



Experten-Statement

Dymista[®], die neue Therapieoption für die allergische Rhinitis

VORSITZ:

PRIM. UNIV.DOZ. DR. CHRISTOF EBNER, PRIM. UNIV.PROF. DR. GERD RASP

TEILNEHMER:

UNIV.PROF. DR. WERNER ABERER, PRIM. PROF. DR. MED. HANS EDMUND ECKEL, PRIM. DR. WOLFGANG ELSÄSSER, OA DR. THOMAS HAWRANEK, PRIM. PRIV.DOZ. DR. FRITZ HORAK, OA DR. ISIDOR HUTTEGGER, ASS.PROF. DR. FLORIAN KRAL, UNIV.PROF. DR. VERENA NIEDERBERGER-LEPPIN, PRIM. DR. PETER OSTERTAG, PRIM. UNIV.PROF. DR. WOLFGANG POHL, AO. UNIV.PROF. DR. NORBERT REIDER, ASSOZ.PROF. DR. GUNTER STURM, UNIV.PROF. DR. ZSOLT SZÉPFALUSI, PRIV.DOZ. MAG. DR. STEFAN WÖHRL

EINLEITUNG

Immunglobulin-E (IgE)-vermittelte Allergien nehmen in der westlichen Welt kontinuierlich zu. Die allergische Rhinitis (AR) ist die häufigste Erscheinungsform einer Allergie überhaupt. In Österreich ist fast ein Viertel der Bevölkerung betroffen. Je nach Auslöser treten die Symptome intermittierend oder saisonal (z. B. bei Pollenallergie) oder persistierend und ganzjährig (z. B. bei Hausstaubmilbenallergie) auf. Die Lebensqualität der Allergiker ist stark vermindert. Sie schlafen schlecht, sind bei alltäglichen Aktivitäten der Freizeit behindert und ihre Leistungsfähigkeit in Arbeit bzw. Schule ist reduziert. Eine unzureichende Behandlung einer AR führt typischerweise zu einer progredienten Verschlechterung der Symptomatik. Studien belegen, dass bis zu einem Drittel aller Patienten mit der Zeit sogar allergisches Asthma entwickelt. Die ARIA-Konsensusgruppe (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) der WHO warnt in ihrem Positionspapier¹ vor diesem Asthmarisiko und empfiehlt eine konsequente pharmakologische Therapie der AR. Voraussetzung für ein adäquates Therapiemanagement ist eine detaillierte Allergiediagnostik durch den Allergologen und genaue Aufklärung des Patienten über die Möglichkeiten der Behandlung. Die Verordnung von rasch wirksamen, effizienten Medikamenten verbessert die Compliance und die Therapieadhärenz der Patienten wesentlich.

ZUR PATHOPHYSIOLOGIE DER ALLERGISCHEN RHINITIS

Die AR ist die häufigste Form der nicht-infektiösen Rhinitis. Die Schleimhäute sind auf Grund einer lokalen Immunreaktion entzündet. Klinische Symptome reichen von Nasenjucken, Niesen, Nasenrinnen bis zur dauerhaft blockierten Nase. Darüber hinaus kommt es häufig auch zu unangenehmen

Symptomen an den Augen und zur Entzündung der Schleimhäute des Gaumens und des Gehörgangs. Die typische allergische Immunantwort erfolgt in zwei Schritten: einer „Sofort-Reaktion“ und einer „Spätphase-Reaktion“. Diese Phasen sind durch verschiedene immunologische Mechanismen ausgelöst und führen zu unterschiedlichen Symptomen:

Bei der allergischen Sofortreaktion binden spezifische IgE-Antikörper an Rezeptoren auf Mastzellen und basophilen Granulozyten. Allergenkontakt von Zell-gebundenem IgE bewirkt die Freisetzung der gespeicherten Granula (Degranulation). Die sezernierten Mediatoren, insbesondere Histamin und Leukotriene, binden an spezifische Rezeptoren im Gewebe und an den lokalen Blutgefäßen und bewirken so – bereits nach wenigen Minuten – Juckreiz, Rötung, Schwellung und vermehrten Sekretfluss.

Die allergische Spätphase-Reaktion ist gekennzeichnet durch eine zelluläre Entzündungsreaktion. Im Rahmen der oben beschriebenen Immunreaktion werden verschiedene Zytokine und Chemokine freigesetzt. Diese locken Entzündungszellen aus dem Blutstrom an den Ort des Allergenkontakts (Chemotaxis), wobei in erster Linie eosinophile Granulozyten und Lymphozyten rekrutiert werden. Das führt zu einer zellulären Infiltration, die charakteristisch für die allergische Spätphase-Reaktion ist. Die Schleimhäute sind eher trocken, dauerhaft geschwollen und livide gefärbt.

Während die Frühphase der allergischen Reaktion durch unmittelbar auftretende und nach Beendigung der Exposition schnell reversible Symptome wie Niesen, Rhinorrhoe und Pruritus charakterisiert ist, stehen bei der allergischen Spätphase vor allem die chronische Entzündung der Schleimhäute und die nasale Obstruktion im Vordergrund.

Tabelle 1
ARIA-Klassifikation der allergischen Rhinitis

Intermittierend	Persistierend
<ul style="list-style-type: none">• Symptome <4x/Woche oder• <4 konsekutive Wochen	<ul style="list-style-type: none">• Symptome >4x/Woche und• >4 konsekutive Wochen
Mild (alle folgenden)	Moderat-Schwer (eine oder mehrere)
<ul style="list-style-type: none">• normaler Schlaf• keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten, Freizeit, Sport• keine Beeinträchtigung der Arbeit/Schule• Symptome präsent, aber nicht störend	<ul style="list-style-type: none">• Schlafstörungen• Beeinträchtigungen der täglichen Aktivitäten, Freizeit, Sport• Beeinträchtigung der Arbeit/Schule• störende Symptome

THERAPIE DER ALLERGISCHEN RHINITIS

Die antiallergische Therapie beruht auf den Säulen: Allergenvermeidung, Symptom bekämpfende Pharmakotherapie und spezifische Immuntherapie.

Allergiediagnostik und Patienteninformation stellen die Basis für die erste Stufe der Therapie, die Allergenkarrenz dar. Bestimmte Allergien können durch konsequente Meidung der Auslöser wesentlich verbessert werden. Als Beispiel sei die Hausstaubmilbensanierung bzw. die Weggabe von Felltieren erwähnt.

Als Medikamente stehen dem Arzt diverse Präparate zur lokalen und systemischen Therapie zur Verfügung. Diese sollten, gemäß ARIA-Leitlinien¹, entsprechend dem Verlauf (intermittierend oder persistierend) und dem Schweregrad der Symptome (mild/moderat/schwer) verordnet werden (Tabelle 1). Die empfohlene symptomatische Therapie der AR besteht für alle Schweregrade in der regelmäßigen Gabe von oralen Antiallergika der letzten Generation und einer geeigneten Lokaltherapie. Im Gegensatz zu der früher meist praktizierten „bei-Bedarf“-Anwendung sollte heute die Therapie konsequent, täglich und über längere

Zeiträume hinweg (z.B. über die gesamte Blüteperiode) genommen werden. Die Antiallergika der letzten Generation sind dafür bestens geeignet und entsprechend geprüft. Bei leichten Symptomen an der Nase oder den Augen kann zusätzlich bei Bedarf ein lokal wirkendes Antihistaminikum eingesetzt werden. Bei moderater oder starker Symptomatik (Tabelle 1) – insbesondere bei Blockade der Nasenatmung – sind intranasale Steroide die Mittel der Wahl. Wenn die Indikation besteht, sollte frühzeitig eine Impfkur (spezifische Immuntherapie) angeboten werden, sie ist die einzige Kausaltherapie für inhalative Allergien und wirkt präventiv gegen die Entwicklung von allergischem Asthma.

Die Pharmakotherapie der AR besteht in der konsequenten Einnahme von oralen Antiallergika der letzten Generation. Zur Lokaltherapie der Nase werden Antihistaminika oder intranasale Steroide verwendet. Antihistaminika wirken schnell, sind aber in der Spätphase der Entzündung nicht wirksam. Intranasale Steroide sind hochwirksam, aber ihr Wirkungseintritt ist verzögert.

DYMISTA®, EINE NEUE THERAPIEOPTION FÜR DIE ALLERGISCHE RHINITIS

Dymista® ist ein innovativer Nasenspray. Die Neuformulierung der Wirkstoffe Azelastin (Antihistaminikum) und Fluticason-Propionat (Cortikosteroid) führt zu einer geringeren Viskosität bei einem verbesserten Sprühmuster². Durch den dualen Wirkmechanismus werden erstmals Symptome der allergischen Frühphase wie auch die Symptome der allergischen Spätphase gleichzeitig behandelt. Die Wirksamkeit von Dymista® wurde im direkten Vergleich zu herkömmlichen Therapien und Placebo in einem umfangreichen und Leitlinien-konformen Studienprogramm belegt. Insgesamt zeigten die Studien, dass für Patienten mit moderater bis schwerer AR durch Dymista® eine signifikant bessere Symptomkontrolle erreicht werden konnte als durch gängige Monotherapien mit Azelastin oder Fluticason-Propionat (Abbildung 1)³. Nicht nur die Symptome der Nase, auch die okulären Symptome besserten sich unter Dymista® signifikant³.

Die Zeit bis zum Erreichen einer klinisch relevanten Symptomreduktion ist ein entscheidender Faktor für die Therapie-Compliance. Der Wirkeintritt von Dymista® erfolgt bis zu 30 Minuten nach Applikation. Damit war Dymista® im zeitlichen Verlauf in allen geprüften Kriterien den Monotherapien mit Fluticason-Propionat bzw. Azelastin

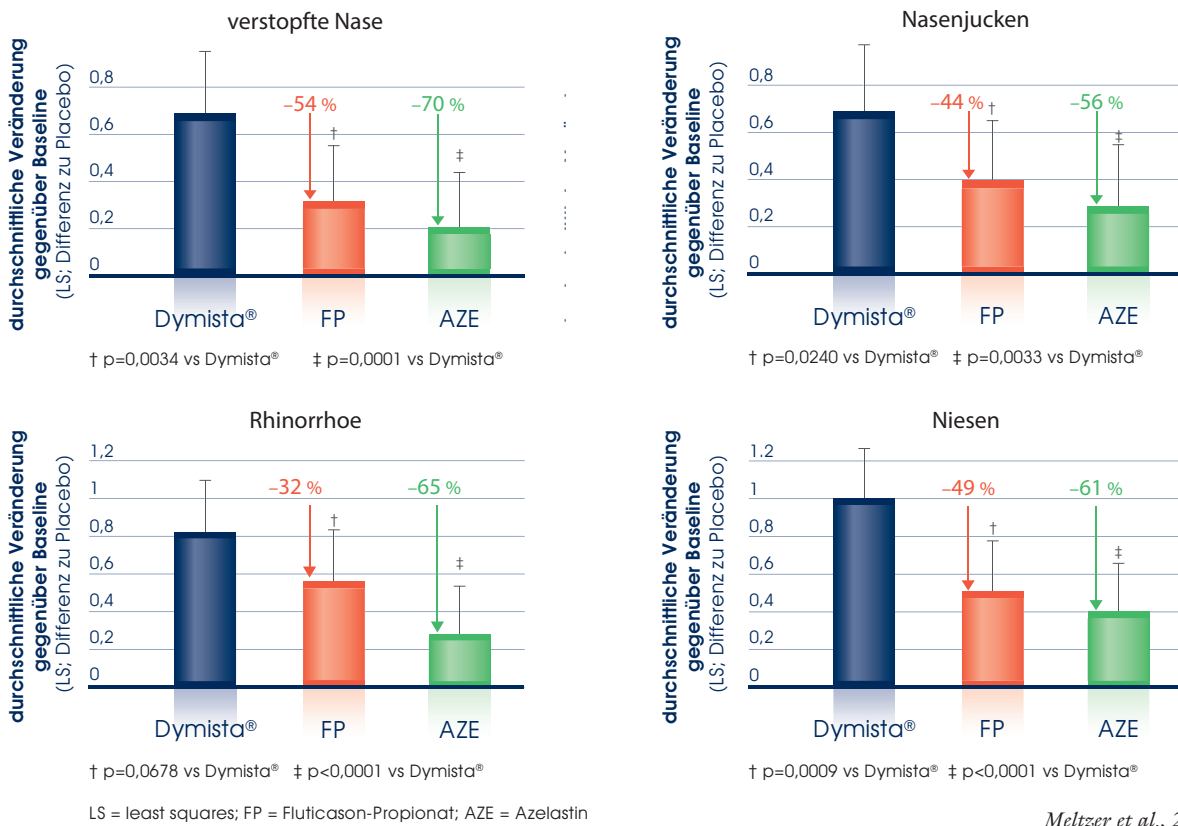
(und Placebo) während des gesamten Beobachtungszeitraums überlegen (Abbildung 2)³.

Außerdem war bei Patienten, die mit der neuen Therapieoption behandelt wurden, auch eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität gemäß Rhinitis Quality of Life Questionnaire zu verzeichnen⁴. Dymista® weist ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf, das sowohl bei Patienten mit saisonaler als auch bei Patienten mit perennierender AR über einen Zeitraum von 12 Monaten belegt ist. Unter Dymista® wurden weder neue noch häufigere Nebenwirkungen als unter den bestehenden Vergleichstherapien beobachtet. Im Langzeitverlauf kam es weder zu auffälligen Veränderungen der Laborwerte noch zu Ulzerationen oder Perforationen der Nasenschleimhaut, und es gab keine Anzeichen für eine Wirkstoff-Akkumulation⁵.

Dymista® ist ein innovatives Medikament, das durch die Neuformulierung der Wirkstoffe Azelastin und Fluticason-Propionat sowohl die frühe Phase als auch die späte Phase der allergischen Entzündung bekämpft. Dymista®-Nasenspray ist sicher und wirkt schneller und stärker als eine Therapie mit einem lokalen Antihistamin oder lokalen Corticoid alleine.

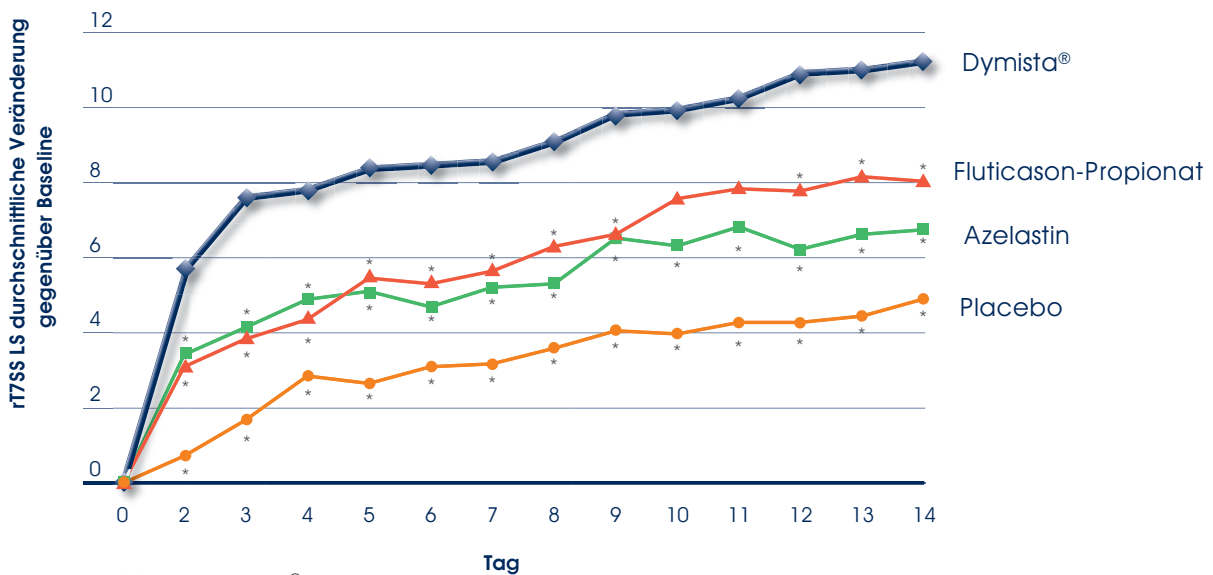


Abbildung 1
Wirksamkeit auf individuelle Symptome
(Dymista® vs Fluticason-Propionat und Azelastin; Differenz zu Placebo)



Meltzer et al., 2013

Abbildung 2
Wirksamkeit auf Rhinokonjunktivitis im zeitlichen Verlauf
(Dymista® vs Fluticason-Propionat und Azelastin)



rT7SS = reflective Total of 7 Symptom Score; LS = least squares

Meltzer et al., 2013

FACT BOX ZU DYMISTA®

- **Indikation:**

Behandlung der moderaten bis schweren saisonalen und perennialen allergischen Rhinitis (AR) bei Erwachsenen und Kindern (≥ 12 Jahre), wenn eine Monotherapie mit einem intranasalen Antihistaminikum oder einem Glukokortikoid nicht als ausreichend erachtet wird.

- **Dosierung & Anwendung:**

Ein Sprühstoß in jedes Nasenloch zweimal täglich (morgens und abends).

Beim Sprühen sollte der Kopf leicht nach vorne geneigt werden. Dies verhindert, dass das Medikament in den Hals läuft und einen unangenehmen Geschmack hervorruft.

- **Gesamttagesdosis:**

Azelastin 548 μg , Fluticason-Propionat 200 μg .

1 Flasche mit 23 g Suspension reicht für mindestens 120 Sprühstöße (=1 Monat).

- **Haltbarkeit:** 3 Jahre

- **Haltbarkeit nach Anbruch:** 6 Monate

Grüne Box, IND kassenfrei

LITERATUR

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al.; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63(Suppl 86):8-160

2. Derendorf H, Munzel U, Petzold U, et al. Bioavailability / disposition of azelastin and fluticason propionate, when delivered by MP29-02 a novel aqueous nasal spray; *British journal of clinical Pharmacology* 2012;74;1;125-133;

3. Meltzer E, Ratner P, Bachert K, et al. Clinically relevant effect of a new intranasal therapy (MP29-02) in allergic rhi-

nitis assessed by responder analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161(4):369-77

4. 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.e10

5. Price D, Bousquet J, Bachert C, et al. Intranasal azelastine/fluticasone propionate formulation: a novel therapy for the treatment of chronic rhinitis: safety data from a 12 month-trial. *Allergy* 2012;67(suppl.96):336 (abstract 872) presented at EAAI 2012, Geneva



IMPRESSUM: Eigentümer, Herausgeber und Medieninhaber: Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V., Tigergasse 3/5, A-1080 Wien, Tel. +43/1/405 57 34, Fax +43/1/405 57 34-16. Redaktionsanschrift: Update Europe - Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH, Tigergasse 3/5, A-1080 Wien. Autoren dieser Ausgabe und für den Inhalt verantwortlich: Univ.Prof. Dr. Werner Aberer, Prim. Univ.Do. Dr. Christof Ebner, Prim. Prof. Dr. med. Hans Edmund Eckel, Prim. Dr. Wolfgang Elsässer, OA Dr. Thomas Hawranek, Prim. Priv.Do. Dr. Fritz Horak, OA Dr. Isidor Huttegger, Ass.Prof. Dr. Florian Kral, Univ.Prof. Dr. Verena Niederberger-Leppin, Prim. Dr. Peter Ostertag, Prim. Univ.Prof. Dr. Wolfgang Pohl, Prim. Univ.Prof. Dr. Gerd Rasp, Ao. Univ.Prof. Dr. Norbert Reider, Assoz.Prof. Dr. Gunter Sturm, Univ.Prof. Dr. Zsolt Szépfalusi, Priv.Do. Mag. Dr. Stefan

Wöhrl. Auflage: 5.000 Stück. Bankverbindung: Oberbank BLZ 15080, Kto.Nr. 221-0517/82. Copyright 2014 by Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.



Experten-Meinungen



Prim. Univ.Doz. Dr.
Christof EBNER

Prim. Univ.Doz. Dr. Christof Ebner, Wien

Eine allergische Rhinitis wird vom Allergiker als unangenehm und behindernd empfunden. Dymista® verbessert die Lebensqualität unserer Patienten wesentlich.

Prim. Univ.Prof. Dr. Gerd Rasp, Salzburg

Für unsere Patienten ist die schnelle, möglichst vollständige und anhaltende Linderung ihrer Symptome bei Sicherheit der Therapie das Ziel. Mit Dymista® steht jetzt für die allergische Rhinitis das bisher stärkste lokal wirksame Präparat zur Verfügung.



Prim. Univ.Prof. Dr.
Gerd RASP



Univ.Prof. Dr.
Werner ABERER

Univ.Prof. Dr. Werner Aberer, Graz

Diese Kombination des schnell wirkenden und sicheren Antihistaminikums gemeinsam mit dem entzündungshemmenden Steroid hat sich in mehreren kontrollierten Studien als den Einzelpräparaten deutlich überlegen erwiesen. Die Leitlinien, die bisher ein stufenweises Vorgehen empfohlen haben, müssen umgeschrieben werden – die Evidenz dafür ist ausreichend.

Prim. Prof. Dr. med. Hans Edmund Eckel, Klagenfurt

Mit dem neuen Nasenspray steht nun eine anwenderfreundliche und effektive Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung.



Prim. Prof. Dr. med.
Hans Edmund ECKEL



Prim. Dr.
Wolfgang ELSÄSSER

Prim. Dr. Wolfgang Elsässer, Feldkirch

Dymista® als Kumulationspräparat aus Antihistaminikum und topischem Corticoid konnte in Studien bei der allergischen Rhinitis klar eine verbesserte Wirkung im Vergleich zu Placebo und Monotherapie zeigen. In dieser Kombination sind sowohl die Symptome der Früh- als auch der Spätphase gleichzeitig behandelbar.

Experten-Meinungen

OA Dr. Thomas Hawranek, Salzburg

Durch den Einsatz zweier bekannt wirksamer Substanzen mit verschiedenen Wirkprinzipien darf man sich von Dymista® eine deutliche Verbesserung der Lokalthherapie der allergischen Rhinitis und damit eine verbesserte Compliance erwarten.



OA Dr.
Thomas HAWRANEK



Prim. Priv. Doz. Dr.
Fritz HORAK

Prim. Priv. Doz. Dr. Fritz Horak, Wien

Dymista® ist eine interessante Option für Patienten mit zumindest mittelschwerer allergischer Rhinitis. Die neue Formulierung und Kombination zweier bewährter Substanzen in einem Spray erleichtert die Anwendung und wird zur Verbesserung der Therapiecompliance beitragen.

OA Dr. Isidor Huttegger, Salzburg

Aufgrund des dualen Wirkungsprinzips mit rascherem Wirkungseintritt kann Dymista® bei vielen Patienten zu einer Verbesserung der Lebensqualität und damit der Compliance führen.



OA Dr.
Isidor HUTTEGGER



Ass. Prof. Dr.
Florian KRAL

Ass. Prof. Dr. Florian Kral, Innsbruck

„Bridging the gap“ – Eine dauerhaft spürbare Verbesserung der Beschwerden bei allergischer Rhinitis tritt mit topischen Steroiden erst nach einigen Tagen ein. Das im Dymista® enthaltene Antihistaminikum lindert rasch die mit dem Pollenflug einsetzenden Beschwerden und überbrückt zeitgleich den anfänglich nicht spürbaren Effekt des nasalen Kortikoids. Die Kombination beider etablierten Substanzgruppen bei saisonal auftretender allergischer Rhinitis in einem Präparat ist eine neue, sinnvolle Therapiemöglichkeit.

Univ. Prof. Dr. Verena Niederberger-Leppin, Wien

Viele Patienten mit allergischer Rhinitis erhalten eine lokale Therapie mit Nasensprays allein oder in Kombination mit oralen Präparaten. Die Kombination aus einem Steroid und einem Antihistaminikum ist von Vorteil, da sowohl die Früh- wie auch die Spätphase der allergischen Reaktion behandelt werden. Die Verwendung eines Kombinationspräparates erhöht den Behandlungskomfort und kann dadurch die Compliance der Patienten verbessern.



Univ. Prof. Dr. Verena
NIEDERBERGER-LEPPIN

Experten-Meinungen



Prim. Dr.
Peter OSTERTAG

Prim. Dr. Peter Ostertag, Kufstein

Dymista® stellt meines Erachtens eine sehr intelligente Kombination zweier antiallergischer Substanzklassen dar, die sich in Ihrem Wirkungsprofil sowie in ihrer Dynamik optimal ergänzen. Die durchgeführte Studienlage ist robust, umfassend und überzeugend.

Prim. Univ.Prof. Dr. Wolfgang Pohl, Wien

Patienten mit allergischer Rhinitis haben ein erhöhtes Risiko, ein Asthma bronchiale zu entwickeln. 80% der Asthmatiker leiden auch unter einer allergischen Rhinitis, die, falls nicht ausreichend behandelt, eine Progression der Entzündungsreaktion in den Atemwegen bewirken kann. Somit muss den Patienten eine effektive Medikation zur Verfügung gestellt werden, die eine Kontrolle des Krankheitsverlaufes ermöglicht. Das neue, duale Behandlungskonzept mit Dymista® stellt dabei eine wesentliche Bereicherung dar und kann gemeinsam mit der inhalativen Asthmatherapie den Patienten eine bessere Lebensqualität verschaffen.



Prim. Univ.Prof. Dr.
Wolfgang POHL

Univ.Prof. Dr. Zsolt Szépfalusi, Wien

Als Kombinationspräparat verspricht Dymista® bei mittelschwerer und schwerer allergischer Rhinitis eine Therapieerleichterung. Auch die Compliance sollte damit besser zu steuern sein.



Univ.Prof. Dr.
Zsolt SZÉPFALUSI

Priv.Do. Mag. Dr. Stefan Wöhrle, Wien

Als Zeichen des Stillstands bei der pharmakologischen Behandlung bei einer der häufigsten Erkrankungen, der allergischen Rhinokonjunktivitis, ist nun bei fast allen Standardpräparaten der Patentschutz abgelaufen, und Generika lösen die Originator-Präparate ab bzw. haben sie schon abgelöst. Nun kommt mit Dymista® endlich ein neuer Therapieansatz, der mit einer Neuformulierung eines topischen Antihistaminikums und einem topischen Kortikosteroid eigentlich so logisch ist, dass man sich wundert, warum das nicht schon jemand früher gemacht hat. Dieses nützliche Therapeutikum wird unsere therapeutischen Möglichkeiten erweitern.



Priv.Do. Mag. Dr.
Stefan WÖHRL