

Gemeinsamkeiten der allergischen Rhinitis und des allergischen Asthma bronchiale?

Die „One-Airway-One-Disease“-Hypothese

Teil 2: Klinik, Diagnostik und gemeinsame Therapieansätze

A. Gillissen¹
G. Höffken²
U. R. Juergens³

A Connection Between Allergic Rhinitis and Allergic Asthma?

The “One-Airway-One-Disease”-Hypothesis. Part 2: Clinical Manifestations, Diagnosis and Shared Therapies

Zusammenfassung

Immunologische, genetische und epidemiologische Ergebnisse weisen auf eine sehr enge Beziehung zwischen der allergischen Rhinitis und dem allergischen Asthma bronchiale hin. Diese Aspekte wurden im Teil 1 dieser Übersicht dargestellt. Im Teil 2 werden die Klinik und Diagnostik insbesondere aber gemeinsame Therapieansätze vorgestellt. Die Allergenkarrenz bildet bei allergologischen Erkrankungen das erste und wichtigste therapeutische Standbein. Die spezifische Immuntherapie (SIT), Leukotrien-modifizierende Medikamente (in Deutschland nur Montelukast), und Kortikosteroide sind Therapieoptionen, die bei beiden Entitäten der allergischen Erkrankung eingesetzt werden. Während die SIT in der Therapie der allergischen Rhinitis einen festen Stellenwert besitzt, wird sie beim Asthma nur unter bestimmten Bedingungen empfohlen. Montelukast ist mittlerweile zur Therapie des Asthma bronchiale als auch bei der Rhinitis allergica zugelassen. Kortikosteroide werden primär topisch angewendet, wobei aber die oberen und unteren Atemwege separat behandelt werden müssen. Eine systemische Applikation hemmt dagegen die immunologische Entzündung in beiden Kompartimenten, eine Wirkung, die auch dem allerdings in Deutschland noch nicht zugelassenen IgE-Inhibitor Omalizumab zugeschrieben wird. Somit stehen beim gemeinsamen Vorkommen einer allergischen Rhinitis und eines Asthma verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, mit der in einem einzigen gemeinsamen Therapieansatz beide allergische Entitäten behandelt werden können, womit die „One-Airway-One-Disease“-Hypothese zusätzlich unterstützt wird.

Abstract

As outlined in part 1, numerous data from immunologic, genetic and epidemiologic studies point to a systemic link between allergic asthma and rhinitis which can be seen as manifestations of a common atopic syndrome. In part 2 clinical manifestations, diagnostics and most importantly therapeutic options effecting on both nasal and bronchial symptoms will be discussed. Allergen avoidance is the first step in therapeutic management of allergic diseases. Specific immunotherapy (SIT), leukotriene modifying compounds (in Germany exclusively Montelukast), and corticosteroids inhibit inflammation in the epithelium of the upper and the lower airways. Although SIT has a widely accepted indication in the treatment of allergic rhinitis, it is just provisionally recommended for the treatment of asthmatic patients. Most recently Montelukast, a potent leukotriene receptor inhibitor, has been approved for the treatment of asthma as well as for allergic rhinitis. Local administration of corticosteroids requires that they be given both nasally and bronchially. Just on the i. v. or oral route corticosteroids may inhibit the allergic inflammation in both compartments. Newly developed IgE-inhibitor Omalizumab, which has no approval in Germany yet, has been reported to have similar effects. Thus, various therapeutic options are available to treat asthma and rhinitis at the same time. Furthermore, multilateral clinical efficacy of antiinflammatory drugs support the “One-Airway-One-Disease” hypothesis.

Institutsangaben

¹Robert Koch-Klinik, Klinikum „St. Georg“, Leipzig

²Med. Klinik und Poliklinik II der Carl Gustav Carus Universität, Dresden

³Med. Universitätspoliklinik, Abteilung Pneumologie, Bonn

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. Gillissen · Robert Koch-Klinik · Klinikum „St. Georg“ · Nikolai-Rumjanzew-Str. 100 · 04207 Leipzig · E-mail: adrian.gillissen@sanktgeorg.de

Eingang: 15. Juli 2004 · Nach Revision akzeptiert: 11. November 2004

Bibliografie

Pneumologie 2005; 59: 192–200 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

DOI 10.1055/s-2004-830156

ISSN 0934-8387

Einleitung

Das allergische Asthma bronchiale und die Rhinitis allergica haben eine gemeinsame pathophysiologisch-immunologische Basis, die auch in epidemiologischen und klinischen Beobachtungsstudien zum Ausdruck kommt. Diese Aspekte wurden in Teil 1 beschrieben. Während sich das klinische Erscheinungsbild und die Diagnostik durch die anatomischen Gegebenheiten der Allergiefolgen unterscheiden, gibt es interessante gemeinsame therapeutische Ansätze, die in diesem 2. Teil dargestellt werden.

Klinik und Diagnostik

Die allergische Rhinitis und das exogen-allergische Asthma bronchiale stellen ein globales Gesundheitsproblem dar. Beide Erkrankungen sind klinisch definiert.

Rhinitis allergica

Die allergische Rhinitis ist klinisch als eine symptomatische Erkrankung der Nase definiert, die in Abhängigkeit von der individuellen Disposition durch eine IgE-vermittelte Entzündung der Nasenschleimhaut nach Allergenexposition auftritt. Meistens kommt sie in Kombination mit anderen allergischen Erkrankungen, wie z. B. der allergischen Rhinokonjunktivitis oder Sinusitiden vor. Die Rhinitis kann intermittierend oder persistierend auftreten und wird durch Aeroallergene ausgelöst. Die in der Wohnung vorhandenen Allergene sind hauptsächlich Hausstaubmilben, Haustierallergene, Insekten oder Allergene pflanzlicher Herkunft. Häufige Aeroallergene sind Pollen („Heuschnupfen“) oder Schimmelpilzsporen. Ein klassisches Beispiel der am Arbeitsplatz durch Allergene ausgelöste Erkrankungen ist die Auslösung rhinitischer und evtl. auch asthmatischer Symptome eines Mehlstauballergikers in der Backstube [1,2].

Einteilung der allergischen Rhinitis

Obwohl die Rhinitis gewöhnlich keine schwere Erkrankung darstellt, so führt sie doch zu einer meist erheblichen Einschränkung der Lebensqualität, der physischen Leistungsfähigkeit, zu einer psychischen Belastung und verursacht dem Gesundheitssystem erhebliche Kosten. Früher wurde die allergische Rhinitis auf der Grundlage der Exposition in die saisonale, perenniale und berufsbedingte Variante eingeteilt. Heute wird in der Schweregradeinteilung vor allem die Symptomschwere berücksichtigt [3,4]:

1. Leicht: Normaler Schlaf, ungestörte tägliche Aktivitäten (Sport, Freizeit)/Arbeits- und Schulfähigkeit
2. Mäßig bis schwer (ein oder mehrere Kriterien treffen zu): Unterbrochener Schlaf, Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten (Sport, Freizeit)/Arbeits- und Schulfähigkeit, die Lebensqualität deutlich einschränkende allergische Symptome.

Ferner wird nach Häufigkeit der allergischen Symptome unterschieden:

- a) Intermittierend: Symptome < 4 Tage/Woche oder Symptombauer < 4 Wochen,
- b) Persistierend: Symptome > 4 Tage/Woche und Symptombauer > 4 Wochen

Tab. 1 Wichtige Parameter bei der Anamneseerhebung bei bestehender allergischer Rhinokonjunktivitis

Parameter
1 Auftreten der Symptomatik: <ul style="list-style-type: none">– saisonal/perennial– situationsbezogen (z. B. im Reitstall)– zeitlich/örtlich gebunden (z. B. nicht am Wochenende, nur bei der Arbeit)
2 Ausprägungsgrad (Beispiele): <ul style="list-style-type: none">– Fieber– Störung des normalen Tagesablaufes– Trinkschwäche bei Säuglingen
3 Umgebungsfaktoren: <ul style="list-style-type: none">– Federbetten– Haustiere– Schimmelbefall
4 Kreuzallergien zu Nahrungsmitteln: <ul style="list-style-type: none">– Kernobst– Karotten– Nüsse– Sellerie
5 Vorhandensein weiterer atopischer Erkrankungen
6 atopiepositive Familienanamnese
7 Beurteilung bisheriger Therapieversuche, -erfolge, -versager

Folgende Symptome charakterisieren die allergische Rhinitis:

- Rhinorrhö,
- Nasenobstruktion,
- Nasenjucken,
- Niesen.

Alle Symptome können unter Behandlung oder spontan reversibel sein.

Diagnostik der allergischen Rhinitis

Die Diagnostik beruht auf

- der typischen Anamnese (Tab. 1)
- der o.g. Symptomatik
- allergologische Untersuchungen zur Abgrenzung der unspezifischen Form mit gleicher Symptomatik (Rhinitis vasomotoria)
 - Hauttests: Sie dienen dem Nachweis einer allergischen Sofortreaktion, sind weit verbreitet, einfach durchzuführen und dokumentieren im positiven Fall eine IgE-vermittelte allergische Reaktion. Bei richtiger Durchführung und positivem Ausfall liefern sie bestätigende Hinweise auf das auslösende Agens.
 - IgE: Im Serum lassen sich allergenspezifische IgE-Titer (RAST) bestimmen [5]. Der diagnostische Stellenwert ist dem der Hauttests ähnlich; jedoch ist die Untersuchung wesentlich teurer.
 - Nasale Provokationstests: Sie werden mit Allergenen durchgeführt und können hilfreich sein zur weiteren Differenzierung positiver Befunde im Pricktest und fehlendem allergenspezifischem IgE-Nachweis. Sie finden häufig auch bei wissenschaftlichen oder gutachterlichen Fragestellungen Anwendung.

Allergisches Asthma

Die allergische Rhinitis gilt als Risikofaktor für die Entstehung des exogen-allergischen Asthma bronchiale. Beim Asthma treten allergische Faktoren und nichtallergische Auslöser in individuell unterschiedlichem Ausmaß miteinander in Wechselwirkung. Die im Bronchialsystem lokalisierte Entzündung ist die Voraussetzung der sekundär auftretenden bronchialen Hyperreaktivität und der Atemwegsobstruktion. Die spezifischen (Allergene) und/oder unspezifischen Reize (z. B. kalte Luft, Rauch, Belastung) führen zu einer komplexen Aktivierung verschiedener Zelltypen und zur Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren. Bezüglich einer detaillierten Beschreibung wird auf Teil 1 und die entsprechende Literatur verwiesen [6]. Derartige allergische Reaktionen begünstigen die Entwicklung einer unspezifischen bronchialen Hyperreaktivität (BHR), die bei Patienten mit ausschließlicher Pollenallergie meist vorübergehend ist und erst nach mehreren Monaten nach Ende der Pollensaison abklingen kann [7].

Diagnostik des Asthma bronchiale

Die Klinik ist typisch mit:

- Anfallsweise, insbesondere nachts und in den frühen Morgenstunden auftretende Atemnot und/oder Husten
- Auftreten dieser Symptome sowohl nach Allergen-Exposition als auch nach unspezifischen Reizen (z. B. Belastung, kalte Luft)
- Die Dyspnoeanfälle sind in der Regel in ihrem Ausprägungsgrad variabel und meist gut therapierbar.

Die Einteilung des Asthma bronchiale erfolgt in die Schweregrade 1 bis 4 (Tab. 2). Die korrekte Klassifikation nach der Diagnosestellung ergibt sich aus der o. g. typischen Symptomatik, zusätzlich aus dem Ergebnis der Lungenfunktionsprüfung [8–10].

Weitere allergische Erkrankungen und/oder Bergleiterscheitungen, Komplikationen

Nach nasaler Allergenprovokation kann eine Tubendysfunktion nachgewiesen werden. 40–50% aller Kinder mit einer chronischen Otitis media, die älter als 3 Jahre sind, leiden auch an einer allergischen Rhinitis [11].

Bei Pollensensibilisierung wird in 15–50% der Fälle über eine Kreuzallergie zu bestimmten Nahrungsmitteln, wie insbesondere Kern- und Steinobst, Nüsse und Gemüse, geklagt. Typische Symptome sind im Sinne eines oralen Allergie-Syndroms brennende und juckende Schleimhautschwellungen im Mund-/Rachenbereich. Nach einer Hyposensibilisierungstherapie mit Pollenextrakten ist in 10–46% der Fälle eine Besserung dieses Syndroms beschrieben worden [12].

Bei über 50% der Kinder mit einer allergischen Rhinitis lässt sich ein abnormer Röntgenbefund der Nasennebenhöhlen (Sinusitis) nachweisen. Umgekehrt wurden bei Patienten mit einer chronischen Sinusitis in 30–80% der Fälle eine allergische Sensibilisierung nachgewiesen [13].

Therapie

In Abhängigkeit von der Anatomie bestehen für die Therapie der Rhinitis und des Asthma z. T. unterschiedliche Therapieformen zur Verfügung. In diesem Artikel werden die gemeinsamen The-

Tab. 2 Einteilung der Asthmaschwere nach 4 Schweregradstufen. FEV₁ = Ein-Sekunden-Kapazität; Peak-Flow = Atemstoßtest [9]

Stufe 1, intermittierendes Asthma

- intermittierende Asthmasymptome am Tage, < 1 × /Woche
- kurze Luftnotanfälle
- nächtliche Symptome ≤ 2 × /Monat
- FEV₁ ≥ 80% des Sollwertes
- Peak-Flow ≥ 80% des persönlichen Bestwertes
- Peak-Flow-Variabilität < 20% (Tageswerte)

Stufe 2, geringgradig-persistierend Asthma

- Symptome > 1 × /Woche und < 1 × /Tag
- Luftnotanfälle können physische Aktivität und Schlaf beeinträchtigen
- nächtliche Symptome > 2 × /Monat
- FEV₁ Peak-Flow ≥ 80% des Sollwertes
- Peak-Flow ≥ 80% des persönlichen Bestwertes
- Peak-Flow-Variabilität 20–30% (Tageswerte)

Stufe 3, mittelgradig-persistierend Asthma

- tägliche Symptome
- Exazerbationen können physische Aktivitäten und Schlaf beeinträchtigen
- Notwendigkeit der täglichen Anwendung eines inhalativen kurz-wirksamen β₂-Sympathomimetikums
- nächtliche Symptome > 1 × /Woche
- FEV₁ > 60%–< 80% des Sollwertes
- Peak-Flow 60%–80% des persönlichen Bestwertes
- Peak-Flow-Variabilität > 30% (Tageswerte)

Stufe 4, schwergradig-persistierendes Asthma

- täglich, anhaltende Symptome
- häufige Exazerbationen
- häufige nächtliche Symptome
- Einschränkung/Limitation der täglichen Aktivitäten
- FEV₁ ≤ 60% des Sollwertes
- oder Peak-Flow ≤ 60% des persönlichen Bestwertes
- Peak-Flow-Variabilität > 30% (Tageswerte)

rapieansätze, mit denen durch ein einziges Therapiekonzept beide Erscheinungsformen dieser allergologisch determinierten Erkrankungen behandelt werden können, besprochen.

Therapie der Rhinitis allergica

Das Behandlungskonzept der Rhinitis umfasst [4,14]:

- Allergenkarenz
- Pharmakotherapie: orale H₁-Antihistaminika, topische (intranasal, intraokulär bei der allergischen Konjunktivitis) H₁-Antihistaminika, Antileukotriene, intranasale und systemische Kortikosteroide, topische Cromone, orale und intranasale Dekongestiva und intranasale Anticholinergika.
- Spezifische Immuntherapie (SIT)

Therapie des allergischen Asthma bronchiale

Die Therapie umfasst [9,10,15,16]:

- Allergenkarenz
- Pharmakotherapie:
 - Langzeittherapeutika: Kortikosteroide, langwirksame β₂-Sympathomimetika, Theophyllin, Antileukotriene, Cromone.

- Bedarfstherapeutika: kurzwirksame β_2 -Sympathomimetika. Wegen des raschen Wirkungseintritts ist das langwirkende β_2 -Sympathomimetikum Formoterol ebenfalls für diese Indikation geeignet und entsprechend zugelassen.
- SIT unter Berücksichtigung der u.g. Bedingungen [17]

Gemeinsames Therapiekonzept im Rahmen der „One-Airway-one-Disease“-Hypothese

Folgende gemeinsame aktuelle Therapieoptionen ergeben sich für die Therapie eines Patienten, der sowohl unter einer allergischen Rhinitis als auch an einem allergischen Asthma bronchiale leidet (Abb. 1):

- Allergenkarenz
- Antileukotriene
- Kortikosteroide
- SIT

Allergenkarenz

Bei der Allergenkarenz handelt es sich um eine Sekundärpräventionsmaßnahme (Primärprävention = Vermeidung der Sensibilisierung). Zweifelsfrei stellt die vollständige Allergenkarenz die beste Behandlungsform bei allergischen Erkrankungen dar. Der Rat zu Allergenkarenz setzt die nachgewiesene, krankheitsverursachende oder -verschlimmernde Sensibilisierung voraus. Eine effektive Allergenkarenz ist am erfolgreichsten bei monovalenten Sensibilisierungen. Die allergische Rhinitis ist durch eine erfolgreiche Karenzmaßnahme zweifelsfrei leicht behandelbar.

Beim allergischen Asthma ist die Effizienz von Karenzmaßnahmen als alleinige Therapieoption beim Milben-Asthma nicht belegt [18]. So reduzierten zwar Hausstaubmilben-undurchlässige Matratzenbezüge die Hausstaubmilbenkonzentration auf 0,58 $\mu\text{g/g}$ Staub (ohne Encasing: 1,71 $\mu\text{g/g}$, $p=0,01$), ein Effekt auf die Verbesserung der Lungenfunktion (Peak-Flow) oder die Reduktion der inhalativen Kortikosteroiddosis ließ sich damit nach einer Studiendauer von 6 Monaten allerdings nicht erzielen [18]. Diese Studie bestätigte damit die Ergebnisse einer etwas älteren Metaanalyse, die zu dem gleichen Ergebnis kam [19]. Chemische Methoden sind der physikalischen Hausstaubmilbenelimination bzw. -Reduktion unterlegen und werden daher nicht empfohlen [20].

Die Effektivität anderer Allergenkarenzmaßnahmen, wie z. B. Abschaffung von Haustieren oder arbeitstechnischer/arbeitsmedizinischer Maßnahmen (z. B. beim Bäckerasthma, bei der Latexallergie) sind dagegen besser belegt [2, 21–23]. Luftreinigungsmaßnahmen hatten bei Kindern mit einem allergischen Asthma und Sensibilisierung gegenüber Haustieren keinen klinischen Nutzen [24]. Bei einer Pollensensibilisierung ist die Allergenvermeidung und selbst die Allergenverminderung, z. B. durch entsprechende Lebensführung schwierig [14].

Im Unfallrecht sind Karenzmaßnahmen zur Vermeidung der Chronifizierung oder Verschlimmerung eines Asthmas versicherungsrechtlich verankert und entschädigungsfähig [1, 25, 26].

Kortikosteroide

Kortikosteroide (topisch nasal/bronchial, systemisch) sind bei weitem die effektivste antiinflammatorische Substanzgruppe [27]. Die wichtigsten und weltweit je nach Land etwas unter-

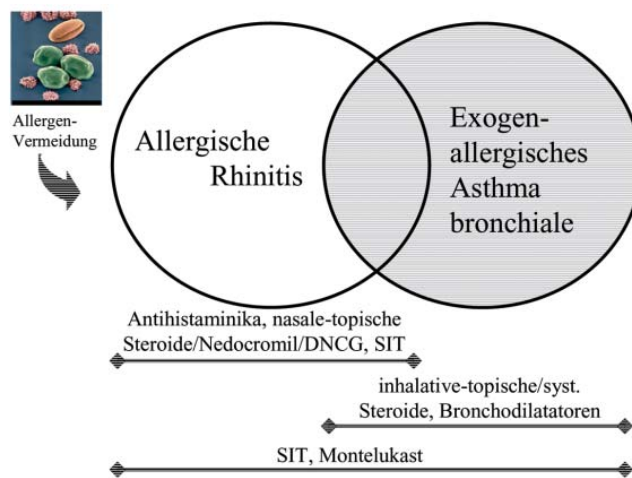


Abb. 1 Gemeinsames Therapiekonzept für die allergische Rhinitis und das allergische Asthma bronchiale.

schiedlich verfügbaren topischen Steroide sind Beclomethason, Budesonid, Fluticasonpropionat und Mometason. Die regelmäßige nasale Kortikosteroid-Applikation führt zu einer Reduktion der zellulären Entzündung mit Besserung bis Normalisierung der rhinitischen Symptomatik. In einer an 14 Studien durchgeführten Metaanalyse führte bei Asthma-Patienten mit einer begleitenden allergischen Rhinitis die alleinige intranasale Kortikosteroidgabe tendenziell zu einer erkennbaren Verbesserung der FEV₁ und des Asthmasymptomenscore. Ungeachtet dessen bleibt bei diesen Patienten die Empfehlung der getrennten topischen Kortikosteroidtherapie bestehen [28]. Die antiinflammatorische Wirkung von Steroiden ist auf immunologischer und molekularbiologischer Ebene gut belegt [29, 30]. Die Entzündungshemmung von Kortikosteroiden ist stärker als die von Antihistaminika und Cromonen [31, 32]. Selbst rein inhalativ applizierte Kortikosteroide haben einen systemischen antiinflammatorischen Effekt. So ließ sich mit 2 × 600 μg Budesonid bei Asthmapatienten mit einer Pollinosis neben den rhinitischen Symptomen auch die saisonale systemische und die lokal-nasale Eosinophilie reduzieren [33].

Der Stellenwert inhalativer Steroide ist in der Dauertherapie des Asthma unumstritten. Sie führen ab der Stufe 2 zu einer Verbesserung der Lungenfunktion, der Lebensqualität, zu einer Reduktion der Entzündungsreaktion in den behandelten Schleimhäuten der oberen und unteren Atemwege, der Asthmasymptome, der Exazerbationsrate und senken selbst bei niedriger Dosierung die Mortalität [9, 15, 16, 34, 35].

Die Therapie mit systemischen Steroiden ist schweren Fällen vorbehalten, führt dann aber bei den betroffenen Patienten unabhängig von der Lokalisation (obere oder untere Atemwege) zu einer Reduktion der zellulären Entzündung [9, 14, 16, 36, 37]. Die zu applizierende Dosis und die Behandlungsdauer sind von der Erkrankungsschwere abhängig. In der Dauertherapie sollte die niedrigste Dosis angestrebt werden. Im Akutfall ist sowohl beim Asthma als auch bei der allergischen Rhinitis eine hohe Dosierung (bis 100 mg Prednisolon/Tag) über einen kurzen (je nach Leitlinie und primär betroffenem Organ bis max. 3 Wochen) Zeitraum in-

diziert [9,14,15]. Depotpräparate werden nicht empfohlen. Die intravenöse Gabe ist dem akuten Notfall vorbehalten [3,9,38].

Eine effektive inhalative Kortikosteroidtherapie erlaubt die Reduktion der systemischen Steroiddosis [39]. In einer neueren Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie bei Patienten mit steroidpflichtigem Asthma konnte mit einer Monoterpen 1,8-Cineol-Therapie die Prednisolonäquivalenzdosis um 3,8 mg gesenkt werden [40]. Aufgrund der lipophilen und antikongestiver Eigenschaften werden Monoterpene auch zur Behandlung entzündlicher oberer Atemwegserkrankungen eingesetzt [41].

Spezifische Immuntherapie

Im Gegensatz zur Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis ist die SIT – die „Hyposensibilisierung“ – in der Therapie des exogen-allergischen Asthma bronchiale umstritten. Die SIT wird in den aktuellen Therapie-Empfehlungen pneumologischer Fachgesellschaften auch nur eingeschränkt empfohlen [9,10]. Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO), der European Association of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), der Deutschen Gesellschaft für Allergie und Immunologie (DGAI) und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA) bewerten dagegen die SIT als einzige Behandlungsform, die wahrscheinlich die Entwicklung des allergischen Asthma bei Patienten mit einer allergischen Rhinokonjunktivitis verhindern kann [42–45].

Das Wirkprinzip einer erfolgreichen SIT beruht auf der Ausbildung einer Toleranzentwicklung über die es zu einer Reduktion Allergen-induzierter Symptome kommt. Diese allergenspezifische Toleranzsteigerung beruht zum einem auf einer gesteigerten Freisetzung entzündungshemmender Zytokine IL-10 (Interleukin-10) und TGF- β (transforming-growth-factor-beta) durch regulatorisch aktivierte T-Lymphozyten. Zum anderen kommt es zu einer langfristigen (Jahre) Verschiebung der T_H -Antwort. Dabei wird die pro-inflammatorisch wirkende T_{H2} -Antwort reduziert und die T_{H1} -Antwort gesteigert. Als direkte Folge reduziert sich mit Freisetzung von entzündungshemmenden Mediatoren wie Interferon- γ (IFN- γ) und IL-2 der Aktivierungsstatus von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten [46,47].

Klinische Studien belegen, dass die Entwicklung neuer Sensibilisierungen durch eine SIT verhindert und das Sensibilisierungsrisiko reduziert werden kann. Zudem lässt sich die Hyperreaktivität der Bronchien und eine Verschlechterung eines bestehenden allergischen Asthmas verhindern [42,48,49].

Die allergische Rhinokonjunktivitis und/oder das allergische Asthma werden als relative Indikation angesehen. Tab. 3 führt die Indikation, allgemeine Therapie Voraussetzungen und Kontraindikationen der SIT auf [17,42,44,50].

Der Therapieerfolg ist wesentlich abhängig von:

- der richtigen Diagnose
- der richtigen und frühen Indikationsstellung,
- von der Qualität des zu verwendenden Allergenextraktes,
- dem Ausmaß der individuellen schon vorhandenen Sensibilisierungen (bessere Therapieerfolge beim Monosensibilisierungen), und
- vom Patientenalter (beste Therapieerfolge bei jungem Patienten).

Tab. 3 Indikation, allgemeine Therapie Voraussetzungen und Kontraindikationen der spezifischen Immuntherapie (SIT) [17,42,44,50]

Indikation zur Hyposensibilisierung (SIT):

- Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung (mit Hauttest oder In-vitro-Diagnostik) und eindeutiger Zusammenhang mit klinischer Symptomatik (ggf. Provokationstestung)
- Allergenkarenz nicht oder schwer möglich

Allgemeine Voraussetzungen für die SIT

- Verfügbarkeit von standardisierten bzw. qualitativ hochwertigen Allergenextrakten
- Wirksamkeitsnachweis der geplanten SIT für die jeweilige Indikation
- Verfügbarkeit von standardisierten bzw. qualitativ hochwertigen Allergenextrakten

Kontraindikationen

- persistierendes und unzureichend behandeltes Asthma u./o. irreversible Atemwegsobstruktion. FEV₁ trotz adäquater Pharmakotherapie < 70% Sollwert (Ausnahme: Insektengiftallergie)
- erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Adrenalingabe (außer bei Insektengiftallergie)
- Beta-Blockertherapie (lokal, systemisch) u./o. ACE-Hemmern (bei Insektengiftallergie)
- Immundefizienz (hereditär, erworben)
- maligne Tumorerkrankung mit aktuellem Krankheitswert
- schlechte/fehlende Patienten-Compliance
- Schwangerschaft

Bezüglich der Details zur Durchführung der SIT wird auf die entsprechenden Therapieempfehlungen verwiesen [44].

Wie Studien zeigen, kann mit der SIT unter Beachtung der Indikationen und Kontraindikationen sowohl die allergische Rhinokonjunktivitis als auch das allergische Asthma therapiert werden [51]. Schon eine mit verschiedenen Allergenen durchgeführte ältere Studie belegte, dass nur 28% der mit einer SIT behandelten Kinder ein Asthma entwickelten (78% der Placebo-Kinder) [52]. In der PAT-Studie (Preventive Allergy Treatment) wurden Kinder mit einer Rhinitis allergica (Gras- und/oder Birkenpollen-Sensibilisierung) entweder 3 Jahre mittels SIT oder nur symptomatisch therapiert. Die SIT-Kinder wiesen nach Therapieabschluss signifikant weniger Asthmasymptome (Odds ratio: 2,52) auf und litten sowohl während als auch außerhalb der Pollenflug-saison weniger an einer BHR [49].

In einer weiteren an Patienten mit allergischem Asthma durchgeführten Studie ergaben sich folgende positiven Effekte (Vergleich: SIT mit Graspollenextrakt vs. Placeboinjektionen): Reduktion der Heuschnupfensymptomatik um 49% vs. 15% ($p=0,01$), der notwendigen antiobstruktiven Medikamentenmenge um 80% vs. 18% ($p=0,007$) und der Dyspnoesymptomatik um 90% vs. 11% ($p<0,05$). Zudem fanden Pajno u. Mitarb. gegenüber der Placebogruppe bei 52 von 69 der SIT-Kinder (75,4%) keine Neusensibilisierungen [53]. Es verbesserte sich während der Pollenflugsaison in der SIT-Gruppe zusätzlich die Lebensqualität und die unspezifische BHR [54].

Die SIT ist bei frühem Einsatz, d. h. nach Diagnosestellung, am erfolgsversprechendsten [51]. Die Begründung ergibt sich aus der auch bei Kortikosteroiden in Abhängigkeit zur Länge der in den Atemwegen persistierenden Entzündungsreaktion bekannten besseren therapeutischen Ansprechbarkeit im Frühstadium der Erkrankung [42, 49, 55, 56].

Antileukotriene

Zu den Antileukotrienen werden die Leukotrienrezeptorantagonisten (Montelukast, Zafirlukast, Pranlukast) und Leukotriensyntheseinhibitoren (Zileuton) gezählt. In Deutschland wurde lediglich Montelukast, ein Leukotrien-D₄ (LTD₄)-Rezeptorinhibitor, (1998) zugelassen, weswegen nur dieser hier als relevante Möglichkeit zum gemeinsamen Therapieansatz bei der allergischen Rhinitis und dem Asthmas diskutiert werden soll [3, 57].

Asthmatherapie mit Montelukast

Weltweit haben Antileukotriene einen festen Stellenwert in der Therapie des Asthmas. Montelukast ist als zusätzliches Therapeutikum zu einer schon bestehenden Asthmamedikation und beim Belastungsasthma zugelassen und empfohlen. Bei Patienten mit einem mittelschweren bis schweren Asthma können Antileukotriene eine Reduktion der inhalativen Kortikosteroiddosis erleichtern und zu einer besseren Asthmakontrolle führen. Montelukast wirkt antiinflammatorisch und unterstützt die Bronchodilatation, liegt aber in seiner klinischen Effektivität unter der von inhalativen Kortikosteroiden und β_2 -Mimetika, jedoch über der von DNCG [58, 59].

Therapie der allergischen Rhinitis mit Montelukast

Es gibt eine Reihe von Studien, die einen therapeutischen Effekt der Leukotrienrezeptorantagonisten Montelukast oder Zafirlukast bei der allergischen Rhinitis belegen [60–62]. Von Montelukast existieren mittlerweile diverse Monotherapie- [63–66] und Kombinationsstudien, in der Montelukast alleine oder in Kombination mit einem H₁-Antagonist [67, 68–70] gegen Plazebo oder topischen Steroiden [71–73] bei Patienten mit einer allergischen Rhinitis evaluiert wurden.

In einer an insgesamt 1302 Patienten mit einer allergischen Rhinitis durchgeführten Untersuchung wurde Montelukast als Monotherapeutikum (n = 348) mit Loratadin (10 mg; n = 602) und Plazebo (n = 352) verglichen. Gegenüber Plazebo verbesserten sich in beiden Verumgruppen die nasalen Symptome (Rhinorrhoe, nasaler Juckreiz, Niesen; $p \leq 0,001$). Bei kritischer Würdigung der von 0–3 reichenden Symptomenskalen war allerdings der Unterschied mit einer mittleren Differenz (je nach klinischer Parameter) gegenüber der Plazebogruppe zwischen 0,18–0,28 Punkten klein. Im Gegensatz zu Loratadin und Plazebo senkte Montelukast die Eosinophilenzahl (– 16,9%) im Blut [63].

Therapie der allergischen Rhinitis mit Montelukast in

Kombination mit einem H₁-Antagonist

Die Effektivität von Montelukast wurde bei Rhinitis-Patienten sowohl als Monotherapeutikum als auch in Kombination mit den H₁-Blocker Loratadin, Cetirizin und Fexofenadin evaluiert.

Montelukast (10 mg)/Loratadin (10 mg) führte in einer zweiwöchigen Studie zu einer signifikanten ($p < 0,05$) Senkung der nasalen sowie der Augensymptome. In dem verwendeten Lebensqua-

litätsfragebogen senkten zwar Montelukast/Loratadin, Montelukast (10 mg) und Loratadin (10 mg), nicht aber das Montelukast in der höheren Dosierung (20 mg) den entsprechenden Punktwert. Bei der globalen Krankheitseinschätzung erzielte die Kombination die beste Einschätzung ($p < 0,001$) [68]. Im Wesentlichen wurden diese Ergebnisse in zwei weiteren Studien, die mit Patienten mit einer saisonalen Rhinitis allergica im Herbst und einem ähnlichem Design durchgeführt wurden, bestätigt [65, 74].

Vergleichsbeurteilung von Montelukast vs. Kortikosteroiden in der Therapie der allergischen Rhinitis

Zur Vergleichsbeurteilung von Montelukast und inhalativen Kortikosteroiden ist die von Wilson u. Mitarb. publizierte Plazebo-kontrollierte Vergleichsstudie erwähnenswert, in der bei 24 Rhinitispatienten der klinische Effekt von intranasalem Mometason (200 μ g/Tag), Montelukast (10 mg) und Montelukast/Cetirizin (10 mg) untersucht wurde [71]. Alle drei Behandlungsgruppen führten gegenüber der Plazebogruppe zu einer Senkung des Peak-Flow, der nasalen Symptomatik und des Aktivitätsscores ($p < 0,05$). Einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen errechnete sich nicht.

Dieses Ergebnis wurde in einer 8-wöchigen Plazebo-kontrollierten Studie, die an 62 Rhinitispatienten die klinische Wirkung von Montelukast (10 mg) als Monotherapeutikum, in Kombination mit Loratadin (10 mg) und intranasalem Fluticasonpropionat über eine gesamte Allergiesaison untersuchte, relativiert [73]. Die lange Behandlungsdauer garantierte die Sicherstellung der lokalen Steroidwirkung. In allen klinischen (Symptomenscores) und zellulären (Eosinophilenzahl pro mm² im Nasenbiopsiepräparat) Parametern erzielte Fluticason den besten Effekt. Die Kombination Montelukast/Loratadin hatte bei den meisten der 4 nasalen Symptomenscores (verstopfte Nase, Niesen, Rhinorrhoe, Nasenjucken) eine schlechtere Wirkung (Senkung um ca. 0,4 Punkte) als die Fluticasongruppe, war aber besser als Montelukast als Monotherapeutikum (Abfall da Tagssymptome um ca. 0,3, Anstieg der Nachtsymptome um ca. 0,3 Punkte). Nur Fluticason bewirkte eine Senkung der eosinophilen Granulozytenanzahl in den Nasenschleimhautbiopsien (je $p < 0,05$ im Vergleich zu Plazebo und Montelukast/Loratadin).

Die Montelukast-Kombinationsstudien zeigen damit sowohl in Bezug auf die antiinflammatorische Wirkung als auch hinsichtlich der klinischen Effektivität ein vom Studiendesign abhängiges Ergebnis.

Zukünftige Therapieoptionen

Zwei neue Entwicklungen sind erwähnenswert a) Omalizumab und b) das neue inhalative Kortikosteroid Ciclesonid.

Omalizumab

IgE (188 kDa) wird im Rahmen der allergischen Frühreaktion als der bedeutsamste Mediator angesehen, der sowohl die immunologische Entzündung auslösen, als auch diese unterhalten kann. Die Serum-Verweilzeit von IgE Serum ist mit 2,1 Tagen im Vergleich zum IgG (21 Tage) kurz. Unabhängig vom Alter weisen Patienten mit einer allergischen Erkrankung im Vergleich zu Gesunden erhöhte IgE-Serumspiegel auf, die mit dem Ausmaß der Atemwegsobstruktion und der Asthmasymptomatik korrelieren,

so dass eine Inhibition eine attraktive Therapieoption für Patienten mit allergischen Erkrankungen darstellen könnte. Omalizumab, ein monoklonaler IgE-Antikörper ist entsprechend der FDA (Federal Drug Administration)-Vorgaben in den USA und Australien für Patienten ab dem 12. Lebensjahr mit mittelschwerem und schwerem Asthma mit einer nachgewiesenen Sensibilisierung gegenüber perennialer Aeroallergene, die sich mit inhalativen Kortikosteroiden nicht ausreichend einstellen lassen, zugelassen. Die Zulassung in Deutschland wird nach Herstellerangaben Ende 2005 angestrebt. Omalizumab wird als subkutane Injektion appliziert. Die Therapieeinstellung ist schwierig, da für das Dosisintervall (2- und 4-wöchige Injektionsintervalle) und die Dosis von dem initialen Serum-IgE-Titern und dem Körpergewicht abhängen. Bei IgE-Serumtitern < 30 IU/ml und über 700 IU/ml (Körpergewicht > 60 kg) ist die Effektivität von Omalizumab nicht belegt. Der hohe Preis dürfte einer breiten Anwendung neben der anspruchsvollen Applikationsweise und dem eingeschränkten Anwendungsbereich zusätzlich entgegenstehen.

Die klinische Effektivität von Omalizumab ist beim allergischen Asthma mittlerweile an knapp 5000 behandelten Patienten belegt. Folgende klinische Effekte sind im Vergleich zur jeweiligen Placebogruppe hervorzuheben:

- Senkung der Asthmaexazerbationsfrequenz um ca. 50% [75, 76]
- Reduktion der topischen Kortikosteroiddosis $\geq 50\%$ bei 79% der Omalizumab -Patienten [75].
- Verbesserung der Lebensqualität [77].
- Senkung der freien IgE-Serumspiegel, der Eosinophilen und der Entzündungsparameter, wie der Interleukine 5 und 8, sowie der Histamin-Serumkonzentrationen [78, 79].
- Allerdings nur geringe Lungenfunktionsverbesserung (FEV₁, Peak-Flow) um ca. 3% des Sollwertes [75]. Keine signifikante Beeinflussung der Lungenfunktion (FEV₁) in der 24-wöchigen verblindeten Studienanschlussphase [77].
- Komplikationsarme Langzeitanwendung bei Erwachsenen und Kindern [80, 81]. Allergische Reaktionen gegenüber dem anti-IgE-Antikörper waren sehr selten, nur gelegentlich traten lokale Reizerscheinungen an den Injektionsstellen auf.

Therapiestudien mit Omalizumab bestätigen die „One-Airway-One-Disease“-Hypothese, da sich mit dieser Substanz nicht nur das allergische Asthma bronchiale sondern auch andere allergische saisonale und perenniale Symptome, wie die Konjunktivitis, Rhinitis und selbst die atopische Dermatis erfolgreich behandeln lassen [82]. Chervinsky u. Mitarb. [83] untersuchten an 289 Patienten (Patientenverteilung Verum/Placebo: 144/145) mit einer perennialen Rhinitis aller Schweregrade den Effekt von Omalizumab, das 4-wöchentlich s.c. über einen Zeitraum von 16 Wochen injiziert wurde. In der Verumgruppe lag der mittels Fragebogen von den Patienten ermittelte tägliche nasale Schweregradscore (Primärparameter) signifikant unter dem der Placebogruppe ($p < 0,001$). Die Symptomverbesserung korrelierte mit der Abnahme des Antihistaminikaverbrauchs ($p < \text{oder} = 0,005$) und der im Vergleich zur Placebogruppe feststellbaren Zunahme der Lebensqualität ($p = 0,001$). Diese Untersuchung bestätigten zwei frühere Studien mit einem ähnlichen Design, die an 536 respektive 240 Patienten mit einer saisonalen allergischen Rhinitis gegenüber Ragweed (Beifußblättriges Traubenkraut) durchgeführt

wurden [84, 85]. Es korrelierte die Abnahme der nasalen Symptome mit der Reduktion der benötigten Antihistaminikamenge und des freien IgE im Blut. Der beste klinische Effekt wurde mit der höchsten anti-IgE-Dosis (300 mg alle 3–4 Wochen s.c.) erzielt. Eine Therapiewiederholung in der nachfolgenden Allergiesaison erbrachte die gleichen positiven klinischen Ergebnisse, wie in den Initialuntersuchungen. Von 287 Patienten mussten zwei ausgeschlossen werden. Insgesamt blieb aber die Nebenwirkungsrate mit der in der Initialstudie vergleichbar, bedeutsame unerwünschte immunologische Reaktionen traten nicht auf [86].

Ciclesonid

Neue Steroide, wie z.B. Ciclesonid, befinden sich in der klinischen Prüfung [87–90]. Es handelt sich dabei um ein neues inhalatives Kortikosteroid zur inhalativen Asthmatherapie, das wahrscheinlich 2005 auf den deutschen Markt eingeführt wird. Ciclesonid zeichnet sich durch folgende Besonderheiten aus:

- Es ist lipophiler als Beclometason und Budesonid.
- Es muss nach Inhalation erst durch intrazelluläre Esterasen zum aktiven Metaboliten Desisobutyryl-Ciclesonid umgewandelt werden, welcher eine hohe Kortikosteroidrezeptor-Bindungsaffinität besitzt.
- Ungebundene Metaboliten werden zu lipophilen Estern umgewandelt. Diese Fettsäurekonjugate fungieren als Depot und werden langsam durch Lipasen in die aktive Form zurück umgewandelt. Durch diesen Mechanismus wird die lange Wirksamkeit von Ciclesonid erklärt [91].

Die klinische Wirkung konnte beim allergischen Asthma mit einer Dosierung von 80 µg/Tag, 200 µg/Tag [92, 93], 320 µg Tag bis 2 × 800 µg/Tag belegt werden [94]. Dabei scheinen bei einer vierwöchigen Therapie 400 µg/Tag (Einmalgabe) Ciclesonid gegenüber 2 × 250 µg/Tag Fluticason [93] und bei einer 12-wöchigen Therapie 320 µg/Tag Ciclesonid gegenüber 400 µg/Tag Budesonid [95] wirkungsäquivalent zu sein. Die orale Bioverfügbarkeit und das Nebenwirkungspotenzial sind sehr niedrig und damit klinisch vernachlässigbar. Selbst in der Langzeitanwendung (52 Wochen) ließ sich keine nennenswerte Beeinflussung des Cortisol-Kreislaufs nachweisen [95].

Fazit der gemeinsamen Therapieoptionen

- Trotz einer nicht eindeutigen Datenlage sollte die Bemühung um Allergenkarrenz an erster Stelle stehen.
- Steroide stellen die effektivste antiinflammatorische Substanzgruppe zur vorzugsweise topischen Therapie dar. Durch die anatomischen Besonderheiten müssen aber Nase und Atemwege getrennt behandelt werden. Die systemische Langzeittherapie ist schweren Fällen vorbehalten.
- Die SIT ist zur Therapie der allergischen Rhinitis etabliert. Unter bestimmten Bedingungen erscheint auch eine Therapie des allergischen Asthmas gerechtfertigt. Die Effektivität ist von einer Fülle von Faktoren, so u.a. auch von der Allergenauswahl, abhängig.
- Der Leukotrienrezeptorinhibitor Montelukast hat folgende Charakteristika:
 - Generell schwächere antiinflammatorische Wirkung als Steroide.
 - Wirkung bei der Rhinitis mit der von H1-Inhibitoren vergleichbar.

- Belegte Wirksamkeit in der Asthmatherapie.
- Uneinheitliche und nicht völlig überzeugende Datenlage der Kombinationstherapie mit einem H1-Inhibitor bei der Rhinitis.
- Eine in Deutschland (noch) nicht zugelassene aber sehr teure Therapieoption stellt der IgE-Inhibitor Omalizumab dar. Als wesentliche Neuentwicklung im Bereich der topischen Kortikosteroide ist Ciclesonid zu nennen.

Literatur

- 1 Merget R, Schultze-Werninghaus G. Berufsasthma: Definition – Epidemiologie – ätiologische Substanzen – Prognose – Prävention – Diagnostik – gutachterliche Aspekte. *Pneumologie* 1996; 50: 356 – 363
- 2 Baur X, Degens PO, Sander I. Baker's asthma: still among the most frequent occupational respiratory disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 984 – 997
- 3 Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *Clin Exp All Rev* 2003; 3: 43 – 45
- 4 Demoly P, Allaert FA, Lecasble M et al. Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and impact on asthma). *Allergy* 2003; 58: 672 – 675
- 5 Renz H. Fortschritte der allergologischen in-vitro-Diagnostik. *Klinikarzt* 2000; 5: 126 – 131
- 6 Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 515 – 596
- 7 Sont JK, Willems LN, Bel EH et al. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1043 – 1051
- 8 Gillissen A, Bauer T, Richter F et al. Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Asthma bronchiale. *Z ärztl Fortbild Qual sich (ZaeFQ)* 2001; 95: 685 – 691
- 9 National Institutes of Health (Hrsg). Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO Workshop report. Bethesda, USA: U.S. Department of Health and Human Services, 2002
- 10 Wettengel R, Berdel D, Hofmann D et al. Asthmatherapie bei Kindern und Erwachsenen. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. *Med Klinik* 1998; 93: 639 – 650
- 11 Dykewicz MS, Fineman S. Executive summary of joint task force practice parameters diagnosis and management of rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 463 – 468
- 12 Worm M, Ehlers I, Sterry W et al. Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 407 – 414
- 13 Slavin RG. Complications of allergic rhinitis: implications for sinusitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S357 – S360
- 14 Cauwenberge P van, Bachert C, Passalacqua G et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55: 116 – 134
- 15 Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (Hrsg). *Asthma bronchiale*. Düsseldorf: nexus GmbH, 1. Ausg, 2001
- 16 British Thoracic Society. The british guidelines on asthma management. *Asthma in adults and schoolchildren*. *Thorax* 2003; 58: 1 – 94
- 17 Gillissen A, Bergmann K-C, Kleine-Tebbe J et al. Die Bedeutung der spezifischen Immuntherapie bei allergischem Asthma bronchiale. *Dtsch Med Wschr* 2003; 5: 204 – 209
- 18 Woodcock A, Forster L, Matthews E et al. Control of exposure of mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med* 2003; 349: 225 – 236
- 19 Gotzsche PC, Hammarquist C, Burr M. House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. *BMJ* 1998; 317: 1105 – 1110
- 20 Gotzsche PC, Johansen HK, Hammarquist C et al. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD001187
- 21 Charous BL, Blanco C, Tarlo S et al. Natural rubber latex allergy after 12 years: recommendations and perspectives. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 31 – 34
- 22 Kampen V van, Merget R, Baur X. Occupational airway sensitizers: an overview on the respective literature. *Am J Ind Med* 2000; 38: 164 – 218
- 23 Baur X. Baker's asthma: causes and prevention. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 292 – 296
- 24 Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD002989
- 25 Subcommittee on occupational allergy of the EAACI. Guidelines for the diagnosis of occupational asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 103 – 108
- 26 Schultze-Werninghaus G, Merget R. Richtlinien für die gutachterliche Bewertung der Minderung der Erwerbsfähigkeit bei beruflichen obstruktiven Atemwegserkrankungen – ein Vorschlag. *Atemw.-Lungenkrkh* 1994; 20: 146 – 148
- 27 Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD000195
- 28 Taramarcaz P, Gibson P. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD003570
- 29 Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 531 – 538
- 30 Barnes PJ. Molecular mechanisms of glucocorticosteroid action in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 159 – 168
- 31 Fisher WG. Comparison of budesonide and disodium cromoglycate for the treatment of seasonal allergic rhinitis in children. *Ann Allergy* 1994; 73: 515 – 520
- 32 Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in a allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 1624 – 1629
- 33 Greiff L, Andersson M, Svensson C et al. Effects of orally inhaled budesonide in seasonal allergic rhinitis. *Eur Respir J* 1998; 11: 1268 – 1274
- 34 Suissa S, Ernst P, Benayoun S et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 332 – 336
- 35 Gillissen A, Welte T. State of the art der inhalativen Asthmatherapie. *Med Klinik* 2002; 97: 12 – 14
- 36 Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD001740
- 37 Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM et al. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD002160
- 38 Lockey RF. "ARIA": global guidelines and new forms of allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 497 – 499
- 39 Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs. oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD002160
- 40 Juergens UR, Dethlefsen U, Steinkamp G et al. Anti-inflammatory activity of 1.8-Cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. *Resp Med* 2003; 97: 250 – 256
- 41 Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Therapy of acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Laryngoscope* 2004; 114: 738 – 742
- 42 Bousquet J, Lockey RF, Malling H-J. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53: 1 – 42
- 43 Malling H-J, Djurup R, Sondergaard I et al. Immunotherapy. Position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy* 1985; 40: 702 – 709
- 44 Kleine-Tebbe J, Fuchs T, Klimek L et al. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) mit Allergenen. *Allergo Journal* 2000; 9: 317 – 324
- 45 Sennkamp J, Kersten W, Hornung B. Empfehlungen zur Hyposensibilisierung mit Allergenextrakten. *Allergo J* 1995; 4: 205 – 212
- 46 Durham SK, Walker SM, Varga EM et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468 – 475
- 47 Durham SR, Ying S, Varney VA et al. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1356 – 1365
- 48 Renz H. Immuntherapie bei breitem Allergiespektrum. *Dtsch Med Wschr* 2002; 127: 1274 – 1275
- 49 Möller Ch, Dreborg S, Ferdousi HA et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinocon-

- junctivitis (The PAT-Study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251–256
- 50 Schultze-Werninghaus G. Wirksame Therapieoptionen bei Insektengiftallergien, Rhinokonjunktivitis und Asthma. *Kliniker* 2000; 5: 132–136
- 51 Nelson HS. Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S793–S798
- 52 Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children – a 14-year study. *Pediatrics* 1968; 42: 793–802
- 53 Pajno GB, Barberio G, De Luca F et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergol* 2001; 31: 1392–1397
- 54 Walker SM, Pajno GB, Lima MT et al. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 87–93
- 55 Melen E, Wickman M, Nordvall SL et al. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children. *Allergy* 2001; 56: 646–652
- 56 Abramson M, Puy R, Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999; 54: 1022–1041
- 57 Jarvis B, Markham A. Montelukast, a review of its therapeutic potential in persistent asthma. *Drugs* 2000; 59: 891–928
- 58 Volovitz B, Duenas-Meza E, Chmielewska-Szewczyk DA et al. Comparison of oral montelukast and inhaled cromolyn with respect to preference, satisfaction, and adherence: a multicenter, randomized, open-label, crossover study in children with mild to moderate persistent asthma. *Curr Ther Res* 2000; 61: 490–506
- 59 Riccioni G, Vecchia RD, D’Orazio ND et al. Comparison of montelukast and budesonide on bronchial reactivity in subjects with mild-moderate persistent asthma. *Pulm Pharmacol Therapeutics* 2003; 16: 111–114
- 60 Diamant Z, Fokkens WJ. Leukotriene receptor antagonists: clinical potential in allergic rhinitis. *Rhinology* 2001; 39: 187–190
- 61 Lipworth BJ. Emerging role of antileukotriene therapy in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1813–1821
- 62 Pawankar R. Exploring the role of leukotriene receptor antagonists in the management of allergic rhinitis and comorbid asthma. *Clin Exp All Rev* 2003; 3: 74–80
- 63 Philip G, Malmstrom K, Hampel Jr SF et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1020–1028
- 64 Adelsberg J von, Philip G, LaForce CF et al. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 214–222
- 65 Adelsberg J von, Philip G, Pedinoff A et al. Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period. *Allergy* 2003; 58: 1268–1276
- 66 Hsieh J-C, Lue K-H, Lai D-S et al. A comparison of cetirizine and montelukast for treating childhood perennial allergic rhinitis. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 2004; 17: 59–69
- 67 Lee DKC, Jackson CM, Soutar PC et al. Effects of single or combined histamine H₁-receptor and leukotriene CysLT₁-receptor antagonism on nasal adenosine monophosphate challenge in persistent allergic rhinitis. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57: 714–719
- 68 Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 917–922
- 69 Nayak AS, Philip G, Lu S et al. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the fall. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 592–600
- 70 Wilson A. Antihistamines alone and in combination with leukotriene antagonists in nasal congestion. *Clin Exp All Rev* 2002; 2: 95–100
- 71 Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ et al. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 616–624
- 72 Wilson AM, Orr LC, Sims EJ et al. Antiasthmatic effector of mediator blockade versus topical corticosteroids in allergic rhinitis and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1297–1301
- 73 Pullerits T, Praks L, Ristioja V et al. 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
- 74 Chervinsky P, Philip G, Malice M-P et al. Montelukast for treating fall allergic rhinitis: effect of pollen exposure in 3 studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 367–373
- 75 Solér M, Matz J, Townley R et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18: 254–261
- 76 Corren J, Casale T, Deniz Y et al. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 87–90
- 77 Buhl R, Hanf G, Solér M et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 2002; 20: 1088–1094
- 78 Fahy JV, Fleming E, Wong HH et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1828–1834
- 79 Noga O, Hanf G, Kunkel G. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 2003; 131: 46–52
- 80 Berger W, Gupta N, McAlary M et al. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 182–188
- 81 Lanier BQ, Corren J, Lumry W et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 154–159
- 82 D’Amato G. Therapy of allergic bronchial asthma with omalizumab – an IgE monoclonal antibody. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3: 371–376
- 83 Chervinsky P, Casale T, Townley R et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adult adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 160–167
- 84 Casale TB, Condemi JJ, Laforce C et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis, a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 2956–2967
- 85 Casale TB, Bernstein IL, Busse WW et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 110–121
- 86 Nayak A, Casale T, Miller SD et al. Tolerability of retreatment with omalizumab, a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody, during a second ragweed pollen season in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24: 323–329
- 87 Berkowitz RB, Roberson S, Zora J et al. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20: 167–172
- 88 Kannies F, Richter K, Magnussen H. Effect of inhaled ciclesonide on hypersensitivity to AMP, induced sputum and exhaled nitric oxide in subjects with bronchial asthma. *Eur Respir J* 1999; 14: 289s
- 89 Belvisi MG, Brown TJ, Wicks S et al. New glucocorticosteroids with an improved therapeutic ratio. *Pulm Pharmacol Therapeutics* 2001; 14: 221–227
- 90 Drollmann A, Langdon C, Engelstätter R et al. Ciclesonide is effective in the treatment of bronchial asthma. *Eur Respir J* 2001; 18: 95s–95sk
- 91 Nave R, Hummel R-P, Wohlsen A et al. The active metabolite of ciclesonide, desisobutyryl-ciclesonide, forms highly lipophilic fatty acid conjugates in precision-cut rat lung slides. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: A91
- 92 Postma DS, Sevette C, Martinat Y et al. Treatment of asthma by the inhaled corticosteroid ciclesonide given either in the morning or evening. *Eur Respir J* 2001; 17: 1083–1088
- 93 Lee DKC, Haggart K, Currie GP et al. Effects of hydrofluoroalkane formulations of ciclesonide 400 micro g once daily vs fluticasone 250 micro g twice daily on methacholine hyper-responsiveness in mild-to-moderate persistent asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 26–33
- 94 Larsen BB, Nielsen LP, Engelstätter R et al. Effect of ciclesonide on allergen challenge in subjects with bronchial asthma. *Allergy* 2003; 58: 207–212
- 95 Reynolds NA, Scott LJ. Ciclesonide. *Drugs* 2004; 64: 511–519