



Therapieoptionen bei allergischer Rhinitis

Prof. Dr. med. Claus Bachert, Universität Gent

Zertifiziert durch

Landesärztekammer Hessen

Ärztliche Leitung

Dr. med. Alexander Voigt
Spartaweg 7
97084 Würzburg
redaktion@arztcme.de

Realisation und Technik

health&media GmbH
Dolivostraße 9
64293 Darmstadt
www.arztcme.de

Therapieoptionen bei allergischer Rhinitis**Autor:**

Prof. Dr. med. Claus Bachert
Fachbereich Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Universität Gent

Review:

Dr. med. Astrid Schapfeld, Frankfurt am Main
Dr. med. Marle Wolter, Frankfurt am Main

Transparenzinformation arztCME

Die Bundesärztekammer und die Landesärztekammer Hessen fordern zur Schaffung von mehr Transparenz beim Sponsoring in der ärztlichen Fortbildung auf. Fortbildungsveranstalter sind gehalten, potenzielle Teilnehmer von Fortbildungen bereits im Vorfeld der Veranstaltung über Umfang und Bedingungen der Unterstützung der Arzneimittelindustrie zu informieren. Dieser Verpflichtung kommen wir nach und werden Sie hier über die Höhe des Sponsorings* der beteiligten Arzneimittelfirma sowie über mögliche Interessenkonflikte des Autors/Referenten informieren.

Diese Fortbildung wird für den aktuellen Zertifizierungszeitraum von arztCME getragen. Ein aktuelles Sponsoring liegt nicht vor.

Mögliche Interessenkonflikte des Autors/ Referenten:

Prof. Dr. med. Claus Bachert, Universität Gent erklärt: Bei der Erstellung des oben genannten Beitrages für eine durch die Hessische Landesärztekammer anzuerkennende Fortbildung bestanden keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org).

Die Produktneutralität dieser Fortbildung wurde durch ein Review von zwei Gutachtern geprüft.

Diese Fortbildung ist auf www.arztCME.de online verfügbar (PDF-Dokument zum Download und HTML5-Umsetzung). Die Transparenzinformationen sind für den Arzt dort einsehbar.

*Die Sponsoringbeiträge können je nach Art und Umfang der Fortbildung unterschiedlich sein.

Therapieoptionen bei allergischer Rhinitis

Prof. Dr. med. Claus Bachert

Klinikchef des Fachbereichs Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Universität Gent

1. Einleitung

Die Häufigkeit von Allergien hat in den vergangenen Jahrzehnten unabhängig von der Art der Allergene drastisch zugenommen. Mittlerweile leidet in Europa eines von vier Kindern an einer aktiven allergischen Erkrankung (Wickman und Lilja 2003). Parallel zu den Allergien ist auch die Sensibilisierung in den letzten Jahrzehnten angestiegen. Bei einer Erhebung in Deutschland (2003-2006) waren 41% der 3- bis 17-Jährigen gegenüber mindestens einem der getesteten Allergene sensibilisiert; Jungen waren dabei mit 45% häufiger betroffen als Mädchen (37%) (Schlaud et al. 2007). Eine ganze Reihe von Faktoren wird für die Zunahme der Allergien verantwortlich gemacht. Beispielsweise breiten sich vermehrt Pflanzen mit hochallergenen Pollen in Deutschland aus (z.B. die Beifußblättrige Ambrosie) (Otto et al. 2008, Gebhardt 2010). Auch die Verschmutzung der Umwelt kann zu einer erhöhten Allergenität und Reaktivität der Atemwege führen (Behrendt et al. 1997, 2001). Es wurde gezeigt, dass Umweltbelastungen während der Schwangerschaft und in der frühen postnatalen Phase die Entwicklung des Immunsystems epigenetisch beeinflussen. Über eine Vielzahl von Prozessen kommt es über eine Veränderung der Gen-Expression zu einer erhöhten Allergiebereitschaft. Diese Veränderungen können vererbt werden (Prescott und Saffery 2011). Eine erhöhte Luftverschmutzung führt allerdings nicht zwangsläufig zu einem vermehrten Auftreten von Allergien, wie ein Vergleich der Bevölkerung in Ost- und Westdeutschland zeigte (Nicolai et al. 1997). Die Pathogenese der Allergie ist demnach äußerst komplex und erscheint mitunter auch widersprüchlich. Schon länger ist bekannt, dass Kinder im ländlichen Raum, vor allem wenn sie auf einem Bauernhof mit Tierhaltung aufwachsen, eine verringerte allergische Disposition haben. Offenbar können Umweltkeime das Mikrobiom und damit das Immunsystem auch positiv beeinflussen (von Mutius und Vercelli 2010).

Anliegen dieser Fortbildung ist es, über Therapieoptionen bei allergischer Rhinitis (AR) zu informieren. Mehr als 400 Millionen Menschen sind weltweit betroffen, vor allem in den Städten der industrialisierten Länder (Pawa-

nakar et al. 2012). In Belgien beispielsweise leiden etwa 30% der Bevölkerung an AR (Bachert et al. 2006, Blomme et al. 2012). Die Erkrankung stellt ein bedeutendes Gesundheitsproblem mit erheblichen wirtschaftlichen Auswirkungen dar. Weltweit werden die durch die AR verursachten direkten medizinischen Kosten auf 3,5 Billionen Dollar geschätzt (Meltzer und Bukstein 2011). Diese Fortbildung beschreibt die Situation der Patienten, ihre häufig anzutreffende Unzufriedenheit mit der Therapie und die Folgen einer unzureichend behandelten AR. Neben den etablierten Arzneimittelgruppen und Therapieformen wird ein neues Wirkprinzip vorgestellt.

2. Definition und Klassifikation der allergischen Rhinitis

Die AR ist als eine symptomatische Überempfindlichkeitsreaktion der Nasenschleimhaut definiert, hervorgerufen durch eine IgE-vermittelte Entzündung nach Allergenexposition. Die nasale Hyperreaktivität führt zu einer verstärkten Antwort auf unspezifische Reize wie Tabakrauch, Stäube, Geruchsstoffe, Temperaturänderungen und Anstrengung. Die Hauptsymptome der AR sind Niesen, Juckreiz, klare Sekretion und nasale Obstruktion. Hinzu kommen häufig Husten, Halsschmerzen und/oder okuläre Symptome (DGAI 2003).

Früher wurde die saisonale (z.B. Pollen), ganzjährige (z.B. Hausstaubmilben) und berufsbedingte Form der AR unterschieden. Nach der heute üblichen Klassifikation werden die Dauer und die Schwere der Symptomatik sowie die Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten betrachtet (Tabelle 1, Seite 2) (Brozek et al. 2010).

Studien zufolge sind 63-67% der Patienten von einer mäßigen bis schweren Form der AR betroffen. Bei 41-47% wird eine persistierende AR diagnostiziert (Bachert et al. 2006, Schatz 2007, Canonica et al. 2007, Mullol 2009). Bei bis zu 20% der Patienten mit AR bestehen schwere Symptome, obwohl sie gemäß Leitlinien therapiert werden (so genannte SCUAD-Patienten: Severe Chronic Upper Airway Disease) (Bousquet et al. 2009, 2010).

Tabelle 1: Klassifikation der AR (DGAI 2003)

Dauer der Symptomatik	
<i>Intermittierend</i>	<i>Persistierend</i>
Weniger als 4 Tage pro Woche oder weniger als 4 Wochen	Mehr als 4 Tage pro Woche und mehr als 4 Wochen
Schwere der Symptomatik	
<i>Gering</i>	<i>Mäßig bis schwer</i>
Symptome sind vorhanden	Symptome sind vorhanden und belastend
Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität nicht	Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität

Lebensqualitätsparameter: Schlafqualität, schulische oder berufliche Leistungen, alltägliche und sportliche Aktivitäten

3. Situation und Erwartungen der Patienten

Die AR ist keineswegs eine Bagatellerkrankung. Auch wenn sie nicht lebensbedrohlich ist, schränkt sie die Lebensqualität der Betroffenen auf vielfache Weise stark ein, da sie unter anderem die Gemütslage, den Schlaf oder das Konzentrationsvermögen negativ beeinflusst (Abbildung 1) und häufig mit verschiedenen Komorbiditäten wie Asthma assoziiert ist.

Aufgrund der stark geminderten Lebensqualität empfinden Patienten mit AR ihre Situation häufig als unbefriedigend. Da eine Monotherapie bei den meisten Patienten nicht ausreicht, werden häufig mehrere Medikamente eingesetzt (Canonica et al. 2007). Für die Wirksamkeit und Sicherheit der praktizierten Kombinationstherapien gibt es jedoch in vielen Fällen keine wissenschaftlichen Belege. Dies gilt gleichermaßen für die ärztlich

verordnete Therapie wie für die Selbstmedikation. 25% der AR-Patienten probieren daher permanent immer wieder neue Medikamente aus, um ein wirkungsvolles Medikament zu finden (Marple et al. 2007).

Auch schätzen viele der behandelnden Ärzte den Schweregrad der Erkrankung deutlich geringer ein als die Patienten selbst (Canonica et al. 2007, Schatz 2007). Diese fühlen sich daher von ihrem Arzt oft nicht verstanden, was zu einer Abnahme der Compliance und einer Hinwendung zur Selbstmedikation führt (Marple et al. 2007). Eine Befragung von insgesamt 2.966 AR-Patienten in Großbritannien, Frankreich, Deutschland, Italien und Spanien ergab, dass 52% im Jahr vor der Befragung keinen Arzt mehr wegen ihrer Erkrankung aufgesucht hatten. 30% therapieren sich selbst mit freiverkäuflichen Präparaten. Der Anteil, der sich homöopathisch oder gar nicht behandelte, lag bei insgesamt 26% (Maurer und Zuberbier 2007).

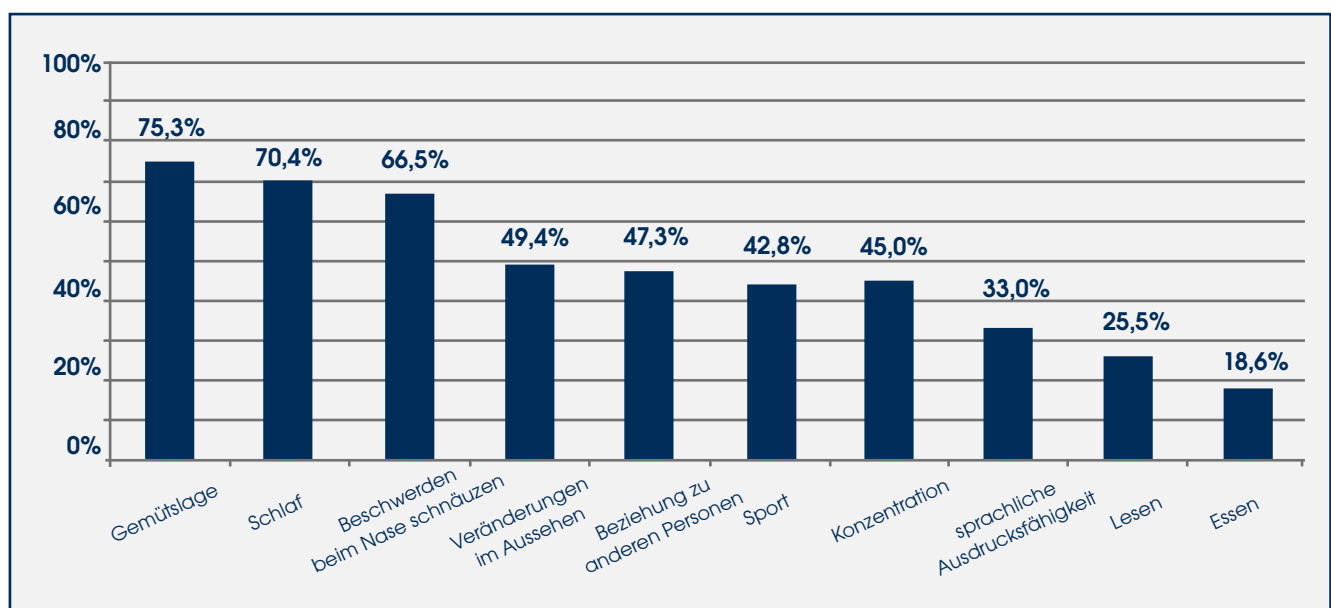


Abbildung 1: Auswirkungen der allergischen Rhinitis auf das private und berufliche Leben der Betroffenen (n=3.026) (modifiziert nach Demoly et al. 2002)

4. Mögliche Folgen der allergischen Rhinitis

Menschen mit AR leiden doppelt so häufig an Schlafproblemen wie Gesunde. Dies führt oft zu Tagesmüdigkeit und einem erheblichen Abfall der Leistungsfähigkeit (Hadley et al. 2012). So zeigte sich in einer Studie an Teenagern, dass die schulische Leistung bei symptomatischen Allergikern im Sommer deutlich schlechter ist als im Winter. Durch eine leitliniengerechte Behandlung konnte die Leistungsfähigkeit jedoch wieder verbessert werden (Walker et al. 2007, Jáuregui et al. 2009).

Viele Patienten mit Pollen-bedingter AR bleiben in der Zeit des Pollenflugs möglichst im Haus. Aus dieser zunächst sinnvollen Karenzmaßnahme können sich jedoch eine soziale Isolation und eine krankhafte Angst vor einem Aufenthalt im Freien entwickeln. So haben Allergiker ein erhöhtes Risiko für psychische Erkrankungen wie Angststörungen, Panikattacken und Depression. Eine adäquate Behandlung der allergischen Erkrankung kann sich positiv auf die psychische Gesundheit auswirken (Goodwin et al. 2012). Ebenso treten sexuelle Dysfunktionen unter Allergien deutlich häufiger auf, die sich durch eine antiallergische Behandlung jedoch auch wieder normalisieren lassen (Kirmaz et al. 2005).

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass bei Patienten mit AR eine hohe Komorbidität mit Asthma, Nahrungsmittelallergien, einem atopischen Ekzem und einer Sinusitis vorliegt. Patienten mit AR haben beispielsweise ein 3,2-mal höheres Asthma-Risiko als die Normalbevölkerung (DGAI 2003). In einer Studie mit Patienten, die an AR und Asthma litten, konnte gezeigt werden, dass sich bei erfolgreicher Behandlung der AR auch das Asthma besserte (Hadley et al. 2012).

5. Therapie

Die vollständige Karenz des auslösenden Allergens ist die beste Behandlungsform allergischer Erkrankungen (DGAI 2003, Brozek et al. 2010). Allerdings ist eine Karenz je nach Art und Anzahl der Sensibilisierungen nicht immer möglich oder praktikabel. Pharmakotherapeutisch stehen für die Behandlung der AR vor allem folgende Wirkstoffgruppen zur Verfügung: Cromone, Antihistaminika, Glukokortikoide, Leukotrienantagonisten und α -Sympathomimetika (Tabelle 2). Hinzu kommt die spezifische Immuntherapie, die allerdings nur unter bestimmten Bedingungen in Frage kommt.

Tabelle 2: Überblick über die wichtigsten Wirkstoffe zur Behandlung der AR (Rote Liste 2012)

Wirkstoffklasse	Vertreter	Applikationshäufigkeit pro Tag
Cromone	topisch: Cromoglicinsäure (DNCG) Nedocromil	topisch: viermal (DNCG) zweimal (Nedocromil)
H ₁ -Antihistaminika	topisch: Azelastin Levocabastin oral: Cetirizin Desloratadin Loratadin	topisch: zweimal oral: einmal
Glukokortikoide	topisch: Beclometason Budesonid Dexamethason Flunisolid Fluticason Mometason oral: Methylprednisolon Prednisolon	topisch: einmal (z.B. Fluticason, Mometason) zweimal (z.B. Beclometason, Budesonid, Flunisolid) drei- bis viermal (z.B. Dexamethason) oral: einmal
Leukotrienantagonisten	Montelukast	oral: einmal
α -Sympathomimetika	topisch: Oxymetazolin Xylometazolin oral: Pseudoephedrin	topisch: zwei- bis dreimal täglich oral: zwei- bis dreimal täglich

5.1 Mastzellstabilisatoren

Zur Gruppe der Mastzellstabilisatoren zählen vor allem die Cromone. Ihr Wirkungsmechanismus ist nicht abschließend geklärt. Offenbar blockieren sie spannungsabhängige Calciumkanäle und Calcium-abhängige Chloridkanäle bei aktivierten Mastzellen. Dies führt zu einer verminderten Mediatorfreisetzung. Darüber hinaus wird diskutiert, dass Cromone die Synthese bestimmter Zytokine in Makrophagen hemmen (Mutschler et al. 2013). Zur Wirkstoffgruppe der Cromone zählen Cromoglicinsäure (DNCG) und Nedocromil. Sie sind nur für die topische Therapie geeignet, da sie nach oraler Gabe kaum resorbiert werden. Cromone sind weniger wirksam als orale oder topische Antihistaminika sowie topische Glukokortikoide, sie sind jedoch sehr gut verträglich. Cromone werden vor allem bei besonderen Indikationen, z.B. in der Schwangerschaft, eingesetzt (DGAI 2003, Brozek et al. 2010). DNCG ist viermal täglich zu applizieren, was sich negativ auf die Compliance auswirken kann. Bei Nedocromil hingegen ist eine zweimal tägliche Applikation ausreichend.

Ebenfalls an den Mastzellen greift eine neuere Wirkstoffgruppe an: die Spleen Tyrosine Kinase (SYK)-Inhibitoren. Das Enzym SYK spielt eine wichtige Rolle bei der Aktivierung der Mastzellen und der Freisetzung von Histamin. Möglicherweise eignen sich derartige Substanzen auch zur Behandlung der AR (Riccaboni et al. 2010).

5.2 H₁-Antihistaminika

H₁-Antihistaminika wirken als inverse Agonisten, d.h. sie binden an H₁-Rezeptoren und setzen deren Aktivität herab. Dadurch verhindern sie die über den Rezeptor vermittelte Wirkung des Histamins auf verschiedene Entzündungszellen.

Die H₁-Antihistaminika der ersten, und teilweise auch der zweiten Generation machen müde und interagieren mit Cytochrom P450, was zu zahlreichen Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen führen kann. Die moderneren H₁-Antihistaminika zeigen diese negativen Effekte nicht mehr oder nur gering. So wirken Substanzen wie Azelastin, Levocabastin, Loratadin und Cetirizin kaum sedierend und Desloratadin zeigt keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen sowie keine kardiotoxischen oder anticholinergen Effekte (DGAI 2003).

Die moderneren H₁-Antihistaminika gehören zu den Therapeutika der ersten Wahl bei AR, da sie sehr gut und schnell gegen die nasalen und nicht-nasalen Symptome wie Halsschmerzen oder geschwollene Lider wirken und wenige Nebenwirkungen aufweisen. An erster Stelle steht dabei die orale Anwendung. Sie wird sowohl für die intermittierende als auch die persistierende AR empfohlen. Viele Patienten bevorzugen die orale Applikation. Patienten, die unter der Therapie Müdigkeit verspüren, sollten das Medikament am Abend anwenden.

Von Vorteil ist die lange Wirksamkeit nach oraler Gabe, die eine nur einmal tägliche Gabe erlaubt.

Nasensprays mit H₁-Antihistaminika eignen sich für Erwachsene und Kinder mit saisonaler AR. Zur Wirksamkeit nasal applizierter H₁-Antihistaminika bei persistierender AR liegen kaum Daten vor, so dass sie konsequenterweise hier nicht als Mittel der ersten Wahl empfohlen werden (Brozek et al. 2010, DGAI 2003). Die H₁-Antihistaminika-Nasensprays wirken rasch (innerhalb von 15 min) und sind zweimal täglich anzuwenden.

Derzeit werden H₃-Antihistaminika auf ihre Wirksamkeit bei der Behandlung der AR untersucht. Ihr Vorteil soll in der Behandlung der nasalen Obstruktion liegen. Die herkömmlichen H₁-Antihistaminika erzielen hier oft keine Linderung. In einer kleinen klinischen Studie bei 20 Patienten mit saisonaler AR linderte die Kombination eines oralen H₃-Antihistaminikums (PF-03654746) mit dem Antihistaminikum Fexofenadin mehr Symptome (nasale Obstruktion, Pruritus, Rhinorrhoe und Niesreiz) als die Kombination aus Fexofenadin mit dem α -Sympathomimetikum Pseudoephelin (Rhinorrhoe und Niesreiz). Allerdings traten bei der Kombination mit PF-03654746 mehr Nebenwirkungen auf (Stokes et al. 2012). Um Nutzen und Sicherheitsprofil von H₃-Antihistaminika bewerten zu können, sind weitere und größere Studien nötig.

5.3 Glukokortikoide

Glukokortikoide diffundieren durch die Zellmembran, docken an zytosolische Rezeptoren an und bewirken deren Konformationsänderung. Die auf diese Weise aktivierten Rezeptoren beeinflussen die Genexpression. In der Folge nimmt die Synthese proinflammatorischer Mediatoren ab und die Bildung antiinflammatorischer Proteine steigt an. Nach Applikation als Nasenspray sinkt die Konzentration verschiedener Entzündungsmediatoren in der Nasenschleimhaut.

5.3.1. Nasenspray

Topisch applizierte Glukokortikoide gelten bislang als die wirksamste Therapie der AR. Als Nasenspray stehen beispielsweise Beclometason, Budesonid, Dexamethason, Fluticason und Mometason zur Verfügung. Glukokortikoid-haltige Nasensprays sind bei intermittierender und persistierender AR bei Erwachsenen und Kindern besser wirksam als orale und nasale Antihistaminika. Sie sollten insbesondere bei persistierender mäßiger bis schwerer Symptomatik mit nasaler Obstruktion eingesetzt werden. Allerdings sind topische Glukokortikoide den oralen H₁-Antihistaminika bei der Besserung der allergischen Augensymptome unterlegen. Deswegen kann es sinnvoll sein, ein Glukokortikoid-Nasenspray mit einem oralen H₁-Antihistaminikum zu kombinieren (DGAI 2003). Bei saisonaler AR sind die nasalen Glukokortikoide den Leukotrienantagonisten überlegen (Brozek et al. 2010).

Nachteilig ist die relativ lange Zeit, bis die Wirkung sich voll entfaltet. Zwar tritt sie nach Stunden oder einem Tag ein, doch vergehen bis zum maximalen Effekt wenige Wochen. Bei Symptomkontrolle sollte die Dosis frühestens nach drei Monaten reduziert werden. Eine Atrophie der Nasenschleimhaut oder eine Störung der mukoziliären Clearance sind auch nach Langzeitanwendung nicht zu erwarten. Ebenso ist das Risiko systemischer Nebenwirkungen nach langdauernder Anwendung bei Kindern und Erwachsenen sehr gering.

Damit die Spray-Lösung die Nasenschleimhaut optimal benetzen kann, muss das Spray korrekt angewendet werden. Da Patienten dies nicht intuitiv richtig machen und mitunter auch die Gebrauchsanweisung nicht lesen, sollte der Arzt die richtige Anwendung erklären:

- Flasche gut schütteln
- Nach unten blicken
- Rechte Hand für das linke Nasenloch benutzen: Düse einführen und Sprühstoß gegen die Nasenaußenwand richten
- Ein- oder zweimal spritzen (zwei verschiedene Richtungen)
- Handwechsel und Wiederholung beim anderen Nasenloch
- Das applizierte Medikament nicht stark hochziehen

5.3.2 Orale Präparate und Depotpräparate zur Injektion

Auch wenn orale Präparate und Depotpräparate mit Glukokortikoiden in der ärztlichen Praxis mitunter zur Behandlung der AR eingesetzt werden, bietet die derzeitige Datenlage dafür keine wissenschaftliche Basis. Orale Glukokortikoid-Präparate können allenfalls bei therapierefraktärer Rhinitis sowie als Anstoßtherapie bei schwerer Rhinitis und obstruierter Nase erwogen werden. Allerdings ist die Behandlung auf wenige Tage zu begrenzen. Kinder, Schwangere und Patienten mit bekannten Kontraindikationen sollten die Präparate nicht erhalten (DGAI 2003). Orale Glukokortikoid-Präparate gelten nicht als Medikamente der ersten Wahl, da insbesondere nach längerem Gebrauch mit systemischen Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Von einer intramuskulären Applikation von Glukokortikoiden zur Behandlung der AR wird abgeraten. Die Wirksamkeit ist nicht ausreichend belegt, das Risiko für Nebenwirkungen hoch und zudem ist die Applikationsform für den Patienten unangenehm (Brozek et al. 2010).

5.4 MP29-02

Ein neuartiges Wirkprinzip stellt die Kombination aus dem Glukokortikoid Fluticasonpropionat und dem H₁-Antihistaminikum Azelastin in einer speziellen Formulierung als Nasenspray dar. Das Präparat wurde im März 2013 in Deutschland zugelassen (Studienname: MP29-02). Seine Bewertung basiert auf vier multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit insgesamt 4.617 Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren, die an mittelschwerer bis schwerer AR mit einer mindestens zweijährigen Vorgeschichte litten.

In der ersten Studie wurde MP29-02 gegen am Markt erhältliche Mono-Präparate mit Azelastin und Fluticason – den derzeitigen Therapiestandards – getestet (Hampel et al. 2010). Die folgenden Studien prüften MP29-02 gegen Azelastin und Fluticasonpropionat in der gleichen neuen galenischen Formulierung wie MP29-02. Diese Studien wurden zu unterschiedlichen Jahreszeiten durchgeführt, d.h. im Frühling, Frühling und Sommer sowie im Herbst (Carr et al. 2012).

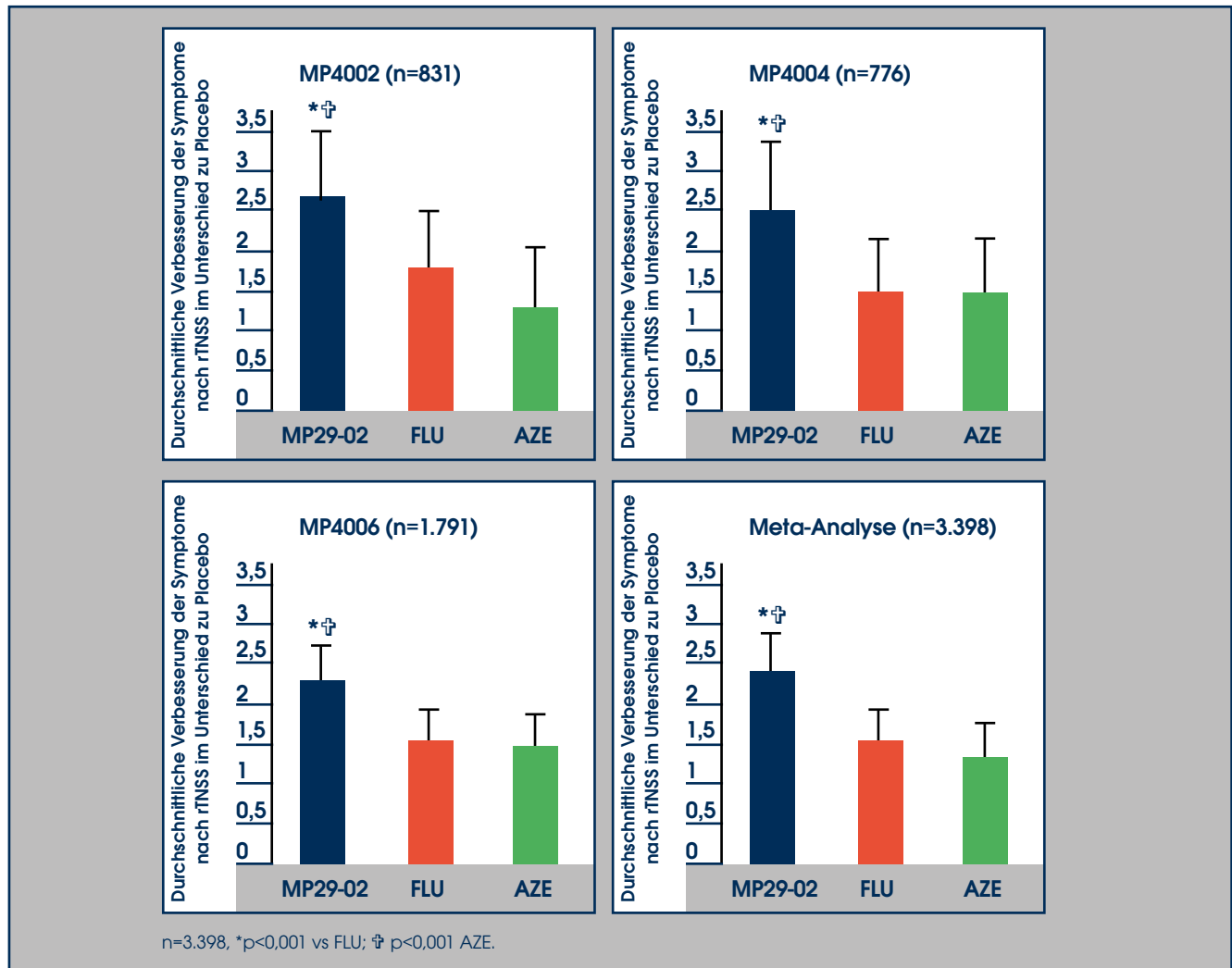
Wie schon in der ersten Studie (MP 4001) zeigte sich auch in den Studien gegen die Standardsubstanzen in neuartiger Formulierung (MP 4002, MP 4004, MP 4006) eine signifikante Linderung aller nasalen und auch der okularen Symptome unabhängig vom Schweregrad der AR (Abbildung 2, Seite 6). Der klinische Nutzen gegenüber der Standardtherapie wurde schon am ersten Tag der Behandlung deutlich. Sechs Tage schneller als die Standardtherapie wurde eine Verminderung der Beschwerden um 50% erreicht. Je stärker die Symptome, desto größer war der Effekt. Jeder sechste Patient erreichte weitgehende Beschwerdefreiheit (Hampel et al. 2010, Carr et al. 2012). Daneben erwies sich MP29-02 in einer Langzeitstudie über ein Jahr als effektiv und sicher, ernsthafte Nebenwirkungen traten nicht auf (Price et al. 2012).

Es wird vermutet, dass die Wirkungssteigerung von MP29-02 gegenüber den Einzelsubstanzen durch eine Reihe von Faktoren begründet ist, von denen die galenischen Effekte vermutlich die größte Rolle spielen. Die neuartige Formulierung führt zu einem größeren Sprayvolumen, einer kleineren Tröpfchengröße sowie zu einem veränderten Sprühmuster. Daraus resultiert eine vergrößerte Kontaktfläche und verlängerte Kontaktdauer an der Schleimhaut. Ein vergleichbarer Effekt lässt sich durch zwei nacheinander applizierte Nasensprays nicht erreichen, da die Schleimhaut nur ein begrenztes Sprühvolumen aufnehmen kann und der dritte und vierte Sprühstoß somit sinnlos wäre.

Daneben ist sicherlich auch die Systematisierung der Therapie ein Grund für die verbesserte Wirkung im Vergleich zu den Einzelsubstanzen. So ist der Patient nicht versucht, je nach aktuellem Befinden, einen der Wirkstoffe wegzulassen. MP29-02 verbindet einen schnellen Wirkeintritt (30 min) mit einer lang anhaltenden antientzündlichen Wirkung.

Abbildung 2:

Wirkung von MP29-02, Fluticasonpropionat (FLU) und Azelastin (AZE) auf die Symptome der AR gemessen anhand des rTNSS (reflective total nasal symptom score). Ergebnisse aus drei klinischen Studien (modifiziert nach Carr et al. 2012)



Ähnlich wie vor Jahren bei der Asthmatherapie bringt die Kombination eines Glukokortikoids mit einer anderen Firstline-Substanz auch für die AR-Therapie einen Fortschritt gegenüber den Standard-Einzelsubstanzen. Da MP29-02 in Studien effektiver als die derzeitig empfohlene Erstlinientherapie war, betrachten es angesehene amerikanische Experten bereits als „drug of choice“ für die Behandlung von AR (Leung et al. 2012).

5.5 Leukotrienantagonisten

Leukotriene sind wesentlich an der allergischen Entzündung beteiligt und spielen vor allem bei der Sekretion und Obstruktion eine Rolle. Leukotrienantagonisten binden an Leukotrienrezeptoren in den Atemwegen und wirken dadurch antiinflammatorisch. In Deutschland ist der Wirkstoff Montelukast zugelassen.

Bei Vorschulkindern ist die Wirksamkeit und Sicherheit auch bei persistierender AR belegt. Hingegen sollten Leukotrienantagonisten bei Erwachsenen mit persistierender AR nicht gegeben werden, da die begrenzte Wirksamkeit in keinem angemessenen Verhältnis zu den hohen Kosten

steht. Zur Wirkungssteigerung können Leukotrienantagonisten mit einem Antihistaminikum kombiniert werden. Die Monotherapie mit einem oralen Leukotrienantagonist ist weniger wirksam als eine Monotherapie mit einem Glukokortikoid-Nasenspray. (DGAI 2003, Brozek et al. 2010). Leukotrienantagonisten werden einmal täglich angewendet.

5.6 α -Sympathomimetika

α -Sympathomimetika bewirken über adrenerge Rezeptoren das Abschwellen der Nasenschleimhaut. Sie können bei Erwachsenen mit AR und starker nasaler Obstruktion ergänzend zu einer antiallergischen Therapie kurzzeitig angewandt werden. Topisch angewendete α -Sympathomimetika wie Xylometazolin und Oxymetazolin wirken sehr schnell und haben praktisch keine systemischen Nebenwirkungen. Allerdings können Rebound-Effekte auftreten, die zu einer Dosissteigerung und schließlich zu einer Rhinitis medicamentosa führen. Um dies zu verhindern, sollte die Therapiedauer mit lokalen α -Sympathomimetika auf maximal fünf Tage begrenzt werden (Brozek et al. 2010). Aufgrund

der guten Verträglichkeit ist die lokale Anwendung von α -Sympathomimetika der oralen Applikation vorzuziehen. Zudem führt die topische Applikation zu einer stärkeren und länger anhaltenden Wirkung als die orale Gabe. Sie wird in der Regel zwei- bis dreimal täglich durchgeführt.

Als orales Dekongestivum wird meist das Sympathomimetikum Pseudoephedrin eingesetzt. Zu den möglichen Nebenwirkungen zählen Tachykardien, Unruhe, Schlaflosigkeit und Hypertonie. Aufgrund dieser Nebenwirkungen sind orale Dekongestiva nicht zur Standardtherapie bei AR geeignet, zumal die erreichbaren Effekte meist begrenzt sind. In Kombinationen mit einem oralen Antihistaminikum können sie im Einzelfall jedoch sinnvoll sein, wenn eine Symptomkontrolle ansonsten nicht möglich ist (Brozek et al. 2010). Die Einnahme erfolgt zwei- bis dreimal täglich.

5.7 Spezifische Immuntherapie

Die spezifische Immuntherapie (SIT) ist neben der Allergenkarrenz die einzige kausale Therapie allergischer Erkrankungen. Ziel ist es, durch die Gabe steigender Dosen des Allergens die Entwicklung einer Allergentoleranz zu induzieren. Durch die SIT kommt es zu zahlreichen immunologischen Veränderungen, die jedoch im Einzelnen noch nicht vollständig aufgeklärt sind. Vorteile dieser Therapieform sind die Prävention von Neusensibilisierungen und die Prävention einer Asthma-Entwicklung. Deswegen ist die Indikation früh zu stellen. Folgende Faktoren gelten als Prädiktoren für den Erfolg einer SIT: Schmales Allergenspektrum, Pollenallergie dominierend, keine Sensibilisierung gegen perenniale Allergenquellen, kurze Erkrankungsdauer, geringe Beteiligung der unteren Atemwege, junges Lebensalter und ganzjährige Behandlung (DGAKI et al. 2009). Voraussetzung für die Behandlung ist die Verfügbarkeit von standardisierten bzw. qualitativ hochwertigen Allergenextrakten (Bachert 2012, Bachert und Devuyt 2010, Bachert et al. 2009); das gilt sowohl für die subkutane (SCIT) als auch die sublinguale (SLIT) Therapie. Eine Indikation zur SIT besteht bei nachgewiesener IgE-vermittelter Sensibilisierung mit korrespondierenden klinischen Symptomen durch Allergene, bei denen eine Karenz nicht möglich oder nicht ausreichend ist und ein geeigneter, wirksamer Extrakt zur Verfügung steht (DGAKI et al. 2009).

Die Wirksamkeit ausgewählter SCIT- und SLIT-Präparate bei der allergischen Rhinokonjunktivitis ist bei Pollen- und Hausstaubmilbenallergie durch zahlreiche kontrollierte Studien gut belegt (Brozek et al. 2010, DGAI 2003). Bei anderen Allergenquellen (Tierepithelien, Schimmelpilzsporen) existieren bisher nur wenige und teilweise methodisch unzureichende Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen.

Die SLIT zeigt im Hinblick auf anaphylaktische oder andere schwere systemische Reaktionen ein besseres Sicherheitsprofil als die SCIT. Abgesehen von sehr häufig bis häufig auftretenden, dosisabhängigen lokalen Symp-

tomen im Mund- und Rachenraum treten systemische Reaktionen nur sehr selten auf und sind meist geringfügig (DGAKI et al. 2009).

Zukünftig wird die SIT möglicherweise auch für die epikutane Anwendung zur Verfügung stehen. Erste klinische Studien waren erfolgsversprechend (Senti et al. 2009, 2012). Eine andere Option könnte die Kombination mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Omalizumab sein. Sie besserte die Symptome bei AR effektiver als die SIT allein (Kopp et al. 2009).

6. Fazit

Die AR ist eine sehr häufige Erkrankung, die oft zu einem erheblichen Verlust an Lebensqualität und Arbeitsleistung führt. Neben den nasalen Symptomen tritt eine Vielzahl anderer Beschwerden auf, wie Husten und Konjunktivitis. Eine verminderte Schlafqualität führt häufig zu starken Leistungseinbußen. Zusätzlich ist die AR durch eine hohe Komorbidität gekennzeichnet; bei etwa einem Drittel der Patienten kommt es zur Entstehung eines Asthma. Problematisch ist, dass Ärzte die Schwere der Beschwerden ihrer Patienten oft zu gering einschätzen, so dass sich die Betroffenen unverstanden fühlen und sich stattdessen selbst therapieren, denn einige Antiallergika sind freiverkäuflich.

Insgesamt werden zur Behandlung der AR vor allem Antihistaminika und Glukokortikoide sowie die spezifische Immuntherapie eingesetzt. Antihistaminika und Glukokortikoide gelten als Mittel der ersten Wahl zur Pharmakotherapie der AR. Kürzlich konnte mit einer neuartigen Formulierung aus Fluticasonpropionat und Azelastin (MP29-02) eine signifikante stärkere Linderung aller nasalen und auch der okularen Symptome gegenüber der derzeit empfohlenen AR-Erstlinientherapie gezeigt werden. Aufgrund der verbesserten Wirksamkeit und der guten Sicherheit ist davon auszugehen, dass MP29-02 zukünftig zum Arzneimittel der ersten Wahl bei der AR wird.

7. Literatur

- Bachert C, van Cauwenberge P, Olbrecht J, et al. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium. *Allergy* 2006;61(6):693-698
- Bachert C, Gevaert P, van Zele T. Wirksamkeit von Allergoiden zur subkutanen Applikation? Evidenzbewertung anhand klinischer Studien. *Allergologie* 2009;32:83-92
- Bachert C, Devuyt L. Wirksamkeit von Präparaten mit nicht modifizierten Allergenen zur subkutanen Applikation. *Allergologie* 2010;33:379-394
- Bachert C. Wirksamkeit von Präparaten mit nicht modifizierten Allergenen zur sublingualen Applikation – Evidenzbewertung anhand klinischer Studien. *Allergologie* 2012;35:59-74
- Behrendt H, Becker WM, Fritzsche C, et al. Air pollution and allergy: experimental studies on modulation of allergen release from pollen by air pollutants. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113(1-3):69-74
- Behrendt H, Kasche A, Ebner von Eschenbach C, et al. Secretion of proinflammatory eicosanoid-like substances precedes allergen release from pollen grains in the initiation of allergic sensitization. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;124(1-3):121-125
- Blomme K, Tomassen P, Lapeere H, et al. Prevalence of allergic sensitization versus allergic rhinitis symptoms in an unselected population. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;160(2):200-207.
- Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3):428-433
- Bousquet PJ, Bachert C, Canonica GW, et al. Uncontrolled allergic rhinitis during treatment and its impact on quality of life: a cluster randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):666-668.e1-5
- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:466-476
- Canonica GW, Bousquet J, Mullol J et al. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy* 2007;62 Suppl 85:17-25
- Carr W, Bernstein J, Lieberman P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(5):1282-1289
- Demoly P, Allaert FA, Lecasble M, et al. ERASM, a pharmaco-epidemiologic survey on management of intermittent allergic rhinitis in every day general medical practice in France. *Allergy* 2002;57(6):546-554
- DGAI (Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie), Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Allergische Rhinitis“ der Sektion HNO. Allergische Rhinokonjunktivitis. Leitlinie. *Allergo J* 2003;12:182-194
- DGAKI (Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie) et al. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Leitlinie, Entwicklungsstufe S2, Stand 18. September 2009. *Allergo J* 2009;18:508-537
- Gebhardt U. Allergien: Neue Allergene durch Klimawandel und „Functional Food“. *Dtsch Arztebl* 2010;107(44):A-2169/B-1882/C-1854
- Goodwin RD, Galea S, Perzanowski M, et al. Impact of allergy treatment on the association between allergies and mood and anxiety in a population sample. *Clin Exp Allergy* 2012;42(12):1765-71. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04042.x
- Hadley JA, Derebery MJ, Marple BF. Comorbidities and allergic rhinitis: not just a runny nose. *J Fam Pract* 2012;61(2 Suppl):S11-15
- Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of Azelastine and Fluticasone in a single nasal spray device. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(2):168-173
- Jáuregui I, Mullol J, Dávila I, et al. Allergic rhinitis and school performance. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009;19 Suppl 1:32-39
- Kirmaz C, Aydemir O, Bayrak P, et al. Sexual dysfunction in patients with allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(6):525-529
- Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2009;39(2):271-279
- Leung DYM, Szeffler SJ and the Associate Editors of the JACI. The Editors' Choice: MP29-02: A major advancement in the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(5):1216
- Marple BF, Fornadley JA, Patel AA, et al. Keys to successful management of patients with allergic rhinitis: focus on patient confidence, compliance, and satisfaction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(6 Suppl):S107-124
- Maurer M, Zuberbier T. Undertreatment of rhinitis symptoms in Europe: findings from a cross-sectional questionnaire survey. *Allergy* 2007;62(9):1057-1063
- Meltzer EO, Bukstein DA. The economic impact of allergic rhinitis and current guidelines for treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106(2 Suppl):S12-16
- Mullol J. A Survey of the burden of allergic rhinitis in Spain. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009;19(1): 27-34
- Mutius von EV, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2010;10(12):861-868
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer, et al. Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2013; S. 575
- Nicolai T, Bellach B, Mutius EV, et al. Increased prevalence of sensitization against aeroallergens in adults in West compared with East Germany. *Clin Exp Allergy* 1997;27(8):886-892
- Otto C, Alberternst B, Klingenstein F, et al. Verbreitung der Beifußblättrigen Ambrosie in Deutschland. Problematik und Handlungsoptionen aus Naturschutzsicht. Bundesamt für Naturschutz 2008; Skripten 235, S. 7-9
- Pawankar R, Bunnag C, Khaltav N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma in Asia Pacific and the ARIA Update 2008. *WAO Journal* 2012;Suppl:S212-217
- Prescott S, Saffery R. The role of epigenetic dysregulation in the epidemic of allergic disease. *Clin Epigenet* 2011;2:223-232
- Price D, Bousquet J, Bachert C, et al. MP29-02 a novel intranasal therapy for the treatment of chronic rhinitis: safety data from a 12 month-trial. Poster 872, EAACI-Kongress 2012
- Riccaboni M, Bianchi I, Pettrillo P. Spleen tyrosine kinases: biology, therapeutic targets and drugs. *Drug Discov Today* 2010;15(13-14):517-530
- Rote Liste 2012 <http://www.rote-liste.de/> letzter Zugriff: 16.01.13
- Schatz M. A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA. *Allergy* 2007;62 Suppl 85:9-16
- Schlaud M, Atzpodiener K, Thierfelder W. Allergische Erkrankungen. Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2007;50:701-710
- Senti G, Graf N, Haug S, et al. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;5:997-1002
- Senti G, von Moos S, Tay F, et al. Epicutaneous allergen-specific immunotherapy ameliorates grass pollen-induced rhinoconjunctivitis: A double-blind, placebo-controlled dose escalation study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;1:128-135
- Stokes JR, Romero FA, Jr, Allan RJ, et al. The effects of an H₃ receptor antagonist (PF-03654746) with fexofenadine on reducing allergic rhinitis symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2012;2:409-412
- Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, et al. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(2):381-387
- Wickman M, Lilja G. Today, one child in four has an ongoing allergic disease in Europe. What will the situation be tomorrow? *Allergy* 2003;58(7):570-571

Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche der folgenden Aussagen zur Sensibilisierung ist **richtig**?

Von den 3-17-Jährigen in Deutschland sind gegenüber mindestens einem Allergen sensibilisiert:

- a. etwa 10 %
- b. etwa 20 %
- c. etwa 30 %
- d. etwa 40 %
- e. etwa 50 %

2. Welche der folgenden Aussagen ist **richtig**?

Die allergische Rhinitis (AR) ...

- a. wird hervorgerufen durch eine IgA-vermittelte Entzündung.
- b. zählt zu den Autoimmunerkrankungen.
- c. ist durch eine nasale Hyperreaktivität gekennzeichnet.
- d. führt ausschließlich zu nasalen Symptomen.
- e. tritt nur saisonal auf.

3. Welche Aussage zur Häufigkeit der AR ist **falsch**?

- a. Bei intermittierender AR bestehen die Symptome weniger als 4 Tage pro Woche oder weniger als 4 Wochen.
- b. 63-67 % der Patienten sind von einer mäßigen bis schweren Form der AR betroffen.
- c. Bei 41-47 % der Patienten wird eine persistierende AR diagnostiziert.
- d. Bei bis zu 20 % der Patienten bestehen schwere Symptome trotz leitliniengerechter Therapie.
- e. 5 % der AR-Patienten gelten als so genannte SCUAD-Patienten.

4. Welche der folgenden Aussagen zur Behandlung der AR ist **richtig**?

- a. Zur Behandlung der AR reicht bei vielen Patienten eine Monotherapie nicht aus.
- b. Die Wirksamkeit und Sicherheit vieler praktizierter Kombinationstherapien ist erwiesen.
- c. Viele Ärzte schätzen die Schwere der Erkrankung deutlich höher ein als die Patienten selbst.
- d. Die meisten AR-Patienten sind mit der Betreuung durch den Arzt zufrieden.
- e. Etwa die Hälfte der Patienten therapiert sich selbst mit freiverkäuflichen Präparaten.

5. Welche der folgenden Aussagen ist **falsch**?

Zu möglichen Folgen oder Komorbiditäten der AR zählen:

- a. Angststörungen
- b. Depression
- c. Koronare Herzkrankheit
- d. Asthma bronchiale
- e. Atopisches Ekzem

6. Welche Aussage zu den H₁-Antihistaminika ist **falsch**?

- a. Sie wirken als inverse Agonisten.
- b. H₁-Antihistaminika der ersten Generation wirken sedierend.
- c. Moderne H₁-Antihistaminika zeigen häufig Interaktionen mit anderen Arzneistoffen.
- d. Moderne H₁-Antihistaminika wirken gegen nasale und nicht-nasale Symptome.
- e. H₁-Antihistaminika-Nasensprays wirken rasch und sind zweimal täglich anzuwenden.

7. Welche Aussage zur Therapie der AR mit topischen Glukokortikoiden ist **richtig**?

- a. Glukokortikoide senken die Bildung antiinflammatorischer Proteine.
- b. Sie gelten bislang als die wirksamste Therapie der AR.
- c. Sie sind oralen H₁-Antihistaminika bei der Besserung allergischer Augensymptome überlegen.
- d. Von Vorteil ist ihr schneller Wirkungseintritt.
- e. Nach Langzeitanwendung kommt es zu einer Atrophie der Nasenschleimhaut.

8. Welche Aussage zu MP29-02 ist **falsch**?

Die neu zugelassene spezielle Formulierung aus Fluticasonpropionat und Azelastin als Nasenspray ...

- a. ist den entsprechenden Monotherapien in ihrer Wirkung signifikant überlegen.
- b. wirkt nicht gegen okkulare Symptome.
- c. mindert die Beschwerden sechs Tage schneller als die entsprechenden Monotherapien um 50 %.
- d. weist eine kleinere Tröpfchengröße auf.
- e. zeigt ein verändertes Sprühmuster.

9. Welche Aussage zu den Leukotrienantagonisten ist **richtig**?

- a. Sie binden an lösliche Interleukinrezeptoren.
- b. Ein wichtiger Vertreter dieser Wirkstoffgruppe ist Canakiumab.
- c. Sie sind für die Behandlung persistierender AR bei Erwachsenen empfehlenswert.
- d. Zur Wirkungssteigerung können sie mit einem Antihistaminikum kombiniert werden.
- e. Sie sind wirksamer als ein Glukokortikoid-Nasenspray.

10. Welche Aussage zur spezifischen Immuntherapie (SIT) ist **falsch**?

- a. Die SIT ist eine kausale Therapie.
- b. Die SIT dient der Prävention von Neusensibilisierungen und einer Asthma-Prävention.
- c. Die Indikation für eine SIT sollte so spät wie möglich gestellt werden.
- d. Ein schmales Allergenspektrum gilt als Prädiktor für den Erfolg einer SIT.
- e. Voraussetzung für eine SIT ist ein standardisierter bzw. qualitativ hochwertiger Allergenextrakt.



Das Online-Lernmodul, die zertifizierende Ärztekammer und den Bearbeitungszeitraum finden Sie unter:

www.arztcme.de/therapieoptionen-rhinitis

Zur Teilnahme am Test scannen Sie bitte den QR-Code mit Ihrem Mobilgerät. Einen geeigneten QR-Reader finden Sie z. B. unter www.barcoo.com

