

Moderne Substanzen zur medikamentösen Therapie der allergischen Rhinitis

AR-Update im Kloster Eberbach

Ein Schwerpunktthema der Tagung „Allergologie im Kloster“ in Eltville Ende Mai 2013 wird das Update zur Behandlung der allergischen Rhinitis von Prof. Dr. med. Ludger Klimek sein. DERMAforum bringt die Vorveröffentlichung:

Die allergische Rhinitis (AR) betrifft über 20 Prozent der europäischen Bevölkerung und ist somit eine der häufigsten Erkrankungen überhaupt. Nur ein Drittel der Patienten mit AR wird überhaupt und nur ca. zehn Prozent werden nach den geltenden Empfehlungen behandelt.

Antihistaminika mit erweitertem Wirkspektrum

Moderne Antihistaminika sollten neben der H1 blockierenden Wirkung möglichst weitere antiinflammatorische Eigenschaften aufweisen. Mit Rupatadin ist ein Antihistaminikum mit erweitertem Wirkspektrum in Deutschland verfügbar geworden. Es besitzt sowohl periphere Histamin-H1-Rezeptor (H1) und PAF-Rezeptor (PAF-R) antagonistische Eigenschaften. Die Anwendung erfolgt vorzugsweise einmal täglich, mit 10 mg Rupatadin p.o.

Mullol et al. stellten eine Langzeitstudie zur Sicherheit von Rupatadin in der Behandlung der PER für zwölf Monate vor. Von den 324 Patienten berichteten in den ersten sechs Monaten 20,4 Prozent mindestens eine therapiebedingte Nebenwirkung. An erster Stelle standen hier Kopfschmerzen, gefolgt von milder Schläfrigkeit. Schwerwiegende therapiebedingte Nebenwirkungen traten nicht auf. Interessanterweise ging die Rate der Nebenwirkungen nach zwölf Monaten auf 10,8 Prozent zurück. Die Langzeitanwendung scheint hier zu einer besseren Verträglichkeit des Präparats zu führen.

In zahlreichen Studien konnte die Wirksamkeit von Rupatadin in der klinischen Anwendung bereits bestätigt werden. Perez et al. konnten in einer großen Datenpoolanalyse mit insgesamt 708 Patienten zeigen, dass Rupatadin in einer Dosis von 10 bzw. 20 mg, einmal täglich, zur Behandlung der Rhinitis allergica der Behandlung mit Placebo signifikant überlegen ist. In den Zulassungsstudien an insgesamt 2.450 erwachsenen, gesunden Freiwilligen führte Rupatadin in Dosen bis 80 mg zu keinerlei Veränderungen im EKG, im Speziellen kam es zu keinerlei Veränderungen der QT-Zeit. Co-Faktoren wie Alkohol, Nahrung, Co-Medikation mit Erythromycin oder Ketoconazol, Alter und Geschlecht hatten keinerlei Einfluss auf dieses Ergebnis. Auch zahlreiche In-vitro-Studien konnten keinen Einfluss von Rupatadin auf die einzelnen Elemente der kardialen Reizleitung, insbesondere auf die Kalium-Kanäle oder Aktionspotenziale in isolierten Purkinje-Fasern, nachweisen.

Studien an gesunden Probanden belegen gutes Sicherheitsprofil

Ein weiteres modernes Antihistaminikum ist das Bilastin als potenter H1-Rezeptor-Antagonist. In einer Übersichtsarbeit stellten Sabada Diaz de Rada et al. die wichtigsten Daten zu Bilastin zusammen. Bilastin hat in 28 europäischen Ländern die Zulassung zur Therapie der intermittierenden/persistierenden allergischen Rhinitis bzw. Rhinokonjunktivitis sowie der Urtikaria für Erwachsene und Kinder ab einer Altersklasse von

zwölf Jahren. In Studien an gesunden Probanden konnte das gute Sicherheitsprofil mit nicht vorhandenen antimuskarinen Effekten bzw. fehlender Beeinträchtigung der Fahrtauglichkeit, der Reizleitungsfähigkeit am Herzen bzw. der Aufmerksamkeit nachgewiesen werden.

Die Standardtherapie mit 20 mg als einmal tägliche Dosis führte in klinischen Untersuchungen bei der Behandlung der allergischen Rhinitis-Symptome zu größerer Wirksamkeit als Placebo und war mit denen der bekannten Vertreter wie Cetirizin oder Desloratadin vergleichbar.

Des Weiteren liegen Untersuchungen der Bilastin International Working Group vor, welche die Wirkung von Bilastin jeweils in mehreren großen Gruppen von Patienten mit einer allergischen Rhinitis mit anderen Prä-

mg gegenüber Desloratadin 5 mg bei der intermittierenden allergischen Rhinitis. In dieser multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblinduntersuchung wurden die Patienten jeweils für zwei Wochen mit einem der beiden Prüfpräparate oder Placebo behandelt. Dabei konnte Bilastin im Vergleich zu Placebo signifikant die Beschwerdesymptome reduzieren, verhielt sich aber ansonsten ähnlich wie Desloratadin (Nebenwirkungsrate: Bilastin 20,6 Prozent vs. Desloratadin 19,8 Prozent).

Bilastin ist von der Wirksamkeit mit anderen modernen H1-Antihistaminika wie etwa Desloratadin vergleichbar, weist aber ein geringeres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Cetirizin im Bezug auf Reduktion der Aufmerksamkeit (Müdigkeitsentwicklung und Einsetzen von Schläfrigkeit) auf. Kei-

Glukokortikoid	Lipophilie/ Gewebebindung	p.o. Bioverfügbarkeit	Relative Rezeptoraffinität (Dexamethason RRA= 100)
Beclometasondipropionat	hoch	41 %	1345*
Flunisolid	gering	20 %	120
Triamcinolonacetonid	gering	23 %	361
Budesonid	mittel	11 %	935
Fluticasonpropionat	hoch	< 1 %	1775
Mometasonfuroat	hoch	< 1 %	2144
Fluticasonfuroat	hoch	< 1 %	2989

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Charakteristika topischer Glukokortikosteroide (GKS)

paraten aus der Antihistaminika-Gruppe verglichen.

Kuna et al. verglichen die Effektivität und Sicherheit von Bilastin 20 mg mit einer Dosierung von Cetirizin 10 mg gegenüber einer Placebo-Gruppe. Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie untersuchte die Effekte bei Patienten mit einer intermittierenden allergischen Rhinitis, wobei insgesamt 683 Patienten aus 61 europäischen Zentren eingeschlossen werden konnten.

Die Betroffenen erhielten das jeweilige Prüfpräparat in einer einmaligen täglichen Dosis für einen Zeitraum von 14 Tagen und bewerteten anschließend ihre Eindrücke anhand eines Rückblicks der letzten zwölf Stunden sowie eines nasalen Symptomscores (nasale Obstruktion, Rhinorrhoe, nasaler Pruritus und Niesreiz) bzw. nicht nasalen Symptomscores, der Tränenfluss, Rötung und Juckreiz umfasste. Das Sicherheitsprofil wurde mittels der Erfassung unerwünschter Ereignisse, durch Laboruntersuchungen bzw. durch EKG-Kontrollen erfasst.

Weniger Schläfrigkeit und Müdigkeit

Dabei zeigten Bilastin und Cetirizin vergleichbar gute und signifikante Symptomreduktion im Verhältnis zu Placebo. Lediglich bei den aufgetretenen Nebenwirkungen schnitt das modernere Präparat Bilastin im Vergleich zu Cetirizin besser ab: Signifikant weniger Patienten im Bilastin-Behandlungsarm klagten über Schläfrigkeit (1,8 Prozent; $p < 0.001$) und Müdigkeit (0,4 Prozent; $p = 0.02$) im direkten Verhältnis zu Cetirizin (7,5 bzw. 4,8 Prozent).

Bachert et al. präsentierten die Ergebnisse eines Vergleiches von Bilastin 20

mg gegenüber Desloratadin 5 mg bei der intermittierenden allergischen Rhinitis. In dieser multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblinduntersuchung wurden die Patienten jeweils für zwei Wochen mit einem der beiden Prüfpräparate oder Placebo behandelt. Dabei konnte Bilastin im Vergleich zu Placebo signifikant die Beschwerdesymptome reduzieren, verhielt sich aber ansonsten ähnlich wie Desloratadin (Nebenwirkungsrate: Bilastin 20,6 Prozent vs. Desloratadin 19,8 Prozent).

Ein interessanter neuer Therapie-Aspekt ist die fixe Kombination aus Antihistaminikum und Leukotrien-Antagonist. Prenner et al. untersuchten die Sicherheit und Wirksamkeit einer fixen Kombination von Loratadin/Montelukast (L/M; SCH 445761, mit einer Dosierung von Loratadin: 10 mg / Montelukast: 10 mg) zur Behandlung der allergischen Rhinitis. Insgesamt wurden 19 randomisierte klinische Studien zu dieser Fragestellung mit über 3.800 Patienten publiziert. Das Sicherheitsprofil unterschied sich nicht von der Placebo-Therapie oder der Monotherapie mit Loratadin oder Monotherapie mit Montelukast.

Behandlung mit nasalen Glukokortikosteroiden

Nasale Glukokortikosteroide (nGKS) stellen heute den Goldstandard in der Therapie entzündlicher Erkrankungen der Nasenschleimhäute dar. Die Erkenntnisse über ihren molekularen Wirkmechanismus wurden erheblich erweitert. Durch die Entwicklung moderner Präparate konnte die Wirksamkeit und Sicherheit deutlich verbessert werden. Unerwünschte Wirkungen sind extrem gering. Im Vergleich mit anderen Industrienationen werden nasale Steroide in Deutschland derzeit noch sehr zurückhaltend eingesetzt. Ihre Wirkung wird von zytoplasmatischen Rezeptoren (Glukokortikoid Rezeptor: GR) vermittelt, die in zahlreichen Zellarten vorhanden sind. Zudem existieren rezeptorunabhängige Sofortwirkungen.

Zur nasalen Anwendung stehen in Deutschland Dexamethason, Beclomethasondipropionat, Flunisolid, Flucortinbutylester, Budesonid, Triamcinolonacetonid, Mometasonfuroat, Fluticasonpropionat und Fluticasonfuroat zur Verfügung. Durch die Entwicklung der letztgenannten modernen Präparate konnte die Wirksamkeit deutlich verbessert werden und unerwünschte Wirkungen sind seitdem extrem gering (siehe Tabelle).

Navarro et al. befragten Ärzte zu ihrem präferierten Verschreibungsverhalten bei der symptomatischen Therapie der allergischen Rhinitis. Insgesamt nahmen 1.008 Ärztinnen und Ärzte (Allgemeinmediziner 53 Prozent, HNO-Fachärzte 28 Prozent bzw. Allergologen 19 Prozent) an der Be-



Prof. Dr. med. Ludger Klimek

„Nur ein Drittel der Patienten mit AR wird überhaupt und nur ca. 10 Prozent werden nach den geltenden Empfehlungen behandelt.“

fragung teil. Die Kollegen erhielten einen Fragebogen mit Informationen bezüglich der Präferenzen und Verwendung von Medikamenten bei der allergischen Rhinitis sowie Patientencharakteristika. Anschließend sollte anhand einer visuellen Analogskala die Zufriedenheit von Patient und Behandler dokumentiert werden. 93 Prozent der befragten Kollegen gaben an, einen guten Überblick über die ARIA-Leitlinien zur Behandlung der Rhinitis allergica zu besitzen, bzw. 90 Prozent gaben an, diese auch zu befolgen.

Insgesamt flossen Datensätze von 4.040 Patienten (52 Prozent Frauen – 48 Prozent Männer) mit einem Durchschnittsalter von 34 Jahren in die Auswertung ein. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer zum Behandlungszeitpunkt betrug neun Jahre, wobei 52 Prozent der Patienten über persistierende ganzjährige Beschwerden klagten. Die Beschwerden wurden von den Patienten selbst in 72 Prozent als „mild“, in sieben Prozent als „moderat“ und in ein Prozent als „schwer“ eingestuft, 77 Prozent der Patienten hielten sich an die Verordnung ihres Behandlers.

Von den Patienten bevorzugt wurde eine orale Verabreichung (41 Prozent), gefolgt von der topischen intranasalen Anwendungsform (22 Prozent), während 35 Prozent keine Präferenzangaben. An der Spitze der verordneten Medikation für die allergische Rhinitis stand die Kombination aus einem oralen Antihistaminikum mit einem topischen GKS (66 Prozent), gefolgt von einer alleinigen Behandlung mit oralen Antihistaminika (20 Prozent) bzw. alleinigen Therapie mit topischen Kortikosteroiden (elf Prozent). In vier Prozent der Fälle erfolgte die Therapie mit anderen Formen von Antihistaminika bzw. mit gänzlich anderen Medikamenten in sechs Prozent der Fälle. ◆

Allergologie im Kloster

25. Mai 2013 im Kloster Eberbach, Eltville, Rheingau
Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. Ludger Klimek

Themen:

- ▶ How is the world performing allergen-specific immunotherapy? The WAO perspective
- ▶ Therapie des Asthma bronchiale: Gestern – heute – morgen
- ▶ Wozu braucht man eigentlich seine Nase?
- ▶ Nahrungsmittel-Allergien im Kindesalter: Update zum Management und neue Aussichten
- ▶ Molekulare Allergologie: Von den wissenschaftlichen Anfängen bis zur Anwendung in der klinischen Routine
- ▶ Pollenzählung: Wie messe ich eigentlich die Allergenbelastung des Patienten?

Weitere Informationen:

Katja Reichardt
Zentrum für Rhinologie und Allergologie
An den Quellen 10
65183 Wiesbaden
kongressorganisation@hno-wiesbaden.de
www.allergologie-im-kloster.org