / DNCG bis zu 44,8 mg	107/107 ?-? (?)	TNSS, SS zu Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken	GKS: TNSS, Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken	Nur prozentuale Veränderung gegenüber Baseline berichtet, keine Input SD verfügbar
Morrow-Brown 1984 ¹³²	SAR, NB, Bu 400 µg / DNCG 31,2 mg	38/33 11-71 (?)	SS zu Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken, Augensymptomen	GKS: Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken	Obstruktion (Input SD) Rhinorrhoe (Input SD) Niesen (Input SD) Jucken (Input SD) Augensymptome (Input SD)
Pelikan 1984 ¹³³	AR, SB, NAC, Cross-over, BDP 200 µg / DNCG 10 mg	37	Nicht bewertbar: Typ IV-Reaktionen an der Nasenschleimhaut sind kein akzeptierter Bestandteil der Pathophysiologie der AR.		
Sensi 1997 ¹³⁴	PAR, SB, PC Fd 100 µg / DNCG 42 mg	13/15 4-14 (9,2)	TNSS	Kein statistischer Vergleich zwischen Fd / DNCG berichtet, kein signifikanter Unterschied in Metaanalyse	TNSS

Tabelle. 3.2.1-1 (Fortsetzung): Studien zum Vergleich von top. GKS und Cromonen; DB: doppelblind, SB: einfachblind, NB: nicht verblindet, PC: plazebo kontrolliert, SS: Symptom-Scores, TNSS: nasaler Gesamtsymptomscore, TSS: Gesamtsymptomscore, weitere Abkürzungen: s. Liste der Abkürzungen, fett: Abweichungen vom empfohlenen Dosisbereich in Deutschland.

Studie	AR, Design Top. GKS / Cromon	Patientenzahl in Auswertung Altersspanne (mittleres Alter)	Haupt-Ergebnisse berichtet zu	Überlegenheit berichtet für	Parameter verwendbar für Metaanalyse
Welsh 1987 ¹⁾⁹⁵	SAR, SB, PC, Fd 200 µg / DNCG 41,6 mg	27/24 12-50 (28)	Globale Beurteilung TSS	GKS: Globale Beurteilung TSS	Globale Beurteilung TSS
Wilson 1976 ¹⁾³⁵	SAR, NB, BM 400 µg / DNCG 80 mg	10/10 ?-(30,5)	Globale Beurteilung TSS, SS zu Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken, Augensymptomen	GKS: TSS, Obstruktion, Rhinorrhoe, Jucken, Augensymptome	Globale Beurteilung TSS (Input SD)

¹⁾ Die Studie hatte einen weiteren aktiven Arm mit Betametason. Hier wurden jedoch die Daten aus dem Flunisolid-Arm verwendet.

Tabelle. 3.2.1-1 (Fortsetzung): Studien zum Vergleich von top. GKS und Cromonen; DB: doppelblind, SB: einfachblind, NB: nicht verblindet, PC: plazebo kontrolliert, SS: Symptom-Scores, TNSS: nasaler Gesamtsymptomscore, TSS: Gesamtsymptomscore, weitere Abkürzungen: s. Liste der Abkürzungen, fett: Abweichungen vom empfohlenen Dosisbereich in Deutschland.

Tabelle 3.2.1-1 legt nahe, dass topische GKS eindeutig wirksamer als Cromone sind, da neun von elf Studien Überlegenheit topischer Glukokortikosteroide für alle oder einige Nasensymptome berichten, während die verbleibenden zwei, die von der Auswertung ausgeschlossen sind. Differenziert nach Parametern gibt Tabelle 3.2.1-2 an, wieviele Studien Überlegenheit für topische GKS/Cromone berichteten.

	Berichtet ^{95;126-129;131;132;134;135}	GKS überlegen	Cromone überlegen	Kein signifikanter Unterschied
TSS	3	3	0	0
TNSS	3	2	0	1
Obstruktion	7	7	0	0
Rhinorrhoe	7	6	0	1
Niesen	7	6	0	1
Jucken	7	7	0	0
Augensymptome	6	2	0	4
Globale Beurteilung	6	5	0	1

Tabelle 3.2.1-2: Zahl der Studien mit statistisch signifikanter Überlegenheit für top. GKS bzw. Cromone für einzelne Parameter.

Keine der Studien gab eine statistisch signifikante Überlegenheit für ein Cromon über ein topisches GKS an. Für alle Parameter außer Augenbeschwerden war die Zahl der Studien mit Überlegenheit topischer GKS höher als die Zahl der Studien ohne signifikanten Unterschied. In Bezug auf Augenbeschwerden war die Zahl der Studien, die keinen signifikanten Unterschied zeigen konnten, höher als die Zahl der Studien mit signifikanter Überlegenheit eines topischen GKS. In zwei der Studien wurde DNCG in einer Dosis von 80 mg täglich, entsprechend dem doppelten der maximal empfohlenen Dosierung in Deutschland appliziert. Dennoch war das topische GKS jeweils klar überlegen. Drei Studien waren nicht verblindet. In allen Studien handelte es sich bei dem Cromon um DNCG, in keinem Falle um Nedocromil.

3.2.2 Metaanalysen der Studien zum Vergleich topischer Glukokortikosteroide und Cromone

Erneut war die Zahl der Publikationen, die Standardabweichungen angeben, relativ gering. Um dennoch eine Kombination der Studienergebnisse zu kontinuierlichen Parametern durchführen zu können, wurden die folgenden Input-SD eingesetzt (vgl. 3.1.2). Die Analysen sind wiederum lediglich als Schätzungen zu verstehen.

TSS	GKS: 19,7% des max. Scorewertes ^{93;95} Cr.: 16,0% des max. Scorewertes ^{95;136}
TNSS	GKS: 25,0% des max. Scorewertes ^{48;49;86;92.94;97.118} Cr.: 19,9% des max. Scorewertes ¹³⁷⁻¹³⁹
Obstruktion	GKS: 22,3% des max. Scorewertes ^{81;86;97.102;104;105;107;108;111;113;114;116.118;120;121} Cr.: 22,7% des max. Scorewertes ^{138;140;141}
Rhinorrhoe	GKS: 22,2% des max. Scorewertes ^{81;86;97.102;104;105;107;108;111;113;114;116;117;120;121} Cr.: 21,4% des max. Scorewertes ^{138;140;141}
Niesen	GKS: 23,2% des max. Scorewertes ^{81;86;94;97.99;101;102;104;105;107;108;111;113;114;116;117;120;121} Cr.: 21,0% des max. Scorewertes ^{138;140;141}
Nasenjucken	GKS: 24,7% des max. Scorewertes ^{81;86;94;99;104;105;107;108;116;118} Cr.: 22,9% des max. Scorewertes ¹³⁸
Augensymp.	GKS: 22,8% des max. Scorewertes ^{49;81;92;94;101;108;110;114;117;121} Cr.: 11,4% des max. Scorewertes ¹³⁷

Der Tabelle 3.2.1-1 ist zu entnehmen, welche Studien mit welchen Parametern in die Metaanalysen eingingen. Für Metaanalysen nicht in Frage kamen die bereits erwähnten ausgeschlossenen Studien (Haahtela et al. 1978, Pelikan et al. 1984), die Studie von Bousquet et al. (1993) da keine Mittelwerte zu Symptomscores angegeben waren, sowie die Studie von Kellerman et al. (1998), in der nur prozentuale Veränderungen gegenüber Baseline angegeben waren, wofür keine Input-SD zur Verfügung stand.

Abbildung 3.2.2-1 zeigt den Forrest-Plot für den Parameter Globale Beurteilung (ausgedrückt als RR Therapieversagen). Sechs Studien (Gesamtzahl der Patienten: 253) wurden zusammengefasst. Das Ergebnis ist hochsignifikant zu Gunsten topischer GKS (RR=0,12; $p < 0,00001$). Der Test auf Heterogenität ist nicht signifikant ($p = 0,94$).

Comparison: 01 Top. GCS vs. Cromones
Outcome: 01 Globale Beurteilung

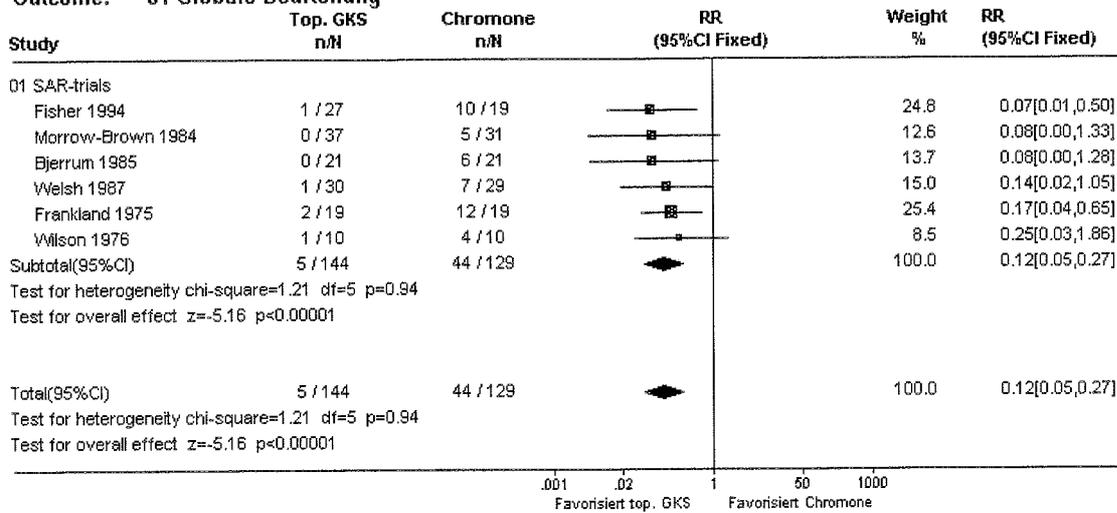


Abb. 3.2.2-1: Forrest-Plot - Globale Beurteilung - Top. GKS vs. Cromone

Der Forrest-Plot für den Parameter TSS ist in Abbildung 3.2.2-2 wiedergegeben. Eine Studie mit Angabe der SD zeigte signifikante Überlegenheit für topische GKS. Dieses Ergebnis wird durch die Kombination zweier Studien mit Input-SD sowie das kombinierte Gesamtergebnis bestätigt (insgesamt 109 Patienten, p=0,00007). Der Test auf Heterogenität ist negativ (p=0.71).

Comparison: 01 Top. GCS vs. Cromones
Outcome: 02 TSS

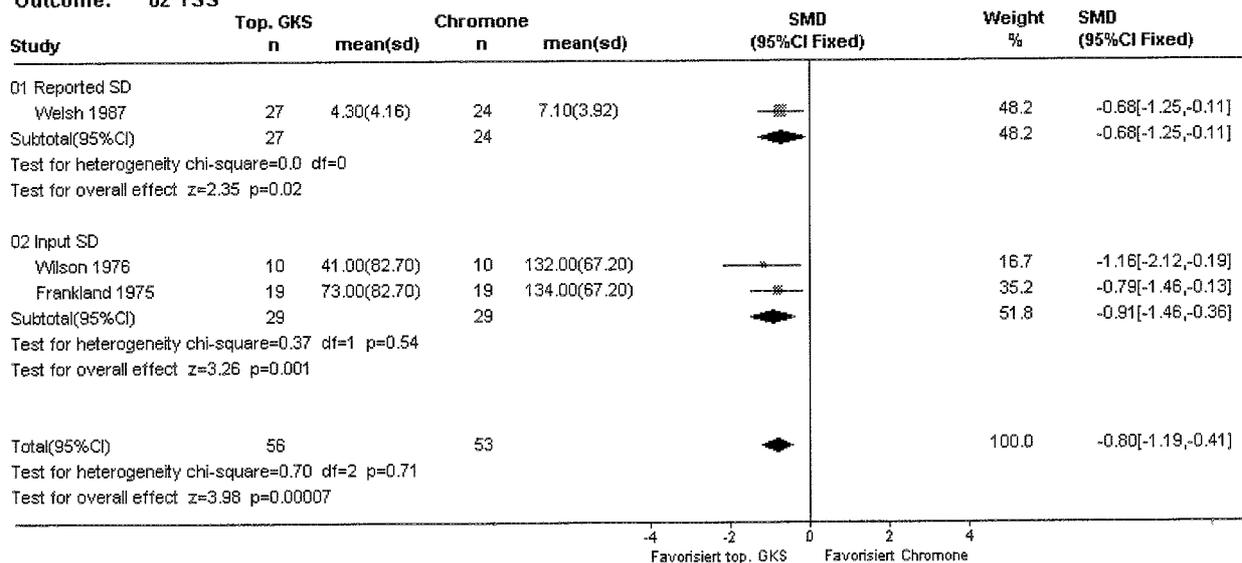


Abb. 3.2.2-2: Forrest-Plot - TSS - Top. GKS vs. Cromone

Bezüglich des Parameters TNSS konnten nur zwei Studien kombiniert werden, eine Studie mit Angabe der Original-SD ohne signifikanten Unterschied und eine Studie mit Input-SD, die einen signifikanten Unterschied für topische GKS zeigte. Das Gesamtergebnis favorisiert signifikant die topischen Steroide (insgesamt 70 Patienten, $p=0,002$) (Abb. 3.2.2-3). Der χ^2 -Test auf Heterogenität war mit $p=0,24$ nicht signifikant.

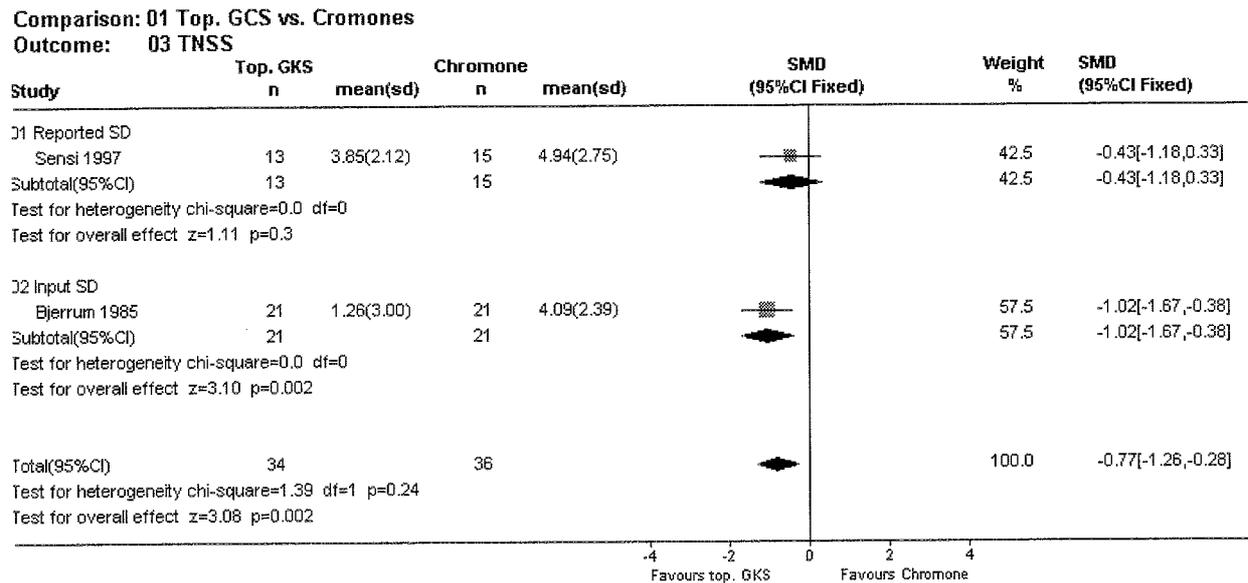


Abb. 3.2.2-3: Forrest-Plot - TNSS - Top. GKS vs. Cromone

Abbildung 3.2.2-4 gibt den Forrest-Plot für den Parameter Obstruktion wieder. Vier Studien (Gesamtzahl der Patienten: 197), alle mit Input-SD, wurden zusammengefasst. Das Gesamtergebnis zeigt hochsignifikante Überlegenheit topischer GKS ($p<0.00001$). Der χ^2 -Test auf Heterogenität war mit $p=0,54$ nicht signifikant.

Comparison: 01 Top. GKS vs. Cromones
Outcome: 04 Obstruktion

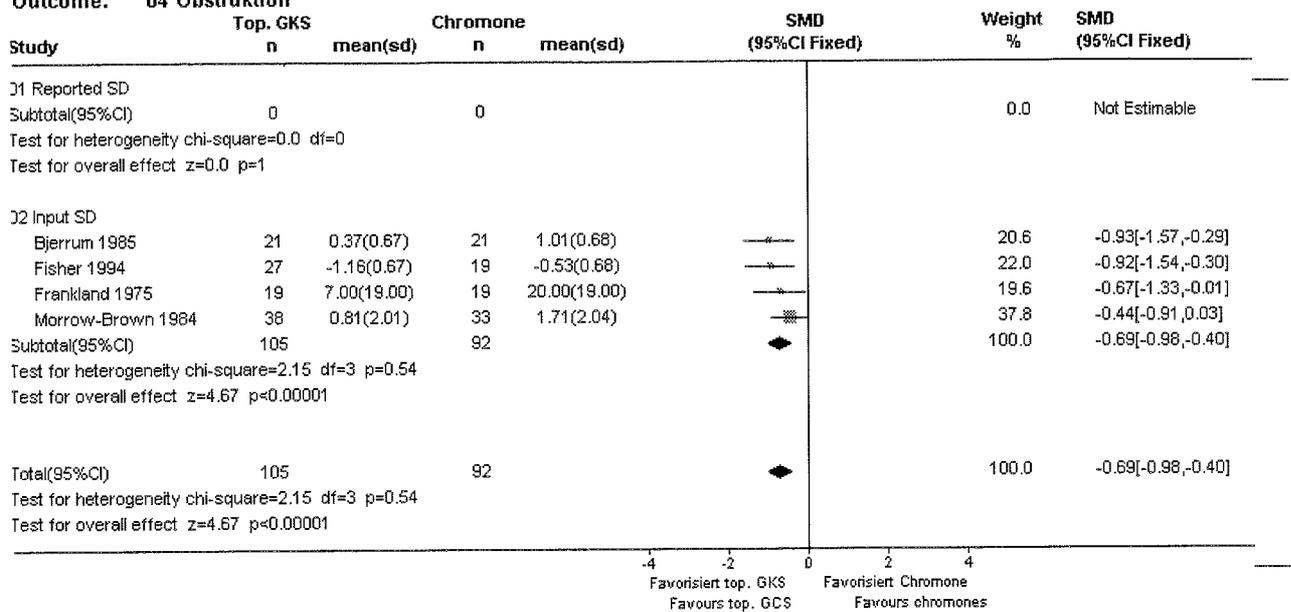


Abb. 3.2.2-4: Forrest-Plot - Obstruktion - Top. GKS vs. Cromone

Zu den Parametern Niesen und Juckreiz konnten jeweils vier Studien mit jeweils 197 Patienten zusammengefasst werden. Das Gesamtergebnis zeigt jeweils Überlegenheit der topischen GKS (p=0,00003 bzw. p=0,004). Signifikante Heterogenität bestand nicht (p=0,39 bzw. p=0,25) (Abbildungen 3.1.2-5 und 3.1.2-6).

Comparison: 01 Top. GKS vs. Cromones
Outcome: 06 Niesen

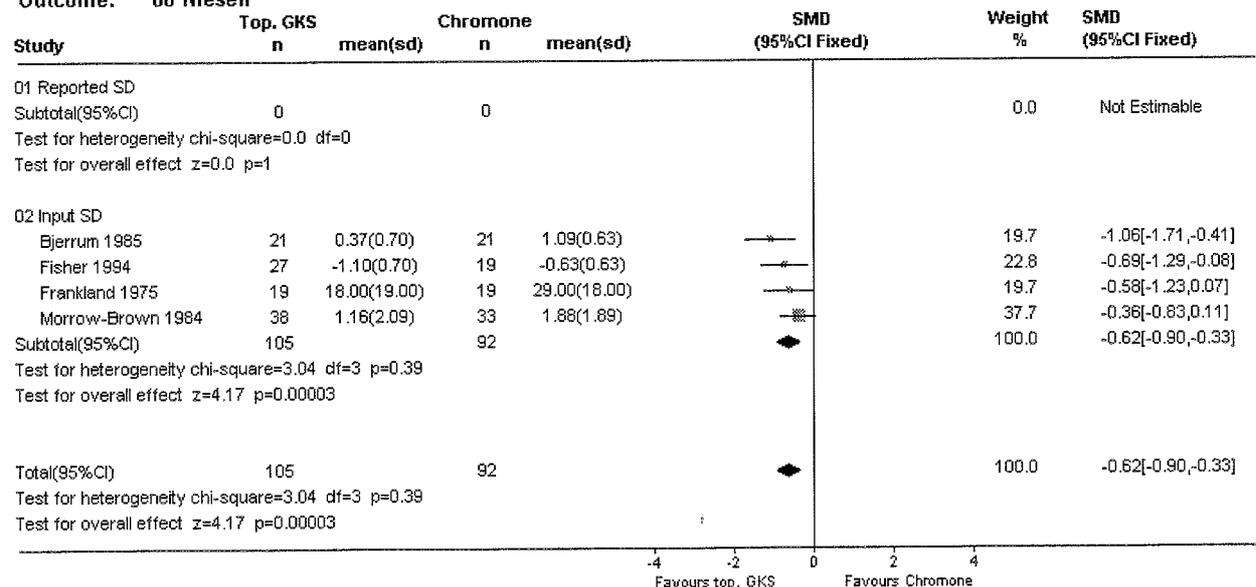


Abb. 3.2.2-5: Forrest-Plot - Niesen - Top. GKS vs. Cromone

Comparison: 01 Top. GKS vs. Cromones
Outcome: 07 Jucken

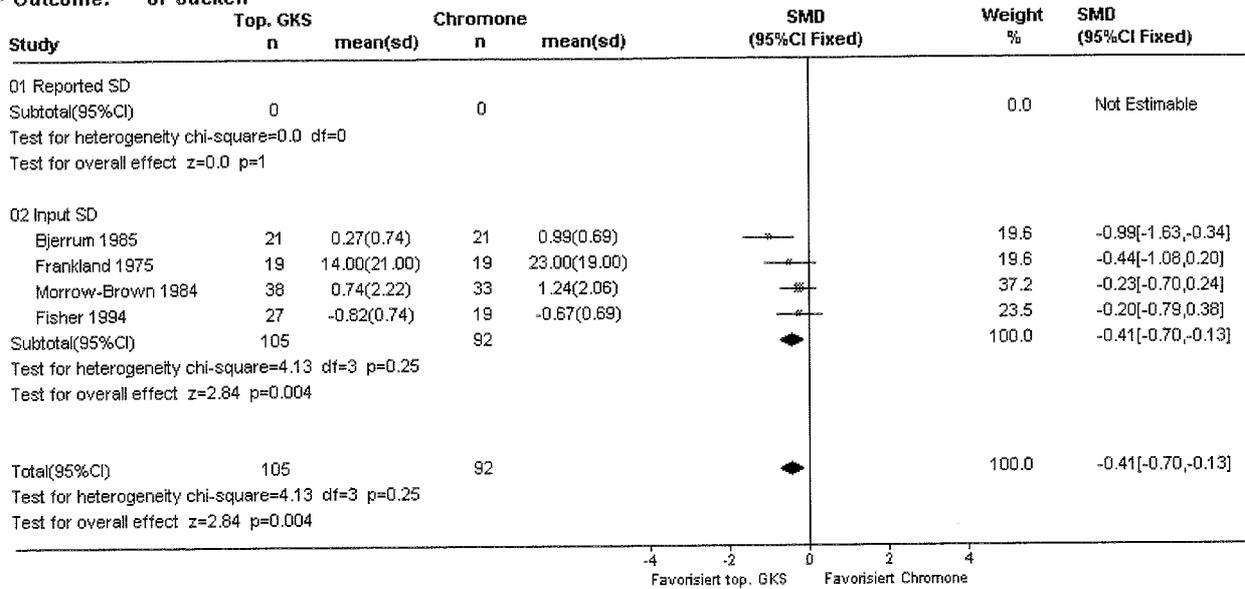


Abb. 3.2.2-6: Forrest-Plot - Jucken - Top. GKS vs. Cromone

Das Gesamtergebnis für den Parameter Rhinorrhoe (4 Studien, Gesamtzahl der Patienten: 197) ergab signifikante Überlegenheit für topische GKS ($p < 0,00001$). Signifikante Heterogenität zwischen den Studien bestand nicht ($p = 0,22$) (Abb. 3.2.2-7).

Comparison: 01 Top. GKS vs. Cromones
Outcome: 05 Rhinorrhoe

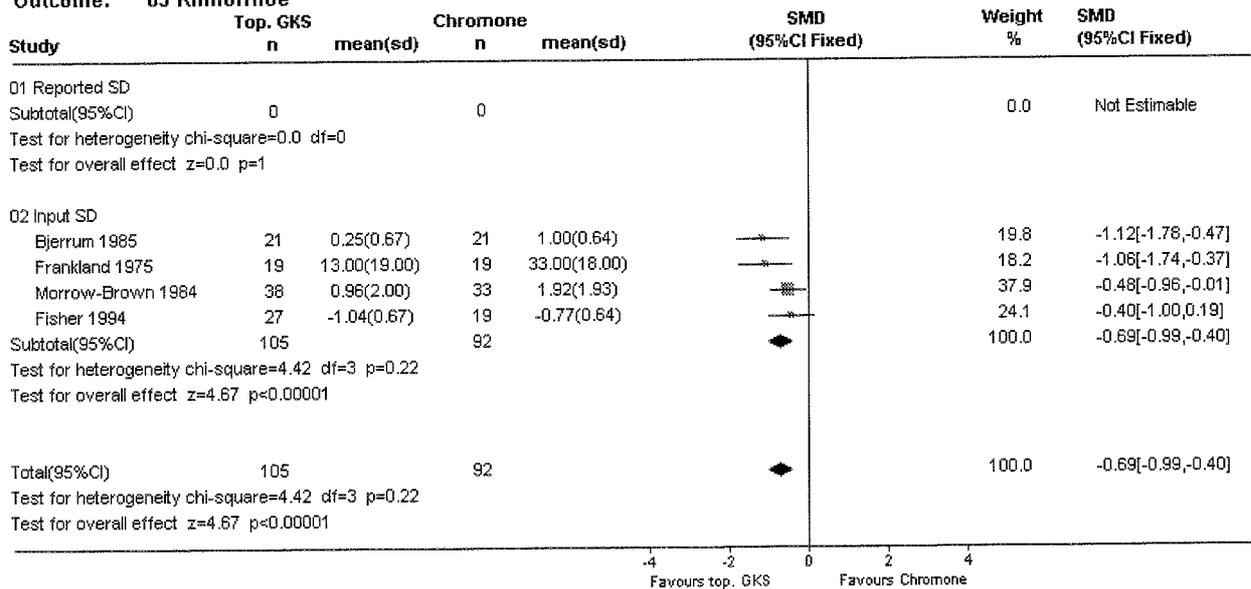


Abb. 3.2.2-7: Forrest-Plot - Rhinorrhoe - Top. GKS vs. Cromone

Nur zwei Studien mit insgesamt 109 Patienten konnten bezüglich des Parameters Augenbeschwerden zusammengefasst werden. Das Gesamtergebnis zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungen, jedoch einen Trend zu Gunsten der topischen GKS ($p=0,07$). Der Test auf Heterogenität war nicht signifikant ($p=0,54$) (Abbildung 3.2.2-8).

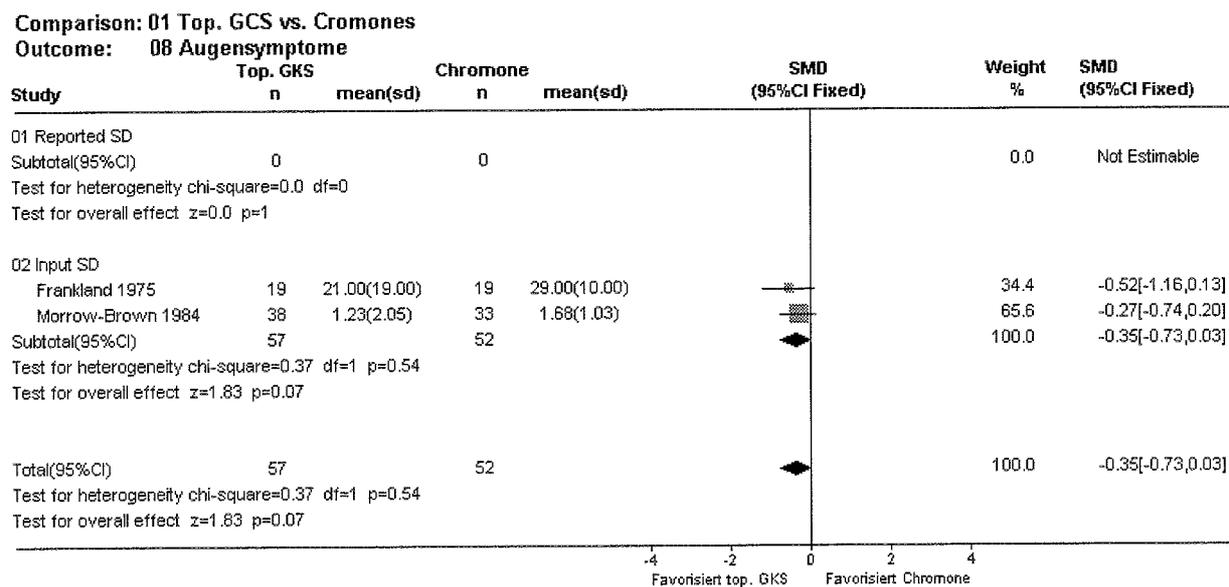


Abb. 3.2.2-8: Forrest-Plot - Augensymptome - Top. GKS vs. Cromone

Wie im Vergleich gegen topische Antihistaminika sind die topischen GKS auch verglichen mit nasalen Cromonen signifikant überlegen bezüglich aller nasalen Symptome. In Puncto Augensymptomen wurde jedoch kein signifikanter Unterschied gefunden. Erneut müssen die Ergebnisse wegen der begrenzten zur Verfügung stehenden Daten als Schätzungen betrachtet werden.

3.3 Studien zum Vergleich topischer Antihistaminika und Cromone

3.3.1 Überblick über Studien zum Vergleich topischer Antihistaminika und Cromone

Sechs Studien zum Vergleich topischer Antihistaminika und Cromone, alle bei SAR, wurden gefunden. Die Studie von Kolly et al. aus dem Jahre 1986 wurde im weiteren ausgeklammert, da es sich um eine Studie mit nasaler Allergenprovokation unter unzureichender Vormedikation (Einmaldosen, 15' vor Allergenprovokation, Le 200 µg & DSCG 8 mg - die Hälfte bzw. weniger als die Hälfte der empfohlenen Tagesdosis) handelt. Tabelle 3.3.1-1 gibt einen Überblick über die Details des Studiendesigns, der Medikationen, der Patientenzahlen, der berichteten klinischen Parameter und der Ergebnisse der einzelnen Studien. Die Darstellung der Ergebnisse in dieser und den folgenden Tabellen und Abbildungen folgt den in 2.1.2 festgelegten Kriterien.

Studie	AR, Design Top. GKS / Cromon	Patientenzahl in Auswertung Altersspanne (mittleres Alter)	Haupt-Ergebnisse berichtet zu	Überlegenheit berichtet für	Parameter verwendbar für Metaanalyse
Cruz 1993 ¹⁴²	SAR, NB, Le 400 µg? / DNCG 22,4 mg? (vermutlich empf. Dosierungen, keine Anga- ben über Sprayvolumina)	47/47 6-? (32)	Globale Beurteilung TSS, SS zu Obstruk- tion, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken, Au- gensymptomen	AH: Globale Beurteilung TSS, Niesen, Jucken, Augen- symptome	Globale Beurteilung
Kolly 1986 ¹⁴³	SAR, DB, PC, NAC, Cross- over, 1 Dosis Le 200 µg / DNCG 8 mg 15' vor Provokation	12 11-44 (28)	Nicht bewertbar aufgrund unangemessener Prämedikation vor NAC (1 Dosis, 15' vor NAC, Le die Hälfte der empfohlenen Tagesdosis, DSCG weniger als die Hälfte der empfohlenen Tagesdosis)		
Kremer 1998 ¹¹⁹	SAR, NB, Le 400 µg / Ne 10,4 mg	45/44 4-68 (27,0)	Globale Beurteilung TNSS, SS zu Obst- ruktion	Keine signifikanten Unter- schiede	Globale Beurteilung
Palma-Carlos 1991 ¹²⁵	SAR, DB, Le 400 µg? / DNCG 22,4 mg? (vermut- lich empf. Dosierungen, keine Angaben über Spray- volumina)	27/29 11-50 (?) (Mediane 29,5/28)	SS zu Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken, Augensym- ptomen	AH: Niesen	Daten nicht verwendet, da nur Metaanalyse zum Parameter globale Beurteilung
Schata 1991 ¹⁴⁴	SAR, DB, PC, Le 400 µg? / DNCG 22,4 mg? (vermutlich empf. Dosierungen, keine Anga- ben über Sprayvolumina)	18/19 18-42 (?) (Mediane 29/26,5)	Globale Beurteilung TNSS, SS zu Obst- ruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken, Au- gensymptomen	AH: Globale Beurteilung TNSS, Jucken	Globale Beurteilung

¹⁾ Augensymptome nicht beurteilbar aufgrund Ko-Medikation mit Levocabastin- bzw. Nedocromil-Augentropfen, globale Beurteilung für Augen- und Nasensymptome getrennt dargestellt.

Tabelle. 3.3.1-1: Studien zum Vergleich von top. AH und Cromonen; DB: doppelblind, SB: einfachblind, NB: nicht verblindet, PC: plazebokontrolliert, SS: Symptom-Scores, TNSS: nasaler Gesamtsymptomscore, TSS: Gesamtsymptomscore, weitere Abkürzungen: s. Liste der Abkürzungen, fett: Abwei-
chungen vom empfohlenen Dosisbereich in Deutschland.

Studie	AR, Design Top. GKS / Cromon	Patientenzahl in Auswertung Altersspanne (mittleres Alter)	Haupt-Ergebnisse berichtet zu	Überlegenheit berichtet für	Parameter verwendbar für Metaanalyse
Vermeulen 1994 ²⁾¹⁴⁵	SAR, DB, Le 400 µg? / DNCG 22,4 mg? ? (vermutlich empf. Dosierungen, keine Anga- ben über Sprayvolumina)	53/57 6-15 (9,0)	Globale Beurteilung TNSS, SS zu Obst- ruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Jucken	AH: Globale Beurteilung Obstruktion	Globale Beurteilung

²⁾ Augensymptome nicht beurteilbar aufgrund Ko-Medikation mit Levocabastin- bzw. DNCG-Augentropfen, globale Beurteilung für Augen- und Nasensymptome getrennt dargestellt.

Tabelle. 3.3.1-1 (Fortsetzung): Studien zum Vergleich von top. AH und Cromonen; DB: doppelblind, SB: einfachblind, NB: nicht verblindet, PC: plazebo-kontrolliert, SS: Symptom-Scores, TNSS: nasaler Gesamtsymptomscore, TSS: Gesamtsymptomscore, weitere Abkürzungen: s. Liste der Abkürzungen, fett: Abweichungen vom empfohlenen Dosisbereich in Deutschland.

Vier der fünf bewertbaren Studien fanden eine signifikante Überlegenheit für das topische AH zumindest bezüglich eines Nasensymptoms. Alle diese Studien wurden gegen DSCG als Cromon durchgeführt. Die einzige Studie ohne signifikante Unterschiede war eine offene Studie gegen Nedocromil, welches einen dem Levocabastin vergleichbar schnellen Wirkeintritt (innerhalb der ersten Stunde) zeigte (Kremer et al. 1998). Tabelle 3.3.1-2 gibt an, wieviele Studien Überlegenheit für topische AH/Cromone berichteten.

	Berichtet ^{119;125;142;144;145}	AH überlegen	Cromone überlegen	Kein signifikanter Unterschied
TSS	1	1	0	0
TNSS	3	1	0	2
Obstruktion	5	1	0	4
Rhinorrhoe	4	0	0	4
Niesen	4	2	0	2
Jucken	4	2	0	2
Augensymptome	3	1	0	2
Globale Beurteilung	4	3	0	1

Tabelle 3.3.1-2: Zahl der Studien mit statistisch signifikanter Überlegenheit für top. AH bzw. Cromone für einzelne Parameter.

In keiner der Studien ergab sich eine statistisch signifikante Überlegenheit eines Cromons über ein topisches AH. Jedoch ist für alle Parameter außer TSS (nur 1 Studie) und Globale Beurteilung die Zahl der Studien, die keine statistisch signifikante Überlegenheit zeigten, höher oder gleich der Zahl der Studien mit signifikanter Überlegenheit für topische AH. Die Fallzahl der Studien war generell gering (< 50 pro Gruppe, mit einer Ausnahme). Überlegungen zur Fallzahlplanung waren in keiner Studie dargestellt. Zwei Studien waren nicht verblindet und eine nur von einwöchiger Therapiedauer.

3.3.2 Metaanalysen der Studien zum Vergleich topischer Antihistaminika und Cromone

Eine Metaanalyse wurde nur für den Parameter Globale Beurteilung des Therapieerfolges (RR Therapieversagen) vorgenommen (Abbildung 3.3.2-1), da für die anderen Parameter den Publikationen nicht genügend Daten zu entnehmen waren, so dass in keinem Fall mehr als zwei Studien zu kombinieren gewesen wären. Der Tabelle 3.3.1-1 ist zu entnehmen, welche Studien in die Metaanalyse eingingen.

Die Daten zur globalen Beurteilung aus vier Studien konnten zusammengefasst werden (Gesamtzahl der Patienten: 332). Das Gesamtergebnis zeigt eine signifikante Überlegenheit für topische Antihistaminika (RR=0,46; p=0,0001). Allein die Studie von Kremer et al. 1998 mit Nedocromil als Cromon zeigte keinen signifikanten Unterschied. Der Test auf Heterogenität war nicht signifikant (p=0,37).

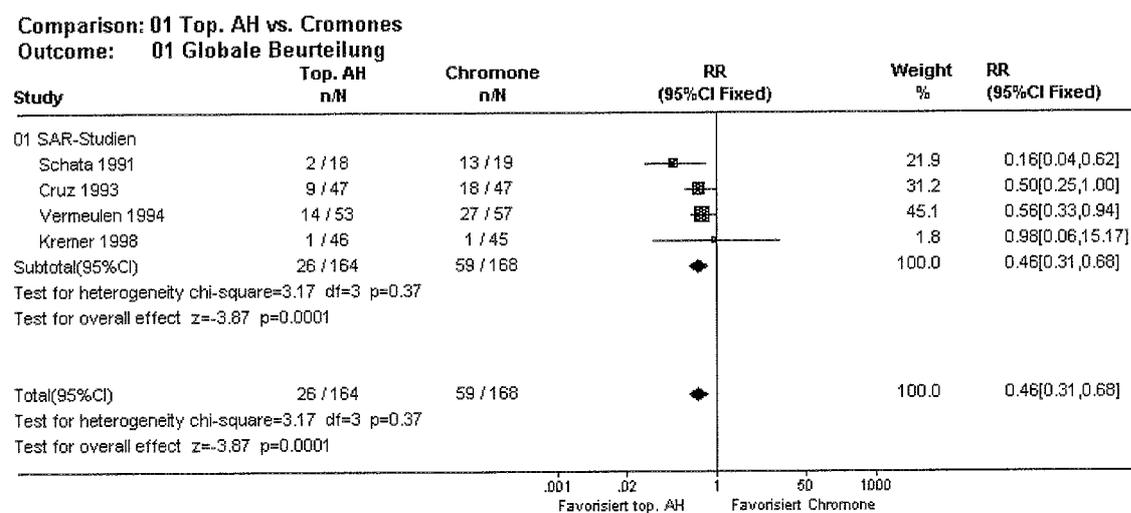


Abb. 3.3.2-1: Forrest-Plot - Globale Beurteilung - Top. AH vs. Cromone

3.4 Indirekter Vergleich der topischen Therapien anhand ihrer Wirksamkeit vs. Plazebo

Ein explorativer indirekter Vergleich der topischen Therapien anhand der jeweiligen kombinierten Effektmaße der Metaanalysen plazebokontrollierter Studien wurde durchgeführt, um die oben erhaltenen Ergebnisse aus den Metaanalysen direkt vergleichender Studien zu überprüfen. Der Vergleich der Wirksamkeitsergebnisse gegen Plazebo erfolgte hierbei zunächst deskriptiv. Für einige Parameter ergab sich in den Metaanalysen gegen Plazebo signifikante Heterogenität zwischen den Studien. Sensitivitätsanalysen (nicht dargestellt) ergaben keine konsistente Erklärung (etwa Art des Wirkstoffs, Rhinitistyp) für die Heterogenität. Alle aus Symptomscores abgeleiteten Parameter wurden daher über das Random Effects Model kombiniert. Die Zahl der kombinierten Studien und die Patientenzahlen für die einzelnen Parameter waren in den Metaanalysen der plazebokontrollierten Studien vergleichsweise hoch (bis zu 3.076 Patienten). Einem höheren Anteil der Publikationen als in den vorangehenden Abschnitten (in den Studien mit topischen GKS der Mehrzahl) waren Standardabweichungen zu entnehmen. In den übrigen Fällen wurden Input-SD eingesetzt. Diese sind, soweit dort verwendet, bereits in den Abschnitten 3.1.2 und 3.2.2 aufgeführt und werden im Folgenden ergänzt:

Eosinophile [%] GKS: 18,2^{87;89;90;102;146;147}

Veränd. Eos. [%] GKS: 7,8%; Plazebo: 31,1% Veränderung gegenüber Baseline (GKS- und Plazebogruppen nicht gepoolt)¹¹²

Veränderung [%] Cromone: Veränderung gegenüber Baseline [%]: TNSS: 50,0%; Obstruktion: 47,9%; Rhinorrhoe: 64,4%; Niesen: 58,6%; Nasenjucken: 59,0%¹³⁸

Die Tabelle 3.4-1 gibt einen Überblick über die kombinierten Effektmaße und deren 95%-CI aus den Metaanalysen plazebokontrollierter Studien.

Parameter	Zahl der Studien; Zahl der Patienten Kombinierte Effektgröße (Grenzen 95%-CI); p		
	Top. GKS vs. Plazebo	Top. AH vs. Plazebo	Cromone vs. Plazebo
RR für Therapieversagen	7; 1046 0,46 (0,38; 0,55); p<0,00001 (FEM)	7; 822 0,62 (0,53; 0,72); p<0,00001 (FEM)	17; 2299 0,52 (0,38; 0,70); p<0,00001 (REM)
TSS	2; 392 -0,20 (-0,40; 0,00); p=0,05	4; 681 -0,27 (-0,42; -0,12); p=0,0005	5; 330 -0,86 (-1,53; -0,18); p<0,00001
TNSS	19; 3076 -0,59 (-0,70; -0,49); p<0,00001	5; 502 -0,41 (-0,74; -0,09); p=0,01	9; 1036 -0,26 (-0,41; -0,12); p=0,0004
Obstruktion	15; 2176 -0,59 (-0,73; -0,46); p<0,00001	8; 1155 -0,26 (-0,38; -0,15); p=0,00001	12; 1082 -0,51 (-0,76; -0,27); p=0,00004
Rhinorrhoe	14; 2130 -0,52 (-0,65; -0,40); p<0,00001	9; 1280 -0,39 (-0,57; -0,22); p=0,00001	13; 1110 -0,55 (-0,80; -0,30); p=0,00002
Niesen	14; 2130 -0,62 (-0,75; -0,50); p<0,00001	9; 1280 -0,34 (-0,50; -0,19); p=0,00001	12; 1080 -0,46 (-0,70; -0,21); p=0,0003
Jucken	11; 1545 -0,57 (-0,77; -0,36); p<0,00001	9; 1166 -0,28 (-0,40; -0,16); p<0,00001	9; 929 -0,34 (-0,59; -0,09); p=0,007
Augensymptome	5; 694 -0,46 (-0,62; -0,31); p<0,00001	7; 1010 -0,32 (-0,49; -0,14); p=0,0003	2; 160 -0,92 (-1,85; 0,01); p=0,05
Eosinophile	4; 554 -0,49 (-0,66; -0,32); p<0,00001 (FEM)	3; 64 -0,43 (-8,78; 7,93); p=0,9 (FEM)	Keine Daten
Nasaler Flow	4; 404 -0,49 (-0,69; -0,29) p<0,00001 (FEM)	Keine Daten	Keine Daten

Tabelle 3.4-1: Kombinierte Effektgrößen mit 95%-CI und p-Werte der Vergleiche vs. Plazebo, CI: Konfidenzintervall, p: Irrtumswahrscheinlichkeit, FEM: Fixed Effect Model, REM: Random Effects Model.

Alle drei topischen Therapieformen zeigen demnach signifikante Effekte auf alle nasalen Symptome sowie in der globalen Beurteilung des Therapieerfolges (RR eines Therapieversagens).

Die Daten aus diesen Plazebo-kontrollierten Studien müssen jedoch mit Vorsicht verglichen werden. Auch bei signifikanten Effekten darf bei der Interpretation der Werte die

Effektgröße nicht unabhängig von der Weite des Konfidenzintervalls (Präzision) betrachtet werden. Direkte Schlussfolgerungen bezüglich der Überlegenheit einer der drei topischen Therapien aus Effektgrößen vs. Plazebo und deren Konfidenzintervallen sind nicht erlaubt, denn weder wurden die Patienten auf die zu vergleichenden Behandlungen randomisiert, noch sind - trotz definierter Ein- und Ausschlusskriterien für die Metaanalysen - systematische Unterschiede zwischen den Studienserien auszuschließen. Wie Tabelle 3.4-1 zeigt, scheinen die topischen GKS insgesamt den topischen AH und den Cromonen jedoch auch im indirekten Vergleich überlegen: Bezüglich der Wirkung auf die nasalen Symptome weisen die topischen GKS fast durchgehend sowohl das größte mittlere Effektmaß als auch das engste Konfidenzintervall und die geringste Irrtumswahrscheinlichkeit (p-Wert) auf. Entsprechendes gilt für die GKS bezüglich der Augensymptomatik, wobei die nasalen Cromone bei allerdings nur 2 kombinierten Studien insgesamt keinen signifikanten Effekt haben (ebenso wie TSS bei top. GKS, $p=0,05$). Während Studien mit topischen Antihistaminika keinen signifikanten Einfluss auf die eosinophile Infiltration zeigen, ist dieser für die topischen GKS insgesamt hoch signifikant. Daten zum nasalen Flow fanden sich nur in Studien mit topischen GKS, mit insgesamt signifikanter Wirkung der topischen GKS auf diesen Parameter.

Die Daten sprechen nicht für eine größere Wirksamkeit topischer AH im Vergleich mit Cromonen: Für die einzelnen nasalen Symptome sind die kombinierten Effektmaße der Cromone vs. Plazebo sogar jeweils größer als die der top. AH vs. Plazebo, jedoch bei weiteren Konfidenzintervallen.

Nach der in Abschnitt 2.1.4-4 beschriebenen Methode zur indirekten Metaanalyse binärer Parameter mit statistischem Test ergab sich für den Parameter Globale Beurteilung (RR Therapieversagen):

Top. GKS vs. top. AH: $RR=0,74$; 95%-CI=0,58 bis 0,94; $p=0,014$.

Das Risiko eines Therapieversagens ist damit laut indirektem Vergleich unter Therapie mit topischen GKS signifikant (das Konfidenzintervall schließt 1 nicht ein, $p<0,05$) niedriger als unter Therapie mit topischen Antihistaminika, es beträgt unter topischen GKS das 0,74fache des Risikos unter topischen AH. Der indirekte Vergleich bestätigt damit für diesen Parameter das Ergebnis aus dem direkten Vergleich (siehe Tabelle 3: $RR=0,58$; 95%-

CI= 0,40 bis 0,84; p=0,004) prinzipiell. Dieses Modell ist hier auf den indirekten Vergleich gegen Cromone nicht angewendet worden, da die Studien, die Cromone vs. Plazebo bezüglich RR für Therapieversagen verglichen, untereinander bereits signifikante Heterogenität aufwiesen (p<0,00001).

Auf die Darstellung der einzelnen Forrest-Plots wurde in diesem Abschnitt verzichtet. Den Tabellen 3.4-2 bis 3.4-4 ist jedoch zu entnehmen, welche Studien mit welchen Parametern in die Metaanalysen gegen Plazebo eingegangen sind (entsprechend den unter 2.1.3 definierten Auswahlkriterien).

Studie	Art der AR GKS (Tagesdosis)	Max. Zahl der Patienten (Verum/Plazebo)	In der Metaanalyse verwendete Parameter
Banov 1996 ⁹⁹	SAR (Kinder) Triamcinolon 220 µg	58/56	Globale Beurteilung TNSS Obstruktion Rhinorrhoe Niesen Jucken
Bende 2002 ¹⁰⁰	PAR Mometason 200 µg	103/104	TNSS Obstruktion Rhinorrhoe Niesen Jucken Nasal Flow
Bronsky 1997 ¹⁴⁸	SAR Mometason 200 µg	93/88	TNSS (Input-SD)
Findlay 1991 ¹⁰²	SAR Triamcinolon 220 µg	73/70	TNSS Obstruktion Rhinorrhoe Niesen Eosinophile
Graft 1996 ¹⁴⁹	SAR Mometason 200 µg	114/104	TNSS (Input-SD)
Hebert 1996 ¹⁵⁰	SAR Mometason 200 µg	122/110	TNSS (Input-SD)
Kobayashi 1995 ¹⁰⁵	PAR (Kinder & Erwachsene) Triamcinolon 220 µg	85/88	Globale Beurteilung TNSS Obstruktion Rhinorrhoe Niesen Jucken

Tabelle 3.4-2: Plazebokontrollierte Studien mit MF und TAA in der Metaanalyse.

Studie	Art der AR GKS (Tagesdosis)	Max. Zahl der Patienten (Verum/Plazebo)	In der Metaanalyse verwendete Parameter
Meltzer 1998 ⁹³	SAR Mometason 200 µg	80/41	Globale Beurteilung TSS TNSS (Input-SD) Obstruktion (Input-SD) Rhinorrhoe (Input-SD) Niesen (Input-SD) Jucken (Input-SD) Eosinophile
Meltzer 1999 ¹⁰⁶	SAR (Kinder) Mometason 100 µg	135/136	TSS TNSS
Munk 1996 ¹⁰⁷	SAR Triamcinolon 220 µg	69/67	Globale Beurteilung TNSS Obstruktion Rhinorrhoe Niesen Juckreiz
Munk 1997 ¹⁰⁸	SAR Triamcinolon 220 µg	40/35	Globale Beurteilung TNSS Obstruktion Rhinorrhoe Niesen Jucken Augenbeschwerden
Rosenthal 1998 ¹¹³	SAR Triamcinolon 400 µg	92/96	TNSS Obstruktion Rhinorrhoe Niesen Jucken
Settipane 1995 ¹⁵¹	SAR Triamcinolon 220 µg	115/104	Globale Beurteilung TNSS (Input-SD) Obstruktion (Input-SD) Rhinorrhoe (Input-SD) Niesen (Input-SD) Jucken (Input-SD) Augenbeschwerden (Input-SD)
Spector 1990 ¹¹⁴	PAR Triamcinolon 200 µg	94/94	TNSS Obstruktion Rhinorrhoe Niesen Augenbeschwerden
Storms 1991 ¹⁵²	PAR Triamcinolon 220 µg	65/65	TNSS (Input-SD) Obstruktion (Input-SD) Rhinorrhoe (Input-SD) Niesen (Input-SD) Eosinophile (Input-SD)

Tabelle 3.4-2 (fortgeführt): Plazebokontrollierte Studien mit MF und TAA in der Metaanalyse.

Studie	Art der AR GKS (Tagesdosis)	Max. Zahl der Patienten (Verum/Plazebo)	In der Metaanalyse verwendete Parameter
Storms 1996 ¹¹⁶	PAR (Kinder) Triamcinolon 220 µg	68/68	Globale Beurteilung TNSS Obstruktion Rhinorrhoe Niesen Jucken
Tinkelman 1990 ¹¹⁷	SAR Triamcinolon 220 µg	81/87	TNSS Obstruktion Rhinorrhoe Niesen Augenbeschwerden Nasal Flow Eosinophile (Input-SD)
Welch 1991 ¹⁵³	PAR (Kinder) Triamcinolon 82,5 µg	62/70	TNSS Obstruktion Rhinorrhoe Niesen Jucken Nasal Flow
Wilson 2001 ¹¹⁸	SAR (Cross-over) Mometason 200 µg	22	TNSS Obstruktion Jucken Augenbeschwerden Nasal Flow

Tabelle 3.4-2 (fortgeführt): Plazebokontrollierte Studien mit MF und TAA in der Metaanalyse.

Studie	Art der AR AH (Tagesdosis)	Max. Zahl der Patienten (Verum/Plazebo)	In der Metaanalyse verwendete Parameter
Ciprandi 1997 ¹⁵⁴	SAR Azelastin 0,56 mg	30/30	TNSS (Input-SD)
Dahl 1995 ⁹⁶	SAR Levocabastin (0,40 mg?)	133/129	Globale Beurteilung TSS (Input-SD) TNSS (Input-SD) Obstruktion (Input-SD) Rhinorrhoe (Input-SD) Niesen (Input-SD) Jucken (Input-SD) Augenbeschwerden (Input-SD)
Davies 1993 ⁸²	PAR Azelastin 0,56 mg	18/22	Obstruktion (Input-SD) Rhinorrhoe (Input-SD) Niesen (Input-SD) Jucken (Input-SD)

Tabelle 3.4-3: Plazebokontrollierte Studien mit topischen AH in der Metaanalyse.

Studie	Art der AR AH (Tagesdosis)	Max. Zahl der Patienten (Verum/Plazebo)	In der Metaanalyse verwendete Parameter
Di Lorenzo 1999 ⁸⁷	SAR Levocabastin 0,40 mg	8/8	Eosinophile
Dorow 1993 ⁸⁴	SAR Az 280 µg	8/8	Globale Beurteilung Jucken (Input-SD)
Golden 2000 ¹²²	PAR (Balaam's Design) Azelastin 1,1 mg	19	Obstruktion Rhinorrhoe Niesen Jucken Augenbeschwerden
Hampel 1998 ¹⁵⁵	SAR Levocabastin 0,40 mg	137/133	Obstruktion (Input-SD) Rhinorrhoe (Input-SD) Niesen (Input-SD) Jucken (Input-SD) Augenbeschwerden (Input-SD)
Herman 1997 ¹⁵⁶	PAR Azelastin 0,56 mg	64/61	Rhinorrhoe (Input-SD) Niesen (Input-SD) Jucken (Input-SD)
LaForce 1996 ¹²³	SAR Azelastin 0,52 mg	66/67	Globale Beurteilung TSS Obstruktion Rhinorrhoe Niesen Jucken Augenbeschwerden
Newson-Smith 1997 ⁸³	SAR Azelastin 1,12 mg	83/77	TSS (Input-SD) Obstruktion (Input-SD) Rhinorrhoe (Input-SD) Niesen (Input-SD) Jucken (Input-SD) Augenbeschwerden (Input-SD)
Ortolani 1999 ⁸⁹	SAR Levocabastin 0,40 mg	13/13	Eosinophile
Pelucchi 1995 ⁹⁰	SAR Azelastin 0,56 mg	10/13	Eosinophile TNSS (Input-SD)
Ratner 1994 ¹⁵⁷	SAR Azelastin 0,55 mg	62/64	Globale Beurteilung TSS (Input-SD)
Schata 1991 ¹⁴⁴	SAR Levocabastin (0,40 mg?)	18/20	Globale Beurteilung
Stern 1998 ⁹¹	PAR Azelastin 0,56 mg	65/65	Globale Beurteilung TNSS (Input-SD) Obstruktion (Input-SD) Rhinorrhoe (Input-SD) Niesen (Input-SD)

Tabelle 3.4-3 (fortgeführt): Plazebokontrollierte Studien mit topischen AH in der Metaanalyse.

Studie	Art der AR AH (Tagesdosis)	Max. Zahl der Patienten (Verum/Plazebo)	In der Metaanalyse verwendete Parameter
Storms 1994 ¹²⁴	SAR Azelastin 0,55 mg	61/61	Globale Beurteilung Obstruktion Rhinorrhoe Niesen Jucken Augenbeschwerden
Svensson 1998 ⁹²	SAR Levocabastin 0,40 mg	16/11	TNSS Augenbeschwerden

Tabelle 3.4-3 (fortgeführt): Plazebokontrollierte Studien mit topischen AH in der Metaanalyse.

Studie	Art der AR Cromon (Tagesdosis)	Max. Zahl der Patienten (Verum/Plazebo)	In der Metaanalyse ver- wendete Parameter
Althaus 1994 ¹³⁷	SAR DNCG 22,4 mg?	63/64	TNSS Augenbeschwerden
Bellioni 1988 ¹⁵⁸	SAR Nedocromil 16,4 mg?	19/19	Globale Beurteilung TNSS (Input-SD) Obstruktion (Input-SD) Rhinorrhoe (Input-SD) Niesen (Input-SD) Jucken (Input-SD)
Blair 1973 ¹⁵⁹	SAR DNCG 9,6 mg	20/15	Globale Beurteilung
Chandra 1982 ¹⁶⁰	SAR (Cross-over) DNCG ca. 40 mg?	47	Globale Beurteilung TSS
Coffman 1971 ¹⁶¹	SAR DNCG 80 mg	16/15	Globale Beurteilung
Cohan 1976 ¹⁴⁰	PAR (Cross-over) DNCG 33,6 mg?	34	Obstruktion Rhinorrhoe Niesen
Craig 1977 ¹⁶²	SAR DNCG 62,4 mg	27/26	Globale Beurteilung TSS (Input-SD)
Donnelly 1996 ¹³⁸	SAR Nedocromil 16,4 mg?	83/82	TNSS Obstruktion Rhinorrhoe Niesen Jucken
Druce 1990 ¹³⁹	SAR Nedocromil 16,4 mg?	85/86	Globale Beurteilung TNSS (Input-SD) Obstruktion (Input-SD) Rhinorrhoe (Input-SD) Niesen (Input-SD) Juckreiz (Input-SD)

Tabelle 3.4-4: Plazebokontrollierte Studien mit Cromonen in der Metaanalyse.

Studie	Art der AR Cromon (Tagesdosis)	Max. Zahl der Patienten (Verum/Plazebo)	In der Metaanalyse verwendete Parameter
Frostad 1977 ¹⁶³	SAR DNCG ca. 22,4 mg?	25/19	Globale Beurteilung TNSS (Input-SD) Obstruktion (Input-SD) Rhinorrhoe (Input-SD) Niesen (Input-SD)
Holopainen 1971 ¹⁶⁴	SAR DNCG 80 mg	13/14	Obstruktion (Input-SD) Rhinorrhoe (Input-SD) Niesen (Input-SD) Jucken (Input-SD)
Kellerman 1998 ¹⁵¹	SAR DNCG bis zu 33,6 mg	107/107	TNSS (Input-SD) Obstruktion (Input-SD) Rhinorrhoe (Input-SD) Niesen (Input-SD) Jucken (Input-SD)
Knight 1976 ¹⁶⁵	SAR DNCG 80 mg	36/41	Globale Beurteilung TSS
McDowell 1977 ¹⁶⁶	PAR (Cross-over) DNCG 30 mg	14	Rhinorrhoe (Input-SD)
Meltzer 2002 ¹⁶⁷	SAR DNCG bis zu 33,6 mg?	580/570	Globale Beurteilung
Nizami 1977 ¹⁶⁸	SAR (Cross-over) DNCG 80 mg?	95	Globale Beurteilung
Posey 1977 I ¹⁶⁹	SAR DNCG 60 mg	17/15	Globale Beurteilung
Posey 1977 II ¹⁶⁹	SAR DNCG 60 mg	9/13	Globale Beurteilung
Ruhno 1988 ¹⁷⁰	SAR Nedocromil 16,4-20,8 mg	18/15	Obstruktion (Input-SD) Rhinorrhoe (Input-SD) Niesen (Input-SD) Augenbeschwerden (Input-SD)
Schata 1991 ¹⁴⁴	SAR DNCG 22,4 mg	19/20	Globale Beurteilung
Schuller 1990 ¹⁷¹	SAR Nedocromil 16,4 mg? DNCG 22,4 mg?	78/75/75	Globale Beurteilung TNSS (Input-SD) Obstruktion (Input-SD) Rhinorrhoe (Input-SD) Niesen (Input-SD) Jucken (Input-SD)
Schwartz 1991 ¹⁷²	SAR Nedocromil 16,4 mg?	45/41	TNSS (Input-SD) Obstruktion (Input-SD) Rhinorrhoe (Input-SD) Niesen (Input-SD) Jucken (Input-SD)
Sipilä 1987 ¹⁷³	SAR Nedocromil 5,2 mg	25/24	Globale Beurteilung TNSS (Input-SD) Obstruktion (Input-SD) Rhinorrhoe (Input-SD) Niesen (Input-SD) Jucken (Input-SD)

Tabelle 3.4-4 (fortgeführt): Plazebokontrollierte Studien mit Cromonen in der Metaanalyse.

Studie	Art der AR Cromon (Tagesdosis)	Max. Zahl der Patienten (Verum/Plazebo)	In der Metaanalyse verwendete Parameter
Warland 1977 ¹⁷⁴	PAR (Cross-over) DNCG 80 mg	14	Obstruktion (Input-SD) Rhinorrhoe (Input-SD) Niesen (Input-SD) Jucken (Input-SD)
Welsh 1977 ¹³⁶	SAR DNCG 62,4 mg	30/30	Globale Beurteilung TSS
Welsh 1987 ⁹⁵	SAR DNCG 41,6 mg	24/22	Globale Beurteilung TSS

Tabelle 3.4-4 (fortgeführt): Plazebokontrollierte Studien mit Cromonen in der Metaanalyse.

3.5 Kosten-Wirksamkeits-Überlegungen

Errechnet man für einen erwachsenen Patienten die täglichen Medikamentenkosten einer Behandlung mit den drei meist verschriebenen Vertretern ihrer Klasse, Mometasonfuroat, Levocabastin und DNCG entsprechend den üblichen empfohlenen Dosierungen, erhält man die in Tabelle 3.5-1 aufgeführten Zahlen. Grundlage der Kosten sind die in der Roten Liste 2002 angegebenen Apothekenverkaufspreise und Packungsgrößen (jeweils preisgünstigste Packungsgrößen)⁷⁸. Für DNCG wurden aus den zahlreichen Anbietern gemittelte Packungspreise eingesetzt.

Medikament	Dosierungsempfehlung	Packungsgrößen und -preise (EURO)	Tägliche Medikamentenkosten (EURO)
Nasonex [®] (Mometasonfuroat)	1x tägl. 2 Hübe pro Nasenloch, insg. 4 Hübe tägl.	18 g (140 Hübe): 22,75	0,65
Livocab [®] -Nasenspray (Levocabastin)	2x tägl. 2 Sprühstöße pro Nasenloch, insg. 8 Hübe tägl.	10 ml (100 Hübe): 16,05	1,28
DNCG	4x tägl. 1 Sprühstoß pro Nasenloch, insg. 8 Hübe tägl.	30 ml (214 Hübe): 12,24	0,46

Tabelle 3.5-1: Tägliche Medikamentenkosten mit topischen Präparaten bei allergischer Rhinitis. DNCG: Mittlere Preise aufgrund mehrerer Anbieter.

Die täglichen Medikamentenkosten betragen bei einer Behandlung mit Nasonex[®] das 1,4fache einer Behandlung mit DNCG, während die täglichen Kosten für Livocab[®] 2,8x höher als für DNCG und 2,0x höher als für Nasonex[®] liegen. Die höhere Kosten-Effektivität von Mometasonfuroat gegenüber Levocabastin ergibt sich zwangsläufig, da es sowohl wirksamer als auch preiswerter ist. Bedenkt man die klare Überlegenheit der topischen Steroide gegenüber DNCG im direkten sowie indirekten Vergleich und berücksichtigt man die antiinflammatorische Wirkung der topischen GKS, relativiert sich der Preisunterschied zu DNCG deutlich und man kann eine höhere Kosten-Wirksamkeit für Mometasonfuroat postulieren. Da kombinierte Effektgrößen aus Metaanalysen keine geeigneten, klinisch anschaulichen Wirksamkeitsparameter zur Berechnung von Kosten-Wirksamkeits-Quotienten sind, wurden diese hier nicht berechnet. Kosten-Wirksamkeits-Quotienten sind anhand der Daten aus einzelnen klinischen Studien zu bestimmen. Dazu wird auf Teil B der Arbeit verwiesen.

3.6 *Verordnungsdaten*

Die EAACI-Leitlinien zur allergischen Rhinitis wurden im Jahre 2000 veröffentlicht, das ARIA-Positionspapier in 2001. Um herauszufinden, ob das Verordnungsverhalten der Ärzte mit den Empfehlungen der Leitlinien übereinstimmt, wurden die Daten zu Verordnungen für die Diagnose „allergische/vasomotorische Rhinitis“ (keine weitere Aufschlüsselung erhältlich) für das zweite Quartal 2001 entsprechend den Arzneimittelklassen zusammengefasst und in Tabelle 3.6-1 aufgeführt. Um Veränderungen im Verordnungsverhalten, die eine Konsequenz der Veröffentlichung und Verbreitung von Leitlinien sein könnten, zu erfassen, wurden die Daten aus 2001 denen aus 2002 gegenübergestellt. Die Daten stammen aus Deutschland und wurden freundlicherweise von der IMS HEALTH GmbH & Co OHG, Frankfurt am Main, zur Verfügung gestellt. Die Daten für die zweiten Quartale (April bis Juni) umfassen Verordnungen während der Haupt-Birken- und Gräserpollensaison in Deutschland, so dass die Verordnungszahlen überwiegend auf die SAR (bzw. intermittierende oder saisonal exazerbierte intermittierende allergische Rhinitis) zurückzuführen sein dürften, während man postulieren kann, dass Verordnungen für vasomotorische (als Sammelbegriff für verschiedene Formen der nicht allergischen, nicht infektiösen perennialen) Rhinitis in diesem Zeitraum weniger ins Gewicht fallen.

2. Quartal	2001 absolut (%)	2002 absolut (%)
Diagnosen	3841	3586
Verordnungen insgesamt (%)	4768 (100)	4442 (100)
Orale AH (%)	2008 (42,1)	1856 (41,7)
Top. nasale AH (%)	400 (8,4)	324 (7,3)
AH insgesamt (%)¹	2408 (50,5)	2180 (49,1)
Nasales DNCG (%)¹	669 (14,0)	585 (13,2)
Top. nasale GKS (%)¹	491 (10,3)	459 (10,3)

¹ Aufgrund der Verordnungen von Antiasthmatica, Ophthalmologica, systemischen GKS, Allergenen, Homöopathika etc. zu dieser Diagnose addieren sich die angegebenen Anteile nicht zu 100%.

Tabelle 3.6-1: Anteile oraler und topischer AH, nasalen DNCGs und topischer nasaler GKS an den Verordnungen zur Diagnose allergische/vasomotorische Rhinitis in den 2. Quartalen 2001 und 2002 (Copyright IMS HEALTH GmbH & Co OHG); Diagnosen und Verordnungen x 1000.

Wie Tabelle 3.6-1 zeigt, sind orale Antihistaminika die am häufigsten für die Indikation „allergische/vasomotorische Rhinitis“ - und damit wohl für die Indikation SAR - im zweiten Quartal 2001 verordneten Arzneimittel (42,1%). Unter den topischen nasalen Präparaten ist mit 14,0% in 2001 DNCG führend, gefolgt von topischen GKS mit 10,3% und topischen Antihistaminika mit 8,4%. Damit sind in Anbetracht der Behandlungsempfehlungen von EAACI und ARIA die topischen GKS (nach EAACI-Leitlinien indiziert bei mäßiger und schwerer SAR²⁴, nach ARIA-Empfehlungen Therapie erster Wahl bei mäßiger-schwerer persistierender AR und (unter anderen) bei mäßiger-schwerer intermittierender AR¹) und der Tatsache, dass einer großen multinationalen europäischen Studie zufolge 85% der Patienten, die den Hausarzt wegen SAR aufsuchen, dem Schweregrad „mäßig-schwer“ nach ARIA zuzuordnen sind¹⁷⁵, extrem unterrepräsentiert. Die Zahlen aus 2002 entsprechen denen aus 2001 nahezu völlig.

Tabelle 3.6-2 gibt die Verordnungen topischer intranasaler Arzneimittel insgesamt (d.h. nicht allein für die Diagnose „allergische/vasomotorische Rhinitis“), die Verordnungen insgesamt zur Diagnose „allergische/vasomotorische Rhinitis“ (einschließlich oraler AH u.a.), sowie die Zahl der Diagnosen „allergische/vasomotorische Rhinitis“ für die relevanten Facharztgruppen im zweiten Quartal 2002 wieder.

	Rx top. intra- nasaler GKS (%) ¹	Rx top. intra- nasaler AH (%) ¹	Rx nasaler Cromone (%) ¹	Rx insg. zu allerg. / vaso- mot. Rhinitis (incl. orale AH etc.) (%) ¹	Diagnosen allerg. / vaso- mot. Rhinitis (%) ¹
Alle	853,4 (100)	440,4 (100)	727,5 (100)	4.443 (100)	3.585 (100)
HNO-Ärzte	417,0 (48,9)	31,0 (7)	54,4 (7,5)	704 (15,8)	569 (15,9)
Allgemeinärzte	275,2 (32,2)	229,2 (52)	379,1 (52,1)	2.186 (49,2)	1.799 (50,2)
Internisten	79,1 (9,3)	48,5 (11)	82,5 (11,3)	467 (10,5)	396 (11,0)
Kinderärzte	25,0 (2,9)	85,3 (19,4)	135,7 (18,7)	492 (11,1)	367 (10,2)
Dermatologen	30,9 (3,6)	32,8 (7,5)	68,6 (9,4)	510 (11,5)	389 (10,8)
Pulmologen	25,2 (2,9)	12,9 (2,9)	4,7 (0,6)	76 (1,7)	58 (1,6)

¹ Die Prozentangaben addieren sich nicht zu 100, auf Grund weiterer, hier nicht aufgeführter, Facharztgruppen.

Tabelle 3.6-2: Verordnungen topischer intranasaler Arzneimittel insgesamt (d.h. nicht allein für die Diagnose „allergische/vasomotorische Rhinitis“), Verordnungen insgesamt zur Diagnose „allergische/vasomotorische Rhinitis“ (einschließlich oraler AH u.a.), sowie Zahl der Diagnosen „allergische/vasomotorische Rhinitis“ für die relevanten Facharztgruppen im zweiten Quartal 2002 (ohne Kombinationspräparate) (Copyright IMS HEALTH GmbH & Co OHG); Diagnosen und Verordnungen x 1000; Rx: Verordnungen.

Die Zahl der Verordnungen der drei hier behandelten topischen Arzneimittelklassen für alle Diagnosen war im zweiten Quartal 2002 höher als die Zahl ihrer Verordnungen für die Diagnose „allergische/vasomotorische Rhinitis“ (vgl. Tabelle 3.6-1). Während die Unterschiede für topische AH und Cromone nur gering waren (Verordnungen für alle Diagnosen jeweils 1,1x Verordnungen für „allergische/vasomotorische Rhinitis“), ergab sich für topische GKS ein größerer Unterschied (Verordnungen für alle Diagnosen 1,7x Verordnungen für „allergische/vasomotorische Rhinitis“). Dies dürfte auf Verordnungen topischer GKS für die Indikationen Polyposis nasi, Sinusitis und andere Rhinitiden (z.B. Rhinitis medicamentosa) zurückzuführen sein, deren Beschwerdebild bei den häufig betroffenen Allergikern als Folge der gleichzeitig bestehenden allergischen Rhinitis saisonal oft exazerbiert. (Diagnosebezogene Angaben zur Verordnung einzelner Arzneimittelklassen durch die verschiedenen Facharztgruppen wurden leider nicht zur Verfügung gestellt.) Bei allen Facharztgruppen entsprach der Anteil an Verordnungen zur Diagnose „allergische/vasomotorische Rhinitis“ insgesamt relativ genau ihrem jeweiligen Anteil an den gestellten Diagnosen, damit respektive dem Anteil an Patienten. Abweichungen von diesem

Anteil bei den Verordnungen einer Klasse der hier besprochenen topischen Arzneimittel können daher - unter Berücksichtigung der oben genannten Einschränkung durch weitere Indikationen - als Hinweise auf preferentielles Ordnungsverhalten gewertet werden. Nahezu die Hälfte der topischen GKS wurde durch HNO-Fachärzte verordnet, während deren Anteil an den Verordnungen zur Diagnose „allergische/vasomotorische Rhinitis“ insgesamt und ihr Anteil an den gestellten Diagnosen jeweils nur bei knapp 16% lag. Es kann angenommen werden, dass ein beträchtlicher, hier nicht zu ermittelnder, Anteil der Verordnungen topischer GKS durch HNO-Ärzte auf die oben erwähnten Diagnosen Polypsis nasi, Sinusitis etc. entfällt. Leider wurden auch keine Daten zur facharztspezifischen Verordnung oraler Antihistaminika zur Verfügung gestellt. Die unterdurchschnittliche Verordnung topischer AH und nasaler Cromone durch HNO-Ärzte legt jedoch nahe, dass diese topische GKS deutlich häufiger als andere Facharztgruppen für die allergische Rhinitis verordnen. Die meisten Patienten mit allergischem Schnupfen wenden sich offenbar zunächst an den Hausarzt (50,2% der Diagnosen im zweiten Quartal 2002, hier sicherlich auch zu nennen: hausärztlich tätige Internisten, insg. 11% der Diagnosen). Allgemeinärzte verordnen mit einem Anteil von 32,2% an den Gesamtverordnungen, gemessen an ihrem Anteil an den Diagnosen und einem dementsprechenden Anteil an den Gesamtverordnungen zur Diagnose „allergische/vasomotorische Rhinitis“ von 49,2%, topische GKS unterdurchschnittlich, wohingegen ihr Anteil an den Verordnungen topischer AH und Cromone (jeweils 52%) ihrem Anteil an den Gesamtverordnungen zu bzw. ihrem Anteil an der Diagnose „allergische/vasomotorische Rhinitis“ entspricht. Auch bei Hausärzten ist vermutlich ein Teil der Verordnungen topischer GKS auf andere Diagnosen (s.o.) zurückzuführen, was für die verbleibenden Facharztgruppen hingegen nur in sehr geringem Maße zutreffen dürfte. Der Anteil der Pulmologen an den Verschreibungen topischer GKS (2,9%) lag über ihrem Anteil an Verschreibungen insgesamt zu bzw. ihrem Anteil an der Diagnose „allergische/vasomotorische Rhinitis“ (1,7 bzw. 1,6%). Pulmologen verordneten selten nasale Cromone (0,6%). Der Anteil der Internisten allgemein an Verschreibungen der drei Klassen topischer intranasaler Medikationen entsprach im wesentlichen dem Anteil an Verschreibungen zu bzw. dem Anteil an der Diagnose „allergische/vasomotorische Rhinitis“. Wie Tabelle 3.6-2 zeigt, verschrieben Dermatologen und insbesondere Kinderärzte im zweiten Quartal 2002 unterdurchschnittlich häufig topische intranasale GKS. Kinderärzte hatten hingegen einen hohen Anteil sowohl an der Verschreibung topischer AH als auch nasaler Cromone.

Insgesamt scheint die Verordnung topischer AH der topischer Cromone zu entsprechen (Ausnahme: Pulmologen mit sehr geringem Anteil von Cromonen). Überdurchschnittlich häufig werden topische intranasale GKS nur von HNO-Ärzten (ca. 50% aller Verordnungen) und Pulmologen verordnet. Daher ist anzunehmen, dass in erster Linie HNO-Ärzte und evtl. Pulmologen topische intranasale GKS entsprechend den aktuellen Behandlungsleitlinien einsetzen.

4. Diskussion

Die Analyse der publizierten, direkt vergleichenden randomisierten klinischen Studien hat gezeigt, dass die topischen Glukokortikosteroide sowohl den topischen Antihistaminika als auch den Cromonen im Hinblick auf die Wirksamkeit gegen alle nasalen Symptome, die Beurteilung des Therapieerfolges und die Beeinflussung der nasalen eosinophilen Infiltration klar überlegen sind. Im direkten Vergleich erwiesen sich die topischen Antihistaminika den Cromonen überlegen, jedoch nicht so klar wie die topischen Steroide. Bezüglich der Augensymptomatik der allergischen Rhinokonjunktivitis konnte eine überlegene Wirkung der topischen Steroide weder gegenüber den topischen Antihistaminika noch gegenüber Cromonen im direkten Vergleich nachgewiesen werden. In einer Metaanalyse von Weiner et al. ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen topischen GKS und oralen, systemisch wirkenden Antihistaminika bezüglich der Augensymptomatik⁴², was im folgenden häufig als Äquivalenz interpretiert wurde (vgl. EAACI-Leitlinien²⁴). Davon ausgehend hätte man eine Überlegenheit topischer GKS über topische AH und nasale Cromone für den Parameter Augenbeschwerden erwarten können. Jedoch war die Zahl der Studien und Patienten in unserer Review relativ klein.

Metaanalysen Plazebo-kontrollierter Studien mit 1. Top. GKS, 2. Top. AH und 3. Cromonen zeigten insgesamt eine signifikante Wirkung aller drei topischen Therapiemodalitäten auf alle nasalen Symptome, einschließlich der nasalen Obstruktion, sowie eine insgesamt signifikante Wirkung topischer GKS und topischer AH auch auf die Augensymptomatik. Letztere konnte für Cromone statistisch nicht ganz bestätigt werden, da nur 2 Studien zur Verfügung standen, diese sehr unterschiedliche Effekte aufwiesen und bei Kombination über ein Random Effects Model ein sehr breites Konfidenzintervall ergaben (obere Grenze 0,01; $p=0,05!$). Statistische Schlussfolgerungen bezüglich der Wirksamkeit der topischen Therapien im Vergleich aus den jeweils aus Studien gegen Plazebo gewonnenen Effektgrößen und Konfidenzintervallen zu ziehen, ist nicht zulässig (keine direkte Randomisierung zwischen indirekt verglichenen Interventionen, unterschiedliche Heterogenität innerhalb der verschiedenen Sätze Plazebo-kontrollierter Studien, systematische Unterschiede im Studiendesign), die Ergebnisse müssen mit Vorsicht interpretiert werden. Dennoch sind die topischen GKS bei größeren kombinierten Effektmaßen vs. Plazebo und engeren Kon-

fidenzintervallen/kleineren Irrtumswahrscheinlichkeiten auch im indirekten Vergleich offenbar überlegen. Dies konnte für den Parameter RR für Therapieversagen gegenüber topischen AH durch den von Bucher et al. für indirekte Metaanalysen vorgeschlagenen Chi^2 -Test bestätigt werden. Die Daten aus dem indirekten Vergleich sprechen im Gegensatz zu den Daten aus direkt vergleichenden Studien nicht für eine Überlegenheit topischer AH gegenüber Cromonen. Gründe für diese Diskrepanz können darin liegen, dass 1. im indirekten Vergleich zwischen topischen AH und Cromonen eine höhere Anzahl von Studien mit Nedocromil als im direkten Vergleich enthalten war (1:4 vs. 1:6) und 2. keine der direkt vergleichenden Studien mit DNCG bei SAR im Gegensatz zu 5 von 14 der Plazebo-kontrollierten Studien eine Vormedikation vor der Pollenexposition bzw. Therapiebeginn bei noch asymptomatischen Patienten beinhaltete. Die Zahl der Plazebo-kontrollierten Studien war insgesamt größer und ihre Qualität hinsichtlich der Verblindung höher als die der Studien mit direktem Vergleich. Die Cromone spielen in internationalen Therapieleitlinien der AR, auch im Vergleich zu topischen Antihistaminika, nur eine untergeordnete Rolle, zum einen aufgrund praktischer Einschränkungen (mehrmals tägliche Applikation, bei DNCG prophylaktischer Behandlungsbeginn empfehlenswert), zum anderen aufgrund der als gering erachteten Wirkung. Weitere klinische Studien zur Differenzierung einzelner nasaler Wirkstoffe, insbesondere Vergleiche von Nedocromil mit topischen Antihistaminika, scheinen hier angebracht.

Insgesamt bestätigt die Review mit Metaanalysen damit die, den eingangs erwähnten Leitlinien zur allergischen Rhinitis zu entnehmende, Abstufung der Wirksamkeit topischer intranasaler Medikationen: Top. GKS >> Top. AH > nasale Cromone.

Um eine vergleichende Bewertung von Studienergebnissen und Metaanalysen zu ermöglichen, sollten Publikationen zur Therapie der allergischen Rhinitis zumindest folgende Angaben ausweisen:

- Zu allen im Methodenteil erwähnten Parametern numerische (in Tabellenform, Grafiken evtl. zusätzlich) Darstellung der Ergebnisse,
- Baselinewerte (sofern erhoben) und deren Veränderung unter Therapie (absolut und in %),
- Gruppenmittelwerte mit Standardabweichung oder Standardfehler auch für Parameter, die statistisch mit nicht-parametrischen Tests untersucht wurden,

- Fallzahlen für alle Parameter zu allen Auswertungszeitpunkten in allen Behandlungsgruppen.

Die hier verwendeten Methoden haben ohne Zweifel einige Schwächen: 1. Die Analysen basieren ausschließlich auf publizierten Daten. Funnel-Plots (hier nicht dargestellt) der Plazebo-kontrollierten Studien, die sich z.T. als Hinweise auf Publication-Bias interpretieren ließen, waren jedoch selten eindeutig und zudem in allen drei Vergleichen vs. Plazebo zu finden. 2. Es mussten zu zahlreichen Studien aus anderen Studien gepoolte Standardabweichungen der Symptomscore-Mittelwerte einzelner Parameter als Schätzungen eingesetzt werden. Die Schätzungen werden jedoch als hinreichend gut erachtet, da die Standardabweichungen der Symptomscores bei AR-Studien meist in einem engen Bereich (um 20% des maximalen Scorewertes) liegen. Einzelne Abweichungen sollten die Gesamtergebnisse nur unwesentlich beeinflussen. 3. Indirekte Metaanalysen sind mit Vorsicht zu interpretieren, was hier jedoch beachtet wurde.

Während der Erstellung dieser Arbeit wurde eine Review mit Metaanalysen zum Vergleich topischer GKS und topischer AH bei AR veröffentlicht, der trotz einiger methodischer Unterschiede (z.B. im Bezug auf die Auswahl der Studien) zu inhaltlich übereinstimmenden und auch numerisch sehr ähnlichen Ergebnissen gelangte¹⁷⁶.

Die täglichen Medikationskosten der am häufigsten verschriebenen Vertreter der drei hier betrachteten Klassen nasaler Therapien, Mometasonfuroat, Levocabastin und DNCG, liegen unter Zugrundelegung der üblichen Dosierungsempfehlungen für DNCG am niedrigsten, sind für Mometasonfuroat 1,4x, für Levocabastin 2,8x höher. Unter einer reduzierten Erhaltungsdosis (halbe Dosis) Mometasonfuroat, wie in der Praxis häufig ausreichend, sind die täglichen Kosten für DNCG sogar 1,4x höher als für Mometasonfuroat. Korreliert man die Kosten mit den Ergebnissen zur Wirksamkeit, liegt der Schluss nahe, dass topische nasale Steroide am kostenwirksamsten sind. Valide Aussagen zur Kosten-Wirksamkeit lassen sich am besten aus kontrollierten klinischen Studien treffen. Eine randomisierte klinische Studie mit Mometasonfuroat, Levocabastin und DNCG unter Beachtung von Kosten-Wirksamkeits-Gesichtspunkten ist daher von Interesse (vgl. Teil B). Gegenüber oralen Antihistaminika ist eine höhere Kosten-Wirksamkeit nasaler Steroide bereits nachgewiesen¹⁷⁷.

Die Zahlen aus Deutschland zeigen klar, dass topische Steroide trotz überlegener Wirksamkeit in den Verordnungen zur SAR extrem unterrepräsentiert sind. Sie werden noch nicht einmal häufiger verordnet als Cromone und erreichen längst nicht das Volumen oraler Antihistaminika. Auch die Veröffentlichung und Verbreitung von Leitlinien wie die der EAACI und der ARIA haben darauf kurzfristig keinen Einfluss, wie der Vergleich der Daten aus 2001 und 2002 zeigt. In Deutschland wird die Mehrzahl der Patienten mit allergischer Rhinitis von Allgemeinärzten betreut. Allgemeinärzte sowie insbesondere Kinderärzte und Dermatologen verschreiben, gemessen an der Zahl ihrer Verschreibungen und Diagnosen zur allergischen Rhinitis insgesamt, wenig topische GKS, sondern unter den topischen Arzneimitteln bevorzugt topische AH und Cromone. Nur HNO-Fachärzte und evtl. Pulmologen scheinen in Deutschland topische GKS in einem Maße zu verschreiben, das sich mit den Empfehlungen von Leitlinien deckt. Ein möglicher Grund hierfür sind mutmaßlich nach wie vor auch unter Ärzten bestehende Vorbehalte gegen Kortikoide, die sich auch auf topische nasale GKS erstrecken. Wie in den Abschnitten 1.6.2.1 bis 1.6.2.3 dargestellt unterscheidet sich das Verträglichkeitsprofil moderner intranasaler GKS jedoch praktisch nicht von dem topischer AH oder Cromone. Wahrscheinlich existiert jedoch verbreitet Unkenntnis über Nebenwirkungen topischer nasaler GKS und ihre Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Therapieoptionen. Ein weiterer Faktor können falsche Vorstellungen von der Kosten-Wirksamkeit der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sein (s.o.). Diese Vorbehalte sind bei HNO-Ärzten, die intranasale GKS intensiv auch für andere Indikationen einsetzen, und Pulmologen, die breite Erfahrung mit inhalativen GKS besitzen, sowie teilweise bei Internisten, anscheinend geringer ausgeprägt. Kinderärzte legen auf Grund der sensibleren Patientenpopulation besondere Vorsicht an den Tag. Nicht zu vergessen ist dabei, dass ein hoher Anteil der atopischen Kinder mit allergischem Schnupfen auch unter Asthma leidet und mit inhalativen GKS behandelt wird. Daraus könnten sich bei zusätzlicher Gabe von intranasalen GKS kumulative Effekte auf das Wachstum ergeben, die derzeit zwar noch nicht nachgewiesen, jedoch ein Grund zu besonderer Vorsicht sind³⁷. Die Vorbehalte gegen intranasale GKS scheinen indes z.T. ein regionales Problem zu sein. Eine Erhebung aus den späten achtziger Jahren in Irland zeigte, dass bereits damals topische GKS die von irischen Allgemeinärzten am häufigsten verschriebene Medikation bei allergischer Rhinitis waren¹⁷⁸. Eine ähnliche Studie aus Frankreich aus dem Jahre 2001 fand, dass 92,4% der Patienten mit intermittierender AR orale Antihistaminika verschrieben wurden, immerhin 45% topische GKS, 16,8% topische Antihistaminika und nur

2,4% Cromone¹⁷⁹. Einem hohen Anteil von Patienten wurden zwei Arzneimittel verschrieben (74,4%). Insgesamt ist bekannt, dass Leitlinien meist nur schleppend durch Ärzte umgesetzt werden, mit Ausnahme von Onkologie- und Diabetesleitlinien. Einige Studien stellen fest, dass Leitlinien eher von spezialisierten Fachärzten als von Allgemeinärzten befolgt werden¹⁸⁰. Mögliche Gründe für das Nichtbefolgen von Leitlinien umfassen mangelnde Information über deren Existenz, die Ansicht, diese seien überflüssig oder mangelnde Übereinstimmung mit deren Inhalten oder Umsetzbarkeit. Studien in Europa und den USA zeigten beispielsweise, dass Asthmaleitlinien von den Ärzten kaum befolgt werden^{181;182}. In Bezug auf die Behandlung ihrer Patienten haben Ärzte meist klare Meinungen, die nicht zuletzt auf eigenen Erfahrungen gründen. Die Bereitschaft, diese zu ändern, ist häufig nicht ohne weiteres gegeben. Leitlinien werden unter Umständen als Bevormundung und Infragestellung der eigenen Expertise gewertet. Selbst nach einem Trainingsprogramm für Allgemeinärzte in den USA, änderten diese nicht ihre Verordnungsgewohnheit in der Asthmatherapie, obwohl andere Teile der Asthmamanagementleitlinien übernommen wurden¹⁸³. Ähnliche Beobachtungen wurden in Europa gemacht¹⁸⁴. Die einzige Möglichkeit, den Patienten die bestmögliche Therapie zuzuführen und damit die Situation auch unter sozioökonomischen Gesichtspunkten zu verbessern, scheint indes die kontinuierlich wiederholte Kommunikation von Leitlinien durch die Fachgesellschaften und ihre Akzeptanz durch kassenrechtliche Institutionen zu sein.

Teil B: Klinische Studie

1. Einleitung

Die allergische Rhinitis (AR) ist die häufigste atopische Erkrankung weltweit mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 20%. Ihre Pathophysiologie ist entzündlicher Art und umfasst die Freisetzung von Mastzellmediatoren nach Allergenkontakt, Freisetzung proinflammatorischer TH₂-asoziiertes Zytokine und Chemokine, Infiltration der Nasenschleimhaut mit Entzündungszellen und konstante Erhöhung der spezifischen IgE-Produktion sowie der IgE-Rezeptoren. Es wird angenommen, dass über Zytokine vermittelte systemische Interaktionen mit dem Immunsystem und dem Knochenmark eine Rolle in der Entwicklung von Asthma spielen (Übersicht:¹⁸⁵). Diese entzündliche Pathophysiologie bildet die Rationale für eine antiinflammatorische Therapie der allergischen Rhinitis. Unter den Behandlungsmöglichkeiten der AR zeigen intranasale Glukokortikosteroide (GKS) die breitesten antiinflammatorischen Wirkungen und eine überlegene klinische Wirksamkeit. Systematische Reviews mit Metaanalysen konnten zeigen, dass intranasale GKS bei AR wirksamer sind als orale⁴² und intranasale^{176;186} Antihistaminika sowie intranasale Cromone¹⁸⁶ (vgl. Teil A). Außerdem ist nachgewiesen, dass sie in den USA kosteneffektiver als orale Antihistaminika sind^{25;43}. Entsprechend empfehlen die Leitlinien der *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA)-Initiative und der *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI) topische GKS als Arzneimittel der ersten Wahl bei AR mit mäßiger-schwerer und/oder lang anhaltender Symptomatik^{1;24}. Zumindest in Deutschland spiegeln sich diese Empfehlungen nicht in den Verordnungsdaten wider. Topische GKS sind in den Verordnungen für die saisonale allergische Rhinitis (SAR) klar unterrepräsentiert. Weder erreichen sie das Verordnungsvolumen oraler Antihistaminika noch sind sie die führende topische Medikation. In Deutschland werden intranasale GKS weniger häufig verordnet als Cromone, die laut Leitlinien keine Medikation der ersten Wahl sind: Während intranasale GKS 10,3% aller Verordnungen für die SAR in 2003 ausmachten, entfielen 13,2% der Verordnungen auf intranasale Cromone¹⁸⁶ (vgl. Teil A). Dies verwundert umso mehr, als laut einer internationalen europäischen Studie 85% der Patienten, die ihren Hausarzt auf Grund einer SAR konsultieren, unter mäßigen-schweren Beschwerden nach

ARIA-Leitlinien leiden¹⁷⁵. Gründe für diese Diskrepanz können u.a. sein: Überschätzung der Nebenwirkungen intranasaler GKS, Unterschätzung ihrer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen oder unzutreffende pharmaökonomische Vorstellungen. Verlässliche Kosten-Wirksamkeitsabstufungen können nur an Hand der Daten aus klinischen Studien vorgenommen werden. Diese klinische Studie wurde durchgeführt, um Wirksamkeit, Kosten-Wirksamkeit und Verträglichkeit des topischen intranasalen GKS Mometasonfuroat, des topischen intranasalen Antihistaminikums Levocabastin und des intranasalen Cromons Dinatriumcromoglykat (DNCG) in einer randomisierten, Parallelgruppenstudie bei SAR zu vergleichen. Die ausgewählten Arzneimittel sind die am häufigsten verschriebenen Vertreter ihrer jeweiligen Klassen in Deutschland. Für Mometasonfuroat fehlten bisher jegliche Studien, die es mit nicht-steroidalen topischen Arzneimitteln zur Behandlung der allergischen Rhinitis verglichen.

2. Material und Methoden

Der klinische Teil der Studie mit dem Titel „**Kontrollierte, randomisierte Untersuchung zur Wirksamkeit der topischen nasalen Therapie mit Mometasonfuroat 200 µg einmal täglich, Levocabastin 200 µg zweimal täglich und Dinatriumcromoglykat 5,6 mg viermal täglich auf die Symptome der saisonalen allergischen Rhinitis unter besonderer Berücksichtigung des Pollenfluges**“ wurde von Mitte Mai bis Anfang Juli 2003 an der Institut für Atemwegsforschung GmbH in Düsseldorf, Deutschland durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein positiv votiert und entsprach in Planung, Durchführung und Auswertung den zum angegebenen Zeitpunkt geltenden Gesetzen und Richtlinien (u.a. Deutsches Arzneimittelgesetz [11. Novelle], ICH-GCP-Leitlinie E6, Deklaration von Helsinki [Fassung Edinburgh 2000]). Alle Patienten gaben nach eingehender schriftlicher und mündlicher Aufklärung durch einen Arzt vor Studienbeginn ihr schriftliches Einverständnis mit der Studienteilnahme (informed consent).

2.1 Studiendesign

Die Studie war eine offene, randomisierte, monozentrische Parallelgruppenstudie mit drei Behandlungsarmen. Aus technischen Gründen (z.B. Unterschiede bezüglich Applikationsfrequenz, Zahl der Sprühstöße pro Applikation, Sprayvolumina, Galenik, Geruch/Geschmack) wurde ein nicht verblindetes Design gewählt. Ein Double-(Triple!)-Dummy-Design kam hier nicht in Frage, da die insgesamt täglich zu verabreichende Menge an Nasenspray erheblich gewesen wäre, und insbesondere bei den morgendlichen und abendlichen Applikationen Spüleffekte mit der Möglichkeit einer deutlichen Beeinflussung der Studienergebnisse zu erwarten gewesen wären. Die Alternative, die Studienmedikationen unter Verwendung von Mometasonfuroat- und Levocabastin-Plazebos im Hinblick auf Applikationsfrequenz und Erscheinung ununterscheidbar zu machen, kam in dieser Studie aus technischen und organisatorischen Gründen nicht in Frage (Eigengeruch-/geschmack von Nasonex[®], drei verschiedene Applikationsfrequenzen mit unterschiedlichen Anzahlen von Sprühstößen pro Applikation, unterschiedliche Sprühvolumina, 2x Suspension, 1x Lösung). Unter diesen Umständen erschien eine offene, jedoch randomisierte Studie ge-

rechtfertigt, wobei zumindest die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen blind erfolgte.

Nach einer vier-bis 14tägigen Screeningphase (Ende Mai 2003) wurden die Patienten 1:1:1 auf die Behandlungsarme 200 µg Mometasonfuroat einmal täglich oder 200 µg Levocabastin zweimal täglich oder 5,6 mg DNCG viermal täglich randomisiert. Die Studienmedikationen wurden als Nasensprays über einen Zeitraum von 28 ± 3 Tagen angewendet (Juni 2003). Der Behandlungszeitraum umfasste die relevante Gräserpollensaison in der Region (auf Basis der Pollenflugdaten der Vorjahre). Die gewählten Dosierungen waren die für Erwachsene zugelassenen und empfohlenen Dosierungen. Durch den kurzen Screeningzeitraum von 14 Tagen und die parallele Behandlung aller Patienten für den gleichen Zeitraum im Monat Juni wurde sichergestellt, dass alle Teilnehmer gleichen Pollenflugbedingungen unterlagen. Auf diese Weise sollte die statistische Variabilität in den Wirksamkeitsparametern verringert werden.

Die schnelle Rekrutierung der Patienten erfolgte mit Hilfe der Patientendatenbank des Prüfinstituts. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte zufällig durch chronologische Vergabe der Studienmedikation nach aufsteigenden Nummern entsprechend einer den Prüffärzten nicht einsehbaren Randomisierungsliste. Die verschlossenen Boxen mit Studienmedikation waren ununterscheidbar und ihre Ausgabe war derart organisiert, dass der Inhalt für die Prüffärzte erst nach Dokumentation der Zuordnung sichtbar wurde. Nedocromil-Augentropfen wurden als Notfallmedikation zur Verfügung gestellt. Keine weitere antiallergische oder intranasale Medikation war während der Studie zugelassen. Die Patienten besuchten das Studienzentrum viermal, zu Beginn der Screeningphase, zu Beginn der Behandlungsphase, nach einer Woche und nach vier Wochen Behandlung. Eine Woche nach Ende der Behandlung erfolgte ein abschließender Telefonkontakt, um vorbestehende unerwünschte Ereignisse zu verfolgen bzw. neue unerwünschte Ereignisse zu erfassen (Abb. 2.1-1).

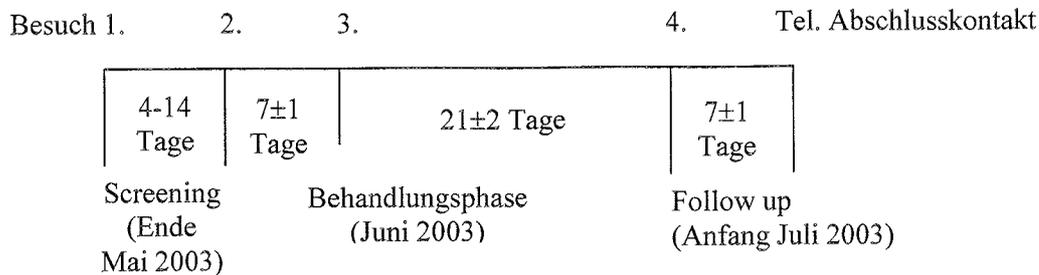


Abb. 2.1-1: Zeitlicher Ablauf der klinischen Studie.

2.2 Patienten

2.2.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien waren:

1. Patienten, die ihr Einverständnis mit der Studienteilnahme und der Studiendurchführung nach eingehender Information durch einen Prüfarzt durch Unterzeichnen einer schriftlichen Einverständniserklärung bekundet hatten (informed consent).
2. Männliche oder weibliche Patienten jedweder Rasse im Alter von 18 bis 65 Jahren (einschließlich).
3. Gebärfähige Frauen mussten eine anerkannte Methode der Empfängnisverhütung (d.h. hormonale Kontrazeption, IUD, Kondom plus Spermizid) verwenden.
4. Patienten, die willens und fähig waren, Dosierungs- und Besuchsschemata einzuhalten und die einverstanden waren, den Schweregrad ihrer täglichen Symptomatik, Begleitmedikationen und unerwünschte Ereignisse korrekt und fortlaufend in einem Tagebuch zu dokumentieren.
5. Patienten mit einer seit mindestens 2 Jahren mit, nach Beurteilung eines Prüfarztes, mindestens mäßiger-schwerer Symptomatik bestehenden saisonalen allergischen Rhinitis (SAR), verursacht durch Gräserpollen.
6. Positiver Prick-Test (Quaddeldurchmesser mindestens 3 mm größer als bei der Negativkontrolle) und/oder RAST (mindestens Klasse 2) gegen Gräserpollen-Allergene nicht älter als ein Jahr.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren:

1. Patienten, die nicht in der Lage waren, Art, Tragweite und mögliche Konsequenzen der Studie zu verstehen oder bei denen eine mangelnde Compliance vermutet werden konnte.
2. Patienten, die während des Studienzeitraumes für mehr als 4 Tage außerhalb der Studienregion verreisten.
3. Patienten, die in den letzten 30 Tagen vor Einschluss in die Studie an einer anderen klinischen Studie teilgenommen hatten.
4. Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte.
5. Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Mometasonfuroat, Levocabastin, Dinatriumcromoglykat oder einen anderen Bestandteil der Prüfmedikation.
6. Patienten, bei denen die Einnahme eines der folgenden Medikamente weniger als die angegebene Auswaschzeit vor Einschluss in die Studie zurücklag:
 - intranasale, intraokuläre, inhalative oder intravenöse Glukokortikosteroide: 4 Wochen,
 - intramuskuläre Glukokortikosteroide: 12 Wochen
 - intranasale Cromone: 2 Wochen,
 - Astemizol: 12 Wochen,
 - Loratadin, Desloratadin: 10 Tage
 - andere orale und intranasale Antihistaminika: 3 Tage,
 - intranasale und orale Dekongestiva: 3 Tage,
 - Leukotrienantagonisten: 7 Tage
 - Antikörper zur Behandlung von Asthma oder allergischer Rhinitis: 12 Wochen
 - Hyposensibilisierung: 3 Monate.
7. Patienten unter chronischer antiinflammatorischer Therapie mit NSAID oder unter Therapie mit trizyklischen Antidepressiva.
8. Patienten mit einer viralen Entzündung der oberen Atemwege, akuter oder chronischer Sinusitis, Rhinitis medicamentosa, Polyposis nasi, klinisch relevanten anatomischen Abweichungen der Nase, aktiver oder inaktiver Tuberkulose der Atemwege oder Asthma, ausgenommen leichtes intermittierendes Asthma, das mit β_2 -Sympathomimetika nach Bedarf behandelt wurde.
9. Patienten mit Operationen an der Nase oder den Nasennebenhöhlen in den letzten 6 Monaten vor Studienbeginn.
10. Patienten mit okulärem Herpes simplex oder einem Katarakt sowie Patienten mit einem Glaukom oder einem Glaukom in der Vorgeschichte.
11. Patienten mit jedweder unbehandelten Infektion durch Bakterien, Pilze oder Viren.

12. Patienten mit chronischen Hauterkrankungen, die in der Vergangenheit eine Behandlung mit oralen Glukokortikosteroiden oder Antihistaminika notwendig machten (z.B. atopische Dermatitis, chronische Urtikaria).
13. Patienten mit von der Norm abweichenden körperlichen Befunden, die Durchführung und Ergebnisse der Studie nach Einschätzung eines Prüfarztes beeinflussen oder die Sicherheit der Patienten beeinträchtigen konnten.
14. Patienten mit jedweder Erkrankung, die Durchführung und Ergebnisse der Studie nach Einschätzung eines Prüfarztes beeinflussen oder die Sicherheit der Patienten beeinträchtigen konnte (z.B. schwere Erkrankungen an Haut, Niere, Leber, Herz oder Tumorleiden).
15. Patientinnen, die schwanger waren oder stillten.
16. Patienten, die im Rahmen ihrer Berufstätigkeit Kraftfahrzeuge oder andere gefährliche Maschinen bedienen mussten.

2.3 Erfassung von Wirksamkeit, Kosten-Wirksamkeit und Verträglichkeit

2.3.1 Wirksamkeit

Während der Screening- und Behandlungsphasen bewerteten die Patienten morgens und abends den Schweregrad der nasalen Symptome Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen und Jucken sowie den Schweregrad der Augenbeschwerden jeweils reflektiv für die letzten 12 Stunden auf einer Vier-Punkte Skala und dokumentierten diese Bewertungen in Patiententagebüchern. Die Vier-Punkte-Ordinalskala war wie folgt definiert:

- 0 = das Symptom war nicht vorhanden,
- 1 = leicht, d.h. das Symptom war vorhanden, störte die täglichen Aktivitäten/den Schlaf aber nicht,
- 2 = mäßiggradig, d.h. das Symptom störte die täglichen Aktivitäten/den Schlaf etwas,
- 3 = stark, d.h. das Symptom störte die täglichen Aktivitäten/den Schlaf massiv.

Jeden Morgen und jeden Abend während der Behandlungsphase führten die Patienten je drei Messungen der nasalen Spitzenflussrate (nasal Peak Inspiratory Flow Rate, nPIFR) mit einem PIF-Meter (In-Check[®], Clement Clarke International Ltd. Harlow, Großbritannien) durch und dokumentierten die Ergebnisse in ihrem Patiententagebuch. Das PIF-Meter ist ein Gerät, das nach dem gleichen Prinzip wie die bekannten Peak-Flow-Meter zur

Überwachung der Asthma-Therapie konstruiert ist und die maximale Strömungsgeschwindigkeit der Luft bei Inspiration (statt bei Expiration wie die beim Asthma verwendeten PEF-Geräte) misst. Die nPIFR hängt von der nasalen Durchgängigkeit bzw. der nasalen Obstruktion ab, korreliert mit der nasalen Symptomatik und zeigte sich unter Behandlung der AR in klinischen Studien signifikant gebessert¹⁸⁷.

Der Verbrauch an Notfallmedikation (Nedocromil-Augentropfen) wurde durch Wiegen der Fläschchen vor Ausgabe und nach Rückerhalt bestimmt.

Am Ende der vierwöchigen Behandlungsphase bewerteten die Patienten die globale Wirksamkeit der Studienmedikation auf einer vierstufigen Skala:

- 1 = sehr gut,
- 2 = gut,
- 3 = gering,
- 4 = unzureichend.

Vor und nach der Behandlungsphase wurden Nasensekretproben der Patienten mit der „Paper Disc“- oder „Filter Disc“-Methode entnommen¹². Hierzu wurden je zwei Filterpapier-Scheibchen an die septale Nasenschleimhaut beider Nasenseiten unter rhinoskopischer Sicht für 60 Sekunden angelegt. Durch Wiegen der Discs vor und nach der Einlage in die Nase wurde das Sekretgewicht ermittelt. Für die später im Labor der HNO-Klinik der Universität Gent, Belgien erfolgende Bestimmung des Eosinophil Cationic Protein (ECP) wurden die Scheibchen unverzüglich aufgearbeitet: Zugabe von 4 ml physiologischer Kochsalzlösung, 2 h Inkubation im Kühlschrank bei 4-8 °C, Auspressen der Filterpapier-scheibchen, Zentrifugation für 10 min bei 1.500 g, Aliquotierung des Überstandes und Lagerung bei -20° Celsius. ECP als Marker der nasalen Entzündung wurde doppelt bestimmt mit Hilfe des CAP-Systems (Pharmacia, Uppsala, Schweden). Für Proben mit ECP-Konzentrationen unter der Nachweisgrenze von 2 µg/l wurde die Hälfte der Nachweisgrenze (1 µg/l) als Wert für die Analyse eingesetzt.

Pollenflugdaten wurden von der „Stiftung Deutscher Polleninformationsdienst“, Bad Lipp-springe bezogen. Die Pollen wurden mit einer Burkhard-Pollenfalle an der dem Studien-zentrum nächstgelegenen Pollenmessstation (Mönchengladbach) gesammelt.

2.3.2 Kosten-Wirksamkeit

Die Tageskosten für die verwendeten Arzneimittel wurden aus den mittleren Apothekenpreisen der verfügbaren Packungen, wie sie der Roten Liste 2003 zu entnehmen waren¹⁸⁸ und den in dieser Studie verwendeten Dosierungsschemata berechnet.

2.3.3 Verträglichkeit

Die Verträglichkeit der Studienmedikationen wurde durch Dokumentation von unerwünschten Ereignissen und Begleitmedikationen, körperliche Untersuchung bei Besuch 1 und 4 sowie Rhinoskopie und Messung der Vitalzeichen Puls und Blutdruck bei jedem Besuch erfasst. Unerwünschte Ereignisse (UE) und Begleitmedikationen wurden von den Patienten im Patiententagebuch festgehalten und zudem gezielt bei den Besuchen von den Prüfern erfragt.

Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ war definiert als **jedwede** unerwünschte Begleiterscheinung, die bei einem Patienten auftrat, der mit Studienmedikation behandelt wurde, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Behandlung vermutet wurde oder nicht. Der Begriff „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei jeglicher Dosis

- den Tod zur Folge hat,
- lebensbedrohlich ist,
- eine Hospitalisierung oder die Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung erfordert,
- dauerhafte oder bedeutende Funktionseinschränkungen / Behinderungen zur Folge hat,
- eine kongenitale Anomalie / einen Geburtsdefekt darstellt.

Der Ausdruck „lebensbedrohlich“ in der Definition von „schwerwiegend“ bezieht sich auf ein Ereignis oder eine Reaktion, bei welcher der Patient zur Zeit des Ereignisses in seinem Leben bedroht war; er bezieht sich nicht auf ein Ereignis oder eine Reaktion, die hypothetisch den Tod zur Folge gehabt haben könnte, wenn es/sie schwerer gewesen wäre.

Darüber hinaus sind wichtige medizinische Ereignisse oder Reaktionen, die nicht direkt lebensbedrohlich sind, nicht den Tod zur Folge haben oder eine Hospitalisierung erfordern, die jedoch den Patienten gefährden oder Interventionen notwendig machen, um eine der in der obigen Definition gegebenen Folgen zu verhindern, im allgemeinen als schwerwiegend anzusehen. Beispiele für solche Ereignisse sind intensive ambulante oder Heimbehandlungen aufgrund einer allergischen Bronchokonstriktion, aufgrund von Blutbildveränderungen oder aufgrund von Krampfanfällen, die nicht zu einer Hospitalisierung führen; sowie die Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch.

Die Tabelle 2.3-1 gibt einen Überblick über die Studienprozeduren.

Besuch Nr.	Behandlungsphase			
	B01 Tag 1	B02 5-15 Tage n. B01	B03 8±1 Tage nach B02	B04 22±2 Tage nach B03
Aufklärung und Einwilligungserklärung des Patienten	X			
Krankengeschichte und demographische Daten	X	X		
Körperliche Untersuchung	X			X
Körpergröße	X			
Gewicht	X			X
Puls	X	X	X	X
Blutdruck	X	X	X	X
Anteriore Rhinoskopie	X	X	X	X
Prick-Test ^a	X			
Schwangerschaftstest ^b	X			X
Dokumentation der Vor- bzw. Begleitmedikation	X	X	X	X
Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien	X			
Randomisierung		X		
Nasensekretentnahme		X		X
Ausgabe des Patiententagebuches	X	X	X	
Ausgabe der Notfallmedikation		X	X	
Ausgabe des PIFR-Messgerätes		X		
Ausgabe der Prüfmedikation		X	X	
Rücknahme des Patiententagebuchs		X	X	X
Rücknahme und Wiegen der Prüfmedikation			X	X
Rücknahme und Wiegen der Notfallmedikation			X	X
Rücknahme des PIFR-Messgerätes				X
Erfassung unerwünschter Ereignisse		X	X	X
Bewertung der globalen Wirksamkeit				X

^a wenn kein Allergietest (SPT oder RAST), der nicht älter als ein Jahr war, vorlag

^b bei gebärfähigen Frauen.

Tabelle 2.3-1: Überblick über die Studienprozeduren

2.4 Zielparameter, statistische Tests und Fallzahl

2.4.1 Zielparameter

Der nasale Gesamtsymptomscore (Total Nasal Symptoms Score, TNSS) war definiert als Mittelwert der Scorewerte für die nasalen Einzelsymptome (Obstruktion, Rhinorrhoe, Niesen und Jucken).

Der Gesamtsymptomscore (Total Symptoms Score, TSS) war definiert als Mittelwert der Scorewerte für die nasalen Einzelsymptome und für Augenbeschwerden.

Wirksamkeits-Zielparameter für die Gruppenvergleiche waren die durchschnittlichen TNSS, TSS und Einzelsymptomscores tagsüber (T, berechnet aus den abendlichen Tagebucheinträgen), nachts (N, berechnet aus den morgendlichen Tagebucheinträgen), und ganztags (24 h, d.h. Mittelwerte aus morgendlichen und abendlichen Tagebucheinträgen) während jenes 23tägigen Auswertungszeitraumes, in dem alle Patienten Prüfmedikation erhielten und den gleichen Pollenflugbedingungen ausgesetzt waren. Der durchschnittliche TNSS-24 h im Vergleich der Mometasonfuroat und DNCG-Gruppen in diesem Zeitraum war als Hauptzielparameter definiert.

Weitere Wirksamkeits-Zielparameter waren:

- der durchschnittliche Anteil symptomfreier Tage (d.h. alle Tagebucheintragungen=0; für nasale bzw. alle Symptome),
- der durchschnittliche Verbrauch an Notfallmedikation (Nedocromil-Augentropfen),
- der Anteil der Patienten, welche die globale Wirksamkeit der Prüfmedikation mit „sehr gut“, „gut“, „gering“ bzw. „unzureichend“ beurteilten,
- die mittlere Differenz der ECP-Konzentration im Nasensekret vor und nach Behandlung,
- der Durchschnitt der täglichen Minima der beiden Maximalwerte (morgendliches und abendliches Maximum) der nPIFR.

Die Tagebuchdaten wurden stets als nicht-baselinekorrigierte Originaldaten angegeben und gingen entsprechend in die statistischen Tests ein. Eine Baselinekorrektur war hier nicht sinnvoll, da während der Screeningphase kein relevanter Gräserpollenflug bestand. Beschwerden der Patienten in diesem Zeitraum waren überwiegend auf persistierende Beschwerden der vorangegangenen Birkenpollensaison oder auf perenniale Allergene wie

Hausstaubmilben zurückzuführen. Demgegenüber wurde davon ausgegangen, dass während der Gräserpollensaison die durch Gräserpollen getriggerten Symptome weit überwiegen. Dementsprechend wurde in der Pollensaison eine geringere Variabilität der Symptom-scores als in der Screeningphase vermutet. Durch Verzicht auf eine Baselinekorrektur sollte sich daher die Studienvariabilität insgesamt verringern. Eine behandlungsfreie Baselinephase während der Gräsersaison (im Juni) kam nicht in Frage, da auf Grund der wechselhaften Wetter- und Pollenflugbedingungen in Deutschland eine maximale Zahl von Tagen mit hohem Pollenflug im Auswertungszeitraum angestrebt wurde.

Die **Kosten-Wirksamkeit** wurde rein deskriptiv dargestellt durch den folgenden Quotienten, der die Kosten pro Behandlungserfolg in jeder Gruppe ergibt:

$$\frac{\text{Tägliche Medikationskosten} \times \text{Behandlungsdauer (23 Tage)} \times \text{Patientenzahl}}{\text{Zahl der Behandlungserfolge}}$$

„Behandlungserfolg“ war definiert als ein Patient, der die globale Wirksamkeit der Prüfmedikation mit „sehr gut“ oder „gut“ beurteilte.

Die **Verträglichkeit** wurde rein deskriptiv durch Angabe der unerwünschten Ereignisse und die Ergebnisse der oben genannten Untersuchungen bewertet.

2.4.2 Statistische Tests

Die Homogenität zwischen den Gruppen vor Behandlungsbeginn wurde explorativ durch den χ^2 -Test bzw. den Mann-Whitney-U-Test bei $\alpha=0,10$ untersucht.

Während bzw. nach der Behandlungsphase erhobene Wirksamkeitsdaten wurden paarweise durch χ^2 -Tests (globale Wirksamkeit) oder Mann-Whitney-U-Tests (alle anderen Zielparameter) verglichen. Der Hauptzielparameter (durchschnittlicher TNSS-24 h im Vergleich der Mometasonfuroat und DNCG-Gruppen) wurde dabei konfirmatorisch untersucht, alle anderen Vergleiche waren explorativ zu verstehen. Für alle Tests galt $\alpha=0,05$. Entsprechend wird im Folgenden der Begriff „statistische Signifikanz“ für alle Tests zu Wirksamkeitsparametern (auch explorativen) mit $p<0,05$ verwendet.

Die Auswertung wurde als Intention-to-treat-Analyse durchgeführt, d.h. es gingen die Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens einmal Studienmedikation anwendeten und für die eine sinnvolle Anzahl an Wirksamkeitsdaten für den jeweiligen Parameter vorlag, ein.

2.4.3 Fallzahlplanung

Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ und einer Standardabweichung σ von 0,6 (maximale Standardabweichung, die im Studienzentrum in anderen SAR-Studien für denselben Hauptzielparameter beobachtet wurde) ergibt sich nach der Formel von Machin und Campbell¹⁸⁹ eine Fallzahl von 39 pro Gruppe, um einen klinisch als relevant erachteten Unterschied $\mu_1-\mu_0$ von 0,45 im TNSS-24 h mit einer Power (1- β) von 90% nachzuweisen:

$$n = \frac{2 * \pi * [z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}]^2}{3 * ((\mu_1 - \mu_0) / \sigma)^2}$$

Fehler 1. Art (Signifikanzniveau): $\alpha = 5 \%$, $z_{1-\alpha} = z_{0,95} = 1,96$

Fehler 2. Art: $\beta = 10 \%$, $z_{1-\beta} = z_{0,90} = 1,28$.

Da die Levocabastingruppe die gleiche Fallzahl wie die anderen beiden Gruppen haben sollte und eine Drop-out-Rate von 5% angenommen wurde, waren 123 Patienten zu randomisieren.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Es wurden 145 Patienten gescreent und 123 geeignete Patienten randomisiert. Alle 123 randomisierten Patienten wendeten mindestens einmal Studienmedikation an. Es gab drei Drop-outs, 120 Patienten beendeten die Studie (Abb. 3.1-1). Das mittlere Alter der Patienten betrug 34,6 Jahre (Spanne 18,9 bis 58,9 Jahre). Die Mehrheit war weiblich (59,4%). Die Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich Geschlecht, Alter, Anteil an Rauchern und Anteil an Patienten mit gleichzeitiger perennialer allergischer Rhinitis (insgesamt 19,5%) (Tabelle 3.1-1).

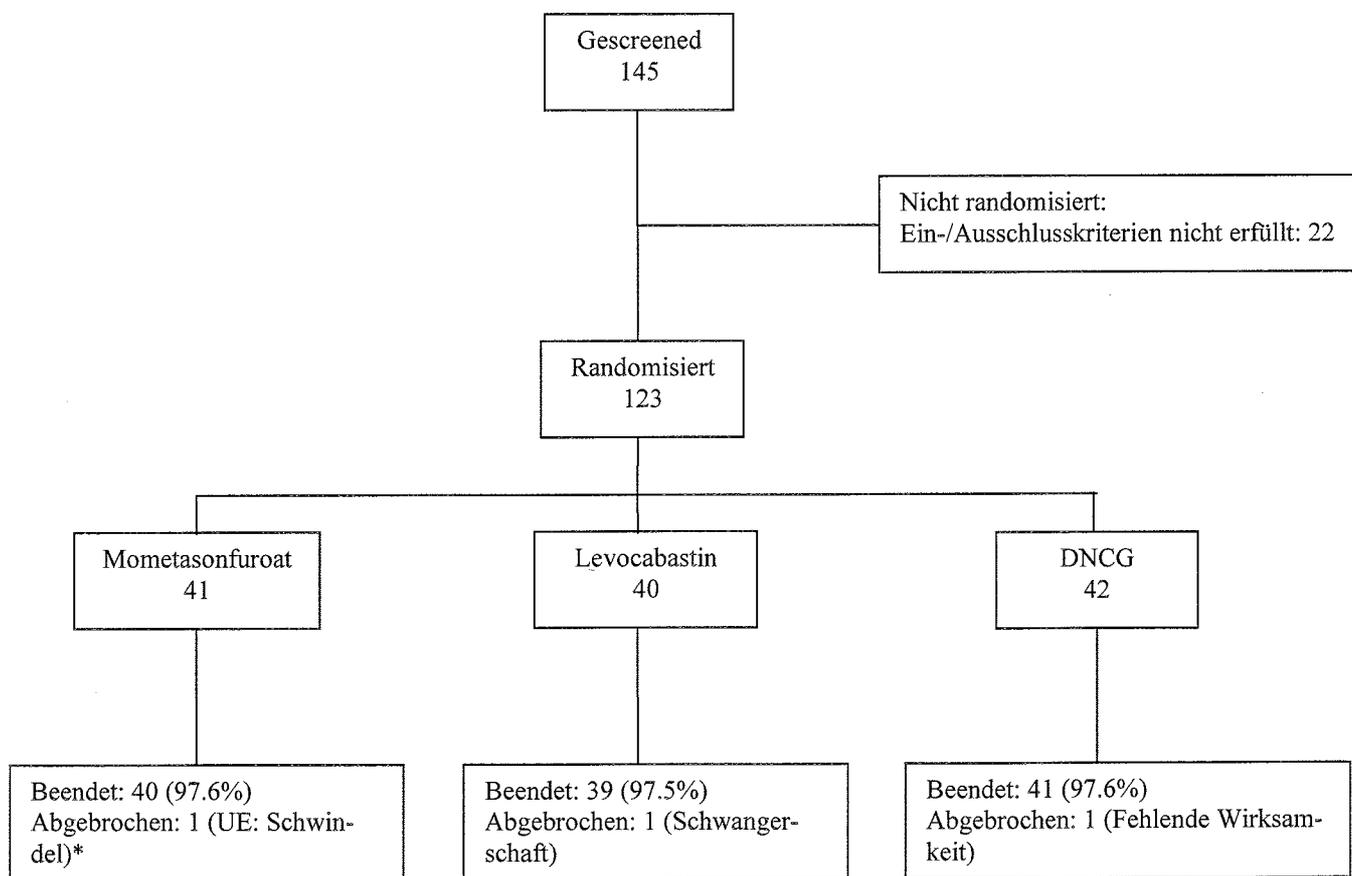


Abb. 3.1-1: „Patientenfluss“; *Der Patient wendete nur einmal Studienmedikation an und wurde nicht in die ITT-Analyse eingeschlossen.

Patientencharakteristika	Behandlungsgruppen		
	Mometasonfuroat (n=41)	Levocabastin (n=40)	DNCG (n=42)
Alter; Mittelwert \pm SD (Spanne)	35,5 \pm 9,6 (23,8 - 54,3)	34,9 \pm 8,8 (18,9 - 58,9)	33,5 \pm 8,2 (22,6 - 55,6)
Geschlecht, n (%)			
männlich	18 (43,9)	18 (45,0)	14 (33,3)
weiblich	23 (56,1)	22 (55,0)	28 (66,7)
Raucher, n (%)	11 (26,8)	9 (22,5)	10 (23,8)
Begleitende PAR ¹ , n (%)	6 (14,6)	8 (20,0)	10 (23,8)
TSS-24 h ² , Mittelwert \pm SD			
4 Tage vor Behandlung	0,92 \pm 0,54	1,09 \pm 0,69	1,00 \pm 0,63
3 Tage vor Behandlung	0,85 \pm 0,53	0,96 \pm 0,67	0,99 \pm 0,64
2 Tage vor Behandlung	0,93 \pm 0,54	0,90 \pm 0,69	1,06 \pm 0,69
1 Tage vor Behandlung	0,93 \pm 0,51	0,93 \pm 0,66	1,04 \pm 0,61
¹ Laut Anamnese und positivem Pricktest oder RAST auf Hausstaubmilbenallergene			
² Alle Gruppenvergleiche für alle Symptomscores vor Behandlung ergaben p>0.10 (hier TSS-24 h als Beispiel); die Gruppen waren daher laut Definition homogen.			

Tabelle 3.1-1: Patientencharakteristika und TSS-24 h vor Behandlung; SD: Standardabweichung, PAR: perenniale allergische Rhinitis.

3.2 Wirksamkeitsparameter

Die Gruppen waren homogen in Bezug auf alle Symptomscores während der letzten vier Tage der Screeningphase, während derer alle Patienten in die Studie eingeschlossen waren. Die Daten für den TSS-24 h als umfassendsten Symptomscore sind beispielhaft in Tabelle 3.1-1 aufgeführt.

In Tabelle 3.2-1 sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen (SD) sowie Ergebnisse der Mann-Whitney-U-Tests für die Wirksamkeitsparameter angegeben.

Während des Auswertungszeitraumes waren die durchschnittlichen Ganztages-, Tages- und Nacht-TNSS (nasale Gesamtsymptomscores) signifikant niedriger in der Mometasonfuroat- als in der mit DNCG behandelten Gruppe (p<0,001 für den TNSS-24 h als Hauptzielparameter). Die durchschnittlichen Ganztages-, Tages- und Nacht-TSS (Gesamtsym-

ptomscores einschließlich Augenbeschwerden) waren ebenfalls signifikant niedriger in der Mometasonfuroatgruppe als in der DNCG-Gruppe ($p=0,001$ für den TSS-24 h). Entsprechendes trifft für die nasalen Ganztages-, Tages-, und Nacht-Einzelsymptomscores im Vergleich der Mometasonfuroat- und DNCG-Gruppen zu.

Die durchschnittlichen Ganztages-, Tages- und Nacht-TNSS und -TSS waren in der Mometasonfuroatgruppe zudem signifikant niedriger als in der Levocabastingruppe. Außerdem war Mometasonfuroat dem Levocabastin bezüglich der Ganztages-, Tages- und Nacht-Einzelsymptomscores für Niesen und Nasenjucken sowie dem Tagessymptomscore für Rhinorrhoe (Ganztagescore verfehlte Signifikanz knapp mit $p=0,051$) und dem Ganztages- und Nachtscore für Obstruktion überlegen.

Demgegenüber wurden im Vergleich der Levocabastin- und DNCG-Gruppen, abgesehen von einer Überlegenheit von Levocabastin im Tagesscore für Niesen, keine signifikanten Unterschiede in den durchschnittlichen Ganztages-, Tages- oder Nachtscores gefunden. Levocabastin zeigte jedoch einen Trend zur Überlegenheit bezüglich einiger Parameter (z.B. TNSS-T, Rhinorrhoe-T, Rhinorrhoe-24 h, vgl. Tabelle 3.2-1).

In keinem der Gruppenvergleiche zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich Augenbeschwerden oder des Verbrauchs an Notfallmedikation (Nedocromil-Augentropfen). Die Scores für Augenbeschwerden waren unter Mometasonfuroat jedoch tendenziell geringer (z.B. Augenbeschwerden nachts: $p=0,085$ für MF vs. Levo.).

In der Mometasonfuroatgruppe gab es sowohl im Hinblick auf nasale Symptome (TNSS-24 h=0) als auch auf alle abgefragten Symptome (TSS-24 h=0) signifikant mehr symptomfreie Tage als in den Levocabastin- und DNCG-Gruppen: im Mittel profitierten die Patienten unter Mometasonfuroat von acht (vs. Levo.) bis neun (vs. DNCG) zusätzlichen Tagen ohne Nasensymptome während des 23tägigen Auswertungszeitraumes (Tabelle 3.2-1).

Die durchschnittliche nasale inspiratorische Spitzenflussrate (nPIFR) war signifikant höher mit Mometasonfuroat als mit DNCG ($p=0,005$), was eine bessere nasale Durchgängigkeit bei den mit Mometasonfuroat behandelten Patienten auch objektiv nachweist. Bezüglich dieses Parameters zeigte Mometasonfuroat gegenüber Levocabastin ebenso wie Levocabastin gegenüber DNCG eine Tendenz zur Überlegenheit.

Beim letzten Besuch wurden die Patienten aufgefordert, die globale Wirksamkeit der Studienmedikation zu beurteilen. Die Ergebnisse sind in Abb. 3.2-1 dargestellt. Der Unter-

schied zwischen Mometasonfuroat und Levocabastin ($p=0,019$) war ebenso wie der zwischen Mometasonfuroat und DNCG ($p<0,001$) signifikant, während zwischen Levocabastin und DNCG lediglich eine Tendenz zu Gunsten von Levocabastin bestand ($p=0,112$).

Zahl der Patienten

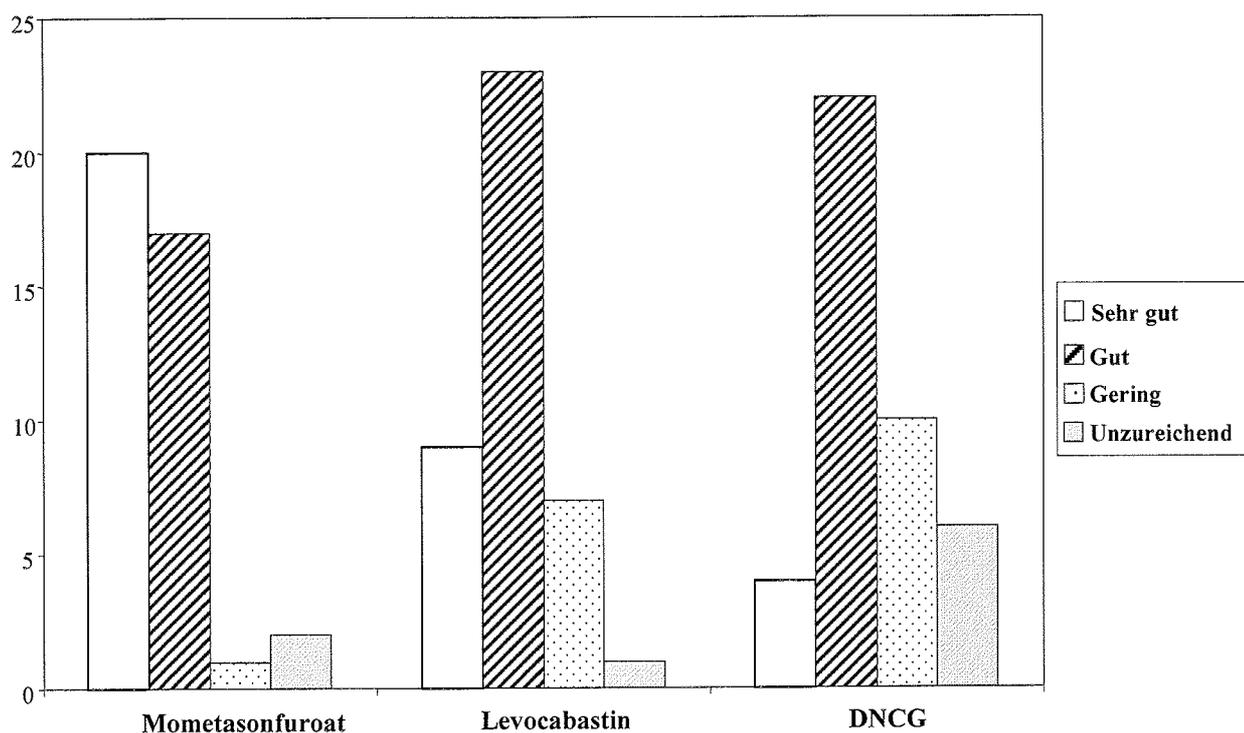


Abb. 3.2-1: Globale Beurteilung der Wirksamkeit durch die Patienten. Chi²-Tests ergaben $p<0,001$ für Mometasonfuroat vs. DNCG, $p=0,019$ für Mometasonfuroat vs. Levocabastin und $p=0,112$ für Levocabastin vs. DNCG.

Vor und nach der Behandlungsphase wurden die Konzentrationen des Eosinophil Cationic Protein (ECP) als Marker der Eosinophilenaktivität und nasalen Entzündung in den Nasensekreten der Patienten gemessen. Während vor Behandlung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Zahl der Proben mit ECP-Konzentration unter der Nachweisgrenze bestanden (32% aller Proben), lagen nach Behandlung signifikant mehr Proben mit ECP unter der Nachweisgrenze in der Mometasonfuroat- als in beiden anderen Gruppen vor (MF: 49%, Levo.: 15%, DNCG: 19%) (Abb. 3.2-2). Vor Behandlung lagen die ECP-Werte in der DNCG-Gruppe höher als in den beiden anderen Gruppen, die Mometasonfuroat- und die DNCG-Gruppe waren nicht homogen (U-Test: $p=0,097$ für DNCG vs. MF, $p=0,131$ für DNCG vs. Levo.). Die absoluten Veränderungen der ECP-Konzentrationen von Besuch 2 zu Besuch 4 wurden zwischen den Gruppen mit Hilfe des

Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Mometasonfuroat und DNCG, jedoch eine signifikante Überlegenheit sowohl von Mometasonfuroat als auch von DNCG im Vergleich mit Levocabastin (Tabelle 3.2-1).

Anteil Proben mit ECP unter der Nachweisgrenze (%)

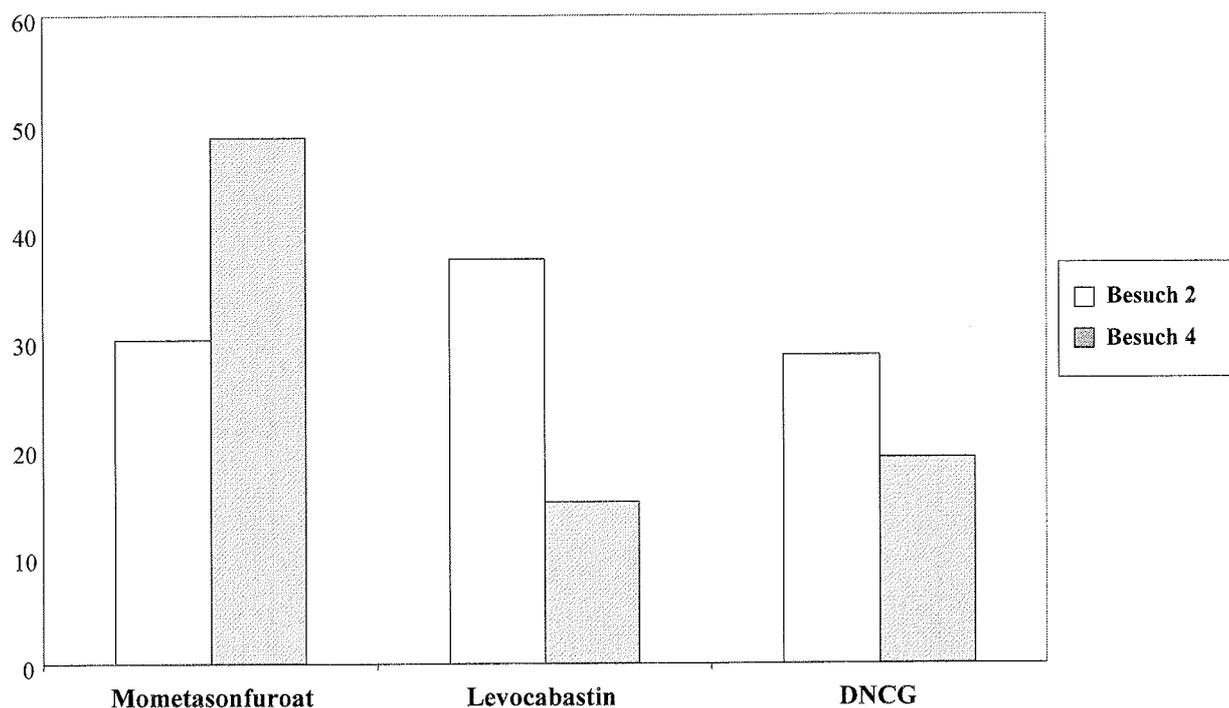


Abb. 3.2-2: Anteil an Nasensekretproben mit ECP-Konzentrationen unter der Nachweisgrenze von 2 µg/l in jeder Gruppe vor (Besuch 2) und nach Behandlung (Besuch 4).

Parameter	Behandlungsgruppen (Mittelwert ± SD)			U-Test Vergleich: p
	Mometasonfuroat (MF) (n=40)	Levocabastin (Le- vo.) (n=40)	DNCG (n=42)	
TNSS-24 h	0,65 ± 0,51	0,96 ± 0,59	1,07 ± 0,59	MF/DNCG: <0,001 MF/Levo.: 0,007 Levo./DNCG: 0,226
TNSS-T	0,69 ± 0,56	0,99 ± 0,60	1,14 ± 0,57	MF/DNCG: <0,001 MF/Levo.: 0,007 Levo./DNCG: 0,124
TNSS-N	0,60 ± 0,50	0,94 ± 0,60	1,00 ± 0,64	MF/DNCG: 0,001 MF/Levo.: 0,008 Levo./DNCG: 0,603
TSS-24 h	0,68 ± 0,51	0,97 ± 0,58	1,04 ± 0,58	MF/DNCG: 0,001 MF/Levo.: 0,013 Levo./DNCG: 0,412
TSS-T	0,72 ± 0,55	1,00 ± 0,59	1,11 ± 0,58	MF/DNCG: 0,001 MF/Levo.: 0,015 Levo./DNCG: 0,214
TSS-N	0,63 ± 0,49	0,95 ± 0,59	0,98 ± 0,62	MF/DNCG: 0,004 MF/Levo.: 0,011 Levo./DNCG: 0,742
Obstruktion-24 h	0,83 ± 0,64	1,19 ± 0,77	1,13 ± 0,68	MF/DNCG: 0,050 MF/Levo.: 0,041 Levo./DNCG: 0,945
Obstruktion-T	0,80 ± 0,63	1,13 ± 0,80	1,07 ± 0,67	MF/DNCG: 0,074 MF/Levo.: 0,083 Levo./DNCG: 0,849
Obstruktion-N	0,86 ± 0,67	1,24 ± 0,77	1,20 ± 0,73	MF/DNCG: 0,036 MF/Levo.: 0,037 Levo./DNCG: 0,989
Rhinorrhoe-24 h	0,55 ± 0,59	0,78 ± 0,64	0,96 ± 0,66	MF/DNCG: 0,001 MF/Levo.: 0,051 Levo./DNCG: 0,148
Rhinorrhoe-T	0,60 ± 0,65	0,84 ± 0,64	1,07 ± 0,65	MF/DNCG: 0,001 MF/Levo.: 0,033 Levo./DNCG: 0,077

Tabelle 3.2-1: Wirksamkeitsergebnisse: Symptomscores, Verbrauch an Notfallmedikation, nPIFR, ECP

Parameter	Behandlungsgruppen (Mittelwert \pm SD)			U-Test Vergleich: p
	Mometasonfuroat (MF) (n=40)	Levocabastin (Le- vo.) (n=40)	DNCG (n=42)	
Rhinorrhoe-N	0,49 \pm 0,59	0,73 \pm 0,66	0,85 \pm 0,72	MF/DNCG: 0,004 MF/Levo.: 0,073 Levo./DNCG: 0,373
Niesen-24 h	0,64 \pm 0,52	0,91 \pm 0,59	1,10 \pm 0,65	MF/DNCG: <0,001 MF/Levo.: 0,019 Levo./DNCG: 0,104
Niesen-T	0,76 \pm 0,64	0,98 \pm 0,58	1,24 \pm 0,65	MF/DNCG: <0,001 MF/Levo.: 0,030 Levo./DNCG: 0,043
Niesen-N	0,52 \pm 0,51	0,84 \pm 0,63	0,95 \pm 0,73	MF/DNCG: 0,002 MF/Levo.: 0,012 Levo./DNCG: 0,546
Nasenjucken-24 h	0,58 \pm 0,56	0,98 \pm 0,67	1,08 \pm 0,61	MF/DNCG: <0,001 MF/Levo.: 0,004 Levo./DNCG: 0,339
Nasenjucken-T	0,61 \pm 0,60	1,00 \pm 0,66	1,16 \pm 0,63	MF/DNCG: <0,001 MF/Levo.: 0,004 Levo./DNCG: 0,177
Nasenjucken-N	0,54 \pm 0,55	0,95 \pm 0,69	0,99 \pm 0,66	MF/DNCG: 0,001 MF/Levo.: 0,006 Levo./DNCG: 0,690
Augenbeschwerden-24 h	0,79 \pm 0,72	1,01 \pm 0,77	0,96 \pm 0,74	MF/DNCG: 0,303 MF/Levo.: 0,190 Levo./DNCG: 0,683
Augenbeschwerden-T	0,82 \pm 0,72	1,02 \pm 0,77	1,00 \pm 0,79	MF/DNCG: 0,323 MF/Levo.: 0,225 Levo./DNCG: 0,835
Augenbeschwerden-N	0,76 \pm 0,74	1,00 \pm 0,79	0,91 \pm 0,80	MF/DNCG: 0,377 MF/Levo.: 0,085 Levo./DNCG: 0,565
Verbrauch an Nedocromil- Augentropfen (g)	0,35 \pm 0,87	0,25 \pm 0,45	0,49 \pm 1,29	MF/DNCG: 0,898 MF/Levo.: 0,976 Levo./DNCG: 0,909

Tabelle 3.2-1 (fortgesetzt): Wirksamkeitsergebnisse: Symptomscores, Verbrauch an Notfallmedikation, nPIFR, ECP

Parameter	Behandlungsgruppen (Mittelwert ± SD)			U-Test Vergleich: p
	Mometasonfuroat (MF) (n=40)	Levocabastin (Le- vo.) (n=40)	DNCG (n=42)	
Nasensymptomfreie Tage (d.h. TNSS-24 h=0) (%)	14,46 ± 22,63	5,98 ± 14,22	5,04 ± 18,97	MF/DNCG: 0,004 MF/Levo.: 0,043 Levo./DNCG: 0,332
Symptomfreie Tage (d.h. TSS-24h=0) (%)	10,22 ± 18,20	4,57 ± 11,65	4,83 ± 18,46	MF/DNCG: 0,009 MF/Levo.: 0,038 Levo./DNCG: 0,646
nPIFR (l/min)	147,94 ± 43,38	135,57 ± 42,42	121,73 ± 39,22	MF/DNCG: 0,005 MF/Levo.: 0,233 Levo./DNCG: 0,148
ECP, Absolute Verände- rung (µg/l)	400,88 ± 150972	1380,48 ± 2371,11	-231,29 ± 1701,51	MF/DNCG: 0,522 MF/Levo.: 0,003 Levo./DNCG: <0,001

Durchschnittliche Symptomscores und Messungen während jener 23 Tage, in denen alle Patienten randomisiert und unter den gleichen Pollenflugbedingungen waren (ITT-Stichprobe), außer für ECP, für das absolute Veränderungen (nach-vor Behandlung) angegeben sind. Alle Symptome wurden auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) - 3 (schwer) beurteilt.

TNSS und TSS sind zusammengesetzte Scores (Summe der Einzelscorewerte geteilt durch die Zahl der eingegangenen Einzelscores): TNSS: Nasaler Gesamtsymptomscore (alle nasalen Symptome), TSS: Gesamtsymptomscore (alle nasalen Symptome und Augenbeschwerden).

nPIFR: nasal Peak Inspiratory Flow Rate (Minimum der morgendlichen und abendlichen Maxima), ECP: Eosinophil Cationic Protein im Nasensekret, SD: Standardabweichung

Fett: Hauptzielparameter

Tabelle 3.2-1 (fortgesetzt): Wirksamkeitsergebnisse: Symptomscores, Verbrauch an Notfallmedikation, nPIFR, ECP

3.3 Kosten-Wirksamkeit

Die Kosten-Wirksamkeit der Studienmedikation wurde deskriptiv in Form der Arzneimittelkosten pro Behandlungserfolg (globale Beurteilung der Wirksamkeit = sehr gut oder gut) angegeben. Während die Tageskosten für die Medikation mit Mometasonfuroat und DNCG-Nasenspray nahezu identisch waren, lagen die Kosten pro Behandlungserfolg in unserer Studie mit Mometasonfuroat um ca. 33% geringer als mit DNCG (Tabelle 3.3-1). Die Kosten pro Behandlungserfolg waren mit Levocabastin um 272% höher als mit Mometasonfuroat-Nasenspray.

	Behandlungsgruppen		
	Mometasonfuroat (n=40)	Levocabastin (n=40)	DNCG (n=42)
Packungspreise ^{1,2}	10 g: 10,52 € 18g: 22,75 €	10 g: 16,05 €	15 ml: 6,36 € 30 ml: 12,24 €
Mittlerer Preis ¹	1,158 €/g	1,605 €/ml	0,416 €/ml
Tagesdosis ¹	0,4 g	0,928 ml	1,120 ml
Mittlere tägliche Kosten	0,4632 €	1,4894 €	0,4659 €
Zahl der Behandlungserfolge (Globale Beurteilung der Wirksamkeit = sehr gut oder gut)	37	32	26
Kosten pro Behandlungserfolg	11,52 €	42,82 €	17,31 €
¹ 'g' bezieht sich auf 'g Lösung/Suspension', nicht 'g aktiver Wirkstoff'! ² Für DNCG: Preise des in der Studie verwendeten Generikums. Kosten pro Behandlungserfolg = $\frac{(\text{Mittlere tägliche Medikationskosten}) \times (23 \text{ Tage}) \times (\text{Zahl der Patienten})}{(\text{Zahl der Behandlungserfolge})}$			

Tabelle 3.3-1. Medikationskosten pro Behandlungserfolg

3.4 Verträglichkeit

Alle drei Prüfpräparate wurden in der Studie ähnlich gut vertragen. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) betrug 44% in der Mometasonfuroatgruppe, 45% in der Levocabastingruppe und 48% in der DNCG-Gruppe. In Tabelle 3.4-1 sind die Zahlen der UE pro Gruppe nach Hauptkategorien und insgesamt wiedergegeben.

	Behandlungsgruppen		
	Mometasonfuroat (n=41)	Levocabastin (n=40)	DNCG (n=42)
Zahl der Patienten mit mindestens einem UE	18	18	20
Gesamtzahl der UE	40	35	42
Kopfschmerz/Migräne	18	11	17
Infektionen/Erkältungen	6	7	5
Lokale Irritationen/Beschwerden in Nase und Pharynx (Brennen, Trockenheit, Schmerz, blutiges Sekret)	3	2	5
GIT (Magenschmerzen, Übelkeit etc.)	3	1	4
Müdigkeit/Schläfrigkeit etc.	1	4	0
Schwindel	3	0	0
Kardiovaskulär (nur Hypotensions-artige Ereignisse)	3	2	2
Haut (Ekzem, Jucken)	1	1	2
Bewegungsapparat (Rückenschmerzen etc.)	1	1	2

Tabelle 3.4-1: Zahl der unerwünschten Ereignisse; GIT: Gastrointestinaltrakt

Abgesehen von Kopfschmerzen waren die Zahlen generell sehr niedrig. Von den 117 UE wurde in nur neun Fällen der Kausalzusammenhang mit der Prüfmedikation durch die Prüfarzte als zumindest „möglich“ bewertet: Sieben mal lokale Beschwerden in Nase oder Pharynx (MF 2, Levo. 2, DNCG 3), einmal Müdigkeit (Levo.), einmal Schwindel (MF). Abgesehen von einer Schwangerschaft (in der Levocabastingruppe, kein Kausalzusammenhang vermutet) traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Signifi-

kante Gruppenunterschiede bezüglich Vitalparametern, Gewicht oder deren Veränderung wurden nicht beobachtet. Die körperliche Untersuchung vor und nach Behandlung zeigte keine relevanten Veränderungen in irgendeiner der Behandlungsgruppen. Die rhinoskopischen Befunde korrespondierten mit den erwähnten lokalen UE.

4. Diskussion

Die aus den Patiententagebuchdaten erhaltenen Ergebnisse zeigen eine überlegene Wirksamkeit des topischen Glukokortikosteroids Mometasonfuroat im Vergleich zu dem topischen Antihistaminikum Levocabastin und dem Cromon DNCG auf alle nasalen Symptome der saisonalen allergischen Rhinitis. Zwischen Levocabastin und DNCG bestand in dieser Studie, abgesehen von einem signifikanten Unterschied im Parameter Niesen tagsüber, lediglich eine tendenzielle Überlegenheit für Levocabastin bezüglich einiger Parameter. Die Tagebuchergebnisse werden durch eine signifikant bessere Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung durch die Patienten der Mometasonfuroatgruppe als durch die Patienten der anderen beiden Gruppen unterstützt. Außerdem zeigten die nPIFR-Messungen eine signifikant geringere Obstruktion/bessere nasale Durchgängigkeit unter Behandlung mit Mometasonfuroat als mit DNCG. Bezüglich der Augensymptomatik zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Diese Ergebnisse stimmen sehr gut mit den im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Ergebnissen der Review mit Metaanalysen topischer Steroide, topischer Antihistaminika und nasaler Cromone bei AR (vgl. Teil A) sowie mit den Ergebnissen einer weiteren Metaanalyse zum Vergleich topischer GKS und topischer Antihistaminika bei AR¹⁷⁶ überein: Die intranasalen GKS sind den intranasalen Antihistaminika und den Cromonen bezüglich aller nasalen Symptome und der globalen Beurteilung des Therapieerfolges überlegen, während für topische Antihistaminika eine allenfalls leichte Überlegenheit über Cromone geschlossen wurde. Eine Metaanalyse von Weiner et al. fand keine Überlegenheit oraler Antihistaminika über topische GKS bei AR bezüglich der Augensymptomatik⁴². Dies führte zu der Annahme eines substantiellen Effektes intranasaler GKS (im Gegensatz zu intranasalen Antihistaminika und Cromonen) auf die Augenbeschwerden der allergischen Rhinokonjunktivitis z.B. in den Leitlinien der EAACI²⁴. In unserer Studie dagegen zeigte sich, wie in den Metaanalysen, keine signifikante Überlegenheit einer topischen intranasalen Medikation bezüglich Augenbeschwerden, wenngleich eine Tendenz zu Gunsten von Mometasonfuroat erkennbar war. Das Fehlen einer Placebogruppe in dieser klinischen Studie verbietet weitere Spekulationen über die Größe eines möglichen Behandlungseffektes auf Augenbeschwerden. Metaanalysen plazebokontrollierter Studien legen jedoch nahe, dass topische intranasale Arzneimittel auch gegen Augenbeschwerden wirksam sind (vgl. Teil A).

In einer Placebogruppe wäre über die Saison ein Anstieg der Symptomscores zu erwarten gewesen. Dies war hier nicht der Fall, da aktive Medikamente eingesetzt wurden. Dennoch zeigte die Entwicklung der Symptomscores während der Gräserpollensaison in der Mometasonfuroatgruppe auf der einen und der Levocabastin- sowie der DNCG-Gruppe auf der anderen Seite einen recht unterschiedlichen Verlauf. Die Entwicklung des mittleren TNSS-24 h ist zusammen mit dem Pollenflug beispielhaft in Abb. 4-1 wiedergegeben.

Tagebuch: TNSS - ganzer Tag (ITT)

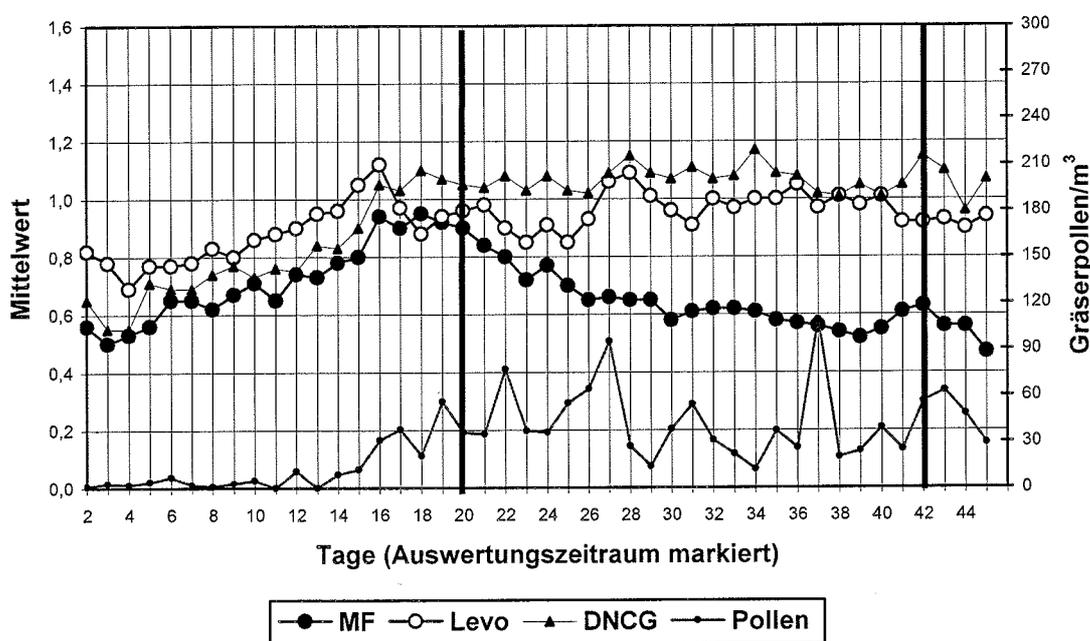


Abb. 4-1: Verlauf des Pollenflugs und des TNSS-24 h in den Behandlungsgruppen während der Gräserpollensaison 2003.

Nach einem Anstieg zu Beginn der Pollensaison blieb der TNSS in den Levocabastin- und DNCG-Gruppen mehr oder weniger konstant. Im Gegensatz dazu fiel der TNSS in der Mometasonfuroatgruppe stetig während der gesamten Saison. Unter der Annahme eines nur graduellen Unterschiedes der Wirkstärke wäre für die Mometasonfuroatgruppe ein Kurvenverlauf parallel zu den Kurven der anderen beiden Gruppen, jedoch auf einem niedrigeren Scoreniveau zu erwarten gewesen. Stattdessen reflektieren die divergierenden Kurven wahrscheinlich fundamentale Unterschiede in der Wirkweise. Während DNCG und Levocabastin im wesentlichen symptomatisch wirken und kaum relevante antientzündliche Eigenschaften aufweisen dürften, übt das Steroid Mometasonfuroat ein breites Spektrum

antiinflammatorischer Wirkungen über die Regulation der Genexpression z.B. inflammatorischer Mediatoren aus (vgl. ARIA-Leitlinien¹). Diese nicht-tachyphylaktischen Effekte auf die der allergischen Rhinitis zu Grunde liegende chronische Entzündung dürften die Ursache für die Abnahme der Symptomatik über die gesamte Saison unter Mometasonfu-
roat sein.

Die insgesamt relativ geringen Symptomscores auch in den Levocabastin- und DNCG-Gruppen gehen 1. auf die Tatsache, dass es sich auch bei Levocabastin und DNCG um bei SAR wirksame Arzneimittel handelt und 2. auf den vergleichsweise geringen Gräserpollenflug in der Region im Jahre 2003 zurück (Abb. 4-2).

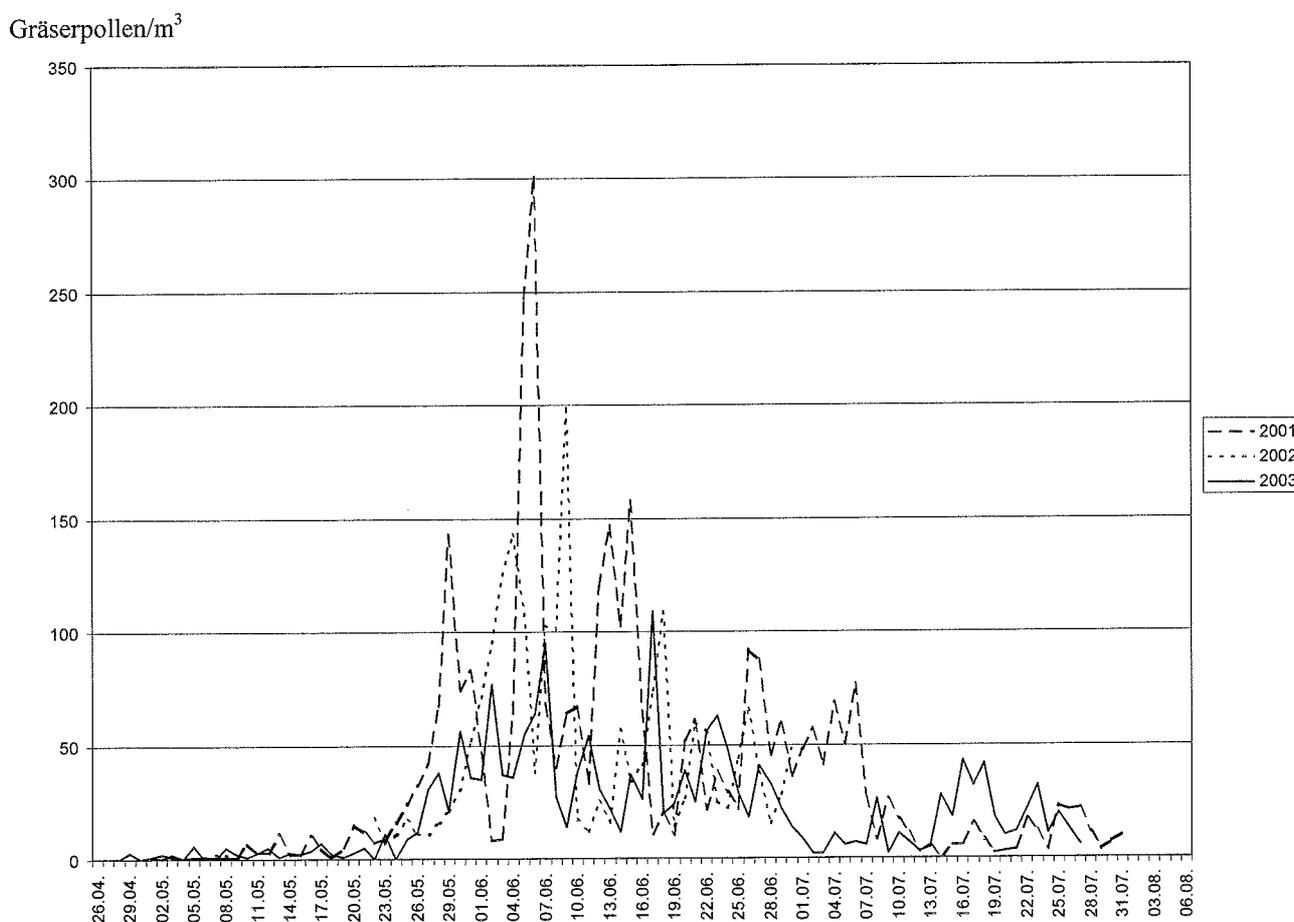


Abb. 4-2: Gräserpollenflug in den Jahren 2001-2003 im Vergleich, gemessen in Mönchengladbach, Quelle: Deutscher Polleninformationsdienst, Bad Lippspringe.

Der Unterschied für den durchschnittlichen TNSS-24 h von 0,42 auf einer 0-3-Skala (14% des Maximalwertes) entspricht in etwa Unterschieden, wie sie auch in anderen klinischen Studien mit topischen GKS und DNCG gefunden wurden, z.B. *Welsh et al.* 1987: dort er-

gab sich eine Score Differenz (baselinekorrigiert) von 18% des maximalen Scorewertes beim Vergleich Flunisolid/DNCG in der Peak-Pollenperiode⁹⁵. Der in dieser Studie gefundene Unterschied ist als klinisch durchaus relevant anzusehen, was durch die Analyse der symptomfreien Tage bestätigt wird: Im Mittel ca. 9 zusätzliche nasensymptomfreie Tage unter Mometasonfuroat gegenüber DNCG in einem 23tägigen Auswertungszeitraum!

In dieser Studie wurden die Konzentrationen des Eosinophil Cationic Protein (ECP) in den Nasensekretproben der Patienten zu Beginn (vor der Behandlungsphase) und am Ende der Saison (nach der Behandlungsphase) als Marker der eosinophilen und damit entzündlichen Aktivität in der Nasenschleimhaut gemessen. Mometasonfuroat war Levocabastin und DNCG bezüglich der antientzündlichen Aktivität überlegen: Die Zahl der Proben mit ECP unter der Nachweisgrenze war nach der Behandlungsphase in der Mometasonfuroatgruppe signifikant geringer, d.h. bei signifikant mehr Patienten war die Eosinophilenaktivität (nahezu) vollständig unterdrückt. Der Mann-Whitney-U-Test der absoluten Änderungen der ECP-Konzentrationen zeigte jedoch eine Überlegenheit für Mometasonfuroat nur gegenüber Levocabastin, während DNCG ebenfalls dem Levocabastin überlegen war. Die Mometasonfuroat- und DNCG-Gruppen waren bei Studienbeginn im Hinblick auf die ECP-Konzentrationen nicht homogen mit deutlich höheren mittleren und medianen Werten in der DNCG-Gruppe. Obwohl eine Reduzierung der Eosinophilenzahl in Nasenschleimhautbiopsien in einer Studie mit DNCG angegeben wurde¹⁹⁰, konnte in der Mehrzahl der Studien kein Effekt auf die eosinophile Infiltration nachgewiesen werden (vgl. auch Teil A). Es ist daher möglich, dass der Abfall der ECP-Konzentration unter DNCG auf einige wenige Baselineextremwerte und einen „Regression zum Mittelwert“-Effekt statt auf eine echte antientzündliche Wirksamkeit zurückgeht. Diese Sichtweise wird durch den signifikant höheren Anteil von Proben mit ECP-Konzentrationen unter der Nachweisgrenze nach Behandlung in der Mometasonfuroatgruppe, die bei Besuch 2 höhere Standardabweichung und den von Besuch 2 zu Besuch 4 im Gegensatz zum Mittelwert nahezu unveränderten Median in der DNCG-Gruppe gestützt:

	Mometasonfuroat	DNCG
Besuch 2	MW ± SD: 386,14 ± 540,60 Median: 232,47	MW ± SD: 908,50 ± 1739,76 Median: 380,27
Besuch 4	MW ± SD: 787,02 ± 1654,22 Median: 202,09	MW ± SD: 677,21 ± 853,89 Median: 372,57

Tabelle 4-1: Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD) und Mediane der ECP-Konzentration in den Mometasonfuroat- und DNCG-Gruppen.

Die direkten Arzneimittelkosten sind die größte Kostenkomponente in den Ausgaben für die allergische Rhinitis²⁷. Die Medikationskosten pro Behandlungserfolg, wie hier definiert und berechnet, zeigen klar, dass das proprietäre Mometasonfuroat-Nasenspray die kostenwirksamste topische Therapiemodalität in dieser Studie und kostenwirksamer als das generische DNCG-Nasenspray war. Mit der gleichen Methodik konnten Nash et al. zeigen, dass das topische Steroid Fluticasonpropionat in einer randomisierten klinischen Studie kostenwirksamer als das orale Antihistaminikum Loratadin und eine Kombination aus Fluticasonpropionat und Loratadin war¹⁷⁷.

Die Verträglichkeitsprofile aller drei Prüfmedikationen waren mit im wesentlichen nur wenigen lokalen irritativen unerwünschten Ereignissen, die der Studienmedikation zugeschrieben wurden, vergleichbar. Dies entspricht den aus der Literatur bekannten Sicherheitsdaten (vgl. Teil A).

Da eine Verblindung technisch leider nicht realisiert werden konnte und ein Double (oder hier Triple)-dummy Studiendesign zu einem täglich zu sprühenden Flüssigkeitsvolumen geführt hätte, das geeignet gewesen wäre, die nasale Symptomatik allein durch den Spüleffekt zu beeinflussen, wurde die Studie in offenem Design durchgeführt. Ein Bias hierdurch kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, wenngleich den Patienten von Seiten der Prüfärzte keine Hinweise zu Wirksamkeitsdaten der Prüfmedikamente gegeben wurden, sondern lediglich die Aussage getroffen wurde, dass es sich in allen drei Fällen um „echte“, für die Indikation zugelassene Medikamente handelt. Doppelblinde Studien sind sicherlich der Goldstandard der klinischen Forschung. Nichtsdestotrotz können auch offene Studien valide Ergebnisse erbringen, wie bereits in Teil A Abschnitt 2.1.3 dargelegt wurde. Die Annahme, dass die in dieser Studie in den subjektiven Parametern (Tagebuchscores,

globale Beurteilung) gefundenen Unterschiede ungebiast sind, wird durch die gleichsinnigen Unterschiede in den objektiven Parametern nPIFR und ECP gestützt.

Zusammenfassend hat sich Mometasonfuroat-Nasenspray, für das vergleichende Studien mit anderen topischen Therapien der AR bislang fehlten, als wirksamer auf die nasalen Symptome und die Entzündung, sowie kostenwirksamer in der Behandlung der allergischen Rhinitis erwiesen als Levocabastin und DNCG. Die Behandlung mit Mometasonfuroat resultierte in größerer Zufriedenheit der Patienten mit der Wirksamkeit der Therapie. Sein Sicherheitsprofil war dem der nicht-steroidalen Behandlungen vergleichbar. Die in Teil A für die Arzneimittelklassen gefundenen Ergebnisse wurden für Mometasonfuroat, Levocabastin und DNCG in dieser klinischen Studie explizit bestätigt und die höhere Kosten-Wirksamkeit des topischen GKS nachgewiesen.

Literatur

1. Bousquet and the ARIA Workshop Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. ARIA Workshop Report in collaboration with the World Health Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-S333
2. Viner A.S., Jackman N. Retrospective survey of 1271 patients diagnosed as perennial rhinitis. *Clin Allergy* 1976; 6:251-259.
3. Binder E., Holopainen E., Malmberg H., Salo O. Anamnestic data in allergic rhinitis. *Allergy* 1982;37:389-396.
4. Scadding G.K., Richards D.H., Price M.J. Patient and physician perspectives on the impact and management of perennial and seasonal allergic rhinitis. *Clin Otolaryngol* 2000;25:551-557.
5. Johansson S.G.O., O'B Hourihane J., Bousquet J., Brujnzeel-Koomen C., Dreborg S., Haahtela T., Kowalski M.L., Mygind N., Ring J., van Cauwenberge P., van Hage-Hamsten M., Wüthrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-824.
6. Schoenwetter W.F. Allergic Rhinitis: epidemiology and natural history. *Allergy Asthma Proc* 2000;21:1-6.
7. Von Mutius E. Infection: friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence. *Eur Respir J* 2001;18:872-881.
8. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J* 1989;299:1259-1260.
9. Weiland S.K., von Mutius E., Hirsch T., Duhme H., Fritzsche C., Werner B., Husing A., Stender M., Renz H., Leupold W., Keil U. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the east and west of Germany five years after unification. *Eur Respir J* 1999;14:862-870.
10. Skoner D.P. Allergic Rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S2-S8
11. 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.
12. Bachert C., van Kempen M., van Cauwenberge P. Regulation of proinflammatory cytokines in seasonal allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118:375-379.
13. Wachs M., Proud D., Liechtenstein L.M., Kagey-Sobotka A., Norman P.S., Naclerio R.M. Observations on the pathogenesis of nasal priming. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:492-501.
14. Bachert C., Lange B. Allergische Rhinitis und Asthma. *Allergologie* 2000;23:292-301.
15. Kapsali T., Horowitz E., Diemer F., Togias A. Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:138.
16. Greisner W.A., Settiple R.J., Settiple G.A. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:185-188.
17. Polosa R., Ciamarra I., Mangano G., Prosperini G., Pistorio M.P., Vancheri C., Crimi N. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation markers in nonasthmatics with allergic rhinitis. *Eur Respir J* 2000;15:30-35.

18. Alvarez M.J., Olaguibel J.M., Garcia B.E., Rodriguez A., Tabar A.I., Urbiola E. Airway inflammation in asthma and perennial allergic rhinitis. Relationship with nonspecific bronchial responsiveness and maximal airway narrowing. *Allergy* 2000;55:355-362.
19. Lamblin C., Gosset P., Salez F., Vandezande L.M., Perez T., Darras J., Janin A., Tonnel A.B., Walleert B. Eosinophilic airway inflammation in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:85-92.
20. Denburg J.A., Wood L., Gauvreau G., Sehmi R., Inman M.D., O'Byrne P.M. Bone marrow contribution to eosinophilic inflammation. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1997;92 (Suppl 2):33-35.
21. Greisner W.A., Settipane R.J., Settipane G.A. The course of asthma parallels that of allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc* 2000;21:371-376.
22. Demoly P., Crampette L., Mondain M., Campbell A.M., Lequeux N., Enander I. Assessment of inflammation in noninfectious chronic maxillary sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:95-108.
23. Juniper E.F. Rhinitis management: the patient's perspective. *Clin Exp Allergy* 1998;28, Supplement 6:34-38.
24. Van Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G., Bousquet J., Canonica G.W., Durham S.R., Fokkens W.J., Howarth P.H., Lund V., Malling H.-J., Mygind N., Passali D., Scadding G.K., Wang D.-Y. EAACI Position Paper: consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000;55:116-134.
25. Stempel D.A., Woolf R. The cost of treating allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2:223-230.
26. The UCB Institute of Allergy. European Allergy White Paper. Allergic diseases as a public health problem. 1997.
27. Weiss K.B., Sullivan S.D. The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:3-8.
28. Bousquet J., Lockey R., Malling H. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:401-405.
29. Eng P.A., Reinhold M., Gnehm H.P. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57:306-312.
30. Durham S.R., Walker S.M., Varga E.M., Jacobsen M.R., O'Brien F., Noble W., Till S.J., Hamid Q.A., Nouri-Aria K.T. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-475.
31. Madonini E., Agostinis F., Barra R., Berra A., Donadio D., Pappacoda A., Stefani E., Tierno E. Long-term and preventive effects of sublingual allergen-specific immunotherapy: a retrospective, multicentric study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003;16:73-79.
32. Di Rienzo V., Marcucci F., Puccinelli P., Parmiani S., Frati F., Sensi L., Canonica G.W., Passalacqua G. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:206-210.
33. Valovirta E. PAT - the Preventive Allergy Treatment Study Design and preliminary results. *Wien Med Wochenschr* 1999;149:442-443.
34. Mygind N., Dahl R. The rationale for use of topical corticosteroids in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1996;26, Supplement 3:2-10.

35. Bachert C., Lukat K.F., Lange B. Short-term use of intranasal corticosteroids: lack of systemic effects. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:573-574.
36. Allen D.B. Systemic effects of intranasal steroids: an endocrinologist's perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S179-S190
37. Passalacqua G., Albano M., Canonica G.W., Bachert C., van Cauwenberge P., Davies R.J., Durham S.R., Kontou-Fili K., Horak F., Malling H.J. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. EAACI Position Paper. *Allergy* 2000;55:16-33.
38. Bachert C., Lange B. Desloratadin: Profil eines modernen Antihistaminikums. *Allergologie* 2002;25:24-33.
39. Bachert C. Die Bedeutung von Histamin als Entzündungsmediator bei allergischen Erkrankungen. *Allergologie* 2002;25:74-80.
40. Passalacqua G., Bousquet J., Bachert C., Church M.K., Bindsley-Jensen C., Nagy L., Szemere P., Davies R.J., Durham S.R., Horak F., Kontou-Fili K., Malling H.J., van Cauwenberge P., Canonica G.W. The clinical safety of H₁-receptor antagonists. An EAACI position paper. *Allergy* 1996;51:666-675.
41. Lange B., Bachert C. Nebenwirkungsprofile von Antihistaminika und ihre klinische Relevanz. *Allergologie* 2004; 27:49-71.
42. Weiner J.M., Abramson M.J., Puy R.M. Intranasal corticosteroids versus oral H₁ receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomized controlled trials. *Br Med J* 1998;317:1624-1629.
43. Stempel D.A., Thomas M. Treatment of allergic rhinitis: an evidence-based evaluation of nasal corticoids versus nonsedating antihistamines. *Am J Man Care* 1998;4:89-96.
44. Bachert C., Borchard U., Wedi B., Klimek L., Rasp G., Riechelmann H., Schultze-Werninghaus G., Wahn U., Ring J. Leitlinie der DGAI zur allergischen Rhinokonjunktivitis. *Allergologie* 2003;26:147-162.
45. Davies R.J., Bagnall A.C., McCabe R.N., Calderon M.A., Wang J.H. Antihistamines: topical vs. oral administration. *Clin Exp Allergy* 1996;26, Supplement 3:11-17.
46. Meltzer E.O., Rickard K.A., Westlund R.E., Cook C.K. Onset of therapeutic effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:286-291.
47. Bachert C., Wagenmann M., Vossen-Holzenkamp S. Intranasal levocabastine provides fast and effective protection from nasal allergen challenge. *Rhinology* 1996;34:140-143.
48. Howland W.C., Hampel F.C., Martin B.G., Ratner P.H., van Bavel J.H., Field E.A. The effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray for allergic rhinitis and its relationship to topical effects. *Clin Ther* 1996;18:1106-1117.
49. Lindqvist N., Andersson M., Bende M., Löth S., Pipkorn U. The clinical efficacy of budesonide in hay fever treatment is dependent on topical nasal application. *Clin Exp Allergy* 1989;19:71-76.
50. Cochrane Collaboration open learning material for reviewers. Version 1.1. Alderson P. and Green S. The Cochrane Collaboration. 2002.
51. Cochrane Reviewers' Handbook 4.1[updated June 2000]. In: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.1. 2000. Oxford, England, The Cochrane Collaboration.
52. Sutton A.J., Abrams K.R., Jones D.R., Sheldon T.A., Song F. Methods for meta-analysis in medical research. 1 ed. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2000.

53. Chervinsky P. Clinical review of once-daily beclomethasone dipropionate for seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther* 1996;18:790-796.
54. Edwards T.B. Effectiveness and safety of beclomethasone dipropionate, an intranasal corticosteroid, in the treatment of patients with allergic rhinitis. *Clin Ther* 1995;17:1032-1041.
55. Brogden R.N., McTavish D. Budesonide. An updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. *Drugs* 1992;44:375-407.
56. Wiseman L.R., Benfield P. Intranasal fluticasone propionate. A reappraisal of its pharmacology and clinical efficacy in the treatment of rhinitis. *Drugs* 1997;53:885-907.
57. Dibildox J. Safety and efficacy of mometasone furoate aqueous nasal spray in children with allergic rhinitis: results of recent clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S54-S58.
58. Onrust S.V., Lamb H.M. Mometasone furoate. A review of its intranasal use in allergic rhinitis. *Drugs* 1998;56:725-745.
59. Davies R.J., Nelson H.S. Once daily mometasone furoate nasal spray: efficacy and safety of a new nasal glucocorticoid for allergic rhinitis. *Clin Ther* 1997;19:27-38.
60. Gawchik S.M., Saccar C.L. A risk-benefit assessment of intranasal triamcinolone acetonide in allergic rhinitis. *Drug Saf* 2000;23:309-322.
61. Jeal W., Faulds D. Triamcinolone acetonide. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of allergic rhinitis. *Drugs* 1997;53:257-280.
62. Lieberman P. Management of allergic rhinitis with a combination antihistamine/antiinflammatory agent. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S400-S404.
63. McNeely W., Wiseman L.R. Intranasal azelastine. A review of its efficacy in the management of allergic rhinitis. *Drugs* 1998;56:91-114.
64. Schuermans V., Lewi P.J., Gypen L.M., Goyvaerts H., Vanden Bussche G. Meta-analysis of the global evaluation of levocabastine nasal spray versus placebo. *Drug Inf J* 1993;27:575-584.
65. Bahmer F.A. Topical levocabastine - an effective alternative to oral antihistamines in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1995;25:220-227.
66. Noble S., McTavish D. Levocabastine. An update of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the topical treatment of allergic rhinitis and conjunctivitis. *Drugs* 1995;50:1032-1049.
67. Ratner P.H., Ehrlich P.M., Fineman S.M., Meltzer E.O., Skoner D.P. Use of intranasal cromolyn sodium for allergic rhinitis. *Mayo Clin Proc* 2002;77:350-354.
68. Knottnerus I.G., Riley P.A. A clinical overview of Tilarin. *Allergy* 1996;51 (Suppl 28):28-34.
69. Mabry R.L. Topical pharmacotherapy for allergic rhinitis: nedocromil. *Am J Otolaryngol* 1993;14:379-381.
70. Levine M.A., Hamet P., Novosel S., Jolain B. A prospective comparison of four study designs used in assessing safety and effectiveness of drug therapy in hypertension management. *Am J Hypertens* 1997;10:1191-1200.
71. Pajonk F.G., Holzbach R., Naber D. Aussagekraft offener Studien im Vergleich zu kontrollierten Studien in der Prüfung von Neuroleptika. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000;68:313-320.

72. Colditz G.A., Miller J.N., Mosteller F. How study design affects outcomes in comparisons of therapy. I: Medical. *Stat Med* 1989;8:441-454.
73. FDA/Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry. Allergic rhinitis: development programs for drug products. 2000. <http://www.fda.gov/cder/guidance/2718dft.htm>.
74. Review Manager (Revman) [Computer Program]. (Version 4.1 for Windows.). 2000. Oxford, England, The Cochrane Collaboration. <http://www.cochrane.de/cochrane/revman.htm>.
75. Song F., Freemantle N., Sheldon T.A., House A., Watson P., Long A. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *Br Med J* 1993;306:683-687.
76. Bucher H.C., Guyatt G.H., Griffith L.E., Walter S.D. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50:683-691.
77. Gleser L.J., Olkin I. Stochastically dependent effect sizes. In: Cooper H., Hedges L.V., eds. *The handbook of research synthesis*. New York: Russell Sage-Foundation, 1994:339-355.
78. Rote Liste 2002. Aulendorf: ECV Editio Cantor Verlag.
79. Sullivan S.D., Weiss K.B. Health economics of asthma and rhinitis. II. Assessing the value of interventions. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:203-210.
80. Van de Heyning P.H., van Haesendonck J., Creten W., Rombaut N. Effect of topical levocabastine on allergic and non-allergic perennial rhinitis. A double-blind study, levocabastine vs. placebo, followed by an open, prospective, single-blind study on beclomethasone. *Allergy* 1988;43:386-391.
81. Berlin J.M., Golden S.J., Teets S., Lehman E.B., Lucas T., Craig T.J. Efficacy of a steroid nasal spray compared with an antihistamine nasal spray in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Am Osteopath Ass* 2000;100:S8-S13.
82. Davies R.J., Lund V.J., Harten-Ash V.J. The effect of intranasal azelastine and beclomethasone on the symptoms and signs of nasal allergy in patients with perennial allergic rhinitis. *Rhinology* 1993;31:159-164.
83. Newson-Smith G., Powell M., Baehre M., Garnham S.P., MacMahon M.T. A placebo-controlled study comparing the efficacy of intranasal azelastine and beclomethasone in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997;54:236-241.
84. Dorow P., Aurich R., Petzold U. Efficacy and tolerability of azelastine nasal spray in patients with allergic rhinitis compared to placebo and budesonide. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1993;43:909-912.
85. Bende M., Pipkorn U. Topical levocabastine, a selective H1-antagonist, in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 1987;42:512-515.
86. Wang D., Smitz J., De Waele M., Clement P. Effect of topical applications of budesonide and azelastine on nasal symptoms, eosinophil count and mediator release in atopic patients after nasal allergen challenge during the pollen season. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;114:185-192.
87. Di Lorenzo G., Gervasi F., Drago A., Esposito Pelleteri M., Di Salvo A., Cosentino D., Potestio M., Colombo A., Candore G., Mansueto S., Caruso C. Comparison of the effects of fluticasone propionate aqueous nasal spray and levocabastine on inflammatory cells in nasal lavage and clinical activity during the pollen season in seasonal rhinitics. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1367-1377.
88. Gastpar H., Aurich R., Petzold U., Dorow P., Enzmann H., Gering R., Köchy H.P., Philipp A., Renz W. Intranasal treatment of perennial allergic rhinitis. Comparison of azelastine nasal spray and budesonide nasal aerosol. *Arzneim-Forsch/Drug-Res* 1993;43:475-479.

89. Ortolani C., Foresi A., Di Lorenzo G., Bagnato G., Bonifazi F., Crimi N., Emmi L., Prandini M., Senna G.E., Tursi A., Mirone C., Leone C., Fina P., Testi R., and the FLNCo2 Italian Study Group. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with fluticasone propionate and levocabastine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1999;54:1173-1180.
90. Pelucchi A., Chiapparino A., Mastropasqua B., Marazzini L., Hernandez A., Foresi A. Effect of intranasal azelastine and beclomethasone dipropionate on nasal symptoms, nasal cytology, and bronchial responsiveness to metacholine in allergic rhinitis in response to grass pollens. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:515-523.
91. Stern M.A., Wade A.G., Ridout S.M., Cambel L.M. Nasal budesonide offers superior symptom relief in perennial allergic rhinitis in comparison to nasal azelastine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:354-358.
92. Svensson C., Andersson M., Greiff L., Blychert L.-O., Persson C.G.A. Effects of topical budesonide and levocabastine on nasal symptoms and plasma exudation responses in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1998;53:367-374.
93. Meltzer E.O., Jalowayski A.A., Orgel H.A., Harris A.G. Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects of therapy with mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:39-49.
94. Ratner P., van Bavel J., Gross G., Bynum L., Munshi A. New Formulation of Aqueous Flunisolide Nasal Spray in the Treatment of Allergic Rhinitis: Comparative Assessment of Safety, Tolerability, and Efficacy. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:149-156.
95. Welsh P.W., Stricker W.E., Chu C.-P., Naessens J.M., Reese M.E., Reed C.E., Marcoux J.P. Efficacy of beclomethasone nasal solution, flunisolide, and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy. *Mayo Clin Proc* 1987;62:125-134.
96. Dahl R., Pedersen B., Larsen B. Intranasal levocabastine for the treatment of seasonal allergic rhinitis: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology* 1995;33:121-125.
97. Agertoft L., Wolthers O.D., Fuglsang G., Pedersen S. Nasal powder administration of budesonide for seasonal rhinitis in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:152-156.
98. Andersson M., Berglund R., Greiff L., Hammarlund A., Hedbys L., Malcus I., Nilsson P., Olsson P., Sjölin I.-L., Synnerstad B. A comparison of budesonide nasal dry powder with fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Rhinology* 1995;33:18-21.
99. Banov C.H., Silvers W.S., Winder J.A., Feiss G, Simpson B., Furst J.A., Smith J.A. Placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of triamcinolone acetonide aerosol nasal inhaler in pediatric patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther* 1996;18:265-272.
100. Bende M., Carrillo T., Vóna I., da Graca Castel-Branco M., Arheden L. A randomized comparison of the effects of budesonide and mometasone furoate aqueous nasal sprays on peak flow rate and symptoms in perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:617-623.
101. Ciprandi G., Canonica W.G., Grosclaude M., Ostinelli J., Brazzola G.G., Bousquet J. Effects of budesonide and fluticasone propionate in a placebo-controlled study on symptoms and quality of life in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 2002;57 :586-591.
102. Findlay S., Huber F., Garcia J., Huang L. Efficacy of once-a-day intranasal administration of triamcinolone acetonide in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1992;68:228-232.
103. Fokkens W.J., Cserhádi E., Lopes dos Santos J.M., Praca F., van Zanten M., Schade A., Simon G. Budesonide aqueous nasal spray is an effective treatment in children with perennial allergic rhinitis, with an onset of action within 12 hours. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:279-284.

104. Kivisaari E., Baker R.C., Price M.J. Comparison of once daily fluticasone propionate aqueous nasal spray with once daily budesonide reservoir powder device in patients with perennial rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001;31:855-863.
105. Kobayashi R.H., Beaucher W.N., Koepke J.W., Luskin A., Ransom J.H., Rosen J.P., Sullivan M.J., Alderfer V.B., Simpson B., Smith J.A. Triamcinolone acetonide aqueous nasal spray for the treatment of patients with perennial allergic rhinitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 1995;17:503-513.
106. Meltzer E.O., Berger W.E., Berkowitz R.B., Dvorin D.J., Finn A.F., Galant S.P., Grossman J., Hampel F.C., Ratner P.H., Ruff M.E., Schenkel E.J., Segal A.T., Segall N., Stewart II G.E., Tripathy I., Skoner D.P., Anolik R., Dockhorn R.J., van Bawel J., Mesarina-Wicki B., Nolop K.B. A dose-ranging study of mometasone furoate aqueous nasal spray in children with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:107-114.
107. Munk Z.M., LaForce C., Furst J.A., Simpson B., Feiss G., Smith J. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:277-281.
108. Munk Z.M., Gross G.N., Hampel F.C., Ratner P.H. Preseasonal, once daily triamcinolone acetonide nasal aerosol for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:325-331.
109. Nathan R.A., Bronsky E.A., Fireman P., Grossman J., LaForce C.F., Lemanske R.F., Pearlman D.S., Ratner P.H., Rogenes P.R. Once daily fluticasone propionate aqueous nasal spray is an effective treatment for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1991;67:332-338.
110. Norman P.S., Creticos P.S., Tobey R., Proud D.G., Kagey-Sobotka A., Meyers D.A., Persson T. Budesonide in grass pollen rhinitis. *Ann Allergy* 1992;69:309-316.
111. Pipkorn U., Rundcrantz H., Lindqvist S., Lindqvist N. Budesonide - a new nasal steroid. *Rhinology* 1980;18:171-175.
112. Pullerits T., Praks L., Ristioja V., Lötval J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:949-955.
113. Rosenthal R., Berger W., Bronsky E., Dockhorn R., Korenblat P., Lampl K, Lumry W, Pollard S, Raphael G., Rohr C., Shapiro G., Valentine M., Wanderer A., Fleming L., LaVallee N., Stepanians M., Karafilidis J., Shilstone J., Ellis E. Tri-nasal triamcinolone acetonide nasal spray 200 and 400 µg qd versus placebo and Nasacort triamcinolone acetonide nasal aerosol 440 µg qd in patients suffering from seasonal allergic rhinitis during the grass season. *Am J Rhinology* 1998;12:427-433.
114. Spector S., Bronsky E., Chervinsky P., Lotner G., Koepke J., Selner J., Pearlman D., Tinkelman D., Weakley S., Alderfer V., Gorder J.W., Wilkinson D.J. Multi-center, double-blind, placebo-controlled trial of triamcinolone acetonide nasal aerosol in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1990;64:300-305.
115. Stern M.A., Dahl R., Nielsen L.P., Pedersen B., Schrewelius C. A comparison of aqueous suspensions of budesonide nasal spray (128 µg and 256 µg once daily) and fluticasone propionate nasal spray (200 µg once daily) in the treatment of adult patients with seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinology* 1997;11:323-330.
116. Storms W.W., Southern D.L., Feiss G., Simpson B., Furst J.A., Smith J.A. Efficacy of triamcinolone acetonide aerosol nasal inhaler in children with perennial allergic rhinitis. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1996;10:59-64.

117. Tinkelman D., Falliers C., Gross G., Segal A., Southern L., Welch M., Yeates H., Gorder J., Garcia J. Multicenter evaluation of triamcinolone acetonide nasal aerosol in the treatment of adult patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1990;64:234-240.
118. Wilson A.M., Orr L.C., Sims E.J., Lipworth B.J. Effects of monotherapy with intra-nasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001;31:61-68.
119. Kremer B., Tündermann A., Goldschmidt O., and members of the Deutsche Rhinitis Studiengruppe. Onset of action, effectiveness, and tolerance of levocabastine and nedocromil in topical therapy of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1998;48:924-930.
120. Warland A., Möller P., Lindqvist N. Budesonide - A new steroid for intranasal use. *Allergy* 1981;425-428.
121. Wolthers O.D., Jörgensen B.A., Pedersen S. A double-blind, placebo-controlled study of the effect of intranasal budesonide in the treatment of children with seasonal rhinitis. *Acta Paediatr* 1992;81:902-906.
122. Golden S., Teets S.J., Lehman E.B., Mauger E.A., Chinchilli V., Berlin J.M., Kakumanu S., Lucus T., Craig T.J. Effect of topical nasal azelastine on the symptoms of rhinitis, sleep, and daytime somnolence in perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:53-57.
123. LaForce C., Dockhorn R.J., Prenner B.M., Chu T.J., Kraemer M.J., Widlitz M.D., D'Eletto T.A., Freitag J.F. Safety and efficacy of azelastine nasal spray (Astelin NS) for seasonal allergic rhinitis: a 4-week comparative multicenter trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:181-188.
124. Storms W.W., Pearlman D.S., Chervinsky P., Grossman J., Halverson P.C., Freitag J.J., Widlitz M.D. Effectiveness of azelastine nasal solution in seasonal allergic rhinitis. *ENT J* 1994;73:382-394.
125. Palma-Carlos A.G., Chieira C., Conde T.A., Robalo Cordeiro J.A. Double-blind comparison of levocabastine nasal spray with sodium cromoglycate nasal spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1991;67:394-398.
126. Bjerrum P., Illum P. Treatment of seasonal allergic rhinitis with budesonide and disodium cromoglycate. *Allergy* 1985;40:65-69.
127. Bousquet J., Chanal I., Alquié M.C., Charpin D., Didier A., Germouty J., Greillier P., Ickivic M.H., Maria Y., Montané F., Perrin-Fayolle M., Seignalet C., Severac J.C., Vergnenègre A., Aubert B., Bons J. Prevention of pollen rhinitis symptoms: comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and disodium cromoglycate aqueous nasal spray. A multicenter, double-blind, double-dummy, parallel-group study. *Allergy* 1993;48:327-333.
128. Fisher W.G. Comparison of budesonide and disodium cromoglycate for the treatment of seasonal allergic rhinitis in children. *Ann Allergy* 1994;73:515-520.
129. Frankland A.W., Walker S.R. A comparison of intranasal betamethasone valerate and sodium cromoglycate in seasonal allergic rhinitis. *Clin Allergy* 1975;5:295-300.
130. Haahtela T. Comparisons among HC 20-511 (ketotifen), clemastine, DSCG, and beclomethasone dipropionate in nasal challenge. *Ann Allergy* 1978;41:345-347.
131. Kellerman D.J., Meltzer E.O., Hampel F.C., Chervinsky P., East L.E., Dunn K.D., Petty L.M. Superiority of beclomethasone over cromolyn in the self-treatment of seasonal allergic rhinitis [abstract 174]. *Pharmacotherapy* 1998;18:1165

132. Morrow-Brown H., Jackson F.A., Pover G.M. A comparison of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray and sodium cromoglycate nasal spray in the management of seasonal allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol* 1984;12:355-361.
133. Pelikan Z. The effects of disodium cromoglycate (DSCG) and beclomethasone dipropionate (BDP) on the delayed nasal mucosa response to allergen challenge. *Ann Allergy* 1984;52:111-124.
134. Sensi L.G., Seri A., Siracusa A., Pertici L., Marucci F. Allergic rhinitis in children: effects of flunisolide and disodium cromoglycate on nasal eosinophil cationic protein. *Clin Exp Allergy* 1997;27:270-276.
135. Wilson J.A., Walker S.R. A clinical study of the prophylactic use of betamethasone valerate and sodium cromoglycate in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Laryngol Otol* 1976;90:201-206.
136. Welsh P.W., Yunginger J.W., Kern E.B., Gleich G.J. Preseasonal IgE ragweed antibody level as a predictor of response to therapy of ragweed hay fever with intranasal cromolyn sodium solution. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60:104-109.
137. Althaus M.A., Pichler W.J. Nasal application of a gel formulation of N-acetyl-aspartyl glutamic acid (NAAGA) compared with placebo and disodium cromoglycate in the symptomatic treatment of pollinosis. *Allergy* 1994;49:188.
138. Donnelly A., Bernstein D., Goldstein S., Grossman J., Schwartz H.J., Casale T.B. Speed of onset of action of Tilarin. *Allergy* 1996;51 (Suppl. 28):14-19.
139. Druce H.M., Goldstein S., Melamed J., Grossman J., Moss B.A., Townley R.G. Multicenter placebo-controlled study of nedocromil sodium 1% nasal solution in ragweed seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1990;65:212-216.
140. Cohan R.H., Bloom F.L., Rhoades R.B., Wittig H.J., Haugh L.D. Treatment of perennial allergic rhinitis with cromolyn sodium. Double-blind study on 34 adult patients. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:121-128.
141. Thorne M.G., Bradbeer W.H. Disodium cromoglycate in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Acta Allergol* 1972;27:307-320.
142. Cruz M.A., Aguila N. Levocabastina vs. cromoglicato de sodio en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional. *Inv Med Int* 1993;20:187-192.
143. Kolly M., Pécoud A. Comparison of levocabastine, a new selective H1-receptor antagonist, and disodium cromoglycate in a nasal provocation test with allergen. *Br J Pharmacol* 1986;22:389-394.
144. Schata M., Jorde W., Richartz-Barthauer U. Levocabastine nasal spray better than sodium cromoglycate and placebo in the topical treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:873-878.
145. Vermeulen J., Mercer M. Comparison of the efficacy and tolerability of topical levocabastine and sodium cromoglycate in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:209-213.
146. Foresi A., Pelucchi A., Gherson G., Mastropasqua B., Chiapparino A., Testi R. Once daily intranasal fluticasone propionate (200 µg) reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase in bronchial responsiveness during the pollen season in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:274-282.
147. Klementsson H., Svensson C., Andersson M., Venge P., Pipkorn U., Persson C.G.A. Eosinophils, secretory responsiveness and glucocorticoid-induced effects on the nasal mucosa during a weak pollen season. *Clin Exp Allergy* 1991;21:705-710.

148. Bronsky E.A., Aaronson D.W., Berkowitz R.B., Chervinsky P., Graft D., Kaiser H.B., Moss B., Nathan R.A., Pearlman D.S., Ratner P.H., Adelglass J.M., Southern D.L., van Bavel J., Hampel F., Stricker W.E., Fourré J.A., Nolop K.B. Dose ranging study of mometasone furoate (Nasonex) in seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:51-56.
149. Graft D., Aaronson D., Chervinsky P., Melamed J., Pedinoff A., Rosen J.P., Schenkel E.J., Vandewalker M.L., Keim A., Jensen P.K., Nolop K., Mesarina-Wicki B. A placebo- and active-controlled randomized trial of prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis with mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:724-731.
150. Hebert J.R., Nolop K., Lutsky B.N. Once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in seasonal allergic rhinitis: an active- and placebo-controlled study. *Allergy* 1996;51:569-576.
151. Settipane G., Korenblat P.E., Winder J., Lumry W., Murphree J., Alderfer V., Simpson B., Smith J.A. Triamcinolone acetonide aqueous nasal spray in patients with seasonal ragweed allergic rhinitis: A placebo-controlled, double-blind study. *Clin Ther* 1995;17:252-263.
152. Storms W., Bronsky E., Findlay S., Pearlman D., Rosenberg S., Shapiro G., Southern L., Tinkelman D., Weakley S., Welch M., Zeitz H., Wilkinson D., McMahon S., Garcia J. Once daily triamcinolone acetonide nasal spray is effective for the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1991;66:329-334.
153. Welch M.J., Bronsky E.A., Grossman J., Shapiro G.G., Tinkelman D.G., Garcia J.D., Gillen M.S. Clinical evaluation of triamcinolone acetonide nasal aerosol in children with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1991;67:493-498.
154. Ciprandi G., Ricca V., Passalacqua G., Truffelli T., Bertolini C., Fiorino N., Riccio A.M., Bagnasco M., Canonica G.W. Seasonal rhinitis and azelastine: long- or short-term treatment? *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:301-307.
155. Hampel Jr F.C., Martin B.G., Travers S., Karcher K., Holton D. Efficacy and safety of levocabastine nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinology* 1998;13:55-62.
156. Herman D., Garay R., Le Gal M. A randomized double-blind placebo-controlled study of azelastine nasal spray in children with perennial rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997;39:1-8.
157. Ratner P.H., Findlay S.R., Hampel Jr F.C., van Bavel J., Widlitz M.D., Freitag J.J. A double-blind, controlled trial to assess the safety and efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:818-825.
158. Bellioni P., Salvinelli F., Patalano F., Ruggieri F. A double-blind group comparative study of nedocromil sodium in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Rhinology* 1988;26:281-287.
159. Blair H., Herbert R.L. Treatment of seasonal allergic rhinitis with 2% sodium cromoglycate (BP) solution. *Clin Allergy* 1973;3:283-288.
160. Chandra R.K., Heresi G., Woodford G. Double-blind controlled cross-over trial of 4% intranasal sodium cromoglycate solution in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1982;49:131-134.
161. Coffman D.A. A controlled trial of disodium cromoglycate in seasonal allergic rhinitis. *Br J Clin Pract* 1971;25:403-406.
162. Craig S., Rubinstein E., Reisman R.E., Arbesman C.E. Treatment of ragweed hay fever with intranasally administered disodium cromoglycate. *Clin Allergy* 1977;7:569-576.
163. Frostad A.B. The treatment of seasonal allergic rhinitis with a 2% aqueous solution of sodium cromoglycate delivered by a metered dose nasal spray. *Clin Allergy* 1977;7:347-353.

164. Holopainen E., Backman A., Salo O.P. Effect of disodium cromoglycate on seasonal allergic rhinitis. *Lancet* 1971;1:55-57.
165. Knight A., Underdown D.J., Demanuele F., Hargreave F.E. Disodium cromoglycate in ragweed-allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:278-283.
166. McDowell M., Spitz E. Treatment of chronic perennial allergic rhinitis: A double-blind trial of cromolyn sodium. *Ann Allergy* 1977;39:169-174.
167. Meltzer E.O., for the NasaCrom Study Group. Efficacy and patient satisfaction with cromolyn sodium nasal solution in the treatment of seasonal allergic rhinitis: A placebo-controlled study. *Clin Ther* 2002;24:942-952.
168. Nizami R.M., Baboo M.T. Efficacy double-blind cross-over study of sodium cromoglycate in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1977;38:42-45.
169. Posey W.C., Nelson H.S. Controlled trials with four per cent cromolyn spray in seasonal allergic rhinitis. *Clin Allergy* 1977;7:485-496.
170. Ruhno J., Denburg J., Dolovich J. Intranasal nedocromil sodium in the treatment of ragweed allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:570-574.
171. Schuller D.E., Selcow J.E., Joos T.H., Hannaway P.J., Hirsch S.R., Schwartz H.J., Filley W.V., Fink J.N. A multicenter trial of nedocromil sodium, 1% nasal solution, compared with cromolyn sodium and placebo in ragweed seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:554-561.
172. Schwartz H.J., Ellis L.D., Sher T.H. The efficacy and safety of nedocromil sodium 1% nasal solution in the treatment of ragweed seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinology* 1991;5:241-247.
173. Sipilä P., Sorri M., Pukander J. Double-blind comparison of nedocromil sodium (1% nasal spray) and placebo in rhinitis caused by birch pollen. *Clin Otolaryngol* 1987;12:365-370.
174. Warland A., Kapstad B. The effect of disodium cromoglycate in perennial allergic rhinitis. A controlled clinical study. *Acta Allergol* 1977;32:195-199.
175. van Cauwenberge P., Lund V., Bousquet J., El Akkad T. Profiles and symptom severity of patients presenting to general practice with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 2000;55 (Suppl. 63):197 [Abstract 696].
176. Yanez A., Rodrigo G.J. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:479-484.
177. Nash D.B., Sullivan S.D., Mackowiak J. Optimizing quality of care and cost effectiveness in treating allergic rhinitis in a managed care setting. *Am J Manag Care* 2000; 6 (suppl):S3-S15.
178. Jones H.S. Allergic rhinitis: a study on the prescribing preferences in general practice. *Br J Clin Pract* 1989;43:30-32.
179. Demoly P., Allaert F.-A., Lecasble M., PRAGMA. ERASM, a pharmacoepidemiologic survey on management of intermittent allergic rhinitis in every day general medical practice in France. *Allergy* 2002;57:546-554.
180. Zerr D.M., Del Beccaro M.A., Cummings P. Predictors of physician compliance with a published guideline on management of febrile infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:232-238.
181. Vermeire P.A., Rabe K.F., Soriano J.B., Maier W.C. Asthma control and differences in management practices across seven European countries. *Respir Med* 2002;96:142-149.

182. Taylor D.M., Auble T.E., Calhoun W.J., Mosesso V.N. Current outpatient management of asthma shows poor compliance with International Consensus Guidelines. *Chest* 1999;116:1638-1645.
183. Ables A.Z., Godenick M.T., Lipsitz S.R. Improving family practice residents' compliance with asthma practice guidelines. *Fam Med* 2002;34:23-28.
184. Jans M.P., Schellevis F.G., van Hensbergen W., Dukkers van Emden T., van Eijk J.T. Management of asthma and COPD patients: feasibility of the application of guidelines in general practice. *Int J Qual Health Care* 1998;10:27-34.
185. Braunstahl G.J., Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy* 2003;58:1235-1243.
186. Lange B., Bachert C. Die topische intranasale Therapie der allergischen Rhinitis. Eine Wirksamkeits- und Kostenanalyse. *Allergologie* 2003;26:177-195.
187. Wilson A.M., Dempsey O.J., Sims E.J., Coutie W.J., Patterson M.C., Lipworth B.J. Evaluation of treatment response in patients with seasonal allergic rhinitis using domiciliary nasal peak inspiratory flow. *Clin Exp Allergy* 2000;30:833-838.
188. Rote Liste 2003. Aulendorf: Editio Cantor Verlag.
189. Machin D., Campbell M.J. Statistical tables for the design of clinical trials. Oxford: 1987:
190. Orgel H.A., Meltzer E.O., Kemp J.P., Ostrom N.K., Welch M.J. Comparison of intranasal cromolyn sodium, 4%, and terfenadine for allergic rhinitis: symptoms, nasal cytology, nasal ciliary clearance, and rhinomanometry. *Ann Allergy* 1991;66:237-244.

Anhang: Veröffentlichte Artikel

Die topische intranasale Therapie der allergischen Rhinitis. Eine Wirksamkeits- und Kostenanalyse.



Allergologie, Jahrgang 26, Nr. 5/2003, S. 177–195

Die topische intranasale Therapie der allergischen Rhinitis

Eine Wirksamkeits- und Kostenanalyse

B. Lange¹ und C. Bachert²

¹Institut für Atemwegsforschung GmbH, Düsseldorf,

²Kliniek voor Neus-, Keel- en Oorheelkunde, UZ Gent, Belgien

Schlüsselwörter
Allergische Rhinitis – nasale Glukokortikosteroide – nasale Antihistaminika – nasale Chromone – Wirksamkeit – Metaanalyse – Kosten-Wirksamkeit.

Key words
allergic rhinitis – nasal glucocorticosteroids – nasal antihistamines – nasal chromones – efficacy – metaanalysis – cost-effectiveness

Manuskript-Eingang
Received for publication
7. März 2003

Peer-reviewed

Manuskript-Annahme
Accepted for publication
27. März 2003

© 2003
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
ISSN 0344-5062

Die topische intranasale Therapie der allergischen Rhinitis – eine Wirksamkeits- und Kostenanalyse

Internationale und nationale Richtlinien zur allergischen Rhinitis sprechen den topischen Glukokortikosteroiden als wirksamste Arzneimittel eine führende Rolle in der Therapie dieser häufigsten atopischen Erkrankung zu. Während ihre überlegene Wirksamkeit gegenüber oralen Antihistaminika durch Reviews und eine Metaanalyse belegt ist, fehlen vergleichbare Arbeiten zu den verschiedenen topischen Therapiemöglichkeiten der allergischen Rhinitis. Anhand eines systematischen Reviews publizierter randomisierter klinischer Studien unter Zuhilfenahme direkter und indirekter metaanalytischer Methoden wurde die Wirksamkeit nasaler Glukokortikosteroide, nasaler Antihistaminika und Chromone verglichen. Die topischen Steroide haben sich dabei in Übereinstimmung mit den Leitlinien als auf alle nasalen Symptome wirksamste topische Behandlungsmöglichkeit der allergischen Rhinitis erwiesen und können in Deutschland auch als kosteneffektivste topische Therapie angesehen werden. In den Verordnungen zur saisonalen allergischen Rhinitis sind sie zumindest in Deutschland, gemessen an ihrer überlegenen Wirksamkeit und den Behandlungsempfehlungen, stark unterrepräsentiert. Eine höhere Wirksamkeit topischer Antihistaminika gegenüber Chromonen konnte nur bedingt durch direkt vergleichende Studien bestätigt werden, ein indirekter Vergleich über plazebokontrollierte Studien zeigte keine Überlegenheit. Eine weitere Differenzierung nasaler Therapiemöglichkeiten der allergischen Rhinitis mittels randomisierter klinischer Studien ist erforderlich, wobei Mindestangaben zu bestimmten Parametern zu fordern sind.

Topical nasal therapy of allergic rhinitis – an analysis of efficacy and costs

International and national guidelines regarding allergic rhinitis attributed a leading role to topical glucocorticosteroids in the therapy of this most common atopic disease.

While their superior efficacy over oral antihistamines is supported by reviews and a meta-analysis, comparable work regarding the various topical therapeutic options of allergic rhinitis is lacking. By a systematic review of published randomized clinical trials applying direct and indirect methods of meta-analysis, the efficacy of nasal steroids, nasal antihistamines and chromones was compared. Topical steroids thereby were shown to be, in accordance with guidelines, the most effective topical treatment modality of allergic rhinitis. In Germany, they can also be regarded as the most cost-effective topical therapy. At least in Germany, they are, measured by their superior efficacy and recommendations from guidelines, clearly underrepresented in prescriptions for seasonal allergic rhinitis. A superiority of topical antihistamines over chromones could only partly be confirmed by studies with direct comparison, not by an indirect comparison of placebo-controlled studies. A further differentiation of intranasal therapies of allergic rhinitis in randomized clinical trials is necessary. Minimum specifications for the reporting of certain outcome parameters are required.

Einleitung

Die allergische Rhinitis (AR) ist mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 15–20% in Mitteleuropa die häufigste atopische Erkrankung, und die häufigste chronische Erkrankung, die Patienten zum Arzt führt. Sie stellt einen Risikofaktor für Asthma [1] und Sinusitis dar und ist pathophysiologisch durch eine allergische Entzündungsreaktion gekennzeichnet. Die Patienten sind in ihrer Lebensqualität deutlich beeinträchtigt [2]. Daher besteht die Notwendigkeit für eine wirksame, antientzündliche, gut verträgliche und unter

dem gegenwärtigen gesundheitspolitischen Druck auch kosteneffektive Therapie der allergischen Rhinitis. Die medikamentöse Therapie umfaßt topische nasale Glukokortikosteroide (GKS), orale und topische H_1 -Antihistaminika (AH) sowie Chromone. Systemische GKS und topische α -Sympathomimetika sind nur kurzzeitig indiziert. In den letzten Jahren sind internationale evidenzbasierte Behandlungsrichtlinien der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) und der Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Workshop Group (ARIA, in Zusammenarbeit mit der Weltgesundheitsorganisation WHO) erschienen, die den topischen nasalen GKS und den oralen Antihistaminika eine führende Rolle in der Behandlung der AR zusprechen [3, 4]. Zu dem gleichen Ergebnis kommt auch eine nationale Leitlinie [5]. Reviews und Metaanalysen haben gezeigt, daß die topischen GKS im Vergleich zu oralen Antihistaminika die wirksamere und oft auch die kostengünstigere Medikation darstellen [6, 7, 8]. Systematische Reviews und Metaanalysen (Evidenz-Kategorie Ia nach WHO-Regeln) zum Vergleich topischer nasaler Therapien (topische GKS, topische Antihistaminika und Chromone) fehlen aber bislang. Für die topische Therapie spricht, daß Wirkstoffe in relativ geringer Dosierung direkt am Ort der Entzündung wirksam werden können. Die topische Therapie gewährleistet einen schnelleren Wirkungseintritt verglichen mit der jeweiligen oralen Applikation [9, 10] und vermindert zudem die Gefahr systemischer Nebenwirkungen.

In dieser Arbeit wurde im Rahmen eines systematischen Reviews publizierter randomisierter klinischer Studien die Wirksamkeit der topischen Therapiemöglichkeiten der AR verglichen und in Beziehung zu den Therapieempfehlungen gesetzt. Auf der Basis der aktuellen Medikamentenkosten in Deutschland wurden Überlegungen zur Kosteneffektivität angestellt. Darüber hinaus stellte sich die Frage, ob sich die Therapieempfehlungen in der täglichen Versorgungspraxis widerspiegeln. Hierzu wurden Versorgungsdaten aus den Jahren 2001 und 2002 aus Deutschland herangezogen.

Methoden

Systematischer Review der topischen Therapie der allergischen Rhinitis

Auswahl der Studien

Studien mit direktem Vergleich topischer Therapien

Für den Review randomisierter, kontrollierter, klinischer Studien zum direkten Vergleich:

- topischer nasaler GKS vs. topische Antihistaminika,
 - topischer nasaler GKS vs. Cromone,
 - topischer Antihistaminika vs. Cromone
- wurden Publikationen über eine Medline-Suche (1960 – Oktober 2002) zu den topischen GKS Beclometasondipropionat (BDP) [11, 12], Betametason (BM), Budesonid (Bu) [13], Dexametason, Flunisolid (Fd), Fluticasonpropionat (FP) [14], Flucortinbutyl, Mometasonfuroat (MF) [15, 16, 17] und Triamcinolonacetomid (TAA) [18, 19], den topischen Antihistaminika Azelastin (Az) [20, 21] und Levocabastin (Le) [22, 23, 24], den Chromonen Dinatriumcromoglykat (DNCG) [25] und Nedocromil (Ne) [26, 27] sowie über eine manuelle Auswertung entsprechender Review- und Original-Artikel identifiziert.

Indirekter Vergleich anhand plazebokontrollierter Studien

In einem zweiten Schritt wurden plazebokontrollierte Studien mit Chromonen, topischen AH, sowie den topischen GKS Mometasonfuroat und Triamcinolonacetomid, beispielhaft als Vertreter ihrer Gruppe, identifiziert.

Für den Review wurden jeweils nur Studien zur allergischen Rhinitis bei Erwachsenen und/oder Kindern verwendet (Sicherung der Diagnose durch Anamnese (SAR) und Pricktest oder RAST (PAR) als Mindestanforderung). Studien zur perennialen nichtallergischen Rhinitis oder Studien zur Polyposis nasi wurden nicht berücksichtigt. Abstracts wurden verwendet, sofern Methoden- und Ergebnisteil ausreichend Daten enthielten. Die Studien mußten randomisiert und kontrolliert

sein, jedoch wurde auf eine Beschränkung auf doppelblinde Studien verzichtet, da ein erheblicher Teil der direkt vergleichenden Studien aufgrund technischer Schwierigkeiten nicht verblindet waren. Die Gefahr eines Bias durch Mißachtung dieser Studien wurde höher eingeschätzt als durch nicht doppelblindes Design. Sowohl Studien mit Parallelgruppen- (einschließlich Matched-pairs-) als auch Cross-over-Design wurden ausgewertet. Nasale Provokationsstudien, Studien in Pollenexpositions-kammern und sogenannte "Parkstudien" blieben für jegliche quantitative Analyse aufgrund ihres experimentellen Charakters unberücksichtigt, wurden aber im Review der Studien mit direktem Vergleich der nasalen Therapeutika erwähnt. Es wurde insofern ein umfassender Ansatz gewählt, als tägliche Gesamtdosis, galenische Zubereitung (Suspension, Lösung, Pulver, Aerosol) und Applikationsfrequenz keine Auswahlkriterien waren (ein praxisnaher Ansatz im Hinblick auf Compliance). Um sich für die quantitative Analyse zu qualifizieren, mußten die Publikationen Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden Parameter berichten: nasale Symptome (Obstruktion, Rhinorrhö, Niesen, Juckreiz, nasale Gesamtsymptomatik (TNSS) aus den vorgenannten Symptomen bzw. nasale Gesamtsymptomatik ohne Juckreiz, sofern Niesen erfaßt), Augensymptome (Gesamtsymptomatik oder stellvertretend Augenjucken als am meisten belastendes okuläres Symptom), Gesamtsymptomatik aus Nasen- und Augensymptomen (TSS) sowie globale Beurteilung der Wirksamkeit als subjektive Parameter. Beurteilungen durch Patienten wurden denen durch die Prüfarzte vorgezogen. Als objektiver Parameter wurde die Zahl der eosinophilen Granulozyten im Nasensekret, der nasalen Lavage oder der Nasenschleimhautzytologie herangezogen.

Statistische Methoden

Daten zur Wirksamkeit (siehe oben) wurden so akkurat wie möglich den Publikationen entnommen. Wenn notwendig und möglich, wurden die entsprechenden Daten aus Abbildungen extrahiert. Die Daten wurden mit dem Computerprogramm RevMan 4.1 ausgewertet [28]. Sofern verfügbar, wurden aus SAR-Studien die Daten der Spitzen-Pol-

lenflugzeit, ansonsten Daten über einen Therapiezeitraum von 2 Wochen in der Saison, aus PAR-Studien die Daten über einen Therapiezeitraum von 4 Wochen verwendet (in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der FDA zur Datenanalyse in klinischen Studien zur AR) [29] (andernfalls Daten, die diesen zeitlich am nächsten lagen).

Globale Beurteilungen der Wirksamkeit als kategorielle Variablen wurden zu binären Variablen zusammengefaßt (je nach Skala 2 Klassen aus Graden, die 1. eine Verschlechterung, keine Veränderung, eine geringe Verbesserung oder 2. Stufen deutlicher Verbesserung anzeigen) und als relatives Risiko (RR) eines Therapieversagens mit 95% Konfidenzintervall (CI) für jede Studie angegeben. Symptom-Scorewerte aus kategoriellen Skalen wurden wie kontinuierliche Variablen behandelt und ebenso wie die kontinuierlichen Variablen VAS, nasaler Flow/Atemwegswiderstand und Eosinophilenzahl als standardisierte Mittelwertdifferenzen (standardized mean differences (SMD)) mit 95% CI angegeben. Diese Methode gibt die Mittelwertdifferenzen zwischen Behandlungsgruppen einer Studie als Bruchteile der gepoolten Standardabweichung der Behandlungsgruppen wieder und erlaubt die Kombination von Daten zu einem Parameter aus verschiedenen Studien, auch wenn unterschiedliche Skalen und Scoringsysteme verwendet wurden. Die SMD hat jedoch kein direktes klinisches Korrelat, ist also z.B. nicht in eine prozentuale Verbesserung einzelner Symptome umzurechnen [7, 30]. Da in zahlreichen Fällen die notwendige Angabe der Standardabweichungen fehlte bzw. aus den gegebenen Daten nicht berechnet werden konnte, wurden diese anhand der aus zahlreichen Studien mit topischen GKS, topischen AH und Chromonen gepoolten Standardabweichungen (aufgrund der unterschiedlichen Skalen für Symptom-scores in % des maximalen Skalenwertes) geschätzt (= input SD [31]). Auf Heterogenität zwischen den Studien wurde für jeden Parameter mit χ^2 -Tests auf 5%-Signifikanzniveau getestet. Bei Homogenität wurden RR und SMD mittels allgemeinem Fixed Effect Model mit Gewichtung über den Kehrwert der Varianz kombiniert, bei Heterogenität wurde ein Random Effects Model nach DerSimonian und Laird verwendet [30]. Daten aus mehreren aktiven Behandlungsgruppen einer Stu-

die wurden nicht in derselben Analyse verwendet, konnten aber als unabhängige Studien in verschiedene Analysen eingehen [32]. Gegebenenfalls wurden Behandlungsarme mit Dosierungen, die den in Deutschland empfohlenen Dosierungen am ehesten entsprachen, berücksichtigt.

für die Diagnosen "allergische/vasomotorische Rhinitis" in den zweiten Quartalen 2001 und 2002 wurden gegenübergestellt. Die Daten wurden freundlicherweise von der IMS HEALTH GmbH & Co. OHG, Frankfurt/Main zur Verfügung gestellt.

Kosten-Wirksamkeits-Überlegungen

Auf der Basis der Roten Liste 2002 und den aktuellen Fachinformationen wurden aus den angegebenen Dosierungsempfehlungen, Packungsgrößen und Apothekenverkaufspreisen die täglichen Behandlungskosten für die am häufigsten verschriebenen Vertreter der topischen GKS, topischen AH und Chromone, nämlich Mometasonfuroat, Levocabastin und DNCG, ermittelt und mit den Daten zur Wirksamkeit verglichen.

Nebenwirkungen

Aus der Literatur wurde eine Übersicht über die typischen Nebenwirkungen topischer nasaler Therapien gegeben.

Verordnungsdaten topischer Präparate zur Behandlung der allergischen Rhinitis

Die Anzahl der Verordnungen oraler und topischer AH, topischer GKS, und Chromone

Ergebnisse

Direkter Vergleich topischer GKS und topischer AH

Zwölf Studien zum Vergleich topischer GKS und topischer AH bei AR wurden identifiziert [33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44] (detaillierte tabellarische Auflistung – wie auch für die nachfolgenden Abschnitte – auf Anfrage). Eine von diesen, Berlin und Mitarbeiter 2000 [34], wurde als für diesen Vergleich nicht beurteilbar eingestuft, da hier 2 verschiedene Studien (Fd vs. Plazebo und Az vs. Plazebo) mit verschiedenen Patientenkollektiven und dementsprechend ohne Randomisierung bezüglich Fd und Az berichtet wurden. Topische GKS sind den topischen AH überlegen: 7 [36, 39, 40, 41, 42, 43, 44] von 11 Studien zeigen eine Überlegenheit der topischen GKS für alle oder einige nasale Parameter, während in 4 Studien [33, 35, 37, 38] kein signifikanter Unterschied besteht. Nach Parametern aufgeschlüsselt ergibt sich folgendes Bild (Tab. 1).

Keine Studie konnte eine statistisch signifikante Überlegenheit für ein topisches AH bezüglich irgendeines nasalen Parameters berichten. Bezüglich TNSS und Rhinorrhö

Tab. 1. Zahl der Studien mit statistisch signifikanter Überlegenheit für topische GKS bzw. topische AH für einzelne Parameter.

	Berichtet [33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44]	GKS überlegen	AH überlegen	Kein signifikanter Unterschied
TSS	2	1	0	1
TNSS	5	3	0	2
Obstruktion	8	4	0	4
Rhinorrhö	7	4	0	3
Niesen	8	2	0	6
Jucken	7	1	0	6
Augensymptome	5	0	1	4
Globale Beurteilung	3	1	0	2
Eosinophilie	4	4	0	0

Tab. 2. Metaanalysen der Studien mit direktem Vergleich topischer Therapien.

Parameter	Topische GKS vs. topische AH		Topische GKS vs. nasale Chromone		Topische AH vs. nasale Chromone				
	Zahl der Studien, Zahl der Patienten	Test auf Heterogenität zwischen den Studien: p)	Kombinierte Effektgröße (95%-CI, p)	Zahl der Studien, Zahl der Patienten	Test auf Heterogenität zwischen den Studien: p)	Kombinierte Effektgröße (95%-CI, p)	Zahl der Studien, Zahl der Patienten	Test auf Heterogenität zwischen den Studien: p)	Kombinierte Effektgröße (95%-CI, p)
Globale Beurteilung (RR Therapieversagen)	3, 132	p = 0,52	RR = 0,58 (0,40 – 0,84, p = 0,004)	6, 253	p = 0,94	RR = 0,12 (0,05 – 0,72, p < 0,00001)	4, 332	p = 0,37	RR = 0,46 (0,31 – 0,68, p = 0,0001)
TSS	2, 326	p = 0,049	FEM: SMD = -0,41 (-1,38 – 0,56, p = 0,4)	3, 109	p = 0,71	SMD = -0,80 (-1,19 bis -0,41, p = 0,00007)	Nicht durchgeführt, aufgrund Mangel an verwertbaren Daten		
TNSS	4, 250	p = 0,13	SMD = -0,41 (-0,67 bis -0,16, p = 0,001)	2, 70	p = 0,24	SMD = -0,77 (-1,26 bis -0,28, p = 0,002)			
Obstruktion	4, 395	p = 0,41	SMD = -0,55 (-0,76 bis -0,34, p < 0,00001)	4, 197	p = 0,54	SMD = -0,69 (-0,98 bis -0,40, p < 0,00001)			

Fortsetzung Tabelle 2.

Parameter	Topische GKS vs. topische AH		Topische GKS vs. nasale Chromone		Topische AH vs. nasale Chromone				
	Zahl der Studien, Zahl der Patienten	Test auf Heterogenität zwischen den Studien: p)	Kombinierte Effektgröße (95%-CI; p)	Zahl der Studien, Zahl der Patienten	Test auf Heterogenität zwischen den Studien: p)	Kombinierte Effektgröße (95%-CI; p)	Zahl der Studien, Zahl der Patienten	Test auf Heterogenität zwischen den Studien: p)	Kombinierte Effektgröße (95%-CI; p)
Rhinorrhö	5, 555	p = 0,017	FEM: SMD = -0,29 (-0,46 - -0,12) p = 0,0007 REM: SMD = -0,29 (-0,60 - 0,03) p = 0,07	4, 197	p = 0,22	SMD = -0,69 (-0,99 - -0,40) p < 0,00001	Nicht durchgeführt, aufgrund Mangel an verwertbaren Daten		
Niesen	4, 395	p = 0,37	SMD = -0,47 (-0,67 - -0,26) p = 0,00001	4, 197	p = 0,39	SMD = -0,62 (-0,90 - -0,33) p = 0,00003			
Jucken	3, 265	p = 0,23	SMD = -0,37 (-0,62 - -0,12) p = 0,0003	4, 197	p = 0,25	SMD = -0,41 (-0,70 - -0,13) p = 0,004			
Augensymptome	2, 233	p = 0,35	SMD = -0,14 (-0,11 - 0,40) p = 0,3	2, 109	p = 0,54	SMD = 0,36 (-0,73 - 0,03) p = 0,07			
Eosinophilie	4, 78	p = 0,14	SMD = -1,57 (-2,11 - -1,03) p < 0,00001	Keine Daten					

RR = relatives Risiko, SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz, CI = Konfidenzintervall, p = Irrtumswahrscheinlichkeit, FEM = Fixed Effect Model, REM = Random Effects Model. Signifikante Unterschiede bestehen, wenn das 95%-Konfidenzintervall 0 (SMD) bzw. 1 (RR) nicht einschließt. Je kleiner das RR bzw. je negativer die SMD, desto größer der Unterschied zwischen den Therapien. Je enger das Konfidenzintervall und je kleiner p, desto präziser verfügbarer die Angabe des Effektes. Forrest-Plots der einzelnen Analysen sind auf Anfrage erhältlich.)

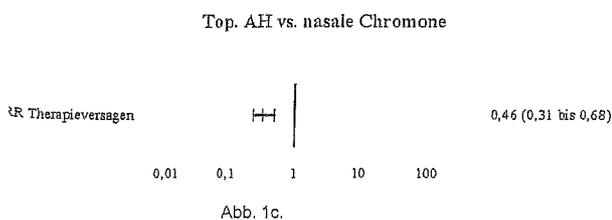
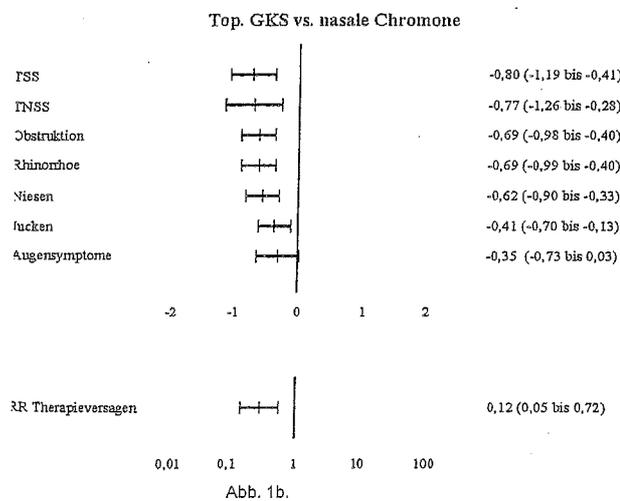
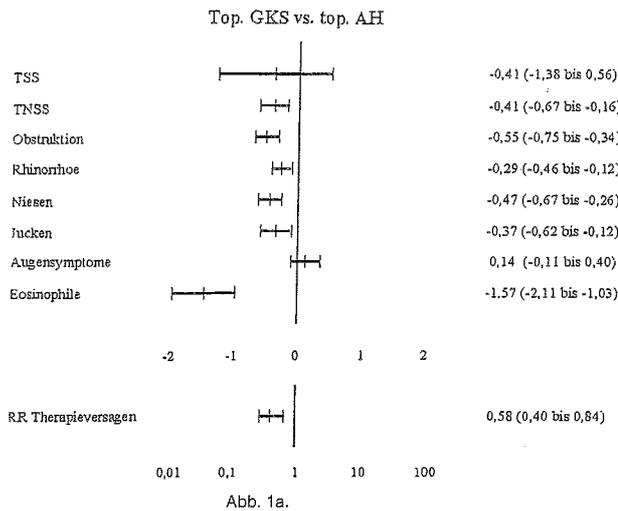


Abb. 1a, b, c. Vergleich der Wirksamkeit topischer Therapien bei AR: Graphische Darstellung der Ergebnisse aus Tabelle 2. RR: relatives Risiko. Jeweils Angabe von standardisierter Mittelwertsdifferenz bzw. relativem Risiko mit 95%-Konfidenzintervall.

zeigten mehr Studien eine Überlegenheit der topischen GKS, als es Studien ohne signifikanten Unterschied gab, bezüglich TSS und Obstruktion waren es gleich viele. Für die Parameter Niesen und Jucken ebenso wie für die globale Beurteilung überwog die Zahl der Studien ohne signifikanten Unterschied. Die Augensymptomatik zeigte sich in keiner Studie durch topische GKS besser beeinflussbar, hingegen zeigten 4 Studien keinen signifikanten Unterschied, während in einer Studie die nasalen AH überlegen waren. Alle Studien, welche die Entzündung der Nasenschleimhaut anhand der Eosinophilenzahl beurteilten, zeigten eine signifikant stärkere Verminderung der Eosinophilenzahl durch topische GKS. Diese Art der Aufstellung läßt eine deutliche Überlegenheit der topischen GKS bezüglich nasaler Gesamtsymptomatik, Rhinorrhö und Obstruktion erkennen, während der Unterschied bezüglich der typischen histaminvermittelten Symptome Niesreiz und Jucken als geringer, aber noch immer zugunsten der GKS zu interpretieren ist. Aufgrund der meist sehr geringen Fallzahlen, die wahrscheinlich in einigen Studien nicht geeignet waren, Unterschiede statistisch signifikant werden zu lassen, schien eine Kombination der Studienergebnisse mittels Methoden der Metaanalyse sinnvoll. Hierzu waren leider nicht alle berichteten Ergebnisse geeignet, da Symptom-Scores teilweise in einer Form ausgewertet wurden, die eine Kombination mit anderen Ergebnissen unmöglich macht (z.B. % symptomfreier Tage, Mediane). Für die überwiegende Zahl der Studien mußte eine gepoolte Standardabweichung für Symptomscore-Mittelwerte (meist um die 20% des maximalen Scorewertes, 16–31,8% für einzelne Parameter, Dokumentation auf Anfrage) eingesetzt werden, da die entsprechenden Angaben nicht zu eruieren waren. Aufgrund dieser Beschränkungen sind die Analysen in jedem Fall explorativ bzw. als Schätzungen zu verstehen. Die Ergebnisse im Überblick zeigen Tabelle 2 und Abbildung 1a). Demnach ergab sich eine signifikante Überlegenheit für topische GKS zunächst bezüglich der globalen Beurteilung ausgedrückt als RR für Therapieversagen, TNSS, Obstruktion, Rhinorrhö, Niesen, Jucken und Eosinophile. Zu den Parametern TSS und Augenbeschwerden konnten jeweils nur 2 Studien kombiniert werden. Bezüglich dieser

Tab. 3. Zahl der Studien mit statistisch signifikanter Überlegenheit für topische GKS bzw. DNCG für einzelne Parameter.

	Berichtet [45, 46, 47, 48, 50, 51, 53, 54, 55]	GKS überlegen	DNCG überlegen	Kein signifikanter Unterschied
TSS	3	3	0	0
TNSS	3	2	0	1
Obstruktion	7	7	0	0
Rhinorrhö	7	6	0	1
Niesen	7	6	0	1
Jucken	7	7	0	0
Augensymptome	6	2	0	4
Globale Beurteilung	6	5	0	1

beiden Parameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Bei den Parametern TSS und Rhinorrhö war der Test auf Heterogenität unter den Studien signifikant, hier wurden die Studien daher zusätzlich über Random Effects Models kombiniert. Bezüglich Rhinorrhö zeigte sich dann kein signifikanter Unterschied mehr.

Zusammenfassung

Insgesamt waren im direkten Vergleich die topischen GKS den topischen AH hinsichtlich aller nasalen Symptome, der Beurteilung des Therapieerfolgs und der Verminderung der nasalen eosinophilen Infiltration überlegen.

Direkter Vergleich topischer GKS und Chromone

Elf Studien zum Vergleich topischer GKS und nasaler Chromone bei AR wurden identifiziert [45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55]. Alle Studien, die topische GKS und Chromone verglichen, verwendeten DNCG als Vergleichssubstanz. Bei der Studie von Haahtela und Mitarbeitern 1978 [49] handelt es sich um eine Provokationsstudie mit Allergenen, allerdings bei unzureichender Vorbehandlung mit jeweils nur einer Dosis der Prüfmedikation 10 Minuten vor der Provokation, wobei lediglich die Hälfte der empfohlenen DNCG-Tagesdosis eingesetzt wurde. Die Ergebnisse sind daher nicht beurteilbar. Die

Studie von Pelikan und Mitarbeitern 1984 [52] macht im wesentlichen Aussagen über eine bei einer Subpopulation von Patienten beobachteten allergischen Reaktion vom verzögerten Typ. Die Ergebnisse dieser Studie werden ebenfalls nicht weiter kommentiert. In allen restlichen 9 Studien zeigt sich eine Überlegenheit der topischen GKS für alle oder die meisten nasalen Parameter [45, 46, 47, 48, 50, 51, 53, 54, 55]. Nach Parametern aufgeschlüsselt ergibt sich folgendes Bild (Tab. 3).

Keine Studie konnte eine statistisch signifikante Überlegenheit für DNCG bezüglich irgendeines Parameters berichten. Für alle Parameter außer der Augensymptomatik ist die Zahl der Studien, die eine statistisch signifikante Überlegenheit für topische GKS zeigten, deutlich höher als die Zahl der Studien, die keinen signifikanten Unterschied nachwiesen. Die Augensymptomatik zeigte sich in 2 Studien durch topische GKS besser beeinflussbar, hingegen zeigten 4 Studien keinen signifikanten Unterschied. Die Ergebnisse der aus den genannten Gründen wiederum als Schätzung der Effektunterschiede zu begreifenden metaanalytischen Vergleiche bestätigen den gewonnen Eindruck: Für jeden Parameter außer der Augensymptomatik zeigten sich die topischen GKS signifikant überlegen. Signifikante Heterogenität zwischen den Studien fand sich bei keinem Parameter (Abb. 1b) (Tab. 2).

Tab. 4. Zahl der Studien mit statistisch signifikanter Überlegenheit für topische AH bzw. nasale Chromone für einzelne Parameter.

	Berichtet [56, 58, 59, 60, 61]	AH überlegen	Chromone überlegen	Kein signifikanter Unterschied
TSS	1	1	0	0
TNSS	3	1	0	2
Obstruktion	5	1	0	4
Rhinorrhö	4	0	0	4
Niesen	4	2	0	2
Jücken	4	2	0	2
Augensymptome	3	1	0	2
Globale Beurteilung	4	3	0	1

Zusammenfassung

Es zeigte sich insgesamt eine noch deutlichere Überlegenheit der topischen GKS über DNCG als über topische Antihistaminika.

Direkter Vergleich topischer AH und Chromone

Sechs Studien zum Vergleich topischer AH und nasaler Chromone bei AR wurden identifiziert [56, 57, 58, 59, 60, 61]. Bei der Studie von Kolly und Mitarbeitern 1986 [58] handelt es sich um eine Provokationsstudie, wiederum mit jeweils nur einer Dosis der Prüfmedikation 15 Minuten vor der Provokation, wobei lediglich die Hälfte der empfohlenen Levocabastin-Tagesdosis und weniger als die Hälfte der empfohlenen DNCG-Tagesdosis als Vormedikation gegeben wurde. Die Ergebnisse dieser Studie werden nicht weiter berücksichtigt. Von den übrigen 5 Studien zeigten 4 (jeweils mit DNCG) eine Überlegenheit der topischen AH zumindest bezüglich einiger oder einzelner nasaler Symptome [56, 59, 60, 61], während eine Studie (gegen Nedocromil) keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigte [58]. Für einzelne Parameter siehe Tabelle 4.

Keine Studie konnte eine statistisch signifikante Überlegenheit für ein Chromon bezüglich irgendeines Parameters berichten. Jedoch ist für alle Parameter außer TSS (nur eine Studie) und globaler Beurteilung die Zahl der Studien, die keine statistisch signifikante Überlegenheit zeigten, höher oder gleich der Zahl der Studien mit signifikanter

Überlegenheit für topische AH. Eine Metaanalyse wurde nur für den Parameter globale Beurteilung ausgedrückt als relatives Risiko eines Therapieversagens durchgeführt, da die Zahl verwertbarer Daten bezüglich der anderen Parameter gering war (in keinem Fall verwertbare Daten aus mehr als 2 Studien). Hier ergab sich insgesamt eine statistisch signifikante Überlegenheit für topische Antihistaminika (Abb. 1c) (Tab. 2).

Zusammenfassung

Die Studien mit direktem Vergleich topischer AH und nasaler Chromone sprechen für eine geringe Überlegenheit der topischen Antihistaminika zumindest über DNCG bezüglich aller Symptome der AR und der Beurteilung des Therapieerfolgs.

Indirekter Vergleich plazebokontrollierter Studien

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Metaanalysen plazebokontrollierter Studien der topischen GKS (MF und TAA) [62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80], der topische AH [35, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 60, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88] und Chromone [50, 54, 60, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110] (detaillierte Aufstellung auf Anfrage). Die Zahl der kombinierten Studien und die Patientenzahlen für die einzelnen Parameter sind hier relativ hoch (bis zu 19 Studien

Tab. 5. Kombinierte Effektgrößen mit 95%-CI und p-Werte der Vergleiche vs. Placebo, CI: Konfidenzintervall, p: Irrtumswahrscheinlichkeit, FEM: Fixed Effect Model, REM: Random Effects Model. (Forrest-Plots der einzelnen Analysen sind auf Anfrage erhältlich.)

Parameter	Zahl der Studien, Zahl der Patienten Kombinierte Effektgröße (Grenzen 95%-CI), p		
	Topische GKS vs. Placebo	Topische AH vs. Placebo	Chromone vs. Placebo
RR für Therapieversagen	7, 1046 0,46 (0,38, 0,55), p < 0,00001 (FEM)	7, 822 0,62 (0,53, 0,72), p < 0,00001 (FEM)	17, 2299 0,52 (0,38, 0,70), p < 0,00001 (REM)
TSS	2, 392 -0,20 (-0,40, 0,00), p = 0,05	4, 681 -0,27 (-0,42, -0,12), p = 0,0005	5, 330 -0,86 (-1,53, -0,18), p < 0,00001
TNSS	19, 3076 -0,59 (-0,70, -0,49), p < 0,00001	5, 502 -0,41 (-0,74, -0,09), p = 0,01	9, 1036 -0,26 (-0,41, -0,12), p = 0,0004
Obstruktion	15, 2176 -0,59 (-0,73, -0,46), p < 0,00001	8, 1155 -0,26 (-0,38, -0,15), p = 0,00001	12, 1082 -0,51 (-0,76, -0,27), p = 0,00004
Rhinorrhö	14, 2130 -0,52 (-0,65, -0,40), p < 0,00001	9, 1280 -0,39 (-0,57, -0,22), p = 0,00001	13, 1110 -0,55 (-0,80, -0,30), p = 0,00002
Niesen	14, 2130 -0,62 (-0,75, -0,50), p < 0,00001	9, 1280 -0,34 (-0,50, -0,19), p = 0,00001	12, 1080 -0,46 (-0,70, -0,21), p = 0,0003
Lücken	11, 1545 -0,57 (-0,77, -0,36), p < 0,00001	9, 1166 -0,28 (-0,40, -0,16), p < 0,00001	9, 929 -0,34 (-0,59, -0,09), p = 0,007
Augensymptome	5, 694 -0,46 (-0,62, -0,31), p < 0,00001	7, 1010 -0,32 (-0,49, -0,14), p = 0,0003	2, 160 -0,92 (-1,85, 0,01), p = 0,05
Eosinophilie	4, 554 -0,49 (-0,66, -0,32), p < 0,00001 (FEM)	3, 64 -0,43 (-8,78, 7,93), p = 0,9 (FEM)	Keine Daten

mit 3.076 Patienten). Viele der Publikationen (für Studien mit topischer GKS die Mehrzahl) berichteten Standardabweichungen. Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Parameter über Random Effects Models kombiniert.

Alle 3 topischen Therapieformen zeigen demnach signifikante Effekte auf alle nasalen Symptome sowie in der globalen Beurteilung des Therapieerfolges (RR eines Therapieversagens).

Die zusammengefaßten Daten aus diesen plazebokontrollierten Studien müssen mit Vorsicht beurteilt werden. Auch bei signifikanten Effekten darf bei der Interpretation der Werte die Effektgröße nicht unabhängig von

der Weite des Konfidenzintervalls (Präzision) betrachtet werden. Direkte statistische Schlußfolgerungen bezüglich der Überlegenheit einer der 3 topischen Therapien aus Effektgrößen vs. Placebo und deren Konfidenzintervallen sind jedoch nicht erlaubt. Wie Tabelle 5 jedoch zeigt, sind die topischen GKS insgesamt den topischen AH und den Chromonen auch im indirekten Vergleich überlegen: Bezüglich der Wirkung auf die nasalen Symptome weisen die topischen GKS fast durchgehend sowohl das größte mittlere Effektmaß als auch das engste Konfidenzintervall und die geringste Irrtumswahrscheinlichkeit (p-Wert) auf. Entsprechendes gilt für

Tab. 6. Tägliche Medikamentenkosten mit topischen Präparaten bei AR. DNCG: Mittlere Preise aufgrund mehrerer Anbieter.

Medikament	Dosierungsempfehlung	Packungsgrößen und -preise (Euro)	Tägliche Medikamentenkosten (Euro)
Nasonex (Mometasonfuroat)	1. täglich 2 Hübe pro Nasenloch, insgesamt 4 Hübe täglich	18 g (140 Hübe): 22,75	0,65
Livocab-Nasenspray (Levocabastin)	2. täglich 2 Sprühstöße pro Nasenloch, insgesamt 8 Hübe täglich	10 ml (100 Hübe): 16,05	1,28
DNCG	4. täglich 1 Sprühstoß pro Nasenloch, insgesamt 8 Hübe täglich	30 ml (214 Hübe): 12,24	0,46

die GKS bezüglich der Augensymptomatik, wobei die nasalen Chromone bei allerdings nur 2 kombinierten Studien insgesamt keinen signifikanten Effekt haben (ebenso wie TSS bei topischen GKS, $p = 0,05$). Während Studien mit topischen Antihistaminika keinen signifikanten Einfluß auf die eosinophile Infiltration zeigen, ist dieser für die topischen GKS insgesamt hoch signifikant. Die Daten sprechen jedoch nicht für eine größere Wirksamkeit topischer AH im Vergleich mit Chromonen: Für die einzelnen nasalen Symptome sind die kombinierten Effektmaße der Chromone vs. Placebo sogar jeweils größer als die der topischer AH vs. Placebo, jedoch bei weiteren Konfidenzintervallen.

Von Bucher und Mitarbeitern wurde eine einfache Methode zur Angabe eines Effektmaßes aus indirekten Vergleichen mit statistischem Test zur Prüfung einer Nullhypothese der Art "kein Unterschied zwischen 2 nur indirekt verglichenen Interventionen" vorgeschlagen, der auf das relative Risiko als Effektmaß anwendbar ist und auf einer Schätzung der χ^2 -verteilten Teststatistiken für Heterogenität zwischen allen Studien und für die Heterogenitäten innerhalb der Studien mit identischen Interventionen beruht [111]. Damit ergibt sich für den Parameter globale Beurteilung (RR-Therapieversagen): topische GKS vs. topische AH: RR = 0,74, 95% CI = 0,58 – 0,94, $p = 0,014$.

Das Risiko eines Therapieversagens ist damit laut indirektem Vergleich unter Therapie mit topischen GKS signifikant (das Konfidenzintervall schließt 1 nicht ein, $p = 0,05$) niedriger als unter Therapie mit topischen

Antihistaminika, es beträgt unter topischen GKS das 0,74-fache des Risikos unter topischen AH. Der indirekte Vergleich bestätigt damit für diesen Parameter das Ergebnis aus dem direkten Vergleich (siehe Tab. 3: RR = 0,58, 95% CI = 0,40 – 0,84, $p = 0,004$) prinzipiell. Dieses Modell ist hier auf die indirekten Vergleiche gegen Chromone nicht anwendbar, da die Studien, die Chromone vs. Placebo bezüglich RR für Therapieversagen verglichen, untereinander bereits signifikante Heterogenität aufwiesen ($p = 0,00001$).

Kosten-Wirksamkeit topischer nasaler Therapien der allergischen Rhinitis

Errechnet man für einen erwachsenen Patienten die täglichen Medikamentenkosten einer Behandlung mit den 3 meist verschriebenen Vertretern ihrer Klasse, Mometasonfuroat, Levocabastin und DNCG entsprechend den üblichen empfohlenen Dosierungen, erhält man die in Tabelle 6 aufgeführten Zahlen. Grundlage der Kosten sind die in der Roten Liste 2002 angegebenen Apothekenverkaufspreise und Packungsgrößen (jeweils preisgünstigste Packungsgrößen) [112]. Für DNCG wurden aus den zahlreichen Anbietern gemittelte Packungspreise eingesetzt.

Die täglichen Medikamentenkosten betragen bei einer Behandlung mit Nasonex das 1,4-fache einer Behandlung mit DNCG, während die täglichen Kosten für Livocab 2,8-mal höher als für DNCG und 2,0-mal höher als für Nasonex liegen. Die höhere Kosteneff-

Tab. 7. Anteile oraler und topischer AH, nasaler Chromone und topischer nasaler GKS an den Verordnungen zur Diagnose allergische/vasomotorische Rhinitis in den 2. Quartalen 2001 und 2002 (Copyright IMS HEALTH-DBB). Diagnosen und Verordnungen: x 1000.

2. Quartal	2001	2002
Diagnosen	3841	3586
Verordnungen insgesamt (%)	4768 (100)	4442 (100)
Orale AH (%) ¹	2008 (42,1)	1856 (41,7)
Topische nasale AH (%) ¹	400 (8,4)	324 (7,3)
AH insgesamt (%) ¹	2408 (50,5)	2180 (49,1)
Nasales DNCG (%) ¹	669 (14,0)	585 (13,2)
Topische nasale GKS (%) ¹	491 (10,3)	459 (10,3)

¹ = Aufgrund der Verordnungen von Antihistaminika, Ophthalmolögika, systemischen GKS, Allergenen etc. zu dieser Diagnose addieren sich die angegebenen Anteile nicht zu 100%.

ektivität von Mometasonfuroat gegenüber Levocabastin ergibt sich zwangsläufig, da es sowohl wirksamer als auch preiswerter ist. Bedenkt man die klare Überlegenheit der topischen Steroide gegenüber DNCG im direkten sowie indirekten Vergleich und berücksichtigt man die einzigartige antiinflammatorische Wirkung der topischen GKS, relativiert sich der Preisunterschied zu DNCG deutlich: die topischen GKS sind kosteneffektiver. Dies spiegelt sich auch darin wider, daß unter Verwendung von Nasonex bei Kontrolle der Symptome sehr häufig die Hälfte der in Tabelle 6 angegebenen Dosis als Erhaltungsdosis ausreicht. Entsprechend halbieren sich die Tagestherapiekosten und DNCG ist 1,4-mal teurer als Nasonex.

Nebenwirkungen

Topische GKS haben auch bei Langzeitanwendung keine Atrophie der Nasenschleimhaut zur Folge [113], können jedoch zu lokalen Reizerscheinungen wie Verkrustung, Trockenheit der Nasenschleimhaut oder leichten Blutbeimengungen zum Nasensekret führen. In sehr seltenen Einzelfällen wurden Nasenseptumperforationen beobach-

tet. Bei korrekter Sprühtechnik und Einhaltung der empfohlenen Dosierungen lassen sich diese lokalen Nebeneffekte jedoch fast immer vermeiden. Eine Gefahr systemischer Nebenwirkungen durch moderne nasale GKS besteht nicht. Sie beeinflussen weder die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (keine Unterdrückung der körpereigenen Kortisolproduktion), noch hemmen sie das Langzeitlängenwachstum [4, 114, 115, 116]. Topische Antihistaminika in der für Deutschland empfohlenen Dosierung zeigen bis auf mögliche leichte Reizerscheinungen an der Nasenschleimhaut und evtl. bitteren Geschmack durch Azelastin ebenfalls keine relevanten Nebenwirkungen, insbesondere keine Sedierung [4, 112, 117]. Die Chromone sind bis auf seltene lokale Reizerscheinungen frei von Nebenwirkungen [4, 112].

Die Nebenwirkungsprofile dieser 3 Klassen nasaler Arzneimittel sind damit vergleichbar: Sie können selten zu lokalen Reaktionen an der Nasenschleimhaut führen und sind praktisch frei von systemischen Nebenwirkungen.

Verordnung topischer Präparate zur Behandlung der allergischen Rhinitis in Deutschland

Tabelle 7 gibt die Anteile oraler AH, topischer AH, topischer GKS und nasalen DNCGs an den Gesamtverordnungen zur allergischen/vasomotorischen Rhinitis in den 2. Quartalen 2001 und 2002 wieder. Die Zeiträume (April – Juni) umfassen die Haupt-Birken- und Gräserpollensaison in Deutschland, so daß die Verordnungszahlen überwiegend auf die SAR zurückzuführen sind. Offensichtlich sind orale Antihistaminika die am häufigsten verordneten Arzneimittel bei SAR (42,1% in 2001). Unter den topischen nasalen Präparaten ist mit 14,0% in 2001 DNCG führend, gefolgt von topischen GKS mit 10,3% und topischen Antihistaminika mit 8,4%. Damit sind in Anbetracht der Behandlungsempfehlungen von EAACI und ARIA (topische GKS jeweils First-line-Therapie bei mäßigen und schweren Beschwerden) und der Tatsache, daß einer großen multinationalen europäischen Studie zufolge 85% der Patienten, die den Hausarzt wegen SAR aufsuchen, dem

Schweregrad "mäßig-schwer" nach ARIA zuzuordnen sind [118], die topischen GKS extrem unterrepräsentiert. Die Zahlen aus 2002 entsprechen denen aus 2001.

Diskussion

Die Analyse der publizierten, direkt vergleichenden randomisierten klinischen Studien hat gezeigt, daß die topischen Glukokortikosteroide sowohl den topischen Antihistaminika als auch den Chromonen im Hinblick auf die Wirksamkeit gegen alle nasalen Symptome, die Beurteilung des Therapieerfolgs und die Beeinflussung der nasalen eosinophilen Infiltration klar überlegen sind. Im direkten Vergleich erwiesen sich die topischen Antihistaminika den Chromonen überlegen, jedoch nicht so klar wie die topischen Steroide. Bezüglich der Augensymptomatik der allergischen Rhinokonjunktivitis konnte eine überlegene Wirkung der topischen Steroide weder gegenüber den topischen Antihistaminika noch gegenüber Chromonen im direkten Vergleich nachgewiesen werden. Jedoch war die Zahl der Studien und Patienten in unserem Review relativ klein. Metaanalysen plazebokontrollierter Studien mit:

- topischen GKS,
- topischen AH und
- Chromonen

zeigten insgesamt eine signifikante Wirkung aller 3 topischen Therapiemodalitäten auf alle nasalen Symptome, einschließlich der nasalen Obstruktion, sowie eine insgesamt signifikante Wirkung topischer GKS und topischer AH auch auf die Augensymptomatik. Letztere konnte für Chromone nicht bestätigt werden, da nur 2 Studien zu Verfügung standen, diese sehr unterschiedliche Effekte aufwiesen und bei Kombination über ein Random Effects Model ein sehr breites Konfidenzintervall ergaben (obere Grenze 0,01, $p = 0,05!$). Statistische Schlußfolgerungen bezüglich der Wirksamkeit der topischen Therapien im Vergleich aus den jeweils aus Studien gegen Plazebo gewonnenen Effektgrößen und Konfidenzintervallen zu ziehen, ist nicht zulässig (keine direkte Randomisierung zwischen indirekt verglichenen Interventionen, unterschiedliche Heterogenität innerhalb der verschiedenen Sätze plazebokontrollierter Studien, systematische Unter-

schiede im Studiendesign), die Ergebnisse müssen mit Vorsicht interpretiert werden. Dennoch sind die topischen GKS bei größeren kombinierten Effektmaßen vs. Plazebo und kleineren Irrtumswahrscheinlichkeiten auch im indirekten Vergleich offenbar überlegen. Dies konnte für den Parameter RR für Therapieversagen gegenüber topischen AH durch den von Bucher und Mitarbeitern für indirekte Metaanalysen vorgeschlagenen χ^2 -Test bestätigt werden. Die Daten aus dem indirekten Vergleich sprechen im Gegensatz zu den Daten aus direkt vergleichenden Studien nicht für eine Überlegenheit topischer AH gegenüber Chromonen. Gründe für diese Diskrepanz können darin liegen, daß im indirekten Vergleich zwischen topischen AH und Chromonen eine höhere Anzahl von Studien mit Nedocromil als im direkten Vergleich enthalten war (1 : 4 vs. 1 : 6) und keine der direkt vergleichenden Studien mit DNCG bei SAR im Gegensatz zu 5 von 14 der plazebokontrollierten Studien eine Vormedikation vor der Pollenexposition bzw. Therapiebeginn bei noch asymptomatischen Patienten beinhaltete. Die Zahl der plazebokontrollierten Studien war insgesamt größer und ihre Qualität hinsichtlich der Verblindung höher als die der Studien mit direktem Vergleich. Die Chromone spielen in internationalen Therapieleitlinien zur AR nur eine untergeordnete Rolle, zum einen aufgrund praktischer Einschränkungen (mehrmals tägliche Applikation, bei DNCG prophylaktischer Behandlungsbeginn empfehlenswert), zum anderen aufgrund der als gering erachteten Wirkung. Weitere klinische Studien zur Differenzierung einzelner nasaler Wirkstoffe scheinen hier angebracht. Um eine vergleichende Bewertung von Studienergebnissen und Metaanalysen zu ermöglichen, sollten entsprechende Publikationen zumindest folgende Angaben ausweisen:

- Zu allen im Methodenteil erwähnten Parametern numerische (in Tabellenform, Grafiken evtl. zusätzlich) Darstellung der Ergebnisse,
- Baselinewerte und deren Veränderung unter Therapie (absolut und in %),
- Gruppenmittelwerte mit Standardabweichung oder Standardfehler auch für Parameter; die statistisch mit nichtparametrischen Tests untersucht wurden,

- Fallzahlen für alle Parameter zu allen Auswertungszeitpunkten in allen Behandlungsgruppen.

Die hier verwendeten Methoden haben ohne Zweifel einige Schwächen:

- Die Analysen basieren ausschließlich auf publizierten Daten. Funnel-Plots (hier nicht dargestellt) der plazebokontrollierten Studien gaben z.T. Hinweise auf Publication-Bias, jedoch in allen 3 Vergleichen.

- Es mußten zu zahlreichen Studien aus anderen Studien gepoolte Standardabweichungen der Symptomscore-Mittelwerte einzelner Parameter als Schätzungen eingesetzt werden. Die Autoren halten die Schätzungen jedoch für hinreichend gut, da die Standardabweichungen der Symptomscores bei AR-Studien meist in einem engen Bereich (um 20% des maximalen Scorewertes) liegen. Einzelne Abweichungen sollten die Gesamtergebnisse nur unwesentlich beeinflussen.

- Indirekte Metaanalysen sind mit Vorsicht zu interpretieren, was hier jedoch beachtet wurde.

Die täglichen Medikationskosten der am häufigsten verschriebenen Vertreter der 3 hier betrachteten Klassen nasaler Therapien, Mometasonfuroat, Levocabastin und DNCG, liegen unter Zugrundelegung der üblichen Dosierungsempfehlungen für DNCG am niedrigsten, sind für Mometasonfuroat nur 1,4-mal, für Levocabastin jedoch 2,8-mal höher. Unter einer reduzierten Erhaltungsdosis (halbe Dosis) Mometasonfuroat sind die täglichen Kosten für DNCG sogar 1,4-mal höher als für Mometasonfuroat. Korreliert man diese Kosten mit den Ergebnissen zur Wirksamkeit, muß man zu dem Schluß kommen, daß topische nasale Steroide am kostenwirksamsten sind. Valide Aussagen zur Kosten-Wirksamkeit lassen sich am besten aus kontrollierten klinischen Studien treffen. Eine randomisierte klinische Studie mit Mometasonfuroat, Levocabastin und DNCG unter Beachtung von Kosten-Wirksamkeits-Gesichtspunkten wäre hier von Interesse. Gegenüber oralen Antihistaminika ist eine höhere Kosten-Wirksamkeit nasaler Steroide bereits nachgewiesen [119].

Die Zahlen aus Deutschland zeigen klar, daß topische Steroide trotz überlegener Wirksamkeit in den Verordnungen zur SAR ex-

Liste der Abkürzungen

AH	= Antihistaminikum
AR	= allergische Rhinitis
ARIA	= Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
Az	= Azelastin
BDP	= Beclomethasondipropionat
BM	= Betametason
Bu	= Budesonid
CI	= Confidence Interval (Konfidenzintervall)
DB	= doppelblind
DNCG	= Dinatriumcromoglykat
EAAOI	= European Academy of Allergy and Clinical Immunology
FD	= Flunisolid
FDA	= Food and Drug Administration
FEM	= Fixed Effect Model
FP	= Fluticasonpropionat
GKS	= Glukokortikosteroid
Le	= Levocabastin
MF	= Mometasonfuroat
Ne	= Nedocromil
P	= Plazebo
p	= Probability (Irrtumswahrscheinlichkeit)
PAR	= perenniale allergische Rhinitis
RAST	= Radio-Allergo-Sorbent-Test
REM	= Random Effects Model
RR	= relatives Risiko
SAR	= saisonale allergische Rhinitis
SD	= Standard deviation (Standardabweichung)
SMD	= standardisierte Mittelwertsdifferenz
TAA	= Triamcinolonacetatid
TNSS	= Total nasal symptom score (nasaler Gesamtsymptomscore)
TSS	= Total symptom score (Gesamtsymptomscore)
VAS	= visuelle Analogskala
WHO	= World Health Organization

trem unterrepräsentiert sind. Sie werden noch nicht einmal häufiger verschrieben als die anderen topischen Therapieoptionen und erreichen längst nicht das Volumen oraler Antihistaminika. Auch die Veröffentlichung und Verbreitung von Leitlinien wie die der EAAOI und der ARIA [120] haben darauf kurzfristig keinen Einfluß, wie der Vergleich der Daten aus 2001 und 2002 zeigt. Mögliche Gründe sind in Deutschland vor allem die nach wie vor bestehende "Kortikoid-Phobie" sowie eine mangelnde Kenntnis und/oder Akzeptanz der Leitlinien. In ähnlicher Weise fanden Studien zur Implementierung von Leitlinien zur Pharmakotherapie des Astmas nahezu immer eine schlechte Akzeptanz und starke Widerstände seitens der Ärzte [121, 122, 123, 124]. Die einzige Möglichkeit, den Patienten die bestmögliche Therapie

zuzuführen und die Situation auch unter sozio-ökonomischen Gesichtspunkten zu verbessern, scheint die kontinuierlich wiederholte Kommunikation von Leitlinien durch die Fachgesellschaften und ihre Akzeptanz durch kassenrechtliche Institutionen.

Literatur

- [1] *Bachert C., B. Lange*: Allergische Rhinitis und Asthma. *Allergologie* 23, 292-301 (2000).
- [2] *Juniper E.F.*: Rhinitis management: the patient's perspective. *Clin. Exp. Allergy* 28 (Suppl. 6), 34-38 (1998).
- [3] *van Cauwenberge P., C. Bachert, G. Passalacqua, J. Bousquet, G.W. Canonica, S.R. Durham, W.J. Fokkens, P.H. Howarth, V. Lund, H.-J. Malling, N. Mygind, D. Passali, G.K. Scadding, D.-Y. Wang*: EAACI Position Paper: Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 55, 116-134 (2000).
- [4] *Bousquet and the ARIA Workshop Group*: Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA Workshop Report in collaboration with the World Health Organization. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108, S147-S333 (2001).
- [5] *Bachert C.*: Konsensus-Arbeitsgruppe. Die nasale Hyperreaktivität – die allergische Rhinitis und ihre Differentialdiagnosen. *Allergologie* 20, 39-52 (1997).
- [6] *Stempel D.A., M. Thomas*: Treatment of allergic rhinitis: an evidence-based evaluation of nasal corticoids versus non-sedating antihistamines. *Am. J. Man. Care* 4, 89-96 (1998).
- [7] *Weiner J.M., M.J. Abramson, R.M. Fuy*: Intranasal corticosteroids versus oral H₁ receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomized controlled trials. *Br. Med. J.* 317, 1624-1629 (1998).
- [8] *Stempel D.A., R. Woolf*: The cost of treating allergic rhinitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2, 223-230 (2002).
- [9] *Bachert C., M. Wagenmann, S. Vossen-Holzenkamp*: Intranasal levocabastine provides fast and effective protection from nasal allergen challenge. *Rhinology* 34, 140-143 (1996).
- [10] *Meltzer E.O., K.A. Rickard, R.E. Westlund, C.K. Cook*: Onset of therapeutic effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 86, 286-291 (2001).
- [11] *Chervinsky P.*: Clinical review of once-daily beclomethasone dipropionate for seasonal allergic rhinitis. *Clin. Ther.* 18, 790-796 (1996).
- [12] *Edwards T.B.*: Effectiveness and safety of beclomethasone dipropionate, an intranasal corticosteroid, in the treatment of patients with allergic rhinitis. *Clin. Ther.* 17, 1032-1041 (1995).
- [13] *Brogden R.N., D. McTavish*: Budesonide. An updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. *Drugs* 44, 375-407 (1992).
- [14] *Wiseman L.R., P. Benfield*: Intranasal fluticasone propionate. A reappraisal of its pharmacology and clinical efficacy in the treatment of rhinitis. *Drugs* 53, 885-907 (1997).
- [15] *Dibildox J.*: Safety and efficacy of mometasone furoate aqueous nasal spray in children with allergic rhinitis: results of recent clinical trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108, S54-S58 (2001).
- [16] *Onrust S.V., H.M. Lamb*: Mometasone furoate. A review of its intranasal use in allergic rhinitis. *Drugs* 56, 725-745 (1998).
- [17] *Davies R.J., H.S. Nelson*: Once daily mometasone furoate nasal spray: efficacy and safety of a new nasal glucocorticoid for allergic rhinitis. *Clin. Ther.* 19, 27-38 (1997).
- [18] *Gawchik S.M., C.L. Sacchar*: A risk-benefit assessment of intranasal triamcinolone acetonide in allergic rhinitis. *Drug Saf.* 23, 309-322 (2000).
- [19] *Jeal W., D. Faulds*: Triamcinolone acetonide. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of allergic rhinitis. *Drugs* 53, 257-280 (1997).
- [20] *Lieberman P.*: Management of allergic rhinitis with a combination antihistamine/anti-inflammatory agent. *J. Allergy Clin. Immunol.* 103, S400-S404 (1999).
- [21] *McNeely W., L.R. Wiseman*: Intranasal azelastine. A review of its efficacy in the management of allergic rhinitis. *Drugs* 56, 91-114 (1998).
- [22] *Schuurmans V., P.J. Lewi, L.M. Gypen, H. Goyvaerts, G. Vanden Bussche*: Meta-analysis of the global evaluation of levocabastine nasal spray versus placebo. *Drug Inf. J.* 27, 575-584 (1993).
- [23] *Bahmer F.A.*: Topical levocabastine – an effective alternative to oral antihistamines in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin. Exp. Allergy* 25, 220-227 (1995).
- [24] *Noble S., D. McTavish*: Levocabastine. An update of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the topical treatment of allergic rhinitis and conjunctivitis. *Drugs* 50, 1032-1049 (1995).
- [25] *Ratner P.H., P.M. Ehrlich, S.M. Fineman, E.O. Meltzer, D.P. Skoner*: Use of intranasal cromolyn sodium for allergic rhinitis. *Mayo Clin. Proc.* 77, 350-354 (2002).
- [26] *Knotnerus I.G., P.A. Riley*: A clinical overview of Tilarin. *Allergy* 51 (Suppl. 28), 28-34 (1996).
- [27] *Mabry R.L.*: Topical pharmacotherapy for allergic rhinitis: nedocromil. *Am. J. Otolaryngol.* 14, 379-381 (1993).
- [28] *Review Manager (Revman)*: Computer Program. (Version 4.1 for Windows). Update Software. Oxford, England, <http://www.cochrane.de/cochrane/revman.htm> 2000.
- [29] *FDA/Center for Drug Evaluation and Research*: Guidance for industry. Allergic rhinitis: development programs for drug products. <http://www.fda.gov/cder/guidance/2718dft.htm> 2000.
- [30] *Sutton A.J., K.R. Abrams, D.R. Jones, T.A. Sheldon, F. Song*: Methods for meta-analysis in medical research (1st ed.). John Wiley and Sons, Chichester 2000.
- [31] *Song F., N. Freemanle, T.A. Sheldon, A. House, P. Watson, A. Long*: Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *Br. Med. J.* 306, 683-687 (1993).
- [32] *Gleser L.J., I. Olkin*: Stochastically dependent effect sizes. In: Cooper H., L.V. Hedges: The Hand-

- book of Research Synthesis. Russell Sage-Foundation, New York 1994, 339-355.
- [33] Bende M., U. Pipkorn: Topical levocabastine, a selective H₁ antagonist, in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 42, 512-515 (1987).
- [34] Berlin J.M., S.J. Golden, S. Teets, E.B. Lehman, T. Lucas, T.J. Craig: Efficacy of a steroid nasal spray compared with an antihistamine nasal spray in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J. Am. Otolaryngol. Ass.* 100, S8-S13 (2000).
- [35] Davies R.J., V.J. Lund, V.J. Harten-Ash: The effect of intranasal azelastine and beclomethasone on the symptoms and signs of nasal allergy in patients with perennial allergic rhinitis. *Rhinology* 31, 159-164 (1993).
- [36] Di Lorenzo G., F. Gervasi, A. Drago, M. Esposito, M. Pelleteri, A. Di Salvo, D. Cosentino, M. Potestio, A. Colombo, G. Candore, S. Mansueto, C. Caruso: Comparison of the effects of fluticasone propionate aqueous nasal spray and levocabastine on inflammatory cells in nasal lavage and clinical activity during the pollen season in seasonal rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* 29, 1367-1377 (1999).
- [37] Dorow P., R. Aurich, U. Petzold: Efficacy and tolerability of azelastine nasal spray in patients with allergic rhinitis compared to placebo and budesonide. *Arzneimittelforschung Drug Res.* 43, 909-912 (1993).
- [38] Gaspar H., R. Aurich, U. Petzold, P. Dorow, H. Enzmann, R. Gering, H.P. Köchy, A. Philipp, W. Reiz: Intranasal treatment of perennial allergic rhinitis. Comparison of azelastine nasal spray and budesonide nasal aerosol. *Arzneimittelforschung Drug Res.* 43, 475-479 (1993).
- [39] Newson-Smith G., M. Powell, M. Baehre, S.P. Garnham, M.T. MacMahon: A placebo-controlled study comparing the efficacy of intranasal azelastine and beclomethasone in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 54, 236-241 (1997).
- [40] Ortalani C., A. Foresi, G. Di Lorenzo, G. Bagnato, F. Bonifazi, N. Crimi, L. Enmi, M. Prandini, G.E. Senna, A. Tursi, C. Mironi, C. Leone, P. Fina, R. Testi and the FLNCO Italian Study Group: A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with fluticasone propionate and levocabastine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 54, 1173-1180 (1999).
- [41] Pelucchi A., A. Chiapparino, B. Mastropasqua, L. Marazzini, A. Hernandez, A. Foresi: Effect of intranasal azelastine and beclomethasone dipropionate on nasal symptoms, nasal cytology, and bronchial responsiveness to metacholine in allergic rhinitis in response to grass pollens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 95, 515-523 (1995).
- [42] Stern M.A., A.G. Wade, S.M. Ridout, L.M. Cambel: Nasal budesonide offers superior symptom relief in perennial allergic rhinitis in comparison to nasal azelastine. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 81, 354-358 (1998).
- [43] Svensson C., M. Andersson, L. Greiff, L.-O. Blychert, C.G.A. Persson: Effects of topical budesonide and levocabastine on nasal symptoms and plasma exudation responses in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 53, 367-374 (1998).
- [44] Wang D., J. Smits, M. De Waele, P. Clement: Effect of topical applications of budesonide and azelastine on nasal symptoms, eosinophil count and mediator release in atopic patients after nasal allergen challenge during the pollen season. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 114, 185-192 (1997).
- [45] Bjerrum P., P. Illum: Treatment of seasonal allergic rhinitis with budesonide and disodium cromoglycate. *Allergy* 40, 65-69 (1985).
- [46] Bousquet J., I. Chanal, M.C. Alquié, D. Charpin, A. Didier, J. Germouty, P. Greillier, H.M. Ickovic, Y. Maria, F. Montané, M. Perrin-Fayolle, C. Signalet, J.C. Severac, A. Vergnenègre, B. Aubert, J. Bons: Prevention of pollen rhinitis symptoms: comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and disodium cromoglycate aqueous nasal spray. A multicenter, double-blind, double-dummy, parallel-group study. *Allergy* 48, 327-333 (1993).
- [47] Fisher W.G.: Comparison of budesonide and disodium cromoglycate for the treatment of seasonal allergic rhinitis in children. *Ann. Allergy* 73, 515-520 (1994).
- [48] Frankland A.W., S.R. Walker: A comparison of intranasal betamethasone valerate and sodium cromoglycate in seasonal allergic rhinitis. *Clin. Allergy* 5, 295-300 (1975).
- [49] Haahela T.: Comparisons among HC 20-511 (ketotifen), clemastine, DSCG and beclomethasone dipropionate in nasal challenge. *Ann. Allergy* 41, 345-347 (1978).
- [50] Kellerman D.J., E.O. Meltzer, F.C. Hampel, P. Chervinsky, L.E. East, K.D. Dunn, L.M. Petty: Superiority of beclomethasone over cromolyn in the self-treatment of seasonal allergic rhinitis (abstract 174). *Pharmacotherapy* 18, 1165 (1998).
- [51] Morrow-Brown H., F.A. Jackson, G.M. Pover: A comparison of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray and sodium cromoglycate nasal spray in the management of seasonal allergic rhinitis. *Allergol. Immunopathol.* 12, 355-361 (1984).
- [52] Pelikan Z.: The effects of disodium cromoglycate (DSCG) and beclomethasone dipropionate (BDP) on the delayed nasal mucosa response to allergen challenge. *Ann. Allergy* 52, 111-124 (1984).
- [53] Sensi L.G., A. Seri, A. Sivacusa, L. Pertici, F. Marucci: Allergic rhinitis in children: effects of flunisolide and disodium cromoglycate on nasal eosinophil cationic protein. *Clin. Exp. Allergy* 27, 270-276 (1997).
- [54] Welsh P.W., W.E. Stricker, C.-P. Chu, J.M. Naessens, M.E. Reese, C.E. Reed, J.P. Marcoux: Efficacy of beclomethasone nasal solution, flunisolide, and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy. *Mayo Clin. Proc.* 62, 125-134 (1987).
- [55] Wilson J.A., S.R. Walker: A clinical study of the prophylactic use of betamethasone valerate and sodium cromoglycate in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J. Laryngol. Otol.* 90, 201-206 (1976).
- [56] Cruz M.A., N. Aguila: Levocabastina vs. cromoglicato de sodio en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional. *Inv. Med. Int.* 20, 187-192 (1993).
- [57] Kolly M., A. Pécoud: Comparison of levocabastine, a new selective H₁ receptor antagonist, and disodium cromoglycate in a nasal provocation test with allergen. *Br. J. Pharmacol.* 22, 389-394 (1986).

- [58] Kremer B., A. Tündermann, O. Goldschmidt and members of the Deutsche Rhinitis Studiengruppe: Onset of action, effectiveness and tolerance of levocabastine and nedocromil in topical therapy of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Arzneimittelforschung Drug Res.* 48, 924-930 (1998).
- [59] Palma-Carlos A.G., C. Chieira, T.A. Conde, J.A. Robalo Cordeiro: Double-blind comparison of levocabastine nasal spray with sodium cromoglycate nasal spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy* 67, 394-398 (1991).
- [60] Schata M., W. Jorde, U. Richartz-Barthauer: Levocabastine nasal spray better than sodium cromoglycate and placebo in the topical treatment of seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 87, 873-878 (1991).
- [61] Vermeulen J., M. Mercier: Comparison of the efficacy and tolerability of topical levocabastine and sodium cromoglycate in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 5, 209-213 (1994).
- [62] Banov C.H., W.S. Silvers, A.W. Green, J.H. van Bavel, J.A. Winder, G. Feiss, B. Simpson, J.A. Furst, J.A. Smith: Placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of triamcinolone acetonide aerosol nasal inhaler in pediatric patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin. Ther.* 18, 265-272 (1996).
- [63] Bende M., T. Carrillo, I. Yóna, M. da Graca Castel-Branco, L. Arheden: A randomized comparison of the effects of budesonide and mometasone furoate aqueous nasal sprays on peak flow rate and symptoms in perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 88, 617-623 (2002).
- [64] Bronsky E.A., D.W. Aaronson, R.B. Berkowitz, P. Chervinsky, D. Graft, H.B. Kaiser, B. Moss, R.A. Nathan, D.S. Pearlman, P.H. Ratner, J.M. Adelglass, D.L. Southern, J. van Bavel, F. Hampel, W.E. Stricker, J.A. Fourré, K.B. Nolop: Dose ranging study of mometasone furoate (Nasonex) in seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 79, 51-56 (1997).
- [65] Findlay S., F. Huber, J. Garcia, L. Huang: Efficacy of once-a-day intranasal administration of triamcinolone acetonide in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy* 68, 228-232 (1992).
- [66] Graft D., D. Aaronson, P. Chervinsky, J. Melamed, A. Pedinoff, J.P. Rosen, E.J. Schenkel, M.L. Vandewalker, A. Keim, P.K. Jensen, K. Nolop, B. Mesarina-Wicki: A placebo- and active-controlled randomized trial of prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis with mometasone furoate nasal spray. *J. Allergy Clin. Immunol.* 98, 724-731 (1996).
- [67] Hebert J.R., K. Nolop, B.N. Lutsky: Once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in seasonal allergic rhinitis: an active- and placebo-controlled study. *Allergy* 51, 569-576 (1996).
- [68] Kobayashi R.H., W.N. Beaucher, J.W. Koepke, A. Lusk, J.H. Ransom, J.P. Rosen, M.J. Sullivan, V.B. Alderfer, B. Simpson, J.A. Smith: Triamcinolone acetonide aqueous nasal spray for the treatment of patients with perennial allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Ther.* 17, 503-513 (1995).
- [69] Meltzer E.O., A.A. Jalowayski, H.A. Orgel, A.G. Harris: Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects of therapy with mometasone furoate nasal spray. *J. Allergy Clin. Immunol.* 102, 39-49 (1998).
- [70] Meltzer E.O., W.E. Berger, R.B. Berkowitz, D.J. Dvorin, A.F. Finn, S.P. Galant, J. Grossman, F.C. Hampel, P.H. Ratner, M.E. Ruff, E.J. Schenkel, A.T. Segal, N. Segall, G.E. Stewart II, I. Tripathy, D.P. Skoner, R. Anolik, R.J. Dockhorn, J. van Bavel, B. Mesarina-Wicki, K.B. Nolop: A dose-ranging study of mometasone furoate aqueous nasal spray in children with seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 104, 107-114 (1999).
- [71] Munk Z.M., C. LaForce, J.A. Furst, B. Simpson, G. Feiss, J. Smith: Efficacy and safety of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 77, 277-281 (1996).
- [72] Munk Z.M., G.N. Gross, F.C. Hampel, P.H. Ratner: Preseasonal, once daily triamcinolone acetonide nasal aerosol for seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 78, 325-331 (1997).
- [73] Rosenthal R., W. Berger, E. Bronsky, R. Dockhorn, P. Korenblat, K. Lampl, W. Lumry, S. Pollard, G. Raphael, C. Rohr, G. Shapiro, M. Valentine, A. Wanderer, L. Fleming, N. LaVallee, M. Stepanians, J. Karafilidis, J. Shilstone, E. Ellis: Tri-nasal triamcinolone acetonide nasal spray 200 and 400 µg qd versus placebo and Nasacort triamcinolone acetonide nasal aerosol 440 µg qd in patients suffering from seasonal allergic rhinitis during the grass season. *Am J. Rhinol.* 12, 427-433 (1998).
- [74] Settignano G., P.E. Korenblat, J. Winder, W. Lumry, J. Murphree, V. Alderfer, B. Simpson, J.A. Smith: Triamcinolone acetonide aqueous nasal spray in patients with seasonal ragweed allergic rhinitis: a placebo-controlled, double-blind study. *Clin. Ther.* 17, 252-263 (1995).
- [75] Spector S., E. Bronsky, P. Chervinsky, G. Lotner, J. Koepke, J. Selner, D. Pearlman, D. Tinkelman, S. Weakley, V. Alderfer, J.W. Gorder, D.J. Wilkinson: Multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of triamcinolone acetonide nasal aerosol in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy* 64, 300-305 (1990).
- [76] Storms W., E. Bronsky, S. Findlay, D. Pearlman, S. Rosenberg, G. Shapiro, L. Southern, D. Tinkelman, S. Weakley, M. Welch, H. Zeitz, D. Wilkinson, S. McMahon, J. Garcia: Once daily triamcinolone acetonide nasal spray is effective for the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy* 66, 329-334 (1991).
- [77] Storms W.W., D.L. Southern, G. Feiss, B. Simpson, J.A. Furst, J.A. Smith: Efficacy of triamcinolone acetonide aerosol nasal inhaler in children with perennial allergic rhinitis. *Pediatr. Asthma Allergy Immunol.* 10, 59-64 (1996).
- [78] Tinkelman D., C. Falliers, G. Gross, A. Segal, L. Southern, M. Welch, H. Yeates, J. Gorder, J. Garcia: Multicenter evaluation of triamcinolone acetonide nasal aerosol in the treatment of adult patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy* 64, 234-240 (1990).

- [79] Welch M.J., E.A. Bronsky, J. Grossman, G.G. Shapiro, D.G. Tinkelman, J.D. Garcia, M.S. Gillen: Clinical evaluation of triamcinolone acetonide nasal aerosol in children with perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy* 67, 493-498 (1991).
- [80] Wilson A.M., L.C. Orr, E.J. Sims, B.J. Lipworth: Effects of monotherapy with intranasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* 31, 61-68 (2001).
- [81] Ciprandi G., V. Ricca, G. Passalacqua, T. Truffelli, C. Bertolini, N. Fiorino, A.M. Riccio, M. Bagnasco, G.W. Canonica: Seasonal rhinitis and azelastine: long- or short-term treatment? *J. Allergy Clin. Immunol.* 99, 301-307 (1997).
- [82] Dahl R., B. Pedersen, B. Larsen: Intranasal levocabastine for the treatment of seasonal allergic rhinitis: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology* 33, 121-125 (1995).
- [83] Golden S., S.J. Teets, E.B. Lehman, E.A. Mauger, V. Chinchilli, J.M. Berlin, S. Kakumani, T. Lucus, T.J. Craig: Effect of topical nasal azelastine on the symptoms of rhinitis, sleep, and daytime somnolence in perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 85, 53-57 (2000).
- [84] Hampel Jr. F.C., B.G. Martin, S. Travers, K. Karcher, D. Holton: Efficacy and safety of levocabastine nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Am. J. Rhinol.* 13, 55-62 (1998).
- [85] Herman D., R. Garay, M. Le Gal: A randomized double-blind placebo-controlled study of azelastine nasal spray in children with perennial rhinitis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 39, 1-8 (1997).
- [86] LaForce C., R.J. Dockhorn, B.M. Pfenner, T.J. Chu, M.J. Kraemer, M.D. Widlitz, T.A. D'Elletto, J.F. Freitag: Safety and efficacy of azelastine nasal spray (Astelin NS) for seasonal allergic rhinitis: a 4-week comparative multicenter trial. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 76, 181-188 (1996).
- [87] Ratner P.H., S.R. Findlay, F.C. Hampel Jr., J. van Bavel, M.D. Widlitz, J.J. Freitag: A double-blind, controlled trial to assess the safety and efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 94, 818-825 (1994).
- [88] Storms W.W., D.S. Pearlman, P. Chervinsky, J. Grossman, P.C. Halverson, J.J. Freitag, M.D. Widlitz: Effectiveness of azelastine nasal solution in seasonal allergic rhinitis. *ENT J.* 73, 382-394 (1994).
- [89] Althaus M.A., W.J. Pichler: Nasal application of a gel formulation of N-acetyl-aspartyl glutamic acid (NAAGA) compared with placebo and disodium cromoglycate in the symptomatic treatment of pollinosis. *Allergy* 49, 188 (1994).
- [90] Bellioni P., F. Salvinelli, F. Patalano, F. Ruggieri: A double-blind group comparative study of nedocromil sodium in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Rhinology* 26, 281-287 (1988).
- [91] Blair H., R.L. Herbert: Treatment of seasonal allergic rhinitis with 2% sodium cromoglycate (BP) solution. *Clin. Allergy* 3, 283-288 (1973).
- [92] Chandra R.K., G. Heresi, G. Woodford: Double-blind controlled cross-over trial of 4% intranasal sodium cromoglycate solution in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy* 49, 131-134 (1982).
- [93] Coffman D.A.: A controlled trial of disodium cromoglycate in seasonal allergic rhinitis. *Br. J. Clin. Pract.* 25, 403-406 (1971).
- [94] Cohan R.H., F.L. Bloom, R.B. Rhoades, H.J. Wittig, L.D. Haugh: Treatment of perennial allergic rhinitis with cromolyn sodium. Double-blind study on 34 adult patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 58, 121-128 (1976).
- [95] Craig S., E. Rubinstein, R.E. Reisman, C.E. Arbesman: Treatment of ragweed hay fever with intranasally administered disodium cromoglycate. *Clin. Allergy* 7, 569-576 (1977).
- [96] Donnelly A., D. Bernstein, S. Goldstein, J. Grossman, H.J. Schwartz, T.B. Casale: Speed of onset of action of Tilarin. *Allergy* 51 (Suppl. 28), 14-19 (1996).
- [97] Druce H.M., S. Goldstein, J. Melamed, J. Grossman, B.A. Moss, R.G. Townley: Multicenter placebo-controlled study of nedocromil sodium 1% nasal solution in ragweed seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy* 65, 212-216 (1990).
- [98] Frostad A.B.: The treatment of seasonal allergic rhinitis with a 2% aqueous solution of sodium cromoglycate delivered by a metered dose nasal spray. *Clin. Allergy* 7, 347-353 (1977).
- [99] Holopainen E., A. Backman, O.P. Salo: Effect of disodium cromoglycate on seasonal allergic rhinitis. *Lancet* 1, 55-57 (1971).
- [100] Knight A., D.J. Underdown, F. Demanuele, F.E. Hargreave: Disodium cromoglycate in ragweed-allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 58, 278-283 (1976).
- [101] McDowell M., E. Spitz: Treatment of chronic perennial allergic rhinitis: a double-blind trial of cromolyn sodium. *Ann. Allergy* 39, 169-174 (1977).
- [102] Meltzer E.O. for the NasaCrom Study Group: Efficacy and patient satisfaction with cromolyn sodium nasal solution in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a placebo-controlled study. *Clin. Ther.* 24, 942-952 (2002).
- [103] Nizami R.M., M.T. Baboo: Efficacy, double-blind, crossover study of sodium cromoglycate in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy* 38, 42-45 (1977).
- [104] Posey W.C., H.S. Nelson: Controlled trials with four per cent cromolyn spray in seasonal allergic rhinitis. *Clin. Allergy* 7, 485-496 (1977).
- [105] Ruhno J., J. Denburg, J. Dolovich: Intranasal nedocromil sodium in the treatment of ragweed-allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 81, 570-574 (1988).
- [106] Schuller D.E., J.E. Selcove, T.H. Joos, P.J. Hannaway, S.R. Hirsch, H.J. Schwartz, W.V. Filley, J.N. Fink: A multicenter trial of nedocromil sodium, 1% nasal solution, compared with cromolyn sodium and placebo in ragweed seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 86, 554-561 (1990).
- [107] Schwartz H.J., L.D. Ellis, T.H. Sher: The efficacy and safety of nedocromil sodium 1% nasal solution in the treatment of ragweed seasonal allergic rhinitis. *Am. J. Rhinol.* 5, 241-247 (1991).
- [108] Sipilä P., M. Sorri, J. Fukander: Double-blind comparison of nedocromil sodium (1% nasal spray) and placebo in rhinitis caused by birch pollen. *Clin. Otolaryngol.* 12, 365-370 (1987).

- [109] *Warland A., B. Kapstad*: The effect of disodium cromoglycate in perennial allergic rhinitis. A controlled clinical study. *Acta Allergol.* 32, 195-199 (1977).
- [110] *Welsh P.W., J.M. Yunginger, E.B. Kern, G.J. Gleich*: Preseasonal IgE ragweed antibody level as a predictor of response to therapy of ragweed hay fever with intranasal cromolyn sodium solution. *J. Allergy Clin. Immunol.* 60, 104-109 (1977).
- [111] *Bucher H.C., G.H. Guyatt, L.E. Griffith, S.D. Walter*: The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 50, 683-691 (1997).
- [112] *Rote Liste*: ECV Editio Cantor, Aulendorf 2002.
- [113] *Minshall E., O. Ghaffar, L. Cameron, F. O'Brien, H. Quinn, J. Rowe-Jones, R.J. Davies, A. Prior, V.J. Lund, I.S. Mackay, K. Nolop, B. Lutsky, S.R. Durham, Q. Hamid*: Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 118, 648-654 (1998).
- [114] *Passalacqua G., M. Albano, G.W. Canonica, C. Bachert, P. van Cauwenberge, R.J. Davies, S.R. Durham, K. Kontou-Fili, F. Horak, H.J. Malling*: Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. EAACI Position Paper. *Allergy* 55, 16-33 (2000).
- [115] *Allen D.B.*: Systemic effects of intranasal steroids: an endocrinologist's perspective. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106, S179-S190 (2000).
- [116] *Bachert C., K.F. Lukat, B. Lange*: Short-term use of intranasal corticosteroids: lack of systemic effects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 109, 573-574 (2002).
- [117] *Passalacqua G., J. Bousquet, C. Bachert, M.K. Church, C. Bindsley-Jensen, L. Nagy, P. Szemere, R.J. Davies, S.R. Durham, F. Horak, K. Kontou-Fili, H.J. Malling, P. van Cauwenberge, G.W. Canonica*: The clinical safety of H₁ receptor antagonists. An EAACI Position Paper. *Allergy* 51, 666-675 (1996).
- [118] *van Cauwenberge P., V. Lund, J. Bousquet, T. El Akkad*: Profiles and symptom severity of patients presenting to general practice with seasonal allergic rhinitis (abstract 696). *Allergy* 55 (Suppl. 63), 197 (2000).
- [119] *Nash D.B., S.D. Sullivan, J. Mackowiak*: Optimizing quality of care and cost effectiveness in treating allergic rhinitis in a managed care setting. *Am. J. Manag. Care* 6 (Suppl.), S3-S15 (2000).
- [120] *Das Management der Allergischen Rhinitis und ihr Einfluss auf das Asthma*: Ein Leitfaden für Ärzte und Fachpersonal auf Grundlage des Workshop-Berichts "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma" in Zusammenarbeit mit der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Übersetzung ins Deutsche durch C. Bachert und B. Lange. *Allergologie* 25, 7-18 (2000).
- [121] *Vermeire P.A., K.F. Rabe, J.B. Soriano, W.C. Maier*: Asthma control and differences in management practices across seven European countries. *Respir. Med.* 96, 142-149 (2002).
- [122] *Ables A.Z., M.T. Godenick, S.R. Lipsitz*: Improving family practice residents' compliance with asthma practice guidelines. *Fam. Med.* 34, 23-28 (2002).
- [123] *Taylor D.M., T.E. Auble, W.J. Calhoun, V.N. Mosesso*: Current outpatient management of asthma shows poor compliance with International Consensus Guidelines. *Chest* 116, 1638-1645 (1999).
- [124] *Jans M.P., F.G. Schellevis, W. van Hensbergen, T. Dukkers van Emden, J.T. van Eijk*: Management of asthma and COPD patients: feasibility of the application of guidelines in general practice. *Int. J. Qual. Health Care* 10, 27-34 (1998).

B. Lange
Institut für Atemwegsforschung GmbH
Benrodestraße 9
D-40597 Düsseldorf

Anmerkung: Die Publikation von Teil B dieser Arbeit unter dem Titel

Efficacy, cost-effectiveness, and tolerability of mometasone furoate, levocabastine, and disodium cromoglycate nasal sprays in the treatment of seasonal allergic rhinitis

wird in Kürze in *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2005 erscheinen.

Wirksamkeit, Kosten-Wirksamkeit und Verträglichkeit topischer intranasaler Arzneimittel zur Behandlung der allergischen Rhinitis
Systematische Review mit Metaanalysen (Teil A) und klinische Studie (Teil B)

Dissertation im Fach Medizin, vorgelegt von Bernd Lange an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im August 2004 - Zusammenfassung

Teil A:

Internationale und nationale Richtlinien zur allergischen Rhinitis sprechen den topischen Glukokortikosteroiden (GKS) eine führende Rolle in der Therapie dieser häufigsten atopischen Erkrankung zu. Während ihre überlegene Wirksamkeit gegenüber oralen Antihistaminika durch Reviews und eine Metaanalyse belegt ist, fehlten vergleichbare Arbeiten zu den verschiedenen topischen Therapiemöglichkeiten der allergischen Rhinitis bisher. Anhand einer systematischen Review publizierter randomisierter klinischer Studien unter Zuhilfenahme direkter und indirekter metaanalytischer Methoden wurde die Wirksamkeit nasaler GKS, nasaler Antihistaminika und Cromone verglichen. Die topischen GKS haben sich dabei in Übereinstimmung mit den Leitlinien als auf alle nasalen Symptome wirksamste topische Behandlungsmöglichkeit der allergischen Rhinitis erwiesen und sind in Deutschland wahrscheinlich auch als kosteneffektivste topische Therapie anzusehen. In den Verordnungen zur saisonalen allergischen Rhinitis sind topische GKS, die im wesentlichen von HNO-Ärzten und Pulmologen verordnet werden, zumindest in Deutschland gemessen an ihrer überlegenen Wirksamkeit und den Behandlungsempfehlungen stark unterrepräsentiert. Eine höhere Wirksamkeit topischer Antihistaminika gegenüber Cromonen konnte nur bedingt durch direkt vergleichende Studien bestätigt werden, ein indirekter Vergleich über Plazebo-kontrollierte Studien zeigte keine Überlegenheit. Eine weitere Differenzierung nasaler Therapiemöglichkeiten der allergischen Rhinitis mittels randomisierter klinischer Studien ist erforderlich, wobei pharmaökonomische Parameter berücksichtigt werden sollten.

Teil B:

In einer klinischen Studie wurden Wirksamkeit, Kosten-Wirksamkeit und Verträglichkeit des topischen GKS Mometasonfuroat, des topischen Antihistaminikums Levocabastin und des Cromons DNCG bei saisonaler allergischer Rhinitis (SAR) verglichen. Die Studie wurde während der Gräserpollensaison 2003 als offene, randomisierte, monozentrische Parallelgruppenstudie durchgeführt. Es wurden 123 Patienten 1:1:1 auf die Behandlungsgruppen Mometasonfuroat 200 µg 1x täglich, Levocabastin 200 µg 2x täglich und DNCG 5,6 mg 4x täglich randomisiert. Symptomscores und Nasal Peak Inspiratory Flow-Messungen (nPIF) zur Objektivierung der nasalen Obstruktion wurden in einem Patiententagebuch dokumentiert. Die globale Wirksamkeit der Studienmedikation wurde nach der Behandlungsphase durch die Patienten beurteilt. Die Konzentration des Eosinophil Cationic Protein (ECP) als Entzündungsmarker wurde vor und nach Behandlung im Nasensekret der Patienten bestimmt. Die Kosten-Wirksamkeit wurde als „Medikationskosten pro Behandlungserfolg“ berechnet. Mometasonfuroat war sowohl Levocabastin als auch DNCG bezüglich aller nasalen Symptome, der globalen Beurteilung der Wirksamkeit und der ECP-Konzentrationen statistisch signifikant überlegen. Weiterhin war Mometasonfuroat DNCG bezüglich des nPIF überlegen. Die Medikationskosten pro Behandlungserfolg waren am niedrigsten mit Mometasonfuroat und am höchsten mit Levocabastin. Diese Studie war die erste, die Mometasonfuroat mit nicht-steroidalen intranasalen Therapeutika bei SAR verglich. Mometasonfuroat konnte als Behandlungsoption der ersten Wahl bei SAR bestätigt werden.

16.8.04

Prof. Dr. Claus Bachert

Düsseldorf, den 11.08.2004

Bernd Lange
Approbierter Arzt und Diplom-Biologe
In der Donk 28 - 40599 Düsseldorf - Tel. (02 11) 9 99 11 66 - Mobil 0179 5 90 47 78
E-mail dnreblange@aol.com

Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtstag: 08. April 1967
Geburtsort: Dortmund
Familienstand: ledig

Schulbildung

1973 - 1977 Besuch der Falk-Grundschule in Unna
1977 - 1986 Besuch des Geschwister-Scholl-Gymnasiums in Unna
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium

1986 - 1992 Studium der Biologie
an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Abschluss: Diplom-Biologe
1992 - 1998 Studium der Humanmedizin
an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Abschluss: Ärztliche Prüfung
2001 - 2003 Postgraduate Study Course in Pharmaceutical Medicine
an der Privaten Universität Witten/Herdecke
Abschluss: Master of Science in Pharmaceutical Medicine

Berufliche Tätigkeiten

- März 1999 – Oktober 2004 Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter und Prüfarzt bei der Institut für Atemwegsforschung (IFA) GmbH in Düsseldorf
- Seit November 2004 Medical Advisor bei der PAION Deutschland GmbH in Aachen.

Mitgliedschaften:

Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin (DGPharMed)

European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)

Publikationen:

Zeitschriftenartikel:

- *Evers S., Koch H.G., Grottemeyer K.H., **Lange B.**, Deufel T., Ringelstein E.B.:* Features, symptoms, and neurophysiological findings in stroke associated with hyperhomocysteinemia. *Arch. Neurol.* 54: 1276-82 (1997)
- *Bachert C., **Lange B.**:* Histamin und Leukotriene bei der allergischen Rhinitis. *Allergologie* 22, 492-507 (1999)
- *Bachert C., **Lange B.**:* Leukotrienantagonistische Eigenschaften von Mizolastin - Bedeutung für die Therapie der allergischen Rhinitis. *Allergologie* 23, 37-43 (2000)
- *Bachert C., **Lange B.**:* Allergische Rhinitis und Asthma. *Allergologie* 23, 292-301 (2000)
- *Bachert C., Lukat K.-F., **Lange B.**:* Comparative study of the effect of single doses azelastine 2 mg, azelastine 4 mg and loratadine 10 mg vs. placebo on the histamine induced wheal and flare skin reaction [abstract 962]. *Allergy* 55 (suppl. 63), 268 (2000)
- *Bachert C., Lukat K.-F., **Lange B.**, Rettig K.:* Der histaminantagonistische Effekt von Azelastin 1x 2 mg über 24 Stunden. *Allergologie* 24, 107-111 (2001)
- Das Management der allergischen Rhinitis und ihr Einfluß auf das Asthma - Leitfaden der *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma ARIA-Initiative*. Übersetzung durch C. Bachert und **B. Lange**. *Allergologie* 25, 7-18 (2002)
- *Bachert C., **Lange B.**:* Desloratadin: Profil eines modernen Antihistaminikums. *Allergologie* 25, 24-33 (2002)

- *Bachert C., Lukat K.-F., **Lange B.**: Short-term use of intranasal corticosteroids: lack of systemic effects. J. Allergy Clin. Immunol. 109: 573-4 (2002)*
- *Verhaeghe B., Gevaert P., Holtappels G., Lukat K.-F., **Lange B.**, Van Cauwenberge P., Bachert C.: Up-regulation of IL-18 in allergic rhinitis. Allergy 57: 825-830 (2002)*
- ***Lange B.**, Bachert C.: Die topische Therapie der allergischen Rhinitis. Eine Wirksamkeits- und Kostenanalyse. Allergologie 26: 177-195 (2003)*
- *Dahl K., **Lange B.**, Holtappels G., Lukat K.-F., Bachert C.: Wirkung von Cetirizin und Fluticasonpropionat-Nasenspray auf Symptome und Entzündungsmediatoren der saisonalen allergischen Rhinitis. Allergologie 27: 16-25 (2004)*
- ***Lange B.**, Bachert C.: Nebenwirkungsprofile von Antihistaminika und ihre klinische Relevanz. Allergologie 27: 49-71 (2004)*
- ***Lange B.**, Lukat K.-F., Bachert C.: Lokale Verträglichkeit eines benzalkoniumchloridhaltigen homöopathischen Nasensprays. Allergologie 27: 102-110 (2004)*
- *Bachert C., Lukat K.-F., **Lange B.**: Effect of intranasal fluticasone propionate and triamcinolone acetonide on basal and dynamic measures of hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity in healthy volunteers. Clin Exp Allergy 34: 85-90 (2004)*
- ***Lange B.**, Bachert C.: Leukotriene und ihr Antagonismus: Ein innovatives Prinzip zur Therapie von Asthma und allergischer Rhinitis. Allergologie 28: 9-25 (2005)*
- ***Lange B.**, Lukat K.-F., Rettig K., Holtappels G., Bachert C.: Efficacy, cost-effectiveness, and tolerability of mometasone furoate, levocabastine, and disodium cromoglycate nasal sprays in the treatment of seasonal allergic rhinitis. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2005, *in press**

Bücher:

*Bachert C., **Lange B.**, Virchow J.-C.: Asthma und allergische Rhinitis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005*

Düsseldorf, Juli 2005

