

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
(komm. Direktor Prof. Dr. med. M. Canis)
im Zentrum Augenheilkunde und Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Botulinum Neurotoxin Typ A (Xeomin[®])
als Therapieoption der allergischen und intrinsischen Rhinitis:
Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Jan Winterhoff

aus

Bonn

Göttingen 2014

Dekan:

Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter/ in:

Prof. Dr. med. R. Laskawi

II. Berichterstatter/ in:

Prof. Dr. med. T. Fuchs

Tag der mündlichen Prüfung:

10.02.2015

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Die Nase und die nasale Schleimhaut.....	6
1.1.1	Anatomischer und histologischer Aufbau.....	6
1.1.2	Innervation, Neurotransmitter.....	8
1.2	Allergische und intrinsische Rhinitis.....	9
1.3	Botulinum Neurotoxin Typ A.....	12
1.4	Anwendung von Botulinum Neurotoxin bei Rhinitis.....	13
1.5	Applikationsform und Dosierung.....	15
1.6	Ziele der Arbeit.....	17
2	Material und Methoden.....	19
2.1	Studiendesign / Beschreibung der klinischen Studie.....	19
2.2	Primäres und sekundäres Ziel der Prüfung.....	19
2.3	Ethische, rechtliche und administrative Aspekte.....	21
2.4	Ein- und Ausschlußkriterien der Prüfpopulation.....	23
2.5	Prüfpräparat.....	24
2.5.1	Beschreibung des Prüfpräparates.....	24
2.5.2	Verzeichnis der Neben- und Wechselwirkungen des Prüfpräparates.....	25
2.5.3	Placebo, Vergleichsmedikation.....	25
2.5.4	Gewichtsermittlung der Taschentücher und der Plastikbeutel.....	26
2.5.5	Herstellung, Verblindung, Kennzeichnung, Lagerung und Ausgabe des Prüfpräparates.....	27
2.5.6	Randomisierung.....	28
2.5.7	Anweisung für die Applikation, Behandlungsschema.....	29

2.5.8	Notfallmaßnahmen.....	30
2.5.9	Begleitmedikation	31
2.5.10	Compliance	31
2.5.11	Entblindung.....	31
2.6	Prüfungsablauf inkl. Rhinomanometrie und Olfaktometrie.....	31
2.6.1	Visite 0 (Screening-Visite, Tag -14).....	31
2.6.2	Visite 1 (Tag 0)	34
2.6.3	Visite 2 bis 6	35
2.6.4	Visite 7 und 8.....	36
2.6.5	Visite 9 (Abschluss-Visite)	36
2.6.6	Beurteilung der Wirksamkeit mit dem Nasentagebuch	36
2.6.7	Beurteilung der Wirksamkeit mittels Wiegen.....	37
2.6.8	Beurteilung der Sicherheit	37
2.6.9	Umgang mit Schwangerschaften	37
2.6.10	Ausscheiden von Patienten (Drop out)	38
2.7	Unerwünschte Ereignisse (AE) und Nebenwirkungen (AR).....	38
2.8	Zeitplan	38
2.9	Dokumentation.....	39
2.10	Monitoring und Audit	39
2.11	Statistik	40
2.11.1	Fallzahl.....	40
2.11.2	Auswertung des Nasentagebuchs.....	41
2.11.3	Definition der Auswertungspopulationen	41
2.11.4	Nichtparametrische Analyse mit F1-LD_F1	42
2.11.5	Analyse der primären und sekundären Endpunkte	42
2.11.5.1	Analyse der Wirksamkeit.....	42
2.11.5.2	Analyse der sekundären Zielkriterien	43
2.11.5.3	Sicherheits-Analyse	43
3	Ergebnisse.....	45
3.1	Studienein- und -ausschlüsse	45

3.2	Patientendaten	47
3.2.1	Patientenverteilung nach Randomisierung	47
3.2.2	Geschlechtsverteilung	47
3.2.3	Ergebnis Schwangerschaftstest	48
3.2.4	Alter stratifiziert nach Geschlecht	48
3.2.5	Krankheitsdauer	48
3.2.6	Einschätzung der Nasensekretion vor der Behandlung	49
3.2.7	Vitalzeichen und Gewicht	49
3.2.8	Vorerkrankungen	49
3.2.9	Begleiterkrankungen	50
3.2.10	Befunde der Nasenendoskopie	50
3.3	Compliance, Drop out (Studienausschlüsse)	51
3.4	Beurteilung des primären Zielparameters	52
3.4.1	Nichtparametrische Varianzanalyse ITT-Kollektiv	52
3.4.2	Nichtparametrische Varianzanalyse PP-Kollektiv	53
3.4.3	Anzahl der verbrauchten Taschentücher ITT-Kollektiv	54
3.5	Bestimmung der sekundären Zielparameter	58
3.5.1	Beurteilung der Wirksamkeit mittels Wiegen	58
3.5.1.1	Nichtparametrische Varianzanalyse ITT-Kollektiv	58
3.5.1.2	Nichtparametrische Varianzanalyse PP-Kollektiv	60
3.5.2	Korrelation zwischen (durchschnittlicher) Taschentuchanzahl und Sekretmenge	61
3.5.3	Beurteilung der weiteren sekundären Zielparameter mittels Tagebuch	62
3.5.4	Beurteilung der Nasenatmungsbehinderung mittels Rhinomanometrie	65
3.5.5	Beurteilung der Geruchsveränderung mittels Olfaktometrie	67
3.6	Analyse der Sicherheit / unerwünschte Ereignisse	68
4	Diskussion	70
4.1	Primärer Zielparameter	70
4.2	Sekundäre Zielparameter	71
4.2.1	Wirksamkeitsmessung mittels Wiegen	71

4.2.2	Korrelation zwischen (durchschnittlicher) Taschentuchanzahl und Sekretmenge.....	72
4.2.3	Weitere sekundäre Zielparameter des Tagebuches.....	73
4.3	Geruchsveränderung/ Olfaktometrie und Nasenatmungsbehinderung/ Rhinomanometrie.....	74
4.4	Sicherheit und unerwünschte Nebenwirkungen.....	75
4.5	Vergleich mit anderen Studien.....	76
4.6	Ausblick.....	77
5	Zusammenfassung.....	78
6	Literaturverzeichnis	81
7	Anhang.....	88
7.1	Visitenplan	88
7.2	Nasentagebuch	89
7.3	Patienteninformation und Einwilligungserklärung	90

Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse event (unerwünschtes Ereignis)
ACE	angiotensin converting enzyme
AMG	Arzneimittelgesetz
AR	adverse reaction (Nebenwirkung)
ARIA	Allergic Rhinitis and it's Impact on Asthma
ASS	Acetylsalicylsäure
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Bpm	beats per minute (Herzfrequenz)
Bo40	40 Einheiten Botulinum Neurotoxin
Bo80	80 Einheiten Botulinum Neurotoxin
BoNT	Botulinum Neurotoxin
BoNTA	Botulinum Neurotoxin Typ A
bzgl.	bezüglich
CONSORT	consolidated standards of reporting trials
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CGRP	calcitonin gene related peptid
CRF	case report form (Erhebungsbogen)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSMB	Data Safety Monitoring Board (Datensicherheitskomitee)
eCRF	electronic case report form (elektronischer Erhebungsbogen)
FPFV	first patient first visit
g	Gramm
GRP	gastrin releasing peptide
GCP	Good Clinical Practice

HNO	Hals-Nasen-Ohren
IFS	Institut für anwendungsorientierte Forschung und klinische Studien gGmbH
ICH	International Conference on Harmonization
IIT	Investigator Initiated Trial
ISF	investigator site file (Prüfzentrumsordner)
ITT	intention-to-treat
kDa	Kilodalton
LKP	Leiter der klinischen Prüfung bzw. Hauptprüfer
LPLV	last patient last visit
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule, Blutdruckmaßeinheit
NA	not applicable (nicht verfügbar)
NARES	nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome
ND	not done (nicht durchgeführt)
NPY	Neuropeptid Y
OP	Operation
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PP	Per-Protocol
Q1	unteres bzw. erstes Quartil
Q3	oberes bzw. drittes Quartil
SAE	serious adverse event (Schwerwiegend unerwünschtes Ereignis)
SAR	serious adverse reaction (Schwerwiegende Nebenwirkung)
SAS	Statistical Analysis System
SDV	source data verification (Originaldatenabgleich)
SOP	standard operating procedure
SP	Substanz P
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences

Abkürzungsverzeichnis

SUSAR	suspected unexpected serious adverse reaction (Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung)
telef.	telefonisch
TMF	trial master file (Zentraler Prüfungsordner)
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
UAR	unexpected adverse reaction (Unerwartete Nebenwirkung)
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
Z.n.	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Rechte laterale Nasenwand innen.....	6
Abbildung 2: Aufbau der nasalen Schleimhaut	7
Abbildung 3: Meroce ^l [®] -Schwamm.....	19
Abbildung 4: Plastikbeutel der Marke Zipper	26
Abbildung 5: Präzisionswaage PCB 3500-2.....	27
Abbildung 6: Injektionsspritzen.....	28
Abbildung 7: Meroce ^l [®] -Schwamm unten vor (unten) / nach (oben) Flüssigkeitsaufnahme	30
Abbildung 8: Applikation der Prüfsubstanz mittels Spritze in das Schwämmchen	30
Abbildung 9: Rhinomanometer 200.....	33
Abbildung 10: Sniffin´Sticks	34
Abbildung 11: CONSORT-Flussdiagramm.....	46
Abbildung 12: Vergleich Taschentuchverbrauch Baseline.....	54
Abbildung 13: Vergleich Taschentuchverbrauch Visite 4.....	55
Abbildung 14: Mediane der Taschentuchanzahl pro Visite aller Patienten (ITT).....	56
Abbildung 15: Mediane der Taschentuchanzahl pro Visite intrinsische Rhinitis (ITT)....	56
Abbildung 16: Mediane der Taschentuchanzahl pro Visite allergische Rhinitis (ITT).....	57
Abbildung 17: Medianes Sekretgewicht pro Visite aller Patienten (ITT)	59
Abbildung 18: Medianes Sekretgewicht pro Visite aller Patienten (PP).....	60
Abbildung 19: Scatter-Plot und Regressionsgerade	62
Abbildung 20: Mediane „Nasensekretion“ der drei Gruppen über die Visiten (ITT)	63
Abbildung 21: Mediane „nasale Obstruktion“ der drei Gruppen über die Visiten (ITT)..	63
Abbildung 22: Mediane „nasaler Juckreiz“ der drei Gruppen über die Visiten (ITT)	64
Abbildung 23: Mediane „Geruchsveränderung“ der drei Gruppen über die Visiten (ITT)	64
Abbildung 24: Mediane „Trockenheit“ der drei Gruppen über die Visiten (ITT).....	65
Abbildung 25: Mediane „Niesattacken“ der drei Gruppen über die Visiten (ITT)	65
Abbildung 26: Mediane Rhinomanometrie links über die Visiten (ITT)	66
Abbildung 27: Mediane Rhinomanometrie rechts über die Visiten (ITT)	66
Abbildung 28: Mediane Olfaktometrie über die Visiten (ITT)	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ARIA-Klassifikation der Rhinitis	10
Tabelle 2: Verdünnungstabelle	29
Tabelle 3: Patientenverteilung nach Randomisierung	47
Tabelle 4: Geschlechtsverteilung	48
Tabelle 5: Alter stratifiziert nach Geschlecht	48
Tabelle 6: Selbsteinschätzung der Nasensekretion vor Behandlung	49
Tabelle 7: Nichtparametrische Varianzanalyse Taschentuchanzahl (ITT)	52
Tabelle 8: Nichtparametrische Varianzanalyse Taschentuchanzahl (PP)	53
Tabelle 9: Nichtparametrische Varianzanalyse Sekretgewicht (ITT)	58
Tabelle 10: Nichtparametrische Varianzanalyse Sekretgewicht (PP)	60
Tabelle 11: Ratenvergleiche der unerwünschten Ereignisse (ITT)	68

1 Einleitung

1.1 Die Nase und die nasale Schleimhaut

1.1.1 Anatomischer und histologischer Aufbau

Die äußere Nase besteht aus einem knorpeligen und einem knöchernen Gerüst. Der größere vordere knorpelige Anteil ist, im Gegensatz zum hinteren knöchernen, beweglich. Im Inneren der Nase befindet sich mittig das Nasenseptum, welches die Nase in eine linke und eine rechte Nasenhaupthöhle teilt. Das Septum besteht ebenfalls aus Knorpel und Knochen. In der Abbildung 1 ist zu erkennen, dass von den Seitenwänden jeweils drei knöcherne Nasenmuschel in die Nasenhaupthöhlen hineinragen. Diese dienen mit ihrer großen Oberfläche der endonasalen Anfeuchtung, Erwärmung und Reinigung der eingeatmeten Luft sowie der Regulation des Atemwegswiderstandes durch Laminarisierung der Luftströme.

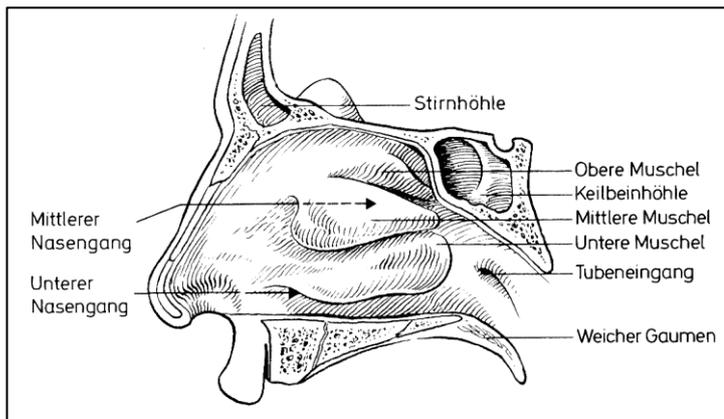


Abbildung 1: Rechte laterale Nasenwand innen

(entnommen aus PAULSEN 1978, S.9)

Der Naseneingang, auch Vestibulum nasi genannt, ist mit mehrschichtigem verhorntem Plattenepithel und zugehörigen Anhangsgebilden wie Haaren, Talg- und Schweißdrüsen ausgekleidet. Die als Vibrissen bezeichneten Haare dienen der groben mechanischen Filterung. Ab dem vorderen Anteil der unteren Nasenmuschel geht das verhornte in ein unverhorntes mehrschichtiges Plattenepithel und anschließend in ein respiratorisches Epithel über. Am Dach der Nasenhaupthöhle, den angrenzenden Arealen des Septums und der oberen Nasenmuschel findet sich die Regio olfactoria. Das dort

vorherrschende Riechepithel gleicht dem respiratorischen Epithel, jedoch fehlen die Becherzellen. (JUNQUEIRA et al. 2005, GREVERS und GANTZOW 1998). Der histologische Wandaufbau (siehe Abbildung 2) der luftleitenden Atemwege wird in drei Schichten unterteilt:

- Tunica mucosa aus Lamina epithelialis und Lamina propria
- Tunica fibromusculocartilaginea
- Tunica adventitia

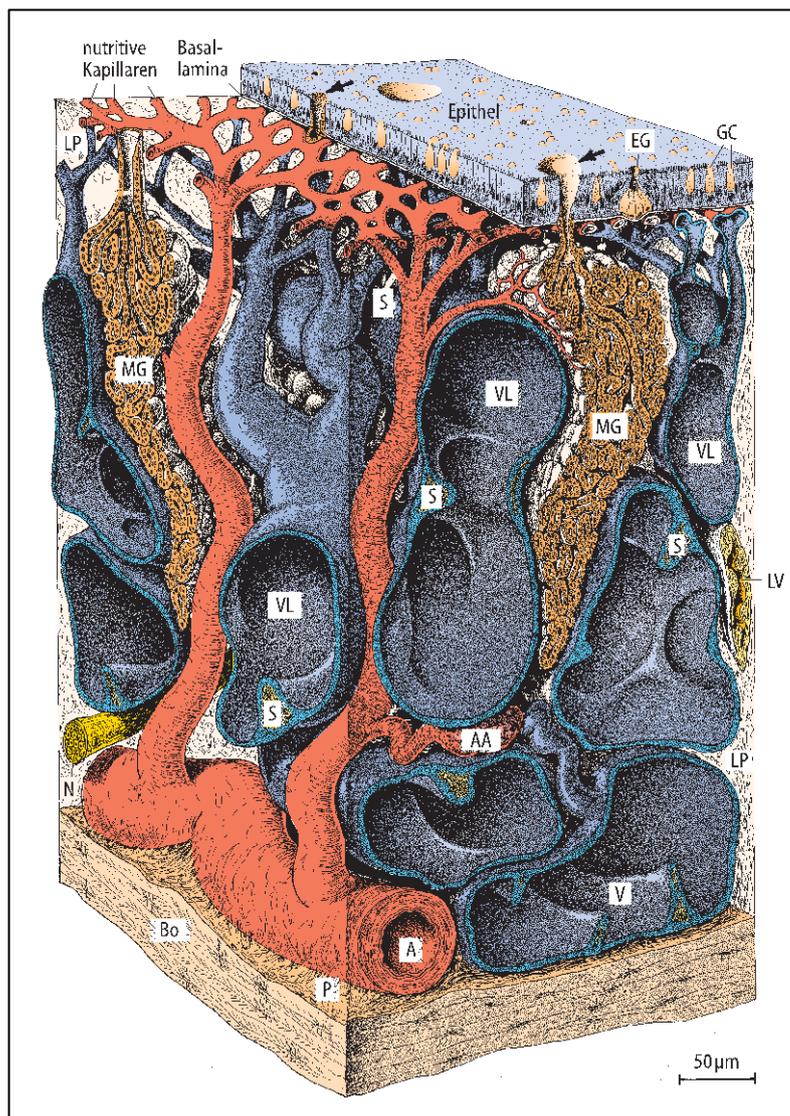


Abbildung 2: Aufbau der nasalen Schleimhaut

(entnommen aus JUNQUEIRA et al. 2005, S. 190)

In der Abbildung 2 sind dargestellt: venöser Plexus (VL), Lamina propria (LP), Arterien (A), arteriovenöse Anastomosen (AA), abführende Venen (V), Intimapolster mit

Sphinkterfunktion (S), seromuköse Glandulae nasales (MG), endoepitheliale Drüsen (EG), Becherzellen (GC), Basallamina (BL), Knochen des Nasenskeletts (Bo) mit Periost (P) und ein Lymphgefäß (LV).

Die Lamina epithelialis besteht aus einem sogenannten respiratorischen Epithel mit sechs verschiedenen Zelltypen: Kinozilien tragende Flimmerzellen, Becherzellen, Epithelzellen mit Mikrovilli, Sinneszellen, endokrine Zellen und Basalzellen.

Unter der Lamina epithelialis befindet sich die Lamina propria. Diese beinhaltet einen dichten Gefäßplexus, der aus Arterien, Arteriolen, Venolen, kapillären Kapazitätsgefäßen und venösen Kapazitätsgefäßen besteht. Auch befinden sich hier Makrophagen, Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und die seromukösen Glandulae nasales, die einen wesentlichen Anteil des nasalen Sekrets bilden. Die vielen Drüsen ermöglichen es, zusammen mit den Zilien-tragenden Zellen ein System der Mukoziliären Clearance aufzubauen, das der Reinigung der Atemluft dient (JUNQUEIRA et al. 2005).

Im Bereich des Gefäßnetzes sind eine Vielzahl von Nervenbündeln mit Neurotransmittern des sympathischen, parasympathischen und sensorischen Nervensystems lokalisiert (KNIPPING et al. 2004). Über dieses komplexe Nervenfasernetz erfolgt die Innervation der seromukösen Drüsen und der Gefäße (JUNQUEIRA et al. 2005, RIEDERER et al. 1994).

1.1.2 Innervation, Neurotransmitter

Die Regulation der physiologischen Aufgaben der nasalen Schleimhaut unterliegt einem komplexen nervalen Steuerungsmechanismus. Während die sensible Innervation über den Nervus trigeminus erfolgt, wird die vegetative Innervation über das Ganglion pterygopalatinum gesteuert, wobei parasympathische Fasern die Sekretion in den Glandulae nasales steigern und eine Vasodilatation bewirken. Der Sympathicus hingegen wirkt gefäßkonstriktiv und drosselnd auf die Drüsensekretion (PROBST 2008). Die Gefäße und Drüsen unterliegen somit einer sympathischen und parasympathischen Koinnervation (KNIPPING et al. 2004, RIEDERER et al. 1994). Die überwiegende Zahl der Nerven um die Glandulae nasales stammen aus dem parasympathischen Nervensystem, beinhalten den Neurotransmitter Acetylcholin und unterliegen damit einer direkten nervalen Kontrolle (KNIPPING et al. 2004).

Zusätzlich zu den klassischen Neurotransmittern des vegetativen Systems, Acetylcholin und Noradrenalin, haben weitere Neurotransmitter neuromodulatorische und –

regulatorische Eigenschaften: vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP), Neuropeptid Y (NPY), gastrin releasing peptide (GRP), calcitonin gene related peptide (CGRP), Substanz P (SP), Stickstoffmonoxid (NO). Diese Neurotransmitter beeinflussen ebenfalls die glanduläre Sekretion, den nasalen Blutfluss und beteiligen sich bei Abwehrmechanismen des Immunsystems (BARANIUK und KALINER 1990, BARANIUK 1992, KALINER 1992, RIEDERER et al. 1995, FANG und SHEN 1998, KNIPPING et al. 2001, HEPPT et al. 2002, DAMM 2006).

1.2 Allergische und intrinsische Rhinitis

Die Nasenschleimhaut reagiert auf Reize mit den klinischen Symptomen Obstruktion, Sekretion und Niesreiz. Eine nasale Hyperreaktivität besteht, wenn diese Symptome in einem übersteigerten Maße auf physikalische, chemische oder pharmakologische Reize erfolgen. Aussagekräftige bzw. valide Tests zur Beurteilung der Schleimhauthyperreaktivität liegen noch nicht vor, weswegen die Diagnose der Hyperreaktivität klinisch gestellt wird. Die Überproduktion nasalen Sekrets wird hauptsächlich durch die gesteigerte Aktivität der nasalen Drüsen generiert, die besonders der cholinergen Kontrolle des Parasympathicus unterliegen.

Man unterteilt in eine spezifische Hyperreaktivität wie bei der allergischen Rhinitis auf Allergene oder bei der infektiösen Rhinitis auf Erreger und in eine unspezifische Reaktivität bei der die Patienten auf Irritanzien aus der Umwelt wie Dämpfe, Staub, Zigarettenrauch, Lageveränderungen oder körperliche Anstrengungen reagieren. Auch hormonelle Störungen wie bei der Hypothyreose, Akromegalie oder zeitlich begrenzte hormonelle Umstellungen z.B. bei einer Schwangerschaft oder in der Menopause können zur nasalen Hypersekretion führen.

Zu den Ursachen einer nasalen Hypersekretion können auch Arzneimittel gezählt werden, wie z.B. Antihypertensiva, ACE-Hemmer, Acetylsalizylsäure (ASS) sowie Nahrungsmittelzusatzstoffe (z.B. Farb-, Konservierungsstoffe, Geschmacksverstärker). Als Nebenwirkung oder in überdosierter Form, dann irritativ-toxisch genannt (Rhinitis medicamentosa), induzieren diese eine vermehrte Nasensekretbildung.

ARIA-Klassifikation der Rhinitis:
Allergisch <ul style="list-style-type: none"> • Intermittierend • Persistierend
Infektiös <ul style="list-style-type: none"> • Viral • Bakteriell • Andere infektiöse Genese
Berufsbedingt <ul style="list-style-type: none"> • Intermittierend • Persistierend
Medikamentös induziert <ul style="list-style-type: none"> • Schmerzmittel (ASS) • Andere Medikamente
Hormonell
Andere Ursachen <ul style="list-style-type: none"> • NARES • Reizstoffe, Irritanzen • Lebensmittel • Emotionen • Atrophie
Idiopathisch

Tabelle 1: ARIA-Klassifikation der Rhinitis

(entnommen aus BOUSQUET et al. 2001, S.150)

Die **allergische Rhinitis** ist eine entzündliche Erkrankung der nasalen Atemwege mit den Kardinalsymptomen Niesen, Juckreiz, nasale Obstruktion und Sekretbildung. Sie stellt die häufigste Form einer nicht-infektiösen Rhinitis dar und ist eine IgE-vermittelte Immunantwort auf Allergenexposition. Die Symptome der allergischen Rhinitis sind mit vielen nicht-allergischen Rhinitisformen identisch. Es wurden bislang mehrere Klassifizierungen der Rhinitisformen vorgenommen. Die in der Tabelle 1 zu erkennende Eingruppierung ist dem sehr umfangreichen evidenzbasierten Dokument entnommen, welches als Folge des „Allergic Rhinitis and it's Impact on Asthma“ (ARIA) - WHO-Workshops 1999 erstellt wurde (BOUSQUET et al. 2001 und 2008).

Nach den ARIA-Kriterien werden bei der allergischen Rhinitis eine intermittierende und eine persistierende Ausprägungsform unterschieden. Desweiteren wird in mild oder moderat-schwer eingeteilt (BOUSQUET et al. 2001 und 2008). Man nimmt an, dass die

Zahl der von einer allergischen Rhinitis betroffenen Menschen in den USA zwischen 20 und 40 Millionen liegt (NATHAN et al. 1997, SKONER 2001). Ihre Prävalenz wird auf 14%, evtl. auch höher, geschätzt (SETTIPANE und RUSSELL 2003). Die allergische Rhinitis hat eine globale Prävalenz von 10% bis 40% (BOUSQUET et al. 2001, SETTIPANE und CHARNOCK 2007, BROZEK et al. 2010) und in Europa von etwa 20% - 30% (BAUCHAU und DURHAM 2004, DEMOLY et al. 2008). Für den deutschsprachigen Raum schätzt Bachert die kumulative Prävalenz auf 15% (BACHERT und GANZER 1997). Es besteht eine Tendenz zur Zunahme der Prävalenz der allergischen Rhinitis (BAUCHAU und DURHAM 2005, SHAABAN et al. 2008, DEMOLY et al. 2008).

Es gibt einen großen Patientenanteil, der gleichzeitig unter einer allergischen und unter einer nicht-allergischen Rhinitis leidet, was als mixed-rhinitis bezeichnet wird. In den USA leiden schätzungsweise über 20 Millionen Patienten unter dieser mixed-rhinitis (SETTIPANE und LIEBERMANN 2001, SETTIPANE und CHARNOCK 2007) und 60 Millionen unter einer reinen allergischen Rhinitis.

Zu den nicht-allergischen Formen der Hyperreaktivität liegen deutlich weniger gesicherte Daten vor. Auch sind sie nicht einheitlich dokumentiert. Die Prävalenz dieser Entitäten insgesamt soll ca. 10 - 15% betragen (BACHERT und GANZER 1997, BACHERT et al. 2006). Das Verhältnis von allergischer zur nicht-allergischen Rhinitis wird derzeit auf 3:1 geschätzt (SETTIPANE und LIEBERMANN 2001, SETTIPANE und CHARNOCK 2007, DAMM 2006). Innerhalb der Gruppe der nicht allergischen Rhinitis nimmt eine weitere Form, die „Nonallergic Rhinitis with Eosinophilia-Syndrom“ (NARES) genannt wird, zwischen 15 und 33% ein (SETTIPANE und KLEIN 1985, MONERET-VAUTRIN et al. 1988). Bachert erwähnte 2004 Vorschläge, nach denen NARES zu der Gruppe der *intrinsischen Rhinitis* gehört. Der Zustand einer idiopathischen bzw. intrinsischen Rhinitis, früher auch nerval-reflektorischen oder vasomotorisch genannt, findet man u.a. bei einer „Altersnase“, „Skifahrenase“, „Athletennase“ oder als Reaktion auf gewürzte Speisen (BACHERT und GANZER 1997). Obwohl der Prozentsatz der Patienten mit einer nicht-allergischen, nicht-infektiösen Rhinitis mit einer bekannten Ursache in den letzten Dekaden stetig angestiegen ist, werden ca. 50% dieser Patienten in die Klasse der idiopathischen Rhinitis eingruppiert (VAN RIJSWIJK et al. 2005).

Zur medikamentösen Therapie der nasalen Hyperreaktivität stehen verschiedene Arzneimittel zur Verfügung, die im wesentlichen als Antiallergika bezeichnet werden (BACHERT und GANZER 1997, DAMM 2006). Dazu zählen bei mittelschweren bis schweren Symptomen vor allem die intranasalen Kortikosteroide. Desweiteren zu erwähnen sind die systemischen und topischen Antihistaminika der zweiten Generation, die Mastzellstabilisatoren, die systemischen Glukokortikoide und Ipratropiumbromid (BOUSQUET et al. 2001). Probleme ergeben sich je nach Medikament durch mögliches Auftreten von z.T. systemischen Nebenwirkungen. Allen Antiallergika gemeinsam ist die Notwendigkeit der häufigen bis täglich mehrfachen Applikation. Zusätzlich wird nicht durch alle genannten Substanzklassen eine Verminderung der nasalen Hypersekretion erreicht.

Zu den genannten medikamentösen Therapieformen haben die Allergenkarrenz, welche nur selten konsequent möglich ist, die allergenspezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung, nur bei strenger Selektion geeigneter Patienten), die adaptive Desaktivierung (bei mangelnder Therapierbarkeit der Acetylsalicylsäure-sensitiven Rhinitis durch topische oder systemische Glukokortikoide) ebenfalls Bedeutung. Bei zusätzlicher Obstruktion können auch chirurgische Maßnahmen erwogen werden. Auch Botulinum Neurotoxin kann als Therapie einer idiopathischen Rhinitis angewandt werden (BOUSQUET et al. 2001, DAMM 2006, BACHERT und GANZER 1997, ROHRBACH et al. 2009).

1.3 Botulinum Neurotoxin Typ A

Botulinum Neurotoxin Typ A (BoNTA), ein vom Bakterium *Clostridium botulinum* gebildetes Toxin, hemmt selektiv die präsynaptische Ausschüttung von Acetylcholin, dem Neurotransmitter des Parasympathicus. Es gibt neben Botulinum Neurotoxin Typ A noch acht weitere verschiedene Botulinum Neurotoxintypen (BoNT Typ B, C1, C2, D, E, F, G und H). Therapeutisch verwendet werden jedoch nur Botulinum Neurotoxin Typ A und B. Die klinische Anwendung findet sich besonders bei muskulären Dysfunktionen wie einem Blepharospasmus, Spasmus facialis, bei Synkinesien nach Fazialisdefektheilung, zervikalen und oromandibulären Dystonien, der spasmodischen Dysphonie, verschiedenen Dysphagieformen, der Achalasie, Spannungskopfschmerz und einigen weiteren Bewegungsstörungen (JOST 2006, WINTERHOFF und LASKAWI 2012,

GÖBEL und HEINZE 2012). Zunehmend wird BoNTA aber auch bei Störungen im Bereich des autonomen Nervensystems mit gutem Erfolg eingesetzt (ELLIES et al. 2001, NAUMANN et al. 1999). Als Indikationen sind hier eine relative oder absolute Hypersalivation, das gustatorische Schwitzen und die fokale Hyperhidrose zu nennen. Die Wirkung tritt nach wenigen Tagen ein, worauf sich ein längerfristiges Wirkungsplateau bildet. Die Wirkdauer für die Behandlung dyskinetischer Muskulatur beträgt annähernd 3-5 Monate (LASKAWI et al. 1994), im Bereich des autonomen Nervensystems hält der positive therapeutische Effekt deutlich länger an. So besteht das Resultat bei der Behandlung des gustatorischen Schwitzens mit BoNT z.T. über 18 Monate (LASKAWI et al. 1998). Nebenwirkungen hängen vom behandelten Krankheitsbild bzw. Injektionsort ab. So kann z. B. eine Ptose nach Injektion wegen eines Blepharospasmus auftreten. Dies kann durch richtige Injektionstechnik minimiert werden. Die Nebenwirkungen sind ausschließlich vorübergehender Natur.

Die Gefäße der Nasenschleimhaut unterliegen der Regulation durch den Sympathicus, während die Drüsen durch den parasympathischen Schenkel des autonomen Nervensystems der Nase versorgt werden (BARANIUK 1992, TAI und BARANIUK 2002, KIM und BARANIUK 2007). Wie schon in Kapitel 1.1.2 beschrieben, spielen in der Innervation der Nasenschleimhaut neben den klassischen Neurotransmittern Acetylcholin und Noradrenalin zusätzlich u.a. die Neuropeptide GRP, CGRP, NPY, SP und VIP eine Rolle.

1.4 Anwendung von Botulinum Neurotoxin bei Rhinitis

Unter der Vorstellung, einen nasalen Sekretfluß durch Hemmung der parasympathischen Aktivität mit BoNT zu reduzieren, konnten SHAARI und Mitarbeiter an Hunden nach lokaler Applikation von 50 Einheiten des Neurotoxins mittels einer Gaze eine deutliche Reduktion der Rhinorrhoe messen. Sie beschrieben keinerlei Unverträglichkeitsreaktionen oder systemische Nebenwirkungen (SHAARI et al.1995).

KIM et al. (1998) erreichte ebenfalls eine signifikante Reduktion einer nasalen Hypersekretion bei 60 Patienten mit intrinsischer Rhinitis im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie. Sie injizierten insgesamt 8 Einheiten BoNTA, verteilt auf die mittlere und untere Nasenmuschel. Es resultierte neben der Reduktion der nasalen Hypersekretion auch ein signifikant verminderter Verbrauch an Taschentüchern.

Ebenfalls wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

2001 untersuchten ROHRBACH et al. die Maxilloturbinale, das Äquivalent der unteren Nasenmuschel, von 10 Meerschweinchen unter histologischen Gesichtspunkten, nachdem einseitig in die Nase 20 Einheiten BoNTA in 0,2 ml Natriumchloridlösung eingebracht worden waren (ROHRBACH et al. 2001). Im Gegensatz zu der vorgenannten Studie (KIM et al. 1998) wurde BoNTA nicht injiziert, sondern ähnlich wie in der Studie von SHAARI (SHAARI et al. 1995) nicht-invasiv mittels Merocel[®]-Schwämmcheneinlage unter der Vorstellung appliziert, dass BoNTA über die gut vaskularisierte Schleimhaut wirken kann. Es konnte mit Hilfe histochemischer Färbemethoden eine vakuolige Degeneration als Apoptosezeichen festgestellt werden. In der zweiten mit BoNTA behandelten Gruppe konnte drei Monate nach Behandlung keine Apoptose mehr aufgezeigt werden. Daher wurde davon ausgegangen, dass sich nach drei Monaten die Drüenschleimhäute regeneriert haben.

Im Folgenden wurden durch dieselbe Arbeitsgruppe bei einer Patientin im Rahmen eines Heilversuches ebenfalls über die gleichen Schwämmchen 40 Einheiten BoNTA in 0,8 ml Natriumchloridlösung lokal in die Nase gegeben (ROHRBACH und LASKAWI 2001). Eine Abnahme der nasalen Sekretion, des Verstopfungsgefühls und des Dranges zu Niesen konnte über ein von der Patientin selbständig geführtes Nasentagebuch festgestellt werden. Gleichzeitig wurde mittels Rhinomanometrie eine objektive Verminderung des Luftwiderstandes beim der Nasenatmung gemessen.

Der positive Effekt von BoNTA auf die nasalen Symptome der allergischen Rhinitis wurde erstmalig 2003 von der Arbeitsgruppe unter UNAL bestätigt. In dieser doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie wurden 34 Patienten 40 bzw. 60 Einheiten BoNTA oder Natriumchloridlösung als Placebo in die Nasenmuscheln injiziert (UNAL et al. 2003). Es wurde nicht nur eine signifikante Minderung der Rhinorrhoe, sondern auch eine Reduktion des Niesreizes, der nasalen Obstruktion und des Juckreizes im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. UNAL erwähnt, dass keine Nebenwirkungen wie trockene Nasenschleimhäute, Nasenbluten oder systemische Reaktionen beobachtet wurden.

Auch WANG et al. (2003) konnten bei allen 32 Patienten, die wegen einer vasomotorischen/ intrinsischen Rhinitis intranasale BoNTA-Injektionen (10 Einheiten pro Nasenloch) erhielten, eine signifikante Reduktion der Rhinorrhoe und bei einem Teil

einen Rückgang des Niesreizes und der nasalen Obstruktion feststellen. In dieser Veröffentlichung konnte seine Arbeitsgruppe im Tierversuch auch eine zeitlich begrenzte Degeneration des Drüsen- und Gangepithels der Nasenschleimhaut an sechs mit 10 Einheiten BoNT behandelten Meerschweinchen belegen (WANG et al. 2003).

Die Symptome Rhinorrhoe, nasalere Juckreiz und Obstruktion konnten in einer weiteren Studie von ÖZCAN et al. (2006) bei Patienten mit vasomotorischer/ idiopathischer Rhinitis signifikant reduziert werden. Hierbei wurden als Gesamtdosis 10 oder 20 Einheiten BoNTA in die Nasenmuscheln von jeweils 15 Patienten injiziert. Fünf Patienten gleicher Erkrankung wurde als Kontrolle in gleicher Darreichungsform Natriumchloridlösung verabreicht. Der Behandlungserfolg hielt bis zur achten Wochen nach Injektion an. Unerwünschte Nebeneffekte traten auch hier nicht auf.

2011 veröffentlichten NOWAK und SZYFTER eine Studie zur Behandlung von 17 Patienten mit intrinsischer Rhinitis. Fünf bzw. zehn Patienten wurden mittels Injektion von 10 bzw. 20 Einheiten BoNTA in die Nasenmuscheln und zwei Patienten wurden mittels Einlage eines mit 40 Einheiten BoNTA getränkten Merocel[®]-Schwammes behandelt. Bei allen Patienten zeigte sich über einen Zeitraum von 8 – 10 Wochen eine Verbesserung der Nasenatmungsbehinderung, des Niesreizes und des Sekretflusses aus der Nase (NOWAK und SZYFTER 2011).

Bislang liegt keine Studie vor, die klar einen Vorschlag bzw. eine Empfehlung zur Dosierung von BoNTA bei der Behandlung der allergischen Rhinitis oder der intrinsischen Rhinitis gibt.

1.5 Applikationsform und Dosierung

In der vorliegenden Studie wurde die Prüfsubstanz in einem Merocel[®]-Schwamm verabreicht. Dieses Verfahren wurde gewählt, da die Behandlungsform im Gegensatz zur Injektion kaum schmerzhaft war. Der Schwamm wurde mit der Prüfsubstanz über eine Spritze gefüllt. Dadurch konnte er expandieren, sich den Schleimhäuten anschmiegen und somit helfen, dass das im Natriumchlorid gelöste BoNTA Kontakt mit den Schleimhäuten hatte und über die Oberfläche resorbiert wurde. Jedoch ist es möglich, dass ein Teil des BoNTA die Schleimhäute nicht erreicht hat und somit im Merocel[®]-Schwamm verblieb. Anders ist der Sachverhalt bei einer Injektion. Bei dieser das Gewebe infiltrierenden Methode wird die gesamte Dosis in der Schleimhaut deponiert. Da nun bei der

Schwamm-Methode theoretisch eine geringere Menge den Wirkungsort erreicht, wurde verglichen mit den Injektionsstudien eine höhere Dosis gewählt. In den Versuchen an Hunden von SHAARI et al. (1995) wurde eine Dosis von 50 Einheiten über eine Gaze in ein Nasenloch appliziert, ohne dass er von systemischen ungewollten Nebenwirkungen berichtete. Auch UNAL erwähnte explizit in seiner 2003 veröffentlichten doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie an 34 Patienten, die er mit 40 oder 60 Einheiten BoNTA über eine Injektion behandelte, dass keine ungewünschten Wirkungen wie trockene Nasenschleimhäute, Nasenbluten oder systemische Nebenwirkungen auftraten. Ansonsten finden sich in der Literatur keine systemischen Nebenwirkungen nach nasaler Applikation von BoNTA, weder bei den Tierversuchen noch bei den Studien am Menschen.

Tierversuche auf Menschen zu übertragen ist sicherlich problematisch. Wenn man aber z.B. die applizierte BoNTA-Menge (10-20 Einheiten), die Größe oder das Gewicht der Meerschweinchen (500-600g, ROHRBACH et al. 2001) oder Ratten (200-250g, WEN et al. 2004) ins Verhältnis setzt, erscheint eine Dosierung von 80 oder 160 Einheiten BoNTA bei einem ca. 70 kg schweren Menschen nicht zu hoch gewählt.

Daher wurden diese zwei Dosierungen (80 und 160 Einheiten BoNTA) abgeleitet, um einen hohen therapeutischen Wirkspiegel bei gleichzeitig langer Wirkungsdauer zu erlangen.

In Kooperation mit der Firma Merz Pharmaceuticals GmbH wurde im Vorfeld dieser Studie eine experimentelle Laboruntersuchungsreihe durchgeführt. Es sollte geklärt werden, ob der Merocel[®]-Schwamm durch seine Oberflächenbeschaffenheit das BoNTA bindet und dieses somit nicht mehr für den Übertritt in die Nasenschleimhaut zur Verfügung steht. Dabei wurde in Anlehnung an die klinischen Rahmenbedingungen vorgegangen wie 37⁰C Temperatur, 30 Minuten Einwirkdauer innerhalb des Schwammes, 80 Einheiten BoNTA pro Merocel[®]-Schwamm und gleiches Rekonstitutionsvolumen von 2 ml. Anschließend wurde u.a. über Zentrifugation die Menge an BoNTA bestimmt, die vom Schwamm wieder abgegeben wurde. Das Resultat war, dass sich die gesamte Menge vom Schwamm löst. Eine ursprünglich vermutete partielle Bindung des BoNTA an die Oberfläche des Schwammes bestand nicht. Aus dem sich hieraus ergebenden Sachverhalt und aus den präklinischen Studien u.a. von SHAARI et al. (1995) und ROHRBACH et al. (2001) wurde angenommen, dass ein für die Wirkungsvermittlung ausreichender Anteil des BoNTA in die Schleimhäute eindringen und dort seine Effekte entfalten kann. Eine

exakte Resorptionsrate war vor der Studie nicht vorauszusagen.

Der Merocel[®]-Schwamm hat bei ungehinderter Entfaltungsmöglichkeit ein Aufnahmevermögen, welches mehrfach über der applizierten Menge von 2 ml liegt, sodass ein Übersättigen und anschließendes Verschlucken nicht möglich erscheint. Über die systemische toxische Dosis von BoNTA beim Menschen gibt es naturgegeben keine klinischen Studien. Einzig aus einer tierexperimentellen Studie an Affen von SCOTT und SUZUKI (1988) wird vermutet, dass die systemische toxische Dosis bei 2500 bis 3000 Einheiten liegt. Die gewählten Dosierungen lagen von diesen weit entfernt, weswegen von keinen systemischen Nebenwirkungen ausgegangen wurde.

1.6 Ziele der Arbeit

Aus der oben angegebenen Prävalenz ergibt sich, dass es sich bei der allergischen und intrinsischen Rhinitis um eine Erkrankung handelt, die einen großen Bevölkerungsanteil betrifft. Aus der sich hieraus ergebenden Morbidität, den damit verbundenen Kosten im Gesundheitswesen und der verminderten Arbeitsproduktivität lässt sich somit die wesentliche ökonomische Bedeutung dieser Erkrankungen ableiten. Neben der „gesellschaftlichen Belastung“ steht aber vor allem das individuelle Leiden mit den täglichen und auch nächtlichen Beschwerden im Vordergrund. Viele, hauptsächlich medikamentöse Therapieoptionen erreichen eine gewisse Linderung der Symptome. Die nasale Hypersekretion wird nicht durch alle Substanzen erreicht und ist zudem in der Regel nur von kurzer Wirksamkeit. Die obig genannten Studien haben gezeigt, dass die endonasale Applikation von BoNTA eine Reduktion dieser Hypersekretion bewirken kann. In den Studien der anderen Arbeitsgruppen wurde als Applikationsform häufig die Injektion in die Nasenmuscheln mittels feiner Nadeln gewählt. In der Studie von ROHRBACH et al. (2001) zeigten sich mit der Einlage von BoNTA beinhaltenden Schwämmchen ebenfalls Erfolge in der Rhinitisbehandlung. Es wurde jedoch ein weniger invasiver, also Schleimhaut schonender und letztlich auch patientenfreundlicherer Weg gewählt, denn das Material des Schwämmchens ist fusselfrei, im befeuchteten Zustand weich und anschmiegsam. Auch kann eine einmalige Applikation, verbunden mit einer vergleichbar langen Symptombefreiheit, die Patientencompliance wesentlich erhöhen und darüber hinaus Behandlungskosten reduzieren. Andere Medikamente gelangen als Spray unkontrolliert auf verschiedene Areale der nasalen Schleimhaut. Ein gewisser Anteil

verfehlt somit seinen Bestimmungsort. Es besteht also die Notwendigkeit zur Optimierung der Applikationslokalisation und gewünschten Verteilung des Medikaments (AGGARWAL et al. 2004). Die Schwämmcheneinlage stellt eine neuartige Therapieform dar. Um diesen leicht umsetzbaren Therapieansatz zu verbessern und genauer zu überprüfen, bedarf es weiterer Studien mit einem größeren Patientengut. Durch diese Studie sollten genauere Daten über die Wirksamkeit und deren zeitliche Dynamik bei unterschiedlichen Medikationsdosen erhoben werden. Diese Informationen waren nur über einen direkten Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die eine nicht wirksame Substanz erhielt, möglich. Es wurde angenommen, dass die Studie eventuell Fortschritte in der Verbesserung der topischen Medikamentenapplikation aufzeigen kann.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign / Beschreibung der klinischen Studie

Es handelte sich um eine monozentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, dreiarmlige Studie der Phase II, die an 33 Personen mit allergischer oder intrinsischer Rhinitis durchgeführt wurde. Es wurden von den 33 Personen 22 mit BoNTA (Verum/ Gruppe A1 und A2) und 11 mit einer Natriumchloridlösung (Placebo/ Kontrolle/ Gruppe B) behandelt. Innerhalb der Verumgruppe erhielten 10 Personen 40 Einheiten BoNTA pro Nasenseite (Gruppe A1) und 12 Personen 80 Einheiten pro Nasenseite (Gruppe A2). Die Applikation der Prüfsubstanz erfolgte in einen direkt davor links und rechts in den mittleren Nasengang eingebrachten Merocel[®]-Schwamm (Standard nasal dressing, drawstring, 4,5 cm, Firma Medtronic Xomed, Jacksonville, USA, siehe Abbildung 3). Bei diesem nichtinvasiven Verfahren dehnten sich die Schwämme anschließend aus, wodurch es zum Benetzen der Schleimhäute mit der Prüfsubstanz kam. Nach dreißig Minuten wurden die Merocel[®]-Schwämme über das linke und rechte Nasenloch wieder entfernt.



Abbildung 3: Merocel[®]-Schwamm

2.2 Primäres und sekundäres Ziel der Prüfung

Die Studie war als therapeutische Prüfung konzipiert. Ziel der Studie war die Beobachtung der therapeutischen Wirkung von Xeomin[®] (BoNTA) auf die nasale Hypersekretion an Personen mit diesem Problem. Mittels des von den betroffenen Personen selbständig geführten „Nasentagebuches“ sollte das Ausmaß der nasalen Sekretion anhand der verbrauchten Taschentücher dokumentiert werden und sich hieraus

Rückschlüsse auf den Grad der Wirksamkeit der Behandlung von BoNTA im Vergleich zum Ausgangswert im zeitlichen Verlauf ziehen lassen.

Primäre Zielgröße und somit primärer Endpunkt der Prüfung war die Veränderung der nasalen Sekretmenge nach Applikation der Studienmedikation bis Visite 4 (nach 35 ± 4 Tagen erwartete maximale Wirkung von Xeomin[®]). Die Menge des nasalen Sekretflusses wurde indirekt durch den durchschnittlichen täglichen Taschentuchverbrauch aus den letzten sieben Tagen vor der Visite bewertet. Zur Validierung der primären Zielgröße, dass der durchschnittliche tägliche Taschentuchverbrauch anstelle der tatsächlichen nasalen Sekretmenge pro Tag verwendet werden könnte, diente als eine sekundäre Zielgröße die objektive Veränderung der Sekretmenge, welche durch das Wiegen der Taschentücher ermittelt wurde, die einen Tag vor der jeweiligen Visite benutzt wurden. Hierzu sammelte der Patient einen ganzen Tag lang die einmalig verwendeten Taschentücher in einem luft- und flüssigkeitsundurchlässigen Plastikbeutel (siehe Abbildung 4). Am Folgetag wurden die Taschentücher bei der Visite gewogen und gezählt. Dadurch, dass das Gewicht für ein unbenutztes Taschentuch und einen leeren Plastikbeutel bekannt war, konnte ein Rückschluß auf das Gesamtgewicht des Nasensekretes gezogen werden.

Folgende andere sekundäre Zielgrößen wurden subjektiv vom Patienten mittels des Nasentagebuches auf einer Symptomskala von 0 bis 4 bestimmt:

- Nasensekretion
- Nasale Obstruktion/ Nasenatmungsbehinderung
- Niesattacken
- Nasaler Juckreiz
- Geruchsveränderung
- Trockenheit, Krustenbildung

Zusätzlich zum Nasentagebuch wurde bei den Visiten 1 bis 6 und 9 eine Rhinomanometrie mit dem „Rhinomanometer 200“ (siehe 2.6.1) zur Bestimmung der objektiven Nasenatmungsbehinderung und eine Olfaktometrie zur differenzierten subjektiven Geruchsprüfung vorgenommen.

2.3 Ethische, rechtliche und administrative Aspekte

Diese Studie stellte eine nicht-kommerzielle klinische Prüfung bzw. eine Investigator Initiated Trial (IIT) dar. Sie wurde von Prof. Dr. med. R. Laskawi, dem Leiter der Klinischen Prüfung (LKP), und dem einzigen Prüfarzt J. Winterhoff initiiert und im Einklang mit den bestehenden Gesetzen und Bestimmungen, entsprechend den International Conference on Harmonization - Good Clinical Practice (ICH-GCP)-Richtlinien (1996), der Deklaration von Helsinki (1996) sowie den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes (AMG) und der GCP-Verordnung (2004) durchgeführt. Der Sponsor der klinischen Prüfung, die Universitätsmedizin Göttingen (UMG), übernahm gemäß § 4 AMG die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung der durchzuführenden klinischen Prüfung.

Das Institut für anwendungsorientierte Forschung und klinische Studien gGmbH (IFS) wirkte unterstützend in der Planung und Umsetzung der klinischen Prüfung, insbesondere in administrativen und organisatorischen Fragen, mit. So koordinierte das IFS zwischen den Behörden wie der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universitätsmedizin Göttingen, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), dem fördernden pharmazeutischen Unternehmen Merz Pharmaceuticals GmbH und dem LKP und dem Prüfarzt.

Nach § 40 AMG wurde die klinische Prüfung begonnen, als die zustimmende Bewertung der für den Hauptprüfer zuständigen Ethikkommission und die Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde (BfArM) vorlagen.

Die Antragstellung erfolgte bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universitätsmedizin Göttingen und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte im Auftrag des Sponsors gemäß § 7 GCP-V nach § 42 AMG durch das IFS (Beauftragter des Sponsors).

Weiterhin erfolgt eine Anzeige der klinischen Prüfung gemäß § 12 GCP-V nach § 67 AMG durch das IFS (Beauftragter des Sponsors) bei der Landesbehörde Braunschweig.

Im Auftrag des Sponsors wurde die vorgeschriebene Patientenversicherung gemäß § 40 Abs. 1 Nr. 8 und Abs. 3 AMG für alle an der Prüfung teilnehmenden Personen bei dem Versicherer ECCLESIA Mildenerger HOSPITAL GmbH abgeschlossen. Der teilnehmende Patient erhielt die Versicherungsbedingungen zusammen mit seinem Exemplar der Einwilligungserklärung ausgehändigt.

Die Erhebung, Weitergabe, Speicherung und Auswertung persönlicher Daten innerhalb dieser klinischen Prüfung erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen (Niedersächsisches Datenschutzgesetz, Bundesdatenschutzgesetz). Voraussetzung dafür war die freiwillige Zustimmung der teilnehmenden Personen im Rahmen der Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung. Diese wurden dazu innerhalb der Patientenaufklärung (siehe 7.3 Patienteninformation und Einwilligungserklärung) über diese klinische Prüfung über Folgendes informiert:

- Im Rahmen dieser Prüfung erhobene Daten werden auf Papiererhebungsbögen oder elektronischen Datenträgern aufgezeichnet, streng vertraulich behandelt und ohne Namensnennung (pseudonymisiert) nur weitergegeben an:
 - den Auftraggeber der Prüfung zur wissenschaftlichen Auswertung und Bewertung von unerwünschten Ereignissen,
 - die zuständigen Überwachungsbehörden (die Regierungspräsidien bzw. die Bundesoberbehörden BfArM), die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen und die europäische Datenbank zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Prüfung sowie zur Bewertung von Prüfungsergebnissen und unerwünschten Ereignissen.
- Soweit dies für die Überprüfung der klinischen Prüfung notwendig ist, können autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers (Monitoring, Auditing) und/ oder der zuständigen Überwachungsbehörde in die im Prüfzentrum vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nehmen. Für diese Maßnahme wird der Prüfer von der ärztlichen Schweigepflicht entbunden.
- Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung der personenbezogenen Daten im Rahmen dieser klinischen Prüfung ist widerruflich. Die teilnehmende Person wird darüber aufgeklärt, dass sie jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung – ohne Angabe von Gründen und ohne irgendwelche folgenden Nachteile – beenden kann. Im Falle des Widerrufs der Einwilligungserklärung werden die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung weiterhin verwendet, soweit dies erforderlich ist, um Wirkungen des Prüfpräparates festzustellen und zu sichern, dass schutzwürdige Interessen der betroffenen Person nicht beeinträchtigt werden.

2.4 Ein- und Ausschlußkriterien der Prüfpopulation

Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

- Patienten mit nasaler Hypersekretion wegen allergischer oder intrinsischer Rhinitis
- Männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren
- Positiver Allergietest bei Patienten mit allergischer Rhinitis
- Systolischer/ diastolischer Blutdruck < 160/100 mmHg, unabhängig davon, ob eine medikamentöse Behandlung erfolgt oder nicht
- Herzfrequenz innerhalb 50 – 100 bpm
- Schriftliche Einwilligung der teilnehmenden Person nach erfolgter Aufklärung
- Frauen mit negativem Schwangerschaftstest

Folgende Ausschlußkriterien wurden festgelegt:

- Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Xeomin[®] (BoNTA) oder deren Inhaltsstoffe oder gegenüber Medikamenten mit ähnlicher chemischer Struktur
- Teilnahme der Patientin/ des Patienten an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Einschluss
- Sucht- oder sonstige Erkrankungen, die es der oder dem Betreffenden nicht erlauben, Wesen und Tragweite sowie mögliche Folgen der klinischen Prüfung abzuschätzen
- Schwangere oder stillende Frauen
- Frauen im gebärfähigen Alter, außer Frauen, die die folgenden Kriterien erfüllen:
 - Post-menopausal (12 Monate natürliche Amenorrhoe oder 6 Monate Amenorrhoe mit Serum FSH > 40 mIU/ml)
 - Postoperativ (6 Wochen nach beidseitiger Ovariectomie mit oder ohne Hysterektomie)
 - Regelmäßige und korrekte Anwendung einer Verhütungsmethode mit Fehlerquote < 1 % pro Jahr (z. B. Implantate, Depotspritzen, orale Kontrazeptiva, Intrauterinpessar– IUP).
Dabei ist zu berücksichtigen, dass die kombinierte orale Kontrazeption – im Gegensatz zu reinen Progesteronpräparaten – eine Versagerquote von < 1 % hat. Hormonspiralen sind mit einem Pearl Index < 1 % sicherer als Kupferspiralen.
 - Sexuelle Enthaltbarkeit
 - Vasektomie des Partners

- Anzeichen darauf, dass die Patientin/ Patient den Prüfplan voraussichtlich nicht einhalten wird (z. B. mangelnde Kooperationsbereitschaft)
- Generalisierte Muskelschwäche oder periphermuskuläre Dysfunktionen (amyotrophe Lateralsklerose, Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom)
- Anamnestische Schluck-, Sprech- oder Atemstörungen
- Engwinkelglaukom
- Herzrhythmusstörungen, vorangegangener Herzinfarkt oder Apoplex
- Aminoglykosidantibiotika- oder 4-Aminochinolineinnahme
- Ausgeprägte anatomische Abweichungen in der Nasenanatomie (z.B. Polypen, Septumdeviation)
- Infektiöse Rhinosinusitis, Schleimhautekzeme oder –mykosen
- Morbus Wegener

2.5 Prüfpräparat

2.5.1 Beschreibung des Prüfpräparates

Das zu prüfende Präparat heißt Xeomin[®] und dessen Wirkstoff ist Clostridium Botulinum Neurotoxin Typ A (BoNTA). Xeomin[®] ist in Deutschland zur Behandlung des Blepharospasmus und des Torticollis spasmodicus zugelassen. Das Präparat wird an die Hausapotheke als Trockensubstanz in Durchstechflaschen geliefert, die 100 LD₅₀-Einheiten des 150kDa schweren Neurotoxins enthalten, welches befreit von Komplexproteinen ist. Ebenfalls in der Durchstechflasche befindlich sind menschliches Albumin und Sucrose. Um es mit einer Spritze injizieren zu können, muß es mit steriler, nicht konservierter 0,9%iger Natriumchloridinjektionslösung (der Firma B. Braun Melsungen AG, siehe auch Kapitel 2.5.3) rekonstituiert werden. Die Dauer der Haltbarkeit einer geschlossenen Durchstechflasche beträgt 3 Jahre, sofern sie nicht über 25⁰C gelagert wird. Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Injektionslösung wurde für 24 Stunden bei 2 – 8⁰C nachgewiesen. In der Apotheke der Universitätsmedizin Göttingen erfolgte das Rekonstituieren des Flascheninhalts und das Aufziehen der Spritzen nach gängigen Sicherheitsvorschriften. Eine entsprechende Menge Natriumchloridlösung wurde von der Apotheke mit einer Spritze aufgezogen. Der freigelegte Teil des Gummistopfens der Durchstechflasche wurde vor dem Einstechen der Nadel mit Alkohol (70%) gereinigt. Die Natriumchloridlösung wurde vorsichtig in die

Durchstechflasche injiziert. Die rekonstituierte BoNTA-Lösung ist klar, farblos und frei von Partikeln. Das Prüfpräparat war somit für den applizierenden Prüfarzt nicht von dem Placebo-Präparat zu unterscheiden.

2.5.2 Verzeichnis der Neben- und Wechselwirkungen des Prüfpräparates

Nebenwirkungen können durch falsch platzierte Injektionen von BoNTA hervorgerufen werden, die vorübergehend nahe gelegene Muskelgruppen lähmen. Hohe Dosen können zur Lähmung von Muskeln führen, die von der Injektionsstelle weiter entfernt sind. Gewöhnlich treten Nebenwirkungen innerhalb der ersten Woche nach der Injektion auf und sind vorübergehend. Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen bei Behandlung der zugelassen Indikationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Auch allgemeine Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Gabe von Botulinum Neurotoxin Typ A beobachtet und veröffentlicht wurden, sind in der Fachinformation aufgeführt.

Mögliche gelegentliche Nebenwirkungen - bzw. AEs/ ARs -, die aufgrund der Durchführung der Studie auftreten konnten und nicht in der Fachinformation veröffentlicht wurden, waren folgende:

- Epistaxis
- Schleimhautveränderungen:
 - Erythem bzw. Hyperämie oder Exanthem
 - Zu- oder Anschwellung
 - Trockenheit, Krustenbildung

Als Maßnahme gegen eine aufgetretene Schleimhautirritation konnte eine Pflege (Münchner Salbe, Nasic[®]-cur Nasenspray oder Rhinodoron[®]) verschrieben werden.

Als seltene ebenfalls nicht in der Fachinformation veröffentlichte Nebenwirkungen konnten auftreten:

- Geruchsstörung
- Dysästhesien
- Lokale Schmerzen

2.5.3 Placebo, Vergleichsmedikation

Bei dem Vergleichsmedikament handelte es sich um sterile, unkonservierte 0,9%ige Natriumchloridlösung der Firma B. Braun Melsungen AG. Diese isotone Lösung wurde an die Apotheke der Universitätsmedizin Göttingen als Fertiglösung geliefert. Es ist laut

der Gebrauchsinformation bei Verwendung nach Vorschrift nicht mit Wechsel- oder Nebenwirkungen zu rechnen. Es waren keine besonderen Lagerungsbedingungen notwendig.

2.5.4 Gewichtsermittlung der Taschentücher und der Plastikbeutel

Um von den am Visitentag in einem Plastikbeutel mitgeführten, benutzten Taschentüchern Rückschlüsse auf das Gewicht des Nasensekretes zu ziehen, wurde das Eigengewicht eines unbenutzten Taschentuches (Marke Alouette von der Firma Rossmann, Deutschland) und auch das Gewicht der 33 ausgegebenen Plastikbeutel (Marke Zipper Frischebeutel der Firma Toppits mit einem Aufnahmevermögen von 3 Litern, siehe Abbildung 4) bestimmt.



Abbildung 4: Plastikbeutel der Marke Zipper

Das Gewicht eines unbenutzten Taschentuches bzw. des Plastikbeutels wurde ermittelt, indem das arithmetische Mittel des Gewichtes von 10 fabrikneuen Taschentüchern bzw. das arithmetische Mittel des Gewichtes der 33 Plastikbeutel berechnet wurde. Das Gewicht eines unbenutzten Taschentuches wurde mit 2,64g und das eines leeren Plastikbeutels mit 13g bestimmt.

Als Waage für die oben beschriebenen Ermittlungen diente die Präzisionswaage PCB 3500-2 der Firma Kern und Sohn GmbH (siehe Abbildung 5)

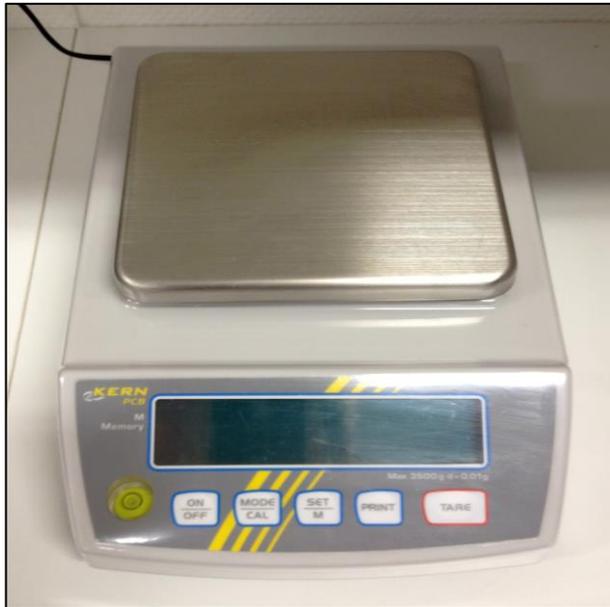


Abbildung 5: Präzisionswaage PCB 3500-2

2.5.5 Herstellung, Verblindung, Kennzeichnung, Lagerung und Ausgabe des Prüfpräparates

Das Prüfmedikament Xeomin[®] (BoNTA) sowie die Natriumchloridlösung bezog die Klinik-Apotheke der Universitätsmedizin Göttingen in Originalverpackung des Herstellers. Dort fand die Kennzeichnung, Rekonstitution auf das zu applizierende Volumen und gleichzeitige Verblindung statt. Die Bestände des Prüfmedikaments waren zu keiner Zeit von den Prüfarzten einsehbar.

Das benötigte Xeomin[®] wurde durch die Klinik-Apotheke als fertige Applikationslösung bereitgestellt. Dies erfolgte bei aktuellem Bedarf, wenn ein Anforderungsformular vom Prüfzentrum an die Apotheke gefaxt wurde. Auf dem Formular bestätigte der Prüfarzt, der die zu applizierende Prüfmedikation in der Apotheke in Empfang nahm, den Empfang der in einer Kühlbox zu transportierenden Prüfmedikation. Auch bestätigte er den Empfang des zugehörigen Notfallumschlags. Dieser wurde bis zur close-out-visit im Prüfarztordner archiviert. Notfallumschläge enthielten eine eindeutige Patientenrandomisierungsnummer und die Information, welcher Behandlungsgruppe der Patient

zugeordnet wurde. Die Apotheke war für die Ausgabe und Dokumentation des Prüfpräparates an das Prüfzentrum verantwortlich. Das Prüfpräparat durfte nur im Rahmen dieser Prüfung eingesetzt und nach dem Verfallsdatum nicht mehr verwendet werden. Die Sicherstellung der Lagerung wurde von der Klinik-Apotheke gewährleistet. Die in der Apotheke verbliebene Restmedikation wurde nach Beendigung der Prüfung fachgerecht inaktiviert.

Empfang und Applikation der Prüfmedikationslösung wurden im Drug Accountability Log, das sich auch nach Abschluss der Prüfung im Prüfzentrum im Prüfzentrumsordner befindet, dokumentiert. Hierfür wurden Etiketten, die sich an den Spritzen befanden, in das Log eingeklebt. Auch der zugehörige Notfallumschlag wurde bis zur close-out-visit in dem Prüfzentrumsordner abgelegt. Anschließend wurde er dem IFS zur Archivierung übergeben. Zur Erhöhung der Sicherheit wurden die im Prüfzentrum verwendeten Einmalspritzen nach Gebrauch sofort fachgerecht inaktiviert.



Abbildung 6: Injektionsspritzen

2.5.6 Randomisierung

Die teilnehmenden Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf einen der drei Studienarme (Gruppe A1, A2, B) mit einfacher Schichtung nach intrinsischer und allergischer Rhinitis randomisiert. Die Erstellung der Randomisierungsliste erfolgte im Vorfeld durch das IFS. Diese Liste wurde zusammen mit den Notfallumschlägen der Klinik-Apotheke der UMG zur Verfügung gestellt. Es wurde nach allergischer bzw. intrinsischer Rhinitis geschichtet.

2.5.7 Anweisung für die Applikation, Behandlungsschema

Die dem Patienten mit allergischer oder intrinsischer Rhinitis zu applizierende rekonstituierte BoNTA-Natriumchloridlösung (Verum) oder Natriumchloridlösung (Placebo) wurde in Abwesenheit des Patienten und des verabreichenden Prüfarztes in der Apotheke nach der unten abgebildeten Verdünnungstabelle (Tabelle 2) hergestellt. Die verabreichten Volumina von rekonstituiertem BoNTA und purer Natriumchloridlösung waren identisch, sodass eine Unterscheidung weder für den Prüfarzt noch für den Patienten möglich waren. Dadurch, dass nur die Apotheke Informationen über die Applikationssubstanz hatte, war eine doppelte Verblindung gewährleistet. Die Prüfmedikation wurde, zusammen mit dem dazugehörigen Notfallumschlag, dem Prüfarzt direkt und in der Apotheke durch einen Apothekenbevollmächtigten zur anschließenden Applikation überreicht. Die Applikation erfolgte einmalig am Visitertermin 1 (Tag 0). Es erfolgten keine weiteren Gaben der Prüfmedikation.

Gruppe	Gruppe A1	Gruppe A2	Gruppe B
Summe BoNTA (in Einheiten) pro Patient	80 E	160 E	0 E
Summe BoNTA pro Nasenseite	40 E	80 E	0 E
Applikationsmenge pro Nasenloch	2ml	2ml	2ml
Rekonstitutionsmenge Natriumchlorid-Lösung pro BoNTA Durchstechflasche	5,0ml Natriumchlorid-Lösung. (2ml ⇔ 40 IE)	2,5ml Natriumchlorid-Lösung (2ml ⇔ 80 IE)	--
Benötigte BoNTA-Durchstechflaschen pro Patient	1	2	0
Benötigte Natriumchlorid-Lösung.-Ampullen pro Patient	1	1	1

Tabelle 2: Verdünnungstabelle

Die Vorgehensweise der Prüfsubstanzeinbringung in die Nase war folgende: Zunächst wird unter Zuhilfenahme einer Stirnlichtquelle mit einer Bajonettpinzette jeweils ein noch komprimiertes Merocel[®]-Schwämmchen in beide Nasenhaupthöhlen in den unteren Nasengang eingebracht (Abbildung 7). Anschließend wurde das rekonstituierte Xeomin[®] bzw. die pure Natriumchloridlösung mit Einmalspritzen in das Schwämmchen

eingbracht, das durch die Aufnahme der Flüssigkeit expandierte, weicher wurde und sich somit den Nasenschleimhäuten anschmiegte (Abbildung 8). Die zwei Merocel[®]-Schwämmchen mit der beidseitig applizierten Substanz (unterschiedlich in Gruppe A1, A2 und B) verblieben für 30 Minuten intranasal und wurden dann mit einer Pinzette entfernt. Um unvorhersehbare oder allergische Reaktionen beobachten zu können, verblieben die Patienten noch für mindestens 30 Minuten zur Beobachtung in der HNO-Klinik.

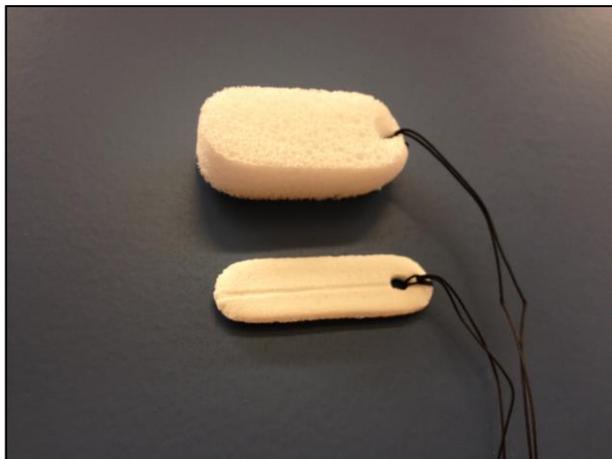


Abbildung 7: Merocel[®]-Schwamm unten vor (unten) / nach (oben) Flüssigkeitsaufnahme



Abbildung 8: Applikation der Prüfsubstanz mittels Spritze in das Schwämmchen

2.5.8 Notfallmaßnahmen

Im Behandlungsraum befindet sich ein an der Wand befestigter Algorithmus, welcher Notfallbehandlungen u.a. des anaphylaktischen Schocks darstellt. Notwendige Medikamente waren in der HNO-Poliklinik vorrätig, welche sich in unmittelbarer Nähe

befindet. Des Weiteren steht im Universitätsklinikum ein sehr schnell agierendes Notfallteam 24 Stunden am Tag zur Verfügung. Die Notfallumschläge für die behandelten Patienten wurden während der klinischen Prüfung im Prüfzentrumsordner aufbewahrt.

2.5.9 Begleitmedikation

Während der Studie sollten möglichst keine Einnahmen von begleitenden Medikamenten zur Therapie der allergischen oder intrinsischen Rhinitis erfolgen. Hierzu zählten auch nasal oder oral applizierte Medikamente wie Kortikosteroide und Ipratropiumbromid. Andere Medikamente, die aufgrund anderer Vorerkrankungen eingenommen wurden, konnten weiterhin verwendet werden, sofern sie keine Kontraindikationen zur Anwendung von BoNTA darstellen. Sie wurden namentlich patientenbezogen dokumentiert.

2.5.10 Compliance

Die Compliance des Patienten bezog sich nach der Applikation der Prüfmedikation auf die Kontrolle des Ausfüllens des Patiententagebuches. Eine vollständige Dokumentation seitens des Patienten war für das Gelingen der Studie von großer Bedeutung, daher wurde den Patienten beim ersten Kontakt die Notwendigkeit des vollständigen und regelmäßigen Tagebuchführens verdeutlicht. Diese Kontrolle wurde bei jeder Visite vom Prüfarzt durchgeführt. Zudem verblieb das Nasentagebuch anschließend im Original im Prüfzentrum.

2.5.11 Entblindung

Eine vorzeitige Entblindung wegen eines medizinischen Notfalls war im Laufe der klinischen Prüfung nicht notwendig. Die reguläre Entblindung erfolgte nach Beendigung der Studie im Rahmen der Datenauswertung durch das zuständige Datenmanagement/Biometrie des IFS.

2.6 Prüfungsablauf inkl. Rhinomanometrie und Olfaktometrie

2.6.1 Visite 0 (Screening-Visite, Tag -14)

Jede Person wurde vor Aufnahme in die klinische Prüfung umfassend über die Prüfung informiert. Die Aufklärung erfolgte im Rahmen der Screening-Visite 0 persönlich durch

den behandelnden Prüfarzt (J. Winterhoff). Zudem erhielten die Patienten eine schriftliche Patienteninformation und Einwilligungserklärung (siehe 7.3 Patienteninformation und Einwilligungserklärung). Erst nach Klärung aller Fragen der teilnehmenden Person wurde diese gebeten, zwei Exemplare der Einwilligungserklärung zu unterschreiben und eigenhändig zu datieren. Anschließend wurde ein Exemplar der Patienteninformation/ Einwilligungserklärung der teilnehmenden Person ausgehändigt; das zweite Exemplar wurde im Prüfzentrumsordner aufbewahrt.

Im Rahmen der Screening-Visite 0 erfolgte die Erfassung der demografischen Daten, der umfangreichen Anamnese und der Nebendiagnosen. Während der Visite wurden bisherige und später folgende Befunde und Ergebnisse der durchgeführten Eingriffe in die Patientenakte übertragen. Hierfür wurden klinische Verlaufsbögen verwendet. Es fand eine körperliche HNO-ärztliche Untersuchung (einschließlich Rhinoscopia anterior) sowie das Aufzeichnen der Vitalparameter und des Körpergewichts statt. Die damalige Begleitmedikation wurde erfasst. Die schon vorher erhobene Diagnose einer allergischen oder intrinsischen Rhinitis wurde durch die Anamnese und den im Vorfeld erfolgten Prick-Test auf Allergene gestützt. Das Ergebnis eines Prick-Tests wurde von dem Prüfarzt in der Patientenakte abgeheftet. Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien wurden geprüft. Bei gebärfähigen Frauen wurde ein Schwangerschaftstest mittels Urinteststreifen durchgeführt und dessen Ergebnis in der Patientenakte dokumentiert.

Dem folgten die Durchführung der Rhinomanometrie zur Bestimmung des objektiven Luftdurchflusses durch die Nase bzw. der Nasenatmungsbehinderung und die Olfaktometrie zur Feststellung des subjektiven Geruchvermögens.

Die Rhinomanometrie dient der objektiven Messung zur Bestimmung des Luftwiderstandes beim Atmen durch die Nase. In der HNO-Klinik wurde das Gerät „Rhinomanometer 200“ (Firma ATMOS Medizintechnik GmbH & Co., Lenzkirch, Deutschland, siehe Abbildung 9) verwendet. Mit Hilfe einer speziellen Atemmaske wurde beim Ein- und Ausatmen der Atemvolumenstrom zwischen dem Raum vor dem Nasenostium und dem Epipharynx (Nasenrachen) gemessen. Die Messergebnisse des Volumenstroms (ccm/s) wurden bei einem festgelegten Druck (300 Pascal) ermittelt und anschließend dokumentiert. Am 30.11.2012 kam es zu einem irreparablen Geräteausfall des Rhinomanometers, woraufhin für die folgenden Visiten keine identische Durchführung der Rhinomanometrie mehr erfolgen konnte. In der Analyse wurden die

wenigen fehlenden Werte, mit Ausnahme der Abschluss-Visite, durch den letzten von dem Patienten vorhandenen Wert ersetzt.

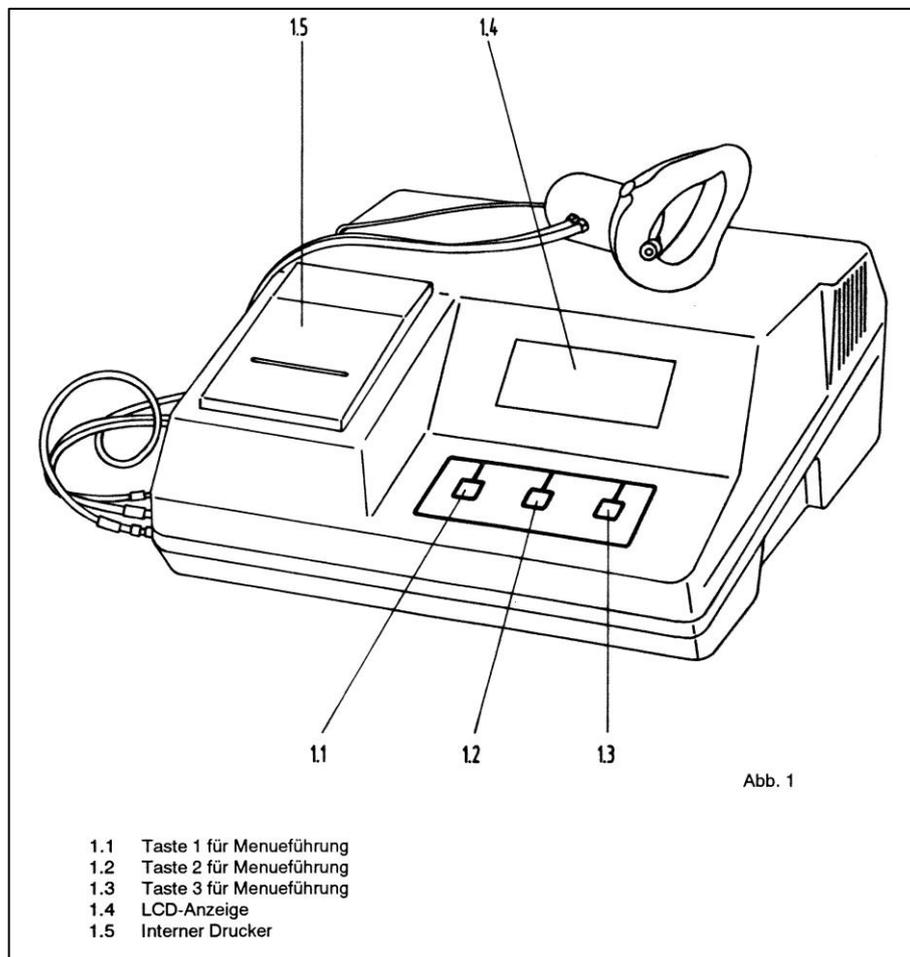


Abbildung 9: Rhinomanometer 200

(entnommen aus der Bedienungsanleitung des Gerätes)

Bei der Olfaktometrie wurde ein Sniffin´Sticks-Riechtest-Set genutzt (Firma Burkhart Meßtechnik GmbH, Wedel, Deutschland, siehe Abbildung 10). Dieses enthält Filzstifte, die statt mit Farbe mit Duftstoffen (aus natürlichen und künstlichen, gesundheitlich unbedenklichen Aromastoffen) gefüllt sind. Zum Testen wurde die Verschlusskappe kurzzeitig geöffnet und der Stift unter die Nase gehalten. In der Studie kam der standardisierte Screening-12-Test als Identifikationstest mit 12 verschiedenen Alltagsgerüchen zur Anwendung. Die Patienten wählten dabei zwischen vier Begriffen denjenigen aus, der am besten auf den Geruch zutrifft. Es musste auch dann eine Auswahl getroffen werden, wenn vermeintlich kein Geruch wahrgenommen wurde.



Abbildung 10: Sniffin´Sticks

Anschließend wurden den Patienten die entsprechenden Seiten des „Nasentagebuchs“ ausgehändigt und dessen Verwendung erläutert. Des Weiteren wurde dem Patienten eine am Bedarf orientierte und in der Patientenakte dokumentierte Anzahl von geschlossenen Taschentücherpackungen und luft- und flüssigkeitsundurchlässige Plastikbeutel mitgegeben, welche ausschließlich der Patient verwenden sollte. Es galt, jedes Taschentuch nur einmalig zu verwenden. Dem Patienten wurde erläutert, dass er sämtliche benutzte Taschentücher des Tages vor der nächsten Visite im zu verschließenden Plastikbeutel sammeln und zur nächsten Visite mitführen sollte.

2.6.2 Visite 1 (Tag 0)

Sofern es sich gezeigt hatte, dass der Patient in der Lage war, das Tagebuch erfolgreich über 14 Tage auszufüllen und mit dem weiteren Prozedere der Studie weiterhin einverstanden war, konnte nun in der Visite 1 (14 ± 4 Tage nach der Baseline-Visite 0) die Gabe der Prüfmedikation resultieren.

Die durchschnittliche Anzahl der verbrauchten Einmaltaschentücher in den letzten 7 Tagen vor Visite 1 war der Baseline-Wert des primären Zielparameters. Analog wurde

der Baseline-Wert für die weiteren sekundären Zielparameter des Nasentagebuchs bestimmt. In den weiteren Analysen der folgenden Visiten wurden ebenfalls immer nur die Angaben der letzten 7 Tage berücksichtigt. Die sieben Tage wurden gewählt, da sie im Alltag der Patienten einen wiederkehrenden Zeitraum darstellen.

Die objektive Veränderung der Sekretmenge wurde durch das Wiegen der Taschentücher ermittelt, die einen Tag vor der Visite benutzt und im luft- und flüssigkeitsundurchlässigen Plastikbeutel gesammelt wurden. Am Visitentag wurden die gesammelten Taschentücher im Plastikbeutel vom Prüfarzt gewogen. Aus dieser Momentaufnahme ließen sich Rückschlüsse auf die aktuelle Sekretmenge eines Tages ziehen. Bei Visite 1 wurde somit die Baseline des Sekretgewichtes ermittelt. Analog wurde der Messwert bei den folgenden Visiten bestimmt, woraus die Veränderung zur Baseline bestimmt werden konnte.

Es wurde erneut nach Änderungen von Begleiterkrankungen gefragt und auch die Begleitmedikation erfasst. Dann wurde das bisherige Nasentagebuch auf Vollständigkeit geprüft und verblieb im Original im Prüfzentrum. Es wurde der dokumentierte Inhalt besprochen. Dem schloß sich wie in Visite 0 die Durchführung der Kontrollnasenendoskopie, der Rhinomanometrie und die Olfaktometrie an.

Es erfolgte dann die Applikation des über die Apotheke erhaltenen Verums bzw. des Placebos wie in Kapitel 2.5.7 beschrieben. Abschließend erhielt der Patient erneut eine dokumentierte Zahl von Taschentüchern und Plastikbeutel.

2.6.3 Visite 2 bis 6

In den Visiten 2 bis 6 (zeitlicher Verlauf ist dem Visitenplan in tabellarischer Form im Anhang zu entnehmen) wurden wieder die entsprechenden Seiten des Nasentagebuches im Original eingesammelt, auf Vollständigkeit geprüft und der dokumentierte Inhalt besprochen. Das Verfahren zur Analyse der jeweiligen Zielparameter ist in Visite 1 beschrieben. Die Begleitmedikation wurde erneut erfasst. Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse wurden, sofern sie aufgetreten waren, dokumentiert. Dem folgten bei jeder Visite die Durchführung der Kontrollnasenendoskopie, der Rhinomanometrie zur Bestimmung des objektiven Luftdurchflusses durch die Nase bzw. der Nasenatmungsbehinderung und die Olfaktometrie, zur Feststellung des subjektiven Geruchvermögens. Erneut erhielt der Patient eine dokumentierte Zahl von Taschentüchern und Plastikbeutel.

2.6.4 Visite 7 und 8

In der Visite 7 und 8 (zeitlicher Verlauf ist dem Visitenplan in tabellarischer Form im Anhang zu entnehmen) wurden telefonische Kontakte zu den Patienten hergestellt und die Dokumentation des Nasentagebuches erfragt. Die Daten für die Bestimmung der einzelnen Zielparameter wurden erst bei der letzten Präsenzvisite aus den Aufzeichnungen im Tagebuch erhoben. Die Begleitmedikation wurde erfasst sowie Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse aufgenommen.

2.6.5 Visite 9 (Abschluss-Visite)

Die letzte Visite (zeitlicher Verlauf ist der Visitenplan in tabellarischer Form im Anhang zu entnehmen) entsprach im Ablauf der Visite 2 bis 6. Die Zielparameteranalyse fand, wie in Visite 1 erläutert, statt. Zusätzlich wurden wie in Visite 1 die Vitalzeichen erfasst und gefragt, ob sich das Körpergewicht wesentlich geändert hatte. Außerdem wurde in Visite 9 erfragt, ob eine Schwangerschaft eingetreten war.

2.6.6 Beurteilung der Wirksamkeit mit dem Nasentagebuch

Zur Beurteilung der Wirksamkeit diente das Nasentagebuch. Das Nasentagebuch ist im Anhang abgebildet. Die Seiten waren nach den Visiten strukturiert und in einem gesonderten Ordner abgelegt. Je nach Abstand zwischen den Visiten waren eine oder mehrere DIN A4-Seiten zur Dokumentation erforderlich. Ein Teil des Nasentagebuches wurde den Patienten jeweils zur nächsten Visite ausgehändigt. Die Patienten mussten den jeweiligen Teil des Nasentagebuches zu allen Präsenzvisiten (Visite 1 bis Visite 6) mitführen. Diejenige(n) Seite(n) des Nasentagebuchs, welche seit der letzten Visite vom Patienten ausgefüllt wurden, verblieben im Prüfzentrum. Die letzten Seiten des Nasentagebuchs, die ab Visite 7 zu dokumentieren waren, wurden nach Abschluss der Beobachtung (Visite 9) vom Patienten an das Prüfzentrum ausgehändigt.

Im Nasentagebuch wurden die Symptome, deren Schweregrad, die Nebenwirkungen und sonstige Auffälligkeiten notiert. Die Symptome wurden unterschieden in nasale Sekretion, subjektive Nasenatmungsbehinderung, täglich verbrauchte Taschentücher (jeweils nur einmal verwendet) und die Anzahl der täglichen Niesattacken. Der Schweregrad gliederte sich auf einer Skala wie folgt: 0 = keine Symptome, 1 = milde Symptome, 2 = mittelmäßige Symptome, 3 = mittelmäßige bis starke Symptome, 4 = starke Symptome. Eine Prüfmedikationsverabreichung erfolgte erst bei Visite 1, also 14

Tage später. Bis zu dieser Visite füllten die Patienten täglich die entsprechenden Abschnitte im mitgegebenen Teil des Nasentagebuchs aus. Die bis dahin erhobenen Daten dienten als Basisdaten (Baseline) vor Therapiebeginn, als Vergleichswerte für die Wirksamkeitsanalyse und als Complianceprüfung.

2.6.7 Beurteilung der Wirksamkeit mittels Wiegen

Die objektive Veränderung der Sekretmenge ermittelte der Prüfarzt durch das Wiegen der Taschentücher, die einen Tag vor der Visite benutzt und im luft- und flüssigkeitsundurchlässigen Plastikbeutel gesammelt wurden. Am Visitentag selbst wog er den Plastikbeutel (inklusive der enthaltenden Taschentücher) und zählte anschließend die Taschentücher. Von dem gemessenen Gewicht wurde das Eigengewicht der Taschentücher und des Plastikbeutels subtrahiert. Somit erhielt man das entsprechende Gesamtgewicht des gesammelten Sekretes vom Tag vor der Visite. Bei Visite 1 wurde zunächst die Baseline des Sekretgewichtes ermittelt. Analog wurde der Messwert bei den folgenden Visiten bestimmt, woraus die Veränderung zur Baseline ermittelt werden konnte.

2.6.8 Beurteilung der Sicherheit

Zur Beurteilung der Sicherheit dienten sowohl das Nasentagebuch als auch die Befragung und Untersuchungen des Prüfarztes. Innerhalb des Nasentagebuches wurden sekundäre Ziele wie Trockenheit und Krustenbildung mittels der oben erläuterten Skala erhoben. Auch bot das Tagebuch Platz für den Patienten, eigene Vermerke über Auffälligkeiten niederzuschreiben. Unerwünschte Ereignisse (AE) und unerwünschte Nebenwirkungen (AR) konnten somit selbst dokumentiert werden.

Bei den Visiten fragte der Prüfarzt nach Epistaxis, Dysästhesien und lokalen Schmerzen. Es wurde bei der Nasenuntersuchung auf Schleimhautveränderungen wie Erytheme bzw. Hyperämie oder Exantheme und eventuelles Zu- oder Abschwellen der Nase geachtet. Auch andere Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse wurden erfragt.

2.6.9 Umgang mit Schwangerschaften

Schwangere und stillende Frauen wurden grundsätzlich von der Teilnahme an klinischen Prüfungen ausgenommen. Systemische Wirkungen wurden in den bisherigen Studien, bei denen BoNTA nasal appliziert wurde, nicht beobachtet. Wir sind bei der geringen Menge,

die auch nur lokal und temporär zur Anwendung kam, von keinem Risiko für eine Schwangerschaft ausgegangen. Grundlage hierzu waren die vorangegangenen Studien von UNAL et al. (2003), KIM et al. (1998), Özcan et al. (2006) und Yang et al. (2008). Genauso gingen wir nicht von einem Risiko für die Zeugung eines Kindes während der Behandlungszeit aus.

2.6.10 Ausscheiden von Patienten (Drop out)

Teilnehmende Personen konnten jederzeit auf eigenen Wunsch vorzeitig und ohne Angabe von Gründen sowie ohne Folgen für ihre zukünftige Behandlung aus der klinischen Prüfung ausscheiden. Außerdem hätten sie durch den Prüfer aus Gründen der Gesundheitsgefährdung aus der Prüfung ausgeschlossen werden können.

Der Grund für das Ausscheiden der betreffenden Person aus der Prüfung wurde im electronic case report form (eCRF/ elektronischer Erhebungsbogen) dokumentiert. Alle vorzeitig aus der Prüfung ausscheidenden Personen hätten sich zum für sie nächstmöglichen Zeitpunkt einer Abschlussuntersuchung (entsprechend Visite 9) unterziehen sollen, deren Ergebnisse im eCRF dokumentiert wurden.

2.7 Unerwünschte Ereignisse (AE) und Nebenwirkungen (AR)

Als Sicherheitskriterien wurden neben den möglichen Nebenwirkungen (adverse reaction/ AR) wie Epistaxis, Geruchsstörungen, Missempfindungen, Schmerzen und Schleimhautveränderungen in der Nase auch andere unerwünschte Ereignisse (adverse events/ AE) dokumentiert (siehe Kapitel 2.6.8).

2.8 Zeitplan

Die Initiierung und damit das Datum des Beginns der Studie war der 15.06.2010. Das Enddatum und die Close-up-visit fanden am 13.08.2013 statt. Die Dauer der Rekrutierungsphase erstreckte sich über einen Zeitraum von fast 33 Monaten, begann am 18.08.2010 (FPFV/ first patient first visit) und endete am 07.05.2013 (LPLV/ last patient last visit). Die Therapie in Form einer Medikamenten- bzw. Placebogabe fand einmalig statt. Dem schloß sich pro Patient eine Kontrolluntersuchung nach 1, 3, 5, 8, 12 und 24 Wochen in der HNO-Klinik der Universitätsmedizin Göttingen an. Außerdem erfolgte eine telefonische Kontrolle nach 16 und 20 Wochen.

2.9 Dokumentation

Die Verantwortung, dass die Durchführung der Prüfung in Übereinstimmung mit den GCP-Richtlinien, dem AMG sowie dem Prüfplan erfolgte und dass die Daten korrekt in den eCRF sowie die Patientenakte eingetragen wurden, oblag dem Prüfarzt. Alle in dieser Prüfung erhobenen Daten mussten vom Prüfarzt als einzige autorisierte Person in den eCRF eingetragen werden. Dies galt auch für Daten von Personen, die aus der Prüfung ausgeschlossen wurden. Die Daten wurden durch das IFS mit Hilfe der Studiensoftware „SecuTrial“ verwaltet und bearbeitet. Zwecks genauer Zuordnung erhielt jeder Patient eine eindeutige Identifikationsnummer beginnend bei 217_0001 bis 217_0033. Die Überprüfung der Daten erfolgte durch die programmierten Range-, Validitäts- und Konsistenzchecks. Es entstanden hieraus Rückfragen (Queries), die mittels der Studiensoftware und durch entsprechend autorisierte Personen des IFS gestellt wurden. Anhand der Queries überprüfte und beantwortete der Prüfarzt die entstandenen Diskrepanzen.

Der Prüfarzt vermerkte die Teilnahme des Patienten auf einer speziellen Patientenidentifizierungsliste. Sie diente der Möglichkeit der späteren Identifikation der teilnehmenden Personen und enthielt die Patientenummer, den vollständigen Namen, das Geburtsdatum und das Datum der Aufnahme in die klinische Prüfung. Die Patientenidentifikationsliste verblieb nach Abschluss der Prüfung im Prüfzentrum. Zusätzlich mußte die Teilnahme der betreffenden Person an dieser klinischen Prüfung in der Patientenakte vermerkt werden (Prüfpräparat, Patientenummer/ Randomisierungsnummer, Beginn und Ende der Prüfung).

Ein Prüfzentrumsordner wurde dem Prüfzentrum durch das IFS zur Verfügung gestellt. Hierin wurden diejenigen Dokumente aufbewahrt, die für die klinische Prüfung erforderlich sind. Im Rahmen des Monitorings wurde der Prüfzentrumsordner auf Aktualität und Vollständigkeit entsprechend den Regularien überprüft. Nach Abschluss oder Abbruch der Prüfung wird er für mindestens 10 weitere Jahre lang aufbewahrt.

2.10 Monitoring und Audit

Der Prüfarzt arbeitete mit der für das Monitoring verantwortlichen Person vom IFS zusammen, die eine Datenüberprüfung vornahm, um die zufriedenstellende Erhebung der Daten und die Einhaltung des Prüfplanes zu sichern.

Der Monitorin (Frau Feig) wurde außerdem ermöglicht, die Datenüberprüfung sowie den Vergleich mit den relevanten Patientenakten gemäß den standard operating procedures (SOPs) (z.B. des IFS) und den ICH-GCP-Richtlinien in den vorher festgelegten Zeitabständen durchzuführen, um die Einhaltung des Prüfplans und die kontinuierliche Aufzeichnung der Daten zu gewährleisten. Dabei wurden alle medizinischen Originalbefunde, die als Quelle für die Informationen im eCRF bzw. in der Datenbank notwendig sind, überprüft.

Es erfolgten eine Initiierungs-Visite, reguläre On-Site-Visiten und eine Close-Out-Visite im Prüfzentrum. Die Monitorin achtete auf die Einhaltung des Prüfprotokolls, überprüfte insbesondere die sachgemäße Lagerung der Prüfmedikation und deren ordnungsgemäße Verwaltung. Des Weiteren nahm die Monitorin einen Originaldatenvergleich vor.

Um die Durchführung der Prüfung gemäß GCP-Richtlinien zu garantieren, wurden interne Audits durchgeführt.

Während des Audits wurden u. a. folgende Punkte überprüft:

- Durchführung der Prüfung gemäß Prüfplan,
- Validität der Daten,
- Qualität der Prüfung gemäß GCP-Richtlinien.

2.11 Statistik

2.11.1 Fallzahl

Es handelte sich um eine Phase II Studie, daher kann der Therapieeffekt durch Xeomin[®] nur abgeschätzt werden. Unter Verum (Gruppe A1 mit 40 E Xeomin[®]/ Nostril, A2 mit 80 E Xeomin[®]/ Nostril) wurde eine Abnahme des nasalen Sekretflusses bis Visite 4 (Zeitpunkt der maximalen Wirkung) erwartet. Basis für die Fallzahlberechnung war die Veränderung der nasalen Sekretmenge zwischen Baseline und Visite 4. Die entsprechende Analyse umfasste die paarweisen Vergleiche zwischen den Gruppen A1 bzw. A2 und der Gruppe B (Placebo). Die nasale Sekretmenge wurde indirekt über die Zahl der täglich verbrauchten Taschentücher bestimmt. Unabhängig für die Fallzahlberechnung wurde die nasale Sekretmenge auch über das Wiegen der benutzten Taschentücher des letzten Tages vor der Visite, die an der Visite mitgebracht wurden, ermittelt.

2.11.2 Auswertung des Nasentagebuchs

Mit dem Nasentagebuch dokumentierte der Patient alle relevanten Symptome (siehe Kapitel 2.6.6). Die Angaben werden als Anzahl (z.B. verbrauchte Taschentücher) oder als Symptomscore von 0 bis 4 erhoben. Zur Auswertung des Nasentagebuchs wurden die Daten zwischen 2 Visiten entweder als Mittelwert (wenn Anzahl erhoben) oder als Median (wenn Symptomscore) zusammengefasst. In die entsprechende Berechnung von Mittelwert bzw. Median gingen immer die Angaben der jeweils letzten 7 Tage vor der nächsten Visite ein. Für die Berechnung durften nicht mehr als 2 Einträge dieser letzten 7 Tage fehlen. Ansonsten galt der Wert als fehlend. Als Baseline diente die entsprechende Berechnung zwischen Visite 0 und Visite 1 (Phase vor Behandlung mit der Studienmedikation). Analog wurden die Daten ab Visite 1 bis Visite 2 zum Messpunkt „Visite 2“ zusammengefasst; so wurde bis Visite 9 verfahren, so dass sich neben der Baseline noch 8 weitere Messpunkte ergaben („Visite 2“ bis „Visite 9“).

2.11.3 Definition der Auswertungspopulationen

Alle 33 Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, randomisiert wurden und denen die Studienmedikation appliziert worden war, wurden in die Intention-to-Treat (ITT) Analyse einbezogen. Waren die Angaben zum durchschnittlichen täglichen Taschentuchverbrauch für eine Visite nicht vorhanden, wurden diese durch linear interpolierte Werte bzw. die letzte vorhandene Beobachtung ersetzt. Dieses Kollektiv diente der statistischen Wirksamkeitsanalyse.

In die Per-Protocol (PP) Analyse zur Wirksamkeit wurden nur Patienten eingeschlossen, für die vollständige Daten zum durchschnittlichen täglichen Taschentuchverbrauch bis zur Visite 4 vorlagen. Dies beinhaltet auch, dass die Intervalle zwischen den Visiterminen dem Protokoll nach fest eingehalten werden mussten. Da die Baseline-Visite bei 9 Patienten nicht innerhalb von 18 Tagen nach dem Screening stattfand, obwohl die Patienten mit der Dokumentation genau 14 Tage vor der Baseline-Visite begannen, wurde dies als Protokollverstoß betrachtet. Somit wurden 24 Patienten dem Per-Protocol Kollektiv zugeordnet. Es gilt hervorzuheben, dass dies der einzige Regelverstoß war. Die Vollständigkeit der Daten war hoch und auch die Compliance war sehr gut.

2.11.4 Nichtparametrische Analyse mit F1-LD_F1

Das Macro F1-LD-F1 (BRUNNER und LANGER 1999) ermöglicht die nichtparametrische Analyse von Daten in einem faktoriellen Design mit einem unabhängigen Faktor (Behandlung) und Messwiederholungen (Zeit). Dieses Macro wurde in SAS programmiert und ist validiert.

Aufgrund der kleinen Fallzahl und der (zum Teil) auch ordinal-skalierten Messwerte kam dieses Macro für die vorliegende Analyse zum Einsatz. Die Behandlungsgruppe entspricht dem unabhängigen Faktor mit 3 Stufen (A1, A2, B); im Verlauf wurden bis zu 9 Messpunkte (Baseline, Visite 2 bis Visite 9) analysiert. Mit dem Macro F1-LD-F1 wurde der Einfluss der zwei Faktoren (Behandlung und Zeit) auf die Zielvariable geprüft: (1) Behandlung, (2) Zeit sowie (3) die Interaktion zwischen Zeit und Behandlung. Die Analyse erfolgte stets paarweise A2 vs. B und A1 vs. B (siehe 2.11.5.1). In der vorliegenden Analyse war die Interaktion zwischen Zeit und Gruppe vorrangig, um Verlaufsunterschiede zwischen den Studienmedikationen zu erkennen.

2.11.5 Analyse der primären und sekundären Endpunkte

2.11.5.1 Analyse der Wirksamkeit

Der primäre Zielparameter zum Wirksamkeitsnachweis war die Veränderung der nasalen Sekretmenge nach Applikation der Studienmedikation bis Visite 4, zu der die maximale Wirkung von Xeomin[®] erwartet wurde. Diese nasale Sekretmenge wurde indirekt durch den durchschnittlichen täglichen Taschentuchverbrauch bewertet, welcher zu vier Messzeitpunkten (Baseline bis Visite 4) mittels den Werten aus dem Nasentagebuch berechnet wurde. Als Baseline-Wert diente der durchschnittliche tägliche Taschentuchverbrauch von Visite 0 bis Visite 1, der durch den Mittelwert der letzten sieben Tage vor Visite 1 bestimmt wurde (Phase vor Behandlung mit der Studienmedikation).

Der primäre Wirksamkeitsnachweis erfolgte als Analyse der Interaktion zwischen Medikation und Zeit zu den 4 beschriebenen Messpunkten mit paarweisen Vergleichen: Gruppe A2 vs. Gruppe B, Gruppe A1 und Gruppe B. Die Gruppe A2 wurde mit einer höheren Dosierung von 80 E Xeomin[®]/ Nostril behandelt; die Gruppe A1 mit einer niedrigeren Dosierung von 40 E Xeomin[®]/ Nostril. Basis der Fallzahlberechnung war die Veränderung der nasalen Sekretmenge zwischen Baseline und Visite 4. Um das

Signifikanzniveau von 5% einzuhalten und eine Dosisempfehlung zu ermöglichen, wurden 2 a-priori-geordnete Hypothesen geprüft (WILLIAMS 1971).

Hypothese (1)

Der nasale Sekretfluß bleibt unter Gabe von 80 E Xeomin[®]/ Nostril (Gruppe A2) unverändert; es gibt keinen Unterschied zwischen Gruppe A2 und der Gruppe B (Placebo). Es besteht keine Interaktion zwischen Medikation und Zeit.

Hypothese (2)

Der nasale Sekretfluß bleibt unter Gabe von 40 E Xeomin/ Nostril (Gruppe A1) unverändert; es gibt keinen Unterschied zwischen Gruppe A1 und der Gruppe B (Placebo). Es besteht keine Interaktion zwischen Medikation und Zeit.

Durchführung der Hypothesenprüfung

Wird die Hypothese (1) auf dem 5%-Niveau verworfen, ist die Wirksamkeit von 80 E Xeomin[®]/ Nostril gezeigt. Dann wird Hypothese (2) geprüft. Kann Hypothese (1) nicht verworfen werden, konnte keine Wirksamkeit von Xeomin[®] gezeigt werden und die Hypothesenprüfung ist damit beendet.

Wird die Hypothese (2) auf dem 5%-Niveau verworfen, ist die Wirksamkeit von 40E Xeomin[®]/ Nostril gezeigt. Kann Hypothese (2) nicht verworfen werden, konnte die Wirksamkeit von Xeomin[®] nur in der höheren Dosierung von 80 E Xeomin[®] (pro Nasenloch) nachgewiesen werden

2.11.5.2 Analyse der sekundären Zielkriterien

Um den mittelfristigen Effekt und das Wirkspektrum von Xeomin[®] zu beschreiben, wurden alle sekundären Zielkriterien für die 6 Messpunkte (Baseline, Visite 2 bis Visite 6) mit dem Macro F1-LD-F1 analysiert.

Zur internen Validierung des primären Zielkriteriums wurde der durchschnittliche tägliche Taschentuchverbrauch mit der objektiven Bestimmung der nasalen Sekretmenge (gesammelt in Taschentüchern am Tag vor der nächsten Visite), für alle Visiten und Behandlungsgruppen zusammen, korreliert.

2.11.5.3 Sicherheits-Analyse

Alle randomisierten Patienten, denen die Studienmedikation appliziert wurde, wurden in den Sicherheits-Analysen berücksichtigt. Die AEs werden nach Diagnose, Intensität und

einem möglichen Zusammenhang zur Studienmedikation tabellarisch zusammengefasst. Die Analysen erfolgten gemäß ICH E3 „Structure and Content of Clinical Study Report“ (CPMP/ICH/137/95).

3 Ergebnisse

3.1 Studienein- und –ausschlüsse

Eine internationale Gemeinschaft, aus Klinikern und Statistikern bestehend, hat erstmalig 1996 das sogenannte CONSORT (CONsolidated Standards Of Reporting Trials) - Richtlinien erstellt. Dies beinhaltet auch ein CONSORT-Flussdiagramm, welches eine rasche Übersicht über die Patientenzuordnung innerhalb einer Studie, die Therapieausschlüsse, Studienabbrecher und die tatsächlich analysierten Teilnehmer verschafft.

Das hier erarbeitete Consort-Flussdiagramm ist in der Abbildung 11 zur besseren Übersicht über das Studiendesign und die Durchführung und Auswertung der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie dargestellt. Im Diagramm ist die Aufteilung der Studienteilnehmer in die jeweilige Gruppe genau aufgeführt. Die Fallzahl pro Gruppe wird genannt und auch die Drop outs/ Studienausschlüsse lassen sich dem Diagramm entnehmen. Auch wird ersichtlich, wie viele Studienteilnehmer zur Endauswertung präsent waren.

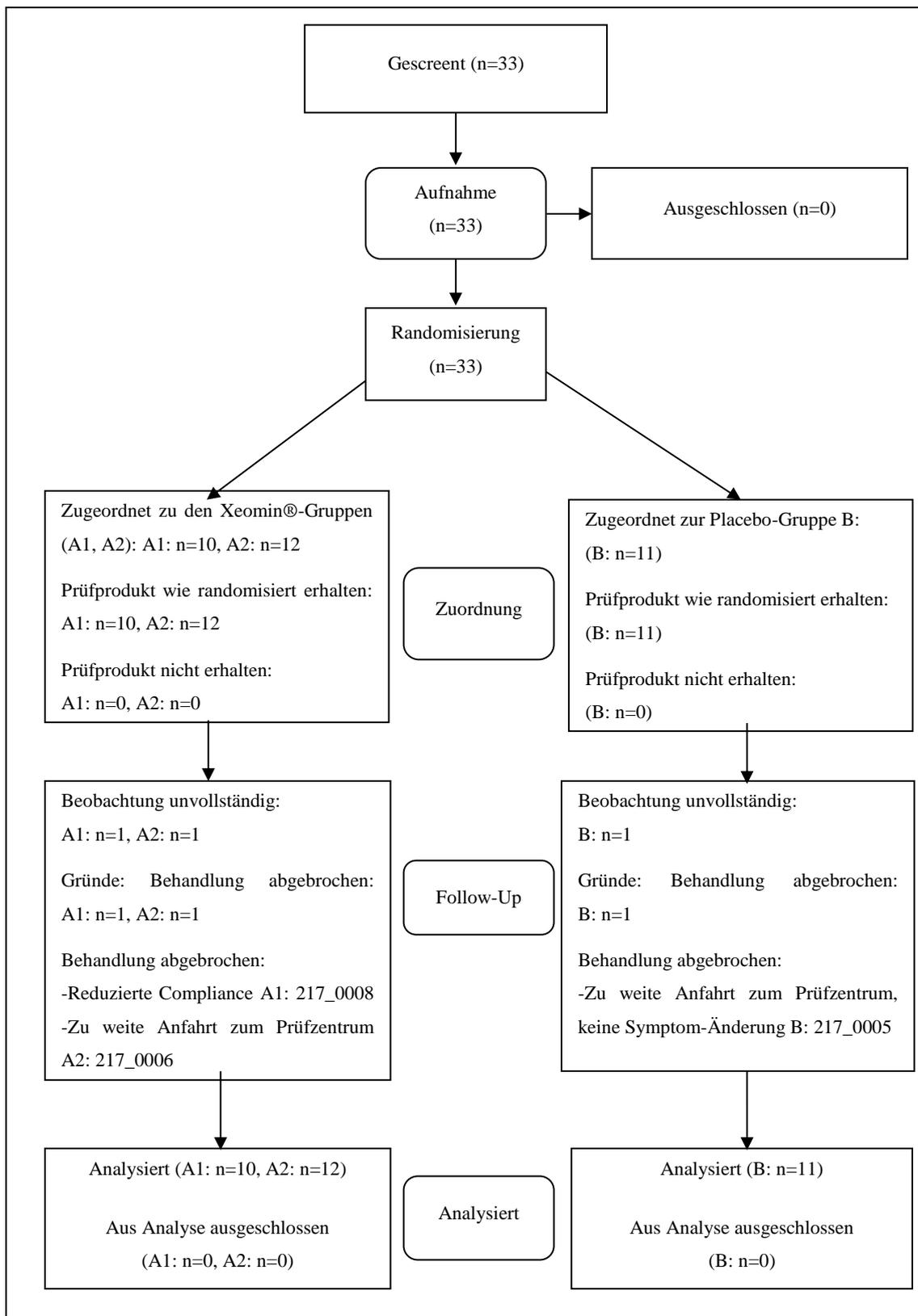


Abbildung 11: CONSORT-Flussdiagramm

3.2 Patientendaten

3.2.1 Patientenverteilung nach Randomisierung

Es wurden 10 Patienten (30.3%) auf die Verum-Gruppe A1 randomisiert und 12 Patienten (36.4%) auf die Verum-Gruppe A2. Der Placebo-Gruppe wurden 11 Patienten (33.3%) zugeordnet. Anzumerken ist, dass ein Patient (217_0009) fälschlicherweise im Stratum „intrinsische Rhinitis“ randomisiert wurde, obwohl dieser zum Stratum „allergische Rhinitis“ gehört. In den weiteren Analysen wurde dieser Patient dann im korrekten Stratum berücksichtigt. Von einer Verzerrung der Gruppen-Zuordnung ist nicht auszugehen. Insgesamt wurden 27 Patienten (81,8%) dem Stratum „intrinsisch“ zugewiesen, von denen jeweils neun auf die drei Gruppen randomisiert wurden. Entsprechend entfielen sechs Patienten (18,2%) auf das Stratum „allergisch“ mit folgender Verteilung: A1 (n=1), A2 (n=3), B (n=2).

Diagnose	Behandlungsgruppe			Gesamt
	Placebo(B)	Bo40(A1)	Bo80(A2)	
allergisch	2 (18.2%)	1 (10%)	3 (25%)	6 (18.2%)
intrinsisch	9 (81.8%)	9 (90%)	9 (75%)	27 (81.8%)
Total	11 (33.3%)	10 (30.3%)	12 (36.4%)	33 (100%)

Tabelle 3: Patientenverteilung nach Randomisierung

Erläuterung zu Tabelle 3:

Bo80(A2): Gruppe A2 mit 80 E Xeomin[®]/ Nostril; Bo40(A2): Gruppe A1 mit 40 E Xeomin[®]/ Nostril

3.2.2 Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung (siehe Tabelle 4) war balanciert mit 17 Frauen und 16 Männern. Es muss aber beachtet werden, dass neun der 17 Frauen (52.9%) der Placebo-Gruppe zugeordnet waren, dagegen aber nur zwei der 16 Männer (12.5%). Daher befanden sich in den beiden Verum-Gruppen sechs (A1) bzw. acht (A2) männliche, aber nur jeweils vier weibliche Patienten.

Geschlecht	Behandlungsgruppe			Gesamt
	Placebo(B)	Bo40(A1)	Bo80(A2)	
weiblich	9 (81.8%)	4 (40%)	4 (33.3%)	17 (51.5%)
männlich	2 (18.2%)	6 (60%)	8 (66.7%)	16 (48.5%)
Total	11 (33.3%)	10 (30.3%)	12 (36.4%)	33 (100%)

Tabelle 4: Geschlechtsverteilung

3.2.3 Ergebnis Schwangerschaftstest

Bei insgesamt 7 Patientinnen im gebärfähigen Alter wurde ein Schwangerschaftstest mittels Urinteststreifen durchgeführt. Keiner der Tests zeigte eine bestehende Schwangerschaft an. Im Verlauf der Studie kam es bei keiner Patientin zu einer Schwangerschaft, daher musste deshalb keine Studienteilnehmerin aus der Studie ausgeschlossen werden.

3.2.4 Alter stratifiziert nach Geschlecht

Wie der Tabelle 5 zu entnehmen ist, waren die weiblichen Patienten im Mittel 54.8 Jahre, die Männer 61.6 Jahre alt. In der Placebo-Gruppe war das durchschnittliche Alter mit 53.7 Jahren am niedrigsten, dann folgten die beiden Verum-Gruppen mit einem durchschnittlichen Alter von 59.4 (A1) und 61.1 Jahren (A2).

Geschlecht	n	Mean	STD	Min	Median	Max
weiblich	17	54.82	10.75	43.00	50.00	77.00
männlich	16	61.63	14.81	20.00	69.00	79.00
Total	33	58.12	13.14	20.00	57.00	79.00

Tabelle 5: Alter stratifiziert nach Geschlecht

Erläuterung zu Tabelle 5:

STD: Standardabweichung des Alters

3.2.5 Krankheitsdauer

Im Rahmen der Anamneseerhebung bei der Screeningvisite berichteten die Patienten über eine mittlere Krankheitsdauer von 14.7 Jahren (B), 15.2 Jahren (A1) und 11.5 Jahre (A2).

3.2.6 Einschätzung der Nasensekretion vor der Behandlung

In der gleichen Anamnese der Screeningvisite schätzten die Patienten ihre durchschnittliche Nasensekretion ein (siehe Tabelle 6). Die Sekretion wurde bei 13 Patienten als mäßig (B=4, A1=3, A2=6), bei weiteren 14 Patienten als mäßig bis stark (B=4, A1=4, A2=6) und bei fünf Patienten als stark (B=3, A1=2) bewertet. Zu beachten ist also, dass kein Patient der Gruppe A2 über starke Symptome in der Anamnese berichtete.

Nasensekretion	Behandlungsgruppe			Gesamt
	Placebo(B)	Bo40(A1)	Bo80(A2)	
1 = milde Symptome	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (3%)
2 = mittelmäßige Symptome	4 (36.4%)	3 (30%)	6 (50%)	13 (39.4%)
3 = mittelmäßige bis starke Symptome	4 (36.4%)	4 (40%)	6 (50%)	14 (42.4%)
4 = starke Symptome	3 (27.3%)	2 (20%)	0 (0%)	5 (15.2%)
Total	11 (33.3%)	10 (30.3%)	12 (36.4%)	33 (100%)

Tabelle 6: Selbsteinschätzung der Nasensekretion vor Behandlung

3.2.7 Vitalzeichen und Gewicht

Der Blutdruck und Puls lag in allen drei Gruppen im Normbereich und veränderten sich zwischen Screening- und Abschlussvisite nicht relevant. Erwartungsgemäß traten im Studienverlauf auch keine relevanten Änderungen bezüglich des Gewichtes auf.

3.2.8 Vorerkrankungen

Die in der Screeningvisite erhobenen Vorerkrankungen waren vielfältig und überwiegend ohne Zusammenhang mit einer HNO-Erkrankung. Folgende Vorerkrankungen wurden erfasst: Magengeschwür, transitorische ischämische Attacke, Varizen, Katarakt, Carpal-Tunnelsyndrom, Impingement-Syndrom, Leistenhernie, Lungentuberkulose, Herpes zoster, Prostatakarzinom, Prostatahyperplasie, Hodenkarzinom, Mammakarzinom, Ovarialzysten, Schilddrüsenadenome, Bandscheibenprolaps.

Folgende Vorerkrankungen mit HNO-ärztlichem Bezug wurden erhoben:

Chronische Tonsillitis, Sinusitis maxillaris, adenoide Vegetationen, Nasenmuschel-

hyperplasie, Innenohrschwerhörigkeit, Tinnitus.

Ergänzend lässt sich sagen, dass drei der früher laserconchotomierten Patienten bei der Screeningvisite noch eine Nasenmuschelhyperplasie zeigten und zwei ebenso behandelte Patienten eine reguläre Nasenmuschelgröße beidseits vorwiesen. Die bei einem Patienten vorangegangene Kieferhöhlenfensterung konnte bei der Screeningvisite endoskopisch verifiziert werden. Drei Studienteilnehmer hatten im Vorfeld eine Septumplastik durchführen lassen. Alle drei hatten bei den endoskopischen Untersuchungen ein lotrechtes Septum.

3.2.9 Begleiterkrankungen

Begleiterkrankungen wurden erstmalig in der Screeningvisite erfragt und anschließend in jeder einzelnen Visite deren Veränderungen oder Neuauftreten einschließlich der zugehörigen Medikation dokumentiert. Die folgende Aufzählung listet die anamnestisch erhobenen Begleiterkrankungen zu Beginn der Studie auf:

Depression, Migräne, Koronare Herzkrankheit, Herzklappeninsuffizienz, arterielle Hypertonie, kongenitale Sehstörung, Reflux mit Zungenbrennen, Gastritis, Dumping-Syndrom, Morbus Scheuermann, Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Obstruktives Schlafapnoe Syndrom, Neurodermitis, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Eisenmangel, Gicht, Hypothyreose, Lupus erythematodes, Handgelenks-/ Schulter-/ Hüftgelenks- und Kniearthrose.

In die Patientengruppe einer intrinsischen Rhinitis wurden primär Patienten mit einer neural-reflektorischen, vasomotorischen Rhinitis bzw. idiopathischer Rhinitis eingeschlossen. Einige Patienten, die zusätzlich an einer Hypothyreose erkrankt und behandelt waren oder ASS als Dauermedikation einnahmen, wurden ebenfalls eingeschlossen und zu dem Kollektiv der intrinsischen Rhinitis hinzugeführt, da sie anamnestisch schon Monate bis Jahre vor der Diagnosestellung Hypothyreose oder ASS-Einnahme unter der Rhinitis litten.

3.2.10 Befunde der Nasenendoskopie

Die erstmalige Nasenendoskopie der Studienteilnehmer erfolgte während der Screeningvisite und wurde bei jeder sich anschließenden Visite wiederholt. Initial ergaben sich folgende Nasenbefunde:

Eine geringgradige Septumleiste war siebenmal rechtsseitig und zweimal linksseitig und viermal beidseitig vorhanden. Eine Septumdeviation, die nicht zum Ausschluss aus der Studie führte, lag in 8 von 15 Fällen nach links deviiierend vor. In 13 Fällen bestand eine Nasenmuschelhyperplasie. Ein Patient wies einen Septumsporn nach links auf. Bis auf drei Patienten zeigten alle Patienten eine rosige, feuchte unauffällige Schleimhaut. Die besagten Patienten hatten entweder rechts oder links im Naseneingang am Screeningtag eine geringgradige Schleimhautläsion bzw. eine Blutkruste, wobei am Tag der Behandlung diese kleinen Läsionen abgeheilt und unauffällig waren.

Während der Behandlung mit der Prüfsubstanz kam es zu keinen topischen Schleimhautverletzungen, auch nicht bei den oben genannten Patienten mit anatomischen geringen Abweichungen von der Norm. Im weiteren Studienverlauf ergaben sich keine morphologisch anatomischen Veränderungen der nasalen Schleimhäute. Auch war deren oberflächliche Beschaffenheit unverändert. Die Schleimhäute waren in rosigem Colorid und ohne relevante Anzeichen von Trockenheit. Es zeigte sich keine vermehrte Krustenbildung. Lediglich vereinzelte zähe Sekretfäden waren selten zu den unterschiedlichsten Zeitpunkten bei unterschiedlichen Patienten vorliegend. Während der Studie traten demnach keine relevanten Schleimhautveränderungen in einer der behandelten Gruppen auf.

3.3 Compliance, Drop out (Studienausschlüsse)

Die Compliance bezog sich, nach Applikation der Prüfmedikation, auf die Kontrolle des Nasentagebuchs. Eine vollständige Dokumentation dieses Tagebuchs durch den Patienten war von großer Bedeutung für die Studie. In der ersten Visite wurden die Patienten auf die Notwendigkeit des vollständigen und regelmäßigen Führens des Nasentagebuchs hingewiesen. Diese Kontrolle wurde dann bei jeder weiteren Visite durch den Prüfarzt durchgeführt. Die Compliance in der Studie muss als hoch angesehen werden, da nur drei Patienten als Drop out zu verzeichnen sind und dieses erst nach der Visite 4, die der Endpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse ist. Zudem wurden sowohl zur Baseline als auch zur Visite 4 die entsprechenden Seiten des Nasentagebuches so ausgefüllt, dass die Daten von allen 33 Patienten in der primären Wirksamkeitsanalyse berücksichtigt werden konnten. Es erfolgten daher keine zusätzlichen Analysen oder Zwischenauswertungen.

In drei Fällen kam es zum Abbruch der Studie. Ein Patient wurde aufgrund der

mangelnden Compliance ausgeschlossen, da er die Dokumentation des Tagebuchs und die Einhaltung der Visitermine nicht erfüllte. In zwei weiteren Fällen war die wiederholte Anreise zum Klinikum für die Patienten zu weit.

3.4 Beurteilung des primären Zielparameters

Als primärer Zielparameter wurde die Veränderung der nasalen Sekretmenge nach Applikation der Studienmedikation bis Visite 4 definiert.

Die Menge des nasalen Sekretflusses wurde indirekt als durchschnittlicher täglicher Taschentuchverbrauch bewertet. Die primäre und die sekundären Analysen basierten auf dem ITT-Kollektiv und es konnten alle 33 Patienten bis Visite 4 berücksichtigt werden. Neben der gepoolten Analyse, die aus der Zusammenführung der Patientendaten aus der intrinsischen und allergischen Rhinitis entsteht, sollten auch die einzelnen Schichtungen intrinsische und allergische Rhinitis ausgewertet werden. Aufgrund der geringen Fallzahl der Patienten in der Schichtung „allergische Rhinitis“ (sechs Patienten, d.h. nur ca. zwei Patienten pro Behandlungsgruppe) konnte keine sinnvolle statistische Auswertung erfolgen. Daher wurde nur die gepoolte Analyse durchgeführt.

3.4.1 Nichtparametrische Varianzanalyse ITT-Kollektiv

Die ITT-Analyse des primären Endpunktes ergab im Vergleich zwischen der höheren Dosis-Gruppe A2 und der Placebo-Gruppe B keinen signifikanten Gruppenunterschied (Interaktion: $p=0.2203$, Tabelle 7).

		p-Werte: Placebo (B) vs.	
Zeitraum	Faktor	Bo40 (A1)	Bo80 (A2)
Baseline bis Visite 4	Behandlung	0.7547	0.2142
	Zeit	0.0149	0.0050
	Behandlung*Zeit	0.8469	0.2203

Tabelle 7: Nichtparametrische Varianzanalyse Taschentuchanzahl (ITT)

Dementsprechend war der Verlauf des Sekretflusses unter Gabe von 80 E Xeomin[®]/Nostril (Gruppe A2) nicht unterschiedlich im Vergleich zur Gruppe B (Placebo). Es

bestand also keine Interaktion zwischen Medikation und Zeit.

Entsprechend der a-priori-Ordnung wurde der Vergleich zwischen der Placebo-Gruppe B und der Gruppe A1 nicht mehr betrachtet. Das Ergebnis ist zudem nicht signifikant und somit nicht widersprechend zum ersten Gruppenvergleich (Interaktion: $p=0.8469$, Tabelle 7). Es gilt anzumerken, dass diese Analysen auf vollständigen Daten basierten, d. h. es mussten keine fehlenden Werte ersetzt werden.

3.4.2 Nichtparametrische Varianzanalyse PP-Kollektiv

In einer ergänzenden Per-Protocol Analyse wurden 9 der 33 Patienten nicht berücksichtigt, darunter ein Patient aus der Placebo-Gruppe B, drei Patienten aus der Verum-Gruppe A1 und fünf Patienten aus der Verum-Gruppe A2. Hier zeigte sich ein ähnliches Ergebnis wie in der ITT-Analyse. Der Taschentuchverbrauch in Gruppe A2 sinkt stetig ab, während dieser in den anderen beiden Gruppen eher auf einem ähnlichen Niveau verbleibt, was auch der Vergleich der Gruppen A2 und B bestätigt (Interaktion, $p=0.1716$, Tabelle 8). Der Vergleich zwischen den Gruppen A1 und B zeigte keinen Hinweis auf Unterschiede (Interaktion, $p=0.7487$, Tabelle 8).

		p-Werte: Placebo (B) vs.	
Zeitraum	Faktor	Bo40 (A1)	Bo80 (A2)
Baseline bis Visite 4	Behandlung	0.9111	0.4404
	Zeit	0.0563	0.0035
	Behandlung*Zeit	0.7487	0.1716

Tabelle 8: Nichtparametrische Varianzanalyse Taschentuchanzahl (PP)

Die weiteren Analysen zwischen Baseline und Visite 6 bzw. Visite 9 zeigten, dass sich die Gruppen wieder annähern und im weiteren Verlauf kein längerfristiger Effekt durch die Xeomin[®]-Behandlung vermutet werden kann.

3.4.3 Anzahl der verbrauchten Taschentücher ITT-Kollektiv

In der Abbildung 12 zeigt der Box-Whiskers-Plot die Mediane (Grenze zwischen hell- und dunkelgrauer Fläche), untere (dunkelgraue Fläche) und obere Quartile (hellgraue Fläche), Maxima und Minima der gezählten Taschentücher der Gruppen B, A1 und A2 zum Zeitpunkt der Baseline. Für den Zeitpunkt der Visite 4 ist dies in Abbildung 13 dargestellt. Zu erkennen ist, dass in den beiden Visiten das Streuungsmaß Quartilsabstand der drei Gruppen jeweils relativ gleich ist. Dahingegen liegen die Maximal- und Minimalwerte des Taschentuchverbrauchs gerade in der Placebo-Gruppe B sehr weit auseinander, d.h. vereinzelte Ausreißer sind hier vorhanden. In den Grafiken ist in allen Gruppen über die Zeit die Tendenz der Verminderung des Taschentuchverbrauchs zu erkennen.

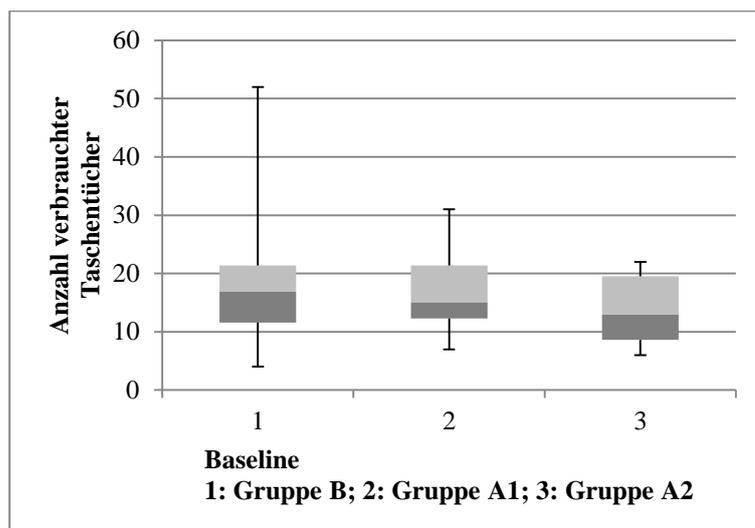


Abbildung 12: Vergleich Taschentuchverbrauch Baseline

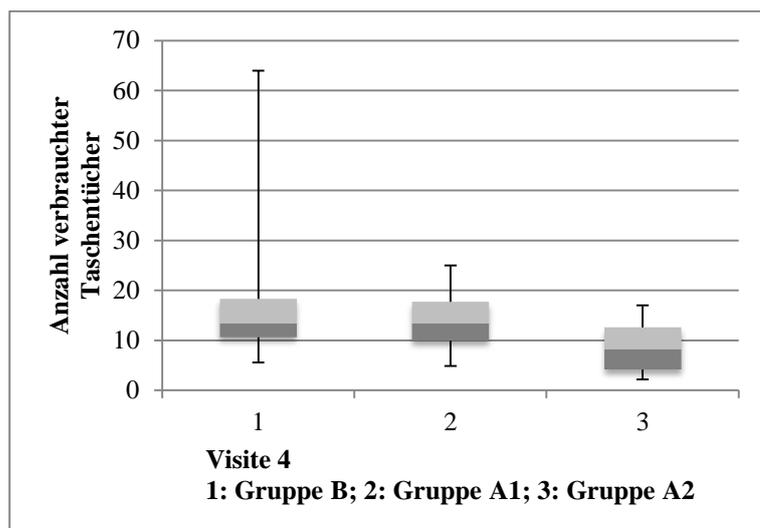


Abbildung 13: Vergleich Taschentuchverbrauch Visite 4

Die Abbildung 14 zeigt vergleichend die Mediane des Taschentuchverbrauchs für die drei Studienarme im zeitlichen Verlauf.

Es lässt sich erkennen, dass die Abnahme des Taschentuchverbrauchs zwischen Baseline und Visite 4 für die Verum-Gruppe A2 am höchsten ist. Allerdings ist der Taschentuchverbrauch in der Gruppe A2 zum Zeitpunkt der Baseline auch am niedrigsten. Ergänzend hierzu soll angemerkt werden, dass dies im Einklang damit ist, dass in Gruppe A2 kein Patient anamnestisch über eine starke Nasensekretion berichtete.

Der Verlauf der Mediane in der Abbildung 14 schwankt in Gruppe A2 stärker als in den anderen beiden Gruppen.

Betrachtet man den weiteren Verlauf bis zum Studienende (Tag 168), so ist für alle Gruppen eine leichte Abnahme des Taschentuchverbrauchs zu verzeichnen (Differenz der Mediane zwischen 2.7 und 4.5 Taschentücher/ Tag).

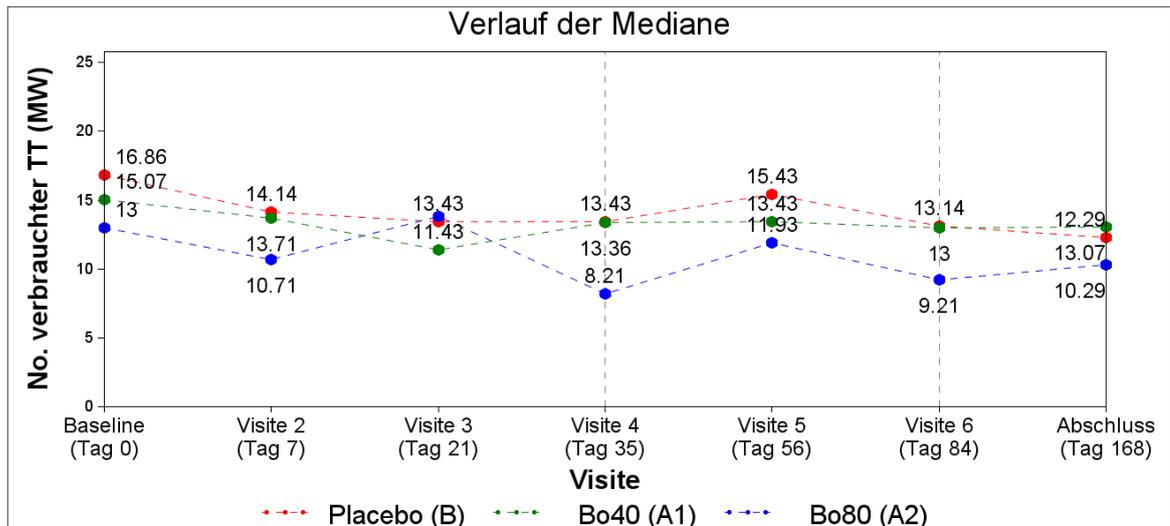


Abbildung 14: Mediane der Taschentuchanzahl pro Visite aller Patienten (ITT)

Ergänzend zu den gepoolten Medianverläufen, die die Patienten mit intrinsischer und allergischer Rhinitis zusammen beinhalten (siehe Abbildung 14), zeigen die Abbildung 15 und auch die Abbildung 16 den Verlauf der Mediane für die einzelnen Schichtungen der intrinsischen bzw. allergischen Rhinitis.

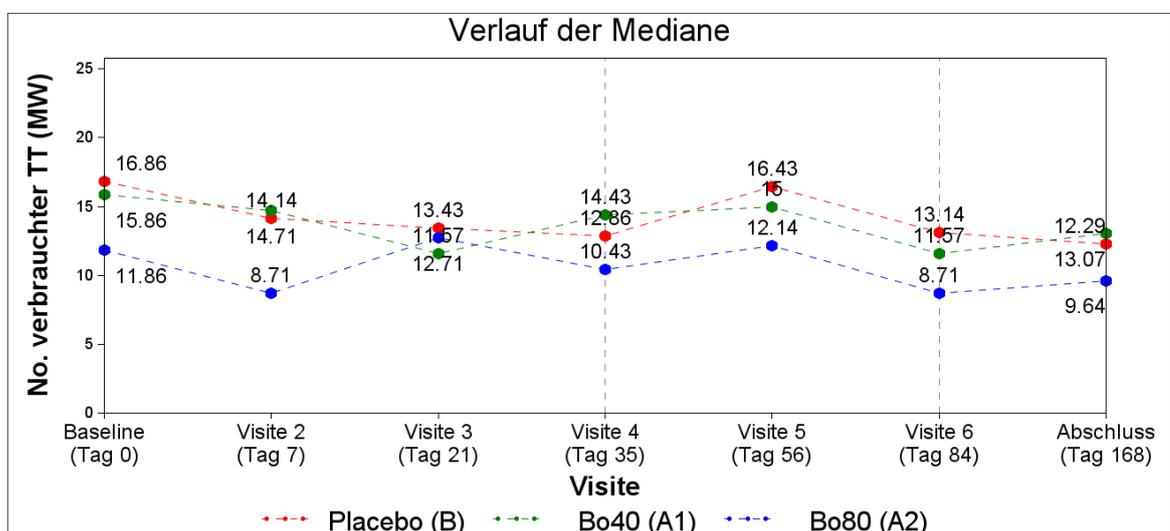


Abbildung 15: Mediane der Taschentuchanzahl pro Visite intrinsische Rhinitis (ITT)

Beim Gruppenvergleich innerhalb des Stratum intrinsische Rhinitis ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Medianverläufe.

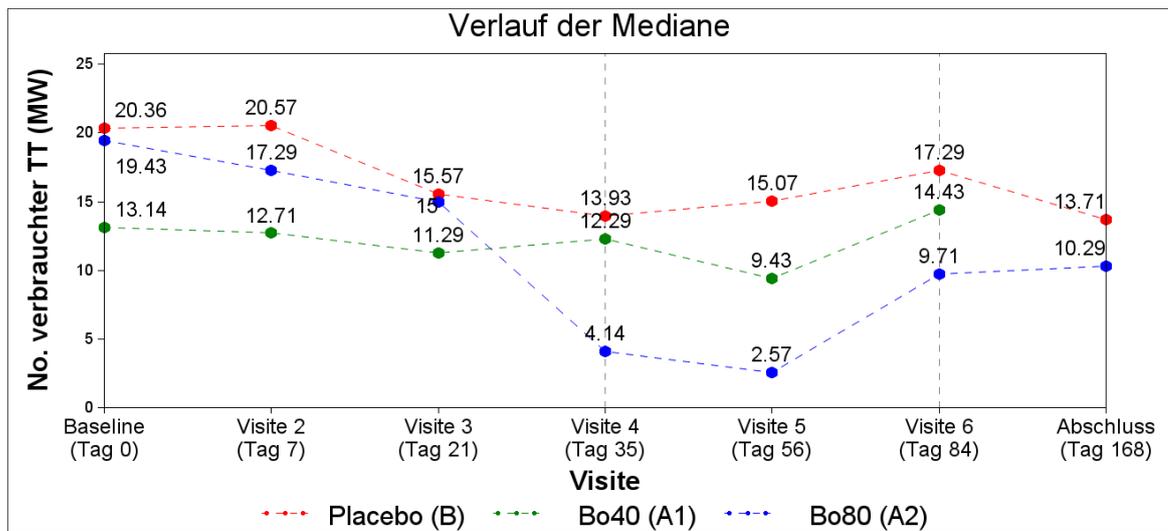


Abbildung 16: Mediane der Taschentuchanzahl pro Visite allergische Rhinitis (ITT)

Im Vergleich dazu ist bei den Patienten mit allergischer Rhinitis eine deutliche Abnahme des Taschentuchverbrauchs der Gruppe A2 zu den Visiten 4 und 5 zu erkennen. Bei einer Gesamtgröße des Stratums mit 6 Studienteilnehmern konnte kein generell aussagekräftiger Test angewandt werden.

3.5 Bestimmung der sekundären Zielparameter

3.5.1 Beurteilung der Wirksamkeit mittels Wiegen

3.5.1.1 Nichtparametrische Varianzanalyse ITT-Kollektiv

Zur Validierung des primären Endpunktes erfolgte die Analyse der nasalen Sekretmenge, die an Hand der verbrauchten Taschentücher (vom Tag vor der Visite) ermittelt wurde. Diese wurden vom Patienten in einem verschließbaren Plastikbeutel gesammelt und bei der Visite an den Prüfer übergeben, um daraus das Gewicht der nasalen Sekretmenge (in g) zu ermitteln. Hierbei zeigte sich, dass der Gruppenvergleich (ITT-Analyse) zwischen A2 und B ein signifikantes Ergebnis liefert (Interaktion: $p=0.0064$, Tabelle 9).

		p-Werte: Placebo (B) vs.	
Zeitraum	Faktor	Bo40 (A1)	Bo80 (A2)
BL bis Visite 4	Behandlung	0.6783	0.6107
	Zeit	0.4897	0.1645
	Behandlung*Zeit	0.9119	0.0064

Tabelle 9: Nichtparametrische Varianzanalyse Sekretgewicht (ITT)

Anders als in der Wirksamkeitsermittlung über die Bestimmung der Anzahl der Taschentücher ergibt sich beim Wiegen dieser Taschentücher ein signifikantes Ergebnis. Der zeitliche Verlauf der nasalen Sekretmenge in den Taschentüchern war in der Verum-Gruppe A2 signifikant verschieden zur Placebo-Gruppe B. Im Gegensatz dazu bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe A1, die mit der geringeren Xeomin[®]-Dosis therapiert wurde, im Vergleich zu der Placebo-Gruppe B.

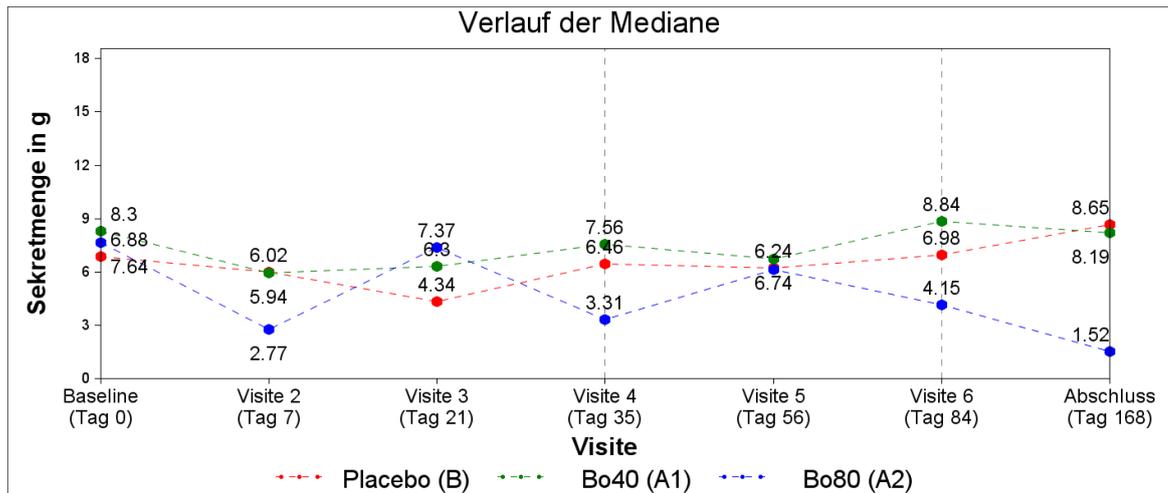


Abbildung 17: Medianes Sekretgewicht pro Visite aller Patienten (ITT)

In Abbildung 17 ist zu sehen, dass die gemessene Sekretmenge in der Gruppe A2 größeren Schwankungen unterliegt als in den Gruppen B und A1. Auch wird bei der Betrachtung der Abbildung 17 deutlich, dass bis auf Visite 3 eine Tendenz besteht, dass die Sekretmenge über die Zeit weniger wird.

3.5.1.2 Nichtparametrische Varianzanalyse PP-Kollektiv

Die Tabelle 10 zeigt, dass sich auch in dem Per-Protocol-Kollektiv ein signifikanter Unterschied der Sekretmenge im zeitlichen Verlauf zwischen der Verum-Gruppe A2 und der Placebo-Gruppe B besteht. Auch hier ergibt sich keine Signifikanz beim Vergleich des Sekretgewichtes der Verum-Gruppe A1 und der Placebo-Gruppe B.

		p-Werte: Placebo (B) vs.	
Zeitraum	Faktor / WW	Bo40 (A1)	Bo80 (A2)
BL bis Visite 4	Behandlung	0.7799	0.5097
	Zeit	0.4383	0.4466
	Behandlung*Zeit	0.7131	0.0451

Tabelle 10: Nichtparametrische Varianzanalyse Sekretgewicht (PP)

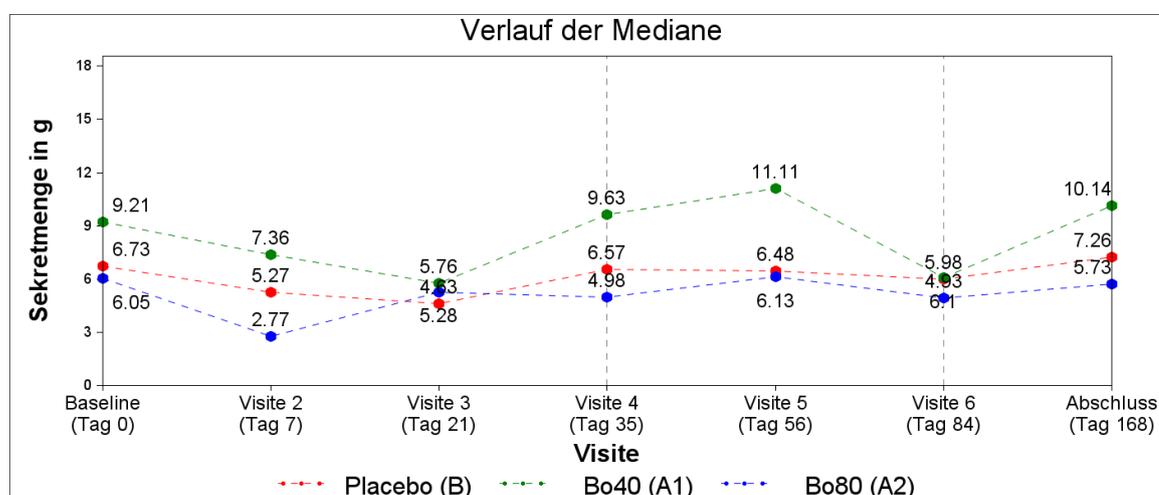


Abbildung 18: Medianes Sekretgewicht pro Visite aller Patienten (PP)

3.5.2 Korrelation zwischen (durchschnittlicher) Taschentuchanzahl und Sekretmenge

Als interne Validierung des primären Zielkriteriums wurde der durchschnittliche tägliche Taschentuchverbrauch mit der objektiven Bestimmung der nasalen Sekretmenge korreliert, die am Tag vor der nächsten Visite gemessen wurde. Diese Wertepaare wurden in einem Scatter-Plot (Punktwolke) gegenübergestellt (alle Behandlungsgruppen und Visiten zusammen). Die nasale Sekretmenge wurde aus dem Gesamtgewicht des Plastikbeutels inklusive der Taschentücher berechnet, indem vom Gesamtgewicht 13g für den Plastikbeutel und 2.64g für jedes Taschentuch abgezogen wurden.

Da aufgrund von natürlichen Schwankungen sich das tatsächliche Gewicht der einzelnen Plastikbeutel und Taschentücher von den Annahmen unterscheidet, war es möglich, dass eine Sekretmenge kleiner als 0 berechnet wurde. Auch können dadurch Ausreißer nach oben entstehen. Weitere Ursachen extremer bzw. implausibler Werte können Auszählungs- und Übertragungsfehler beim Wiegen oder sonstige Dokumentationsfehler sein. Um den Einfluss dieser Annahmen und möglicher Fehler auf die Analysen zu verringern, wurden sowohl negative Werte als auch Ausreißer nicht berücksichtigt. Als Ausreißer wurde definiert, wenn der Wert der berechneten Sekretmenge außerhalb des 3-Sigma-Intervalls lag. Dabei wird das 3-Sigma-Intervall durch den Mittelwert μ und der Standardabweichung σ definiert: $\mu \pm 3\sigma$. Dadurch wurden sieben Ausreißer und weitere sechs negative Messungen nicht mit in der Auswertung berücksichtigt und es ergab sich ein hoher Zusammenhang (Korrelationskoeffizient nach Pearson, $r=0.7140$). Dies wird in Abbildung 19 deutlich.

Obwohl vereinzelte Messungen nicht verwendet wurden, kann man wegen des engen und validierten Zusammenhangs vorsichtig ableiten, dass die Zahl der verbrauchten Taschentücher und deren Dokumentation in einem vom Patienten geführten Tagebuch ein vernünftiger Surrogatparameter für die Messung der nasalen Sekretmenge darstellen kann.

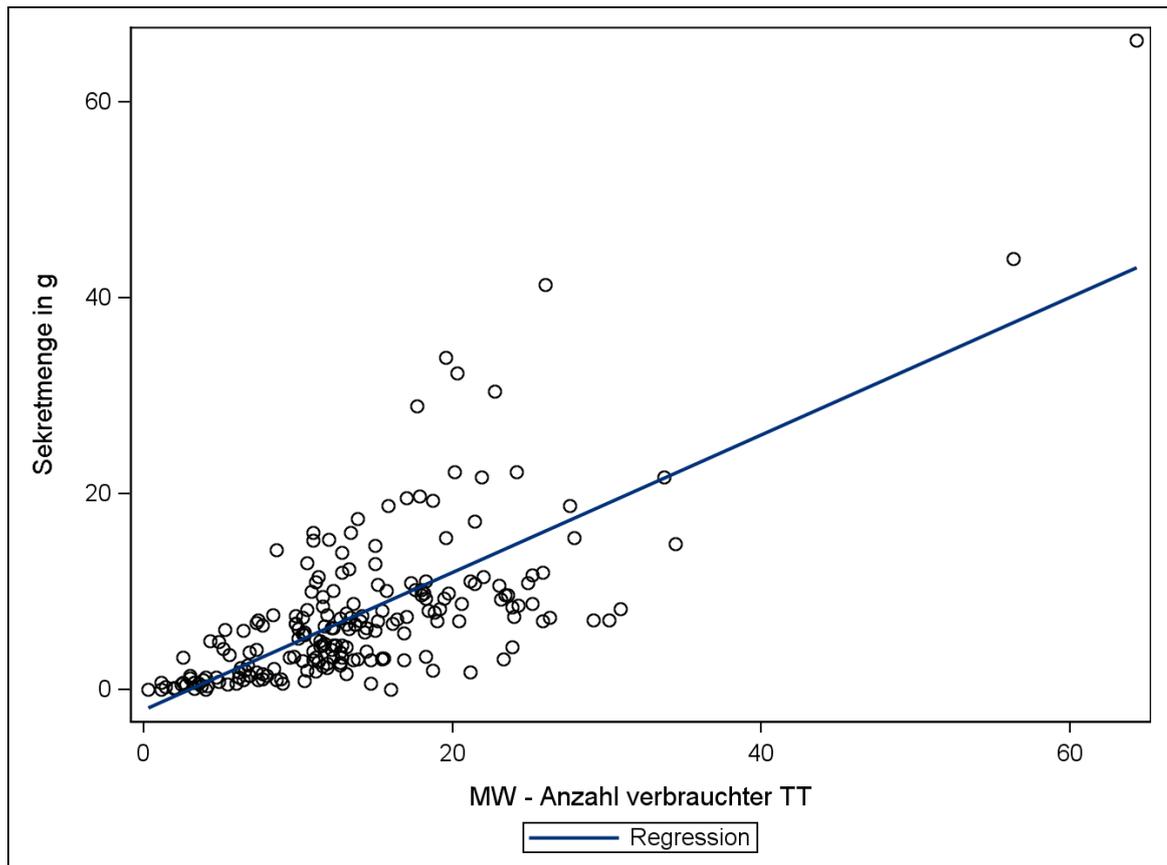


Abbildung 19: Scatter-Plot und Regressionsgerade

Die Punkte resultieren aus den Daten der gemessenen Sekretmenge in g aus den Taschentüchern (am Tag vor der Visite) und den Mittelwerten der Anzahl der verbrauchten Taschentücher (der Woche vor der Visite). Durch den positiven Korrelationskoeffizienten zeigt die Regressionsgerade hier einen gleichgerichteten linearen Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen auf.

3.5.3 Beurteilung der weiteren sekundären Zielparameter mittels Tagebuch

Die weiteren im Tagebuch dokumentierten sekundären Endpunkte Nasensekretion, nasale Obstruktion/ Nasenatmungsbehinderung, nasaler Juckreiz, Geruchsveränderung, Trockenheit/ Krustenbildung wurden auf einer 5-stufigen Ordinalskala (vom 0=keine bis 4=starke Symptome) erhoben. Die Analysen des ITT-Kollektivs bzgl. Nasensekretion und der nasalen Obstruktion/ Nasenatmungsbehinderung zwischen Baseline und Visite 6 ergaben keine deutlichen Hinweise auf einen Behandlungseffekt durch Xeomin[®] (siehe Abbildung 20 bis Abbildung 24). Eine nach den Schichtungen allergische und intrinsische

Rhinitis stratifizierte Analyse erbrachte vergleichbare Ergebnisse wie die gepoolte Auswertung. Die Symptome zum nasalen Juckreiz, Geruchsveränderung und Trockenheit bzw. Krustenbildung sind in den drei Studienarmen meist mild oder gar nicht vorhanden, so dass sich kein Gruppenunterschied erkennen lässt. Die Zahl der Niesattacken liegt zur Baseline in den drei Gruppen im Median zwischen 2 und 3.4 pro Tag und nimmt, relativ homogen, etwas bis zur Visite 6 ab, so dass auch kein Gruppenunterschied zu vermuten ist. Die entsprechenden Per-Protocol-Analysen der sekundären Endpunkte zeigten ähnliche Resultate und wurden daher nicht abgebildet.

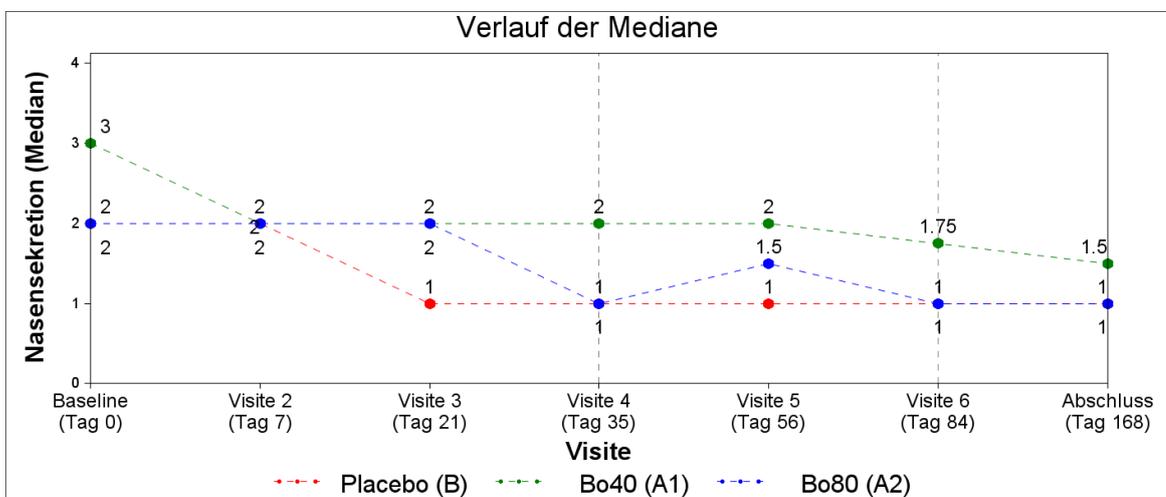


Abbildung 20: Mediane „Nasensekretion“ der drei Gruppen über die Visiten (ITT)

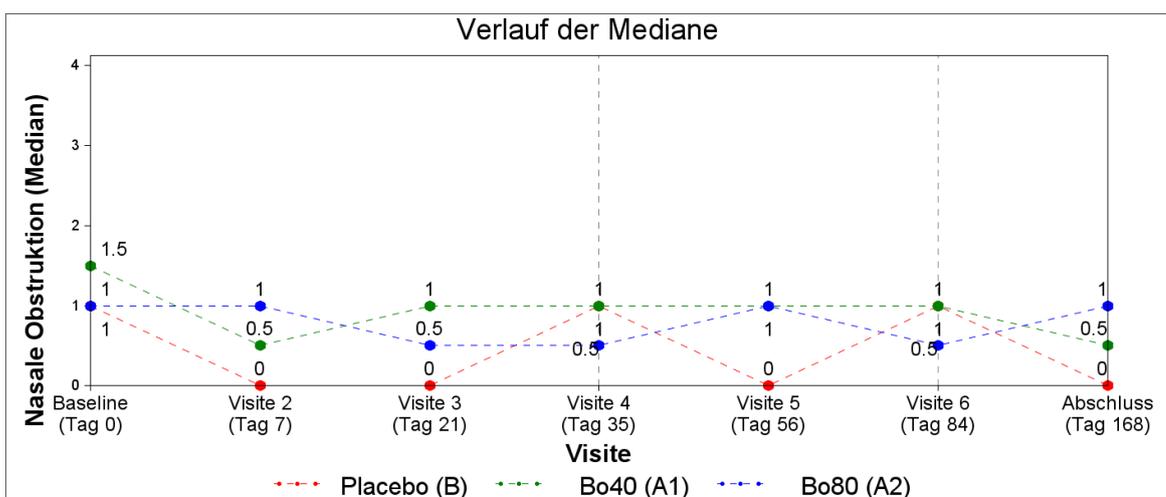


Abbildung 21: Mediane „nasale Obstruktion“ der drei Gruppen über die Visiten (ITT)

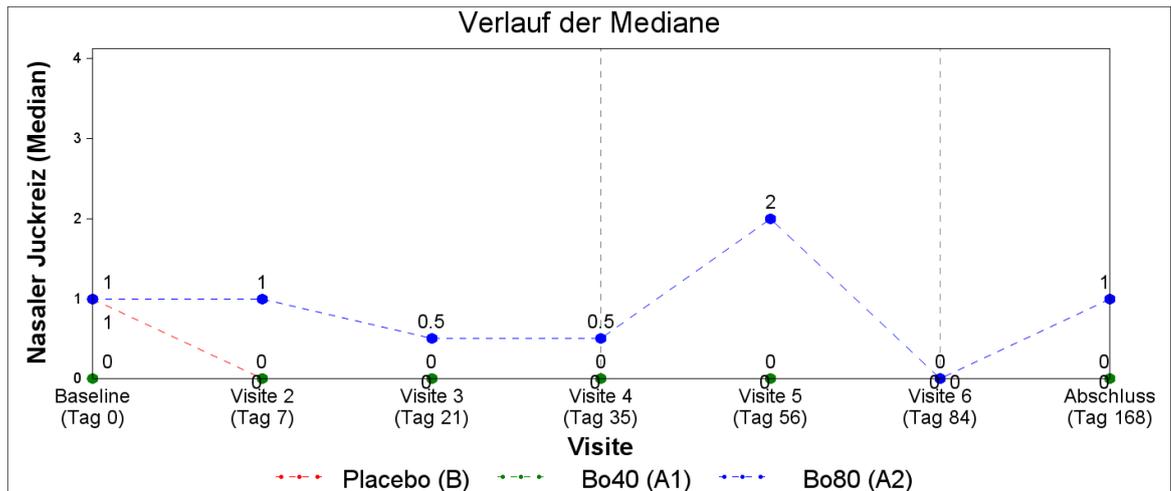


Abbildung 22: Mediane „nasaler Juckreiz“ der drei Gruppen über die Visiten (ITT)

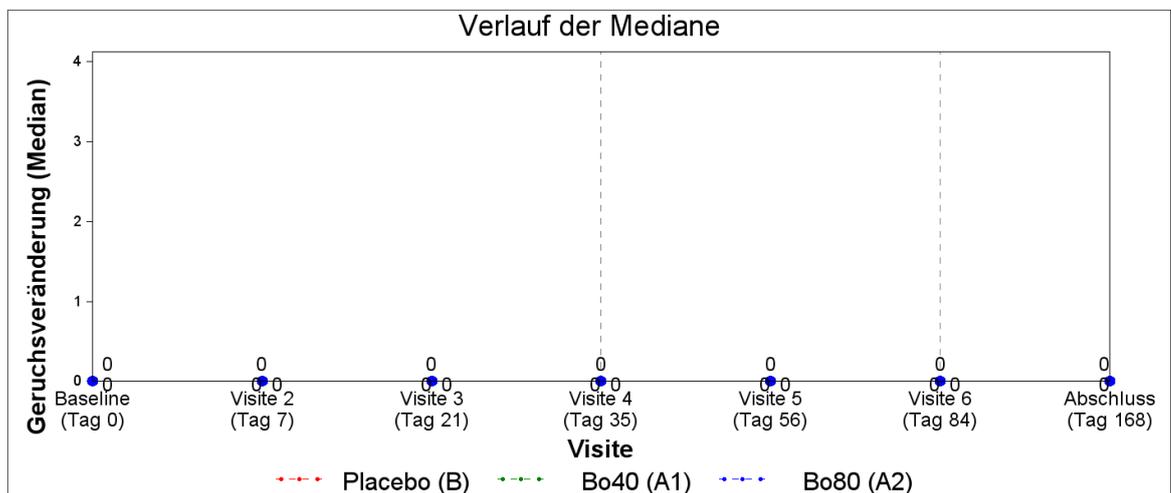


Abbildung 23: Mediane „Geruchsveränderung“ der drei Gruppen über die Visiten (ITT)

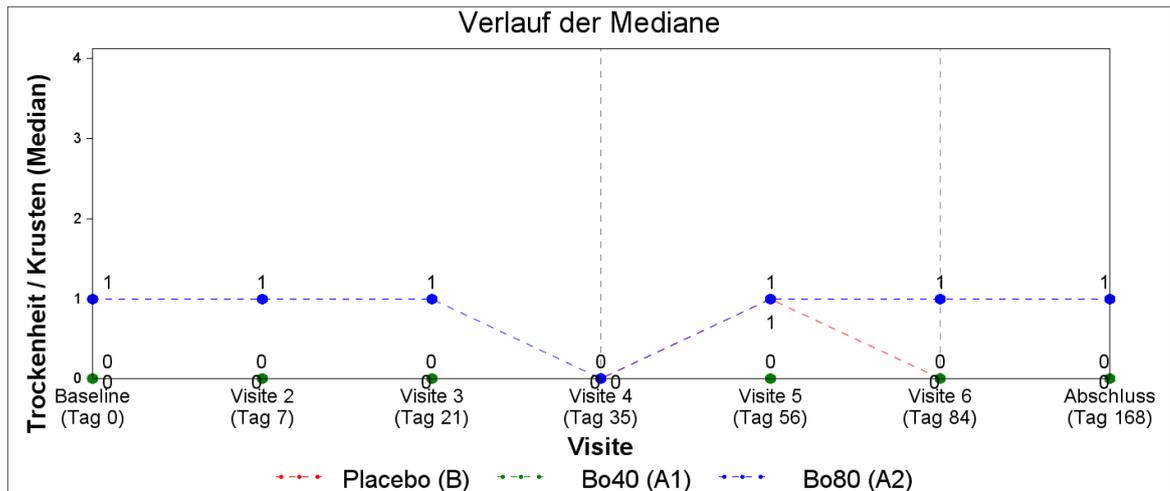


Abbildung 24: Mediane „Trockenheit“ der drei Gruppen über die Visiten (ITT)

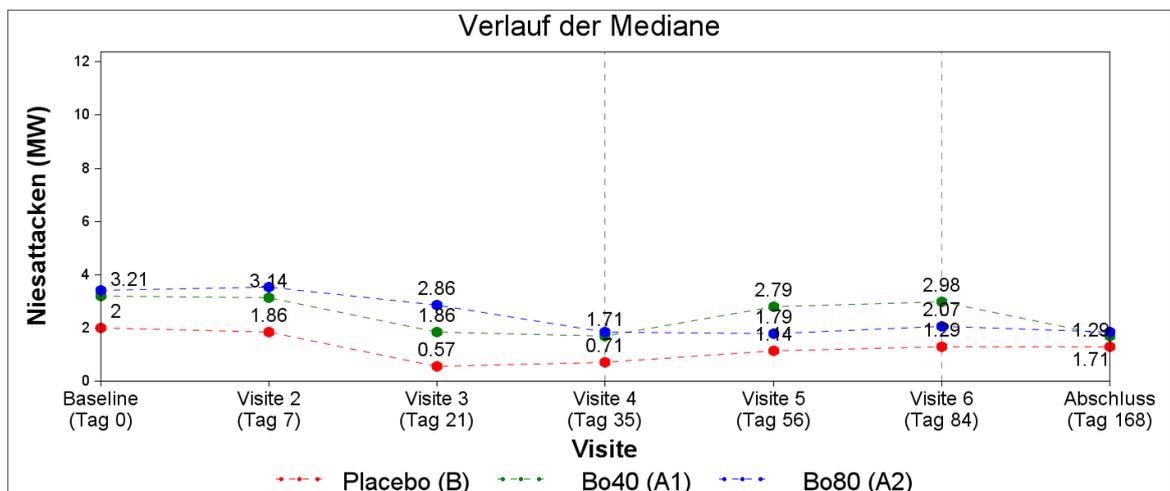


Abbildung 25: Mediane „Niesattacken“ der drei Gruppen über die Visiten (ITT)

3.5.4 Beurteilung der Nasenatmungsbehinderung mittels Rhinomanometrie

Zusätzlich zum Nasentagebuch wurde bei den Visiten 1 - 6 und 9 eine Rhinomanometrie zur Bestimmung der objektiven Nasenatmungsbehinderung vorgenommen. Die Ergebnisse der Messungen der Rhinomanometrie (linkes/ rechtes Nostril) sind im Verlauf fluktuierend, sodass eine endgültige Einschätzung schwierig ist (siehe Abbildung 26 und Abbildung 27). Es lässt sich den beiden Abbildungen entnehmen, dass es weder zu einer Zu- noch Abnahme der Nasenatmungsbehinderung über die Visiten gekommen war.

Die Ergebnisse der nichtparametrischen Varianzanalyse ergaben keine statistisch signifikante Nasenatmungsbehinderungsabnahme bzw. -zunahme. Zur Vermeidung der Darstellung nicht relevanter Grafiken und Tabellen werden diese hier nicht dargestellt. Dies gilt sowohl für die ITT- als auch für die PP-Analysen. Für Letztere wird zudem auf die Darstellung der Verlaufsgrafiken verzichtet. Eine Auswertung der Schichtungen allergische und intrinsische Rhinitis erbrachte vergleichbare Ergebnisse zur gepoolten Analyse.

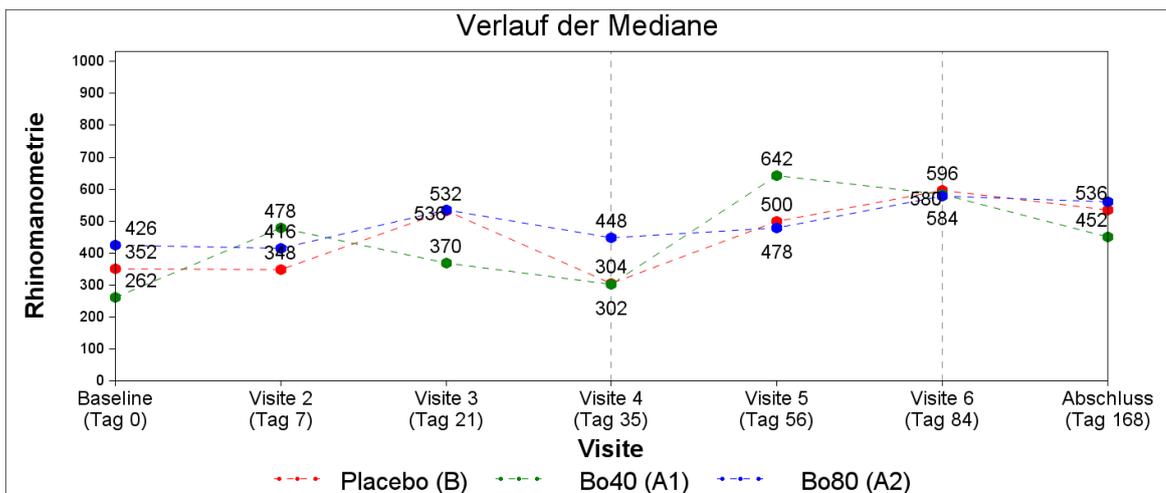


Abbildung 26: Mediane Rhinomanometrie links über die Visiten (ITT)

Erläuterung zu Abbildung 26 und Abbildung 27: Die Ordinatensachse zeigt den Volumenstrom in ccm/s gemessen bei einem Druck von 300 Pascal.

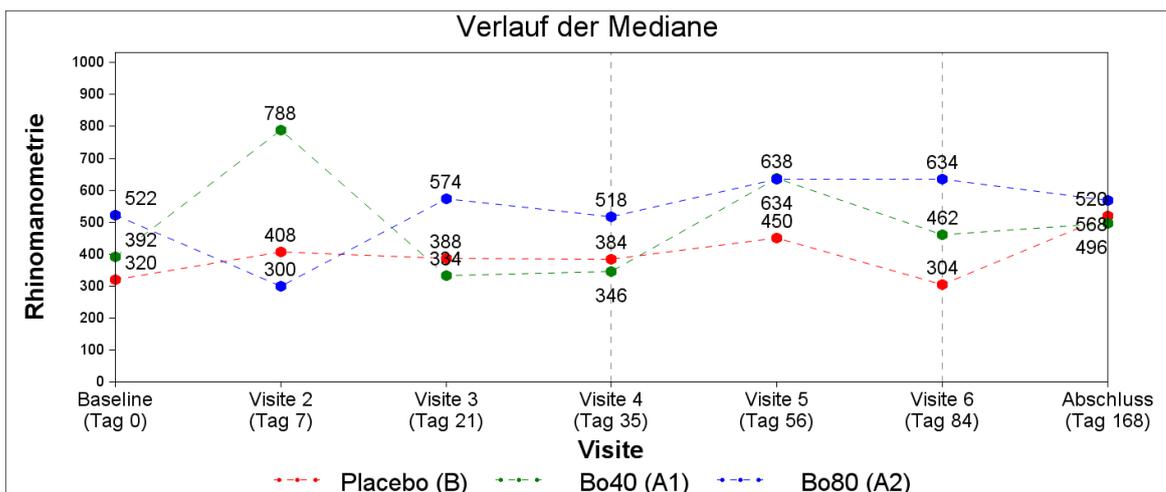


Abbildung 27: Mediane Rhinomanometrie rechts über die Visiten (ITT)

Die Ergebnisse der Messungen links wie auch rechts unterlagen großen Schwankungen über alle Visiten hinweg.

3.5.5 Beurteilung der Geruchsveränderung mittels Olfaktometrie

Wie auch die Rhinomanometrie wurde bei den Visiten 1 - 6 und 9 eine Olfaktometrie als differenzierte subjektive beidseitige Geruchsprüfung vorgenommen.

Wie in Abbildung 28 zu sehen ist, bleiben die Daten zur Olfaktometrie im Verlauf in allen Gruppen auf einem vergleichbaren Niveau, sodass Gruppenunterschiede vermutlich nicht vorliegen, da auch die Ergebnisse der nichtparametrischen Varianzanalyse keine statistisch signifikante Geruchsveränderung ergaben (Werte nicht dargestellt). Dieser Sachverhalt gilt für die ITT- und Per-Protocol-Analysen, wobei auch hier für die letztere keine Verlaufsgrafiken abgebildet werden. Eine Auswertung der Untergliederung nach den Schichtungen allergische und intrinsische Rhinitis erbrachte hier ebenfalls keine Unterschiede zur gepoolten Analyse.

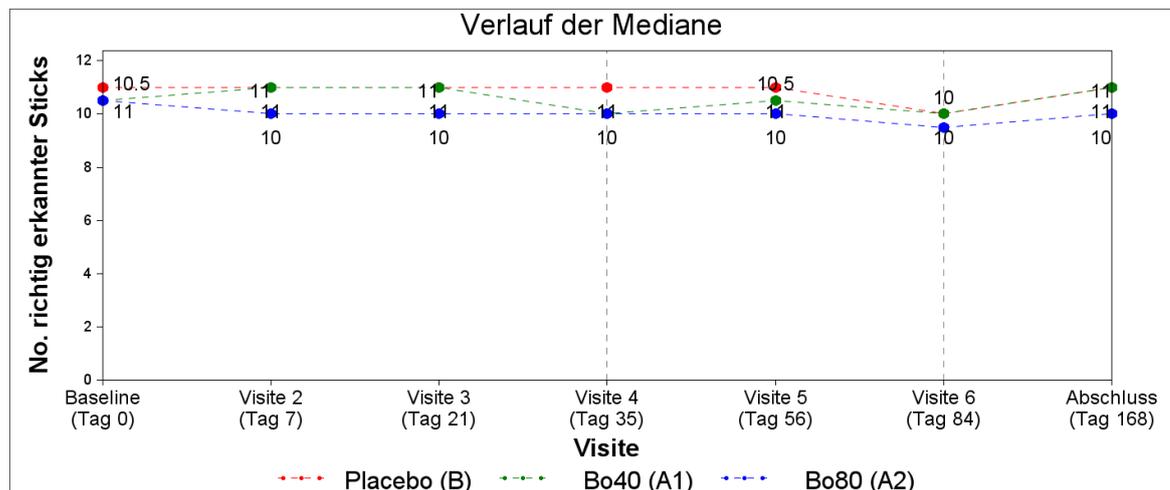


Abbildung 28: Mediane Olfaktometrie über die Visiten (ITT)

Erläuterung zu Abbildung 28: Die Ordinatenachse gibt die Anzahl der richtig erkannten Sniffin´Sticks an.

3.6 Analyse der Sicherheit / unerwünschte Ereignisse

Es traten insgesamt 104 unerwünschte Ereignisse (AEs) auf, davon 33 unter Placebo (B), 30 unter der geringeren Dosis des Xeomin[®] (A1) und 41 unter der höheren Dosis des Xeomin[®] (A2). Mögliche Bewertungen für den Schweregrad der unerwünschten Ereignisse waren „mild, moderat oder schwer“, wobei fast alle als „mild“ bewertet wurden, fünf weitere als „moderat“.

Es wurde nur ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE) für eine Patientin (43 Jahre, Gruppe A1) dokumentiert, die wegen der operativen Entfernung einer Eierstockzyste stationär behandelt wurde. Hier konnte kein Zusammenhang mit der Xeomin[®]-Behandlung erkannt werden.

Für 28 der 33 Patienten (84.8%) wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfasst (B: n=10 [90.9%], A1: n=8 [80.0%], A2: n=10 [83.3%], siehe Tabelle 11). Die Gruppenvergleiche der Gruppe B jeweils mit den Gruppen A2 und A1 mit Fisher's exaktem Test ergaben keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Rate der Patienten mit dokumentiertem unerwünschtem Ereignis. Hierbei wurde nicht unterschieden, welches AE auftrat oder ob ein Zusammenhang mit der Behandlung vorlag.

Behandlung	Patient mit unerwünschtem Ereignis		Gesamt	P-Wert
	ja	nein		Fisher
Placebo (B)	10 (35.7%;90.9%)	1 (20%;9.1%)	11 (33.3%)	Placebo vs.
Bo40 (A1)	8 (28.6%;80%)	2 (40%;20%)	10 (30.3%)	A1: 0.5865
Bo80 (A2)	10 (35.7%;83.3%)	2 (40%;16.7%)	12 (36.4%)	A2: 1.0000
Total	28 (84.8%)	5 (15.2%)	33 (100%)	

Tabelle 11: Ratenvergleiche der unerwünschten Ereignisse (ITT)

Die häufigsten AEs waren Erkältungen (19x bei 14 Patienten), Epistaxis (12x bei 8 Patienten) und Kopfschmerzen (10x bei 6 Patienten) oder Kopfdruck (8x bei 2 Patienten).

Die hohe Zahl von 41 Fällen an unerwünschten Ereignissen in der Gruppe A2 wird durch den Patienten 217_0018 verursacht, für den alleine 18 AEs dokumentiert wurden (u.a. 6x Kopfschmerzen, 9x Brennen auf der Zunge – 2x begleitet von einem trockenen Mund oder einem Taubheitsgefühl des Unterkiefers). Die vom Patienten 217_0018 während der Studie geschilderten und dokumentierten Beschwerden bestanden auch schon vor der Behandlung mit dem höher dosierten Xeomin[®].

Bezüglich der Epistaxis ist zu erwähnen, dass schon geringe Blutbeimengungen in den Taschentüchern als Nasenbluten gewertet wurden. Starkes Nasenbluten trat nicht auf.

Als weitere unerwünschte Ereignisse, die mit einem möglichen kausalen Zusammenhang mit der Applikation stehen, wurden Kopfschmerzen oder in der Nase bestehende Schmerzen unmittelbar nach der Prüfsubstanzapplikation und ein Trockenheitsgefühl in der Nase wenige Wochen nach Prüfsubstanzapplikation gewertet. Auch hier waren die Symptome eher mild bis moderat.

Alle Symptome mit kausalem Zusammenhang waren mild bis moderat und bedurften keiner zusätzlichen Medikation oder besonderer Pflege.

Insgesamt betrachtet kam es zu keinen relevanten oder auch schwerwiegenden Nebenwirkungen. Somit zeigten sich keine Hinweise auf eine Gefährdung der Patientensicherheit durch die einmalige Applikation Xeomin[®] mit 40 E bzw. 80 E pro Nostril. Allen Patienten wurde die Studienmedikation protokollgemäß verabreicht. In der Studie traten keine Todesfälle auf.

4 Diskussion

Die hohe Erkrankungshäufigkeit der allergischen und intrinsischen Rhinitis in Verbindung mit weitreichenden sozioökonomischen Folgen stellen die Medizin vor therapeutische Herausforderungen. Die etablierten Therapiemaßnahmen berücksichtigen unzureichend die Problematik der Rhinorrhoe.

Die Beobachtung der therapeutischen Wirkung von Xeomin[®] (Botulinum Neurotoxin Typ A in einer Gesamtdosis von 80 oder 160 Einheiten) auf die nasale Hypersekretion an Personen mit allergischer oder intrinsischer Rhinitis war Ziel dieser randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Prüfung. Im Unterschied zu anderen Studien (KIM et al. 1998, UNAL et al. 2003, WANG et al. 2003, ÖZCAN et al. 2006, YANG et al. 2008, BRAUN et al. 2012, HASHEMI et al. 2013, ABTAHI et al. 2013), bei denen BoNTA in die Schleimhäute der Nase *injiziert* wurde, erfolgte in dieser Studie die Applikation von BoNTA über ein Merocel[®]-Schwämmchen, welches in die Nasenhaupthöhlen eingebracht wurde.

4.1 Primärer Zielparameter

Primäre Zielgröße und somit primärer Endpunkt der Prüfung war die Veränderung der nasalen Sekretmenge nach Applikation der Studienmedikation bis Visite 4 (erwartete maximale Wirkung von Xeomin[®]). Die Menge des nasalen Sekretflusses wurde indirekt durch den durchschnittlichen täglichen Taschentuchverbrauch aus den letzten sieben Tagen vor der Visite bewertet. Die Analysen der Daten ergab im Vergleich zwischen der höheren Dosisgruppe A2 und der Placebo-Gruppe B keinen signifikanten Unterschied ($p=0,2203$). Der Verlauf der Änderung des Sekretflusses unter Xeomin[®] im Vergleich zur Placebo-Gruppe war über die Zeit nicht unterschiedlich. Man erkennt allerdings, dass eine Tendenz der Verminderung des Taschentuchverbrauchs in allen Gruppen bestand. Das heißt, dass durch die Messung der Anzahl der Taschentücher ein eindeutiger Effekt nicht nachweisbar war. Dies steht im Gegensatz zu den Studien, bei denen ebenfalls ein Merocel[®]-Schwämmchen zur Behandlung der intrinsischen Rhinitis kam (ROHRBACH und LASKAWI 2001, ROHRBACH et al. 2009, NOWAK und SZYFTER 2011). Bei diesen Analysen konnte zwar eine Wirksamkeit ermittelt werden, jedoch war die Anzahl

der behandelten Patienten und damit die ausgewerteten Datensätze nicht adäquat für die Ermittlung von signifikanten Werten. ROHRBACH und LASKAWI behandelten 2001 eine Patientin im Rahmen eines Heilversuches. In einer 2009 veröffentlichten Studie untersuchte ROHRBACH die Wirkung an 17 Patienten (einschließlich des Placebo-Kollektivs). NOWAK und SZYFTER behandelten 2011 zwar insgesamt 17 Patienten mit BoNTA, aber nur zwei wurden mittels Merocel[®]-Schwämmcheneinlage therapiert, die anderen durch Injektionen. Wie bei den drei oben genannten Studien erfolgte die Wirksamkeitseinschätzung nach den Angaben der behandelten Patienten und nicht auf objektiven Sekretmengenmessungen, wie in dieser Analyse als sekundärer Zielparameter zusätzlich geschehen.

Die vorliegende Arbeit liefert somit erstmalig valide Aussagen über die Behandlung mit Botulinum Neurotoxin Typ A. Als Einschränkung muß erwähnt werden, dass aufgrund der geringen Fallzahl der Patienten in der Schichtung allergische Rhinitis (sechs Patienten) keine statistisch relevante Auswertung gesondert für diese Gruppe erfolgte. Daher wurde nur die gepoolte (alle 33 Patienten umfassende) Analyse durchgeführt und verwendet.

4.2 Sekundäre Zielparameter

4.2.1 Wirksamkeitsmessung mittels Wiegen

Analog zum primären Zielparameter wurde als sekundärer Zielparameter die Veränderung der nasalen Sekretmenge nach Applikation der Studienmedikation bis Visite 4 ermittelt, indem das Gewicht des Nasensekretes in den Taschentüchern vom Tag vor den Visiten bestimmt wurde. Die Patienten hatten also direkt einen Tag vor der Visite die benutzten Taschentücher in einem verschließbaren Plastikbeutel gesammelt und zur Visite zum Auswiegen mitgeführt. Dieses Verfahren als Alternative zu der subjektiven Sekretmengeneinschätzungen im Tagebuch und als Sicherstellung eines objektiven Parameters der nasalen Sekretion ist bisher in keiner Studie beschrieben worden. Bislang wurden in Studien (über die Wirkung von BoNTA auf die nasale Schleimhäute) zur Einschätzung der nasalen Sekretbildung folgende Methoden angewandt: Vom Patienten geführte Tagebücher über die Symptome (ROHRBACH und LASKAWI 2001, ROHRBACH et al. 2009), vom Patienten dokumentierte ordinale Symptomskalen

(WANG et al. 2003, UNAL et al. 2003, ÖZCAN et al. 2006, YANG et al. 2008, BRAUN et al. 2012) oder Fragebögen über die Symptome (HASHEMI et al. 2013).

Anders als bei der Veränderung der Anzahl der verbrauchten Taschentücher (siehe primärer Zielparameter) ergab sich über das objektive Auswiegen der nasalen Sekretmenge, dass im Gruppenvergleich zwischen der mit der hohen Dosis Botulinum Neurotoxin (A2) und der mit Natriumchlorid behandelten Gruppe (B) ein *signifikanter* Unterschied bezüglich der Sekretmenge bestand ($p=0,0064$). Aber es lag kein signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe A1, die mit der geringeren Xeomin[®]-Dosis therapiert wurde, im Vergleich zu der Placebo-Gruppe B vor ($p=0,9119$). Bei Betrachtung der Abbildung 17 wird deutlich, dass bis auf Visite 3 eine Tendenz bestand, dass die Sekretmenge über die Zeit weniger wurde. Jedoch kann man in der Abbildung 17 ebenfalls erkennen, dass es in Gruppe A2 mehr Schwankungen bezüglich der gemessenen Sekretmenge über den zeitlichen Verlauf gab als in den Gruppen A1 und B. Auch zeigt der Ausgangswert der Gruppe A2 die geringste Sekretmenge auf. Es kann somit nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass der niedrigere Taschentuchverbrauch der Gruppe A2 in Visite 4 zufällig war und dies zu einem signifikanten Ergebnis führte.

4.2.2 Korrelation zwischen (durchschnittlicher) Taschentuchanzahl und Sekretmenge

Der durchschnittliche tägliche Taschentuchverbrauch (der Woche vor der Visite) wurde mit der objektiven Bestimmung der nasalen Sekretmenge (des Tages vor der Visite) korreliert. Die Wertepaare wurden in einem Scatter-Plott (siehe Abbildung 19) gegenübergestellt und eine Regressionsgerade ermittelt, wobei alle Behandlungsgruppen und alle Visiten zusammen zur Darstellung kamen. Insgesamt wurden nur 13 implausible Messungen nicht berücksichtigt.

Aufgrund des positiven Korrelationskoeffizienten zeigt die Regressionsgerade einen gleichgerichteten linearen Zusammenhang zwischen den Merkmalen „durchschnittlich verbrauchte Taschentücher“ und „gemessene Sekretmenge“ auf (Korrelationskoeffizient nach Pearson, $r=0.7140$). Obwohl vereinzelte Messungen nicht verwendet wurden, kann man wegen des engen und validierten Zusammenhangs vorsichtig ableiten, dass die Messung der nasalen Sekretmenge einen vernünftigen Surrogatparameter für die Zahl der verbrauchten Taschentücher und deren Dokumentation in einem vom Patienten geführten Tagebuch darstellen kann. Das bedeutet, dass für weitere zukünftige Untersuchungen die

Dokumentation des Taschentuchverbrauchs der Patienten selbst durch das Auswiegen des nasal gebildeten Sekretes über gesammelte Taschentücher ersetzt werden könnte.

Das kommt einer deutlichen Vereinfachung der Planung und Durchführung von nachfolgenden ähnlichen Studien gleich. So könnte man zukünftig, statt der Durchführung einer umfangreichen und daher viel Compliance der Patienten erfordernden Dokumentation der Sekretveränderung in Tagebüchern, demnächst die Veränderung der Sekretbildung über die einfach zu handhabende Sammlung von Taschentüchern in einer verschließbaren Plastiktüte objektiver ermitteln.

4.2.3 Weitere sekundäre Zielparameter des Tagebuches

In den von den Patienten geführten Tagebüchern wurden mit Hilfe einer 5-stufigen Ordinalskala als weitere sekundäre Zielparameter dokumentiert: subjektive Einschätzung der Nasensekretion, der nasalen Obstruktion/ Nasenatmungsbehinderung, des nasalen Juckreizes, der Geruchsveränderung, der Trockenheit/ Krustenbildung. Dieses Verfahren ist schon in anderen Studien, bei denen BoNTA mittels Merocel[®]-Schwammeinlage oder über die Injektion in die nasalen Schleimhäute appliziert wurde, in ähnlicher Form angewandt worden (ROHRBACH und LASKAWI 2001, UNAL et al. 2003, WANG et al. 2003, ÖZCAN et al. 2006, YANG et al. 2008, BRAUN et al. 2012, HASHEMI et al. 2013).

Die ITT-Analysen bzgl. der im Tagebuch dokumentierten subjektiven Einschätzung der Nasensekretion und der nasalen Obstruktion/ Nasenatmungsbehinderung zwischen der Visite 0 und Visite 6 ergaben keine deutlichen Hinweise auf einen Behandlungseffekt durch BoNTA (siehe Abbildung 20 und Abbildung 21). Die Symptome nasaler Juckreiz, Geruchsveränderung und Trockenheit bzw. Krustenbildung waren in den drei Studienarmen meist mild oder gar nicht vorhanden, so dass sich kein Gruppenunterschied erkennen ließ (Abbildung 22 bis Abbildung 24). Die Zahl der Niesattacken nahm gering ab, so dass sich auch hier kein Gruppenunterschied abbildete (Abbildung 25). Eine nach den Schichtungen allergische und intrinsische Rhinitis stratifizierte Analyse erbrachte vergleichbare Ergebnisse wie die gepoolte Auswertung. Die entsprechenden PP-Analysen der sekundären Endpunkte zeigten ähnliche Resultate.

Zusammenfassend ließ sich im Tagebuch keine wesentliche Änderung der oben genannten Symptome ausmachen. Dass keine relevante Änderung der subjektiven Einschätzung der Nasensekretion eintrat, korreliert mit dem Ergebnis, dass sich das

Ausmaß des Taschentuchgebrauchs der Patienten (entsprechend der gebrauchten Taschentuchzahl) nicht signifikant änderte (siehe Kapitel 4.1 Primärer Zielparameter).

Andere Studien, bei denen Merocel[®]-Schwämme in die Nase eingelegt und anschließend mit BoNTA gefüllt wurden, zeigten dagegen eine Sekretionsminderung (ROHRBACH und LASKAWI 2001, ROHRBACH et al. 2009, NOWAK und SZYFTER 2011; siehe Kapitel 4.1).

Auch beschrieben ROHRBACH und LASKAWI (2001) im Heilversuch einer Patientin, dass die Nasenatmungsbehinderung sowie der Niesreiz bei der Patientin abnahmen. Gleiches erwähnten auch NOWAK und SZYFTER (2011) bei zwei behandelten Patienten. In einer weiteren Studie zeigte eine mit BoNTA behandelte Gruppe eine Abnahme des Niesreizes und eine andere, ebenfalls mit BoNTA behandelte Gruppe, eine Zunahme des Niesreizes (ROHRBACH et al. 2009). Eine signifikante Wirkung im Sinne einer Zunahme oder einer Abnahme bezüglich des Niesreizes konnte in dieser vorliegenden Studie nicht ermittelt werden.

Ebenso wie in vorangegangenen Analysen (ROHRBACH und LASKAWI 2001, ROHRBACH et al. 2009) konnte eine Geruchsveränderung nicht ermittelt werden.

Eine temporäre nasale Trockenheit wie sie ROHRBACH und LASKAWI im Jahr 2001 feststellten, konnte in der vorliegenden klinischen Prüfung wie auch in der späteren Studie von ROHRBACH et al. (2009) und der von NOWAK und SZYFTER (2011) nicht ermittelt werden.

4.3 Geruchsveränderung/ Olfaktometrie und Nasenatmungsbehinderung/ Rhinomanometrie

Zusätzlich zum Nasentagebuch wurde an den Visiten 1 - 6 und 9 eine Rhinomanometrie zur Bestimmung der objektiven Nasenatmungsbehinderung und eine Olfaktometrie zur differenzierten subjektiven Geruchsprüfung vorgenommen. Die Ergebnisse der Rhinomanometrie (linkes und rechtes Nostril) ergaben keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Die Ergebnisse der Messungen links und rechts unterlagen großen Schwankungen über alle Visiten hinweg, so dass eine endgültige Einschätzung schwierig ist. Die Verlaufsdaten zur Olfaktometrie blieben im Verlauf in allen Gruppen auf einem vergleichbaren Niveau, sodass Gruppenunterschiede vermutlich nicht vorliegen. Dies gilt für die ITT- und PP-Analysen.

4.4 Sicherheit und unerwünschte Nebenwirkungen

Es traten insgesamt 104 unerwünschte Ereignisse auf, davon 33 unter Placebo, 30 unter der geringeren Dosis des Xeomin[®] und 41 unter der höheren Dosis. Fast alle Ereignisse wurde mit dem Schweregrad „mild“ bewertet. Als häufigste sind zu nennen: Erkältung, Epistaxis, Kopfschmerzen und Kopfdruck. Als einziges schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde die stationäre operative Entfernung einer Eierstockzyste dokumentiert. Hierbei konnte kein Zusammenhang mit der Xeomin[®]-Behandlung erkannt werden. Systemische Nebenwirkungen oder dem Injektionsort benachbarte muskuläre Nebenwirkungen wie eine Beeinträchtigung der Augen- oder Gesichtsmuskeln konnten nicht beobachtet werden.

Für 28 der 33 Patienten wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfasst. Die Gruppenvergleiche der Placebo-Gruppe mit den beiden Xeomin[®]-Gruppen mittels Fisher's exaktem Test ergaben keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Rate der Patienten mit dokumentiertem unerwünschten Ereignis. Dabei wurde nicht unterschieden, welches unerwünschte Ereignis auftrat oder ob ein Zusammenhang mit der Behandlung vorlag.

Insgesamt wurden alle Symptome, bei denen aufgrund der Behandlung mit BoNTA ein kausaler Zusammenhang bestehen könnte, von den jeweiligen Studienteilnehmern als auch vom Prüfarzt nur als mild bis moderat eingestuft und bedurften keiner zusätzlichen Medikation oder besonderer Maßnahmen.

Zusammenfassend kam es in dieser Studie zu keinen relevanten oder auch schwerwiegenden Nebenwirkungen. Somit zeigten sich keine Hinweise auf eine Gefährdung der Patientensicherheit durch die einmalige Applikation Xeomin[®] mit 40 E bzw. 80 E pro Nostril.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Studien über die BoNTA-Injektion in die nasale Schleimhaut und denen über die Merocel[®]-Schwammeinlage und anschließende BoNTA-Applikation (KIM et al. 1998, UNAL et al. 2003, ÖZCAN et al. 2006, YANG et al. 2008, ROHRBACH et al. 2009, BRAUN et al. 2012, NOWAK und SZYFTER 2011) . ROHRBACH und LASKAWI konnten 2001 als temporäre Nebenwirkung eine trockene Nasenschleimhaut feststellen. Dies und eine erhöhte Rhinorrhoe am Tag der Injektion konnten WANG et al. (2003) ebenfalls dokumentieren. Milde bis moderate Nebenwirkungen in Form von Epistaxis oder einem Trockenheitsgefühl in der Nase

wurden von ABTAHI et al. (2013) bei 5 von 50 Patienten beobachtet, die entweder BoNTA in die unteren Nasenmuscheln oder beidseits in das Septum injizierten. In ebenfalls geringem Ausmaß (4% der Behandelten) konnten HASHEMI et al. (2013) in einer Medikamente-vergleichenden Studie Epistaxis und nasale Trockenheit feststellen. Insgesamt zeigten sich weder in der vorliegenden noch in anderen veröffentlichten Studien Hinweise auf eine Gefährdung der Patientensicherheit durch die einmalige Applikation von BoNTA.

4.5 Vergleich mit anderen Studien

In der vorliegenden Studie, in der bei 33 Patienten ein Merocel[®]-Schwamm in die Nasenlöcher eingelegt wurde und in dieses anschließend Xeomin[®] oder Natriumchlorid injiziert wurde, konnte eine signifikante Wirksamkeit von Xeomin[®] gegenüber Natriumchlorid über die Dokumentation der Anzahl des Taschentuchverbrauchs nicht nachgewiesen werden. Lediglich eine Vermutung der Wirkung ließ sich ableiten.

Dem gegenüber stehen drei Studien, die die gleiche Methode nutzten. Dazu zählt der Heilversuch von ROHRBACH und LASKAWI (2001), bei dem die Patientin einen positiven Effekt von Botulinum Toxin auf die nasale Sekretion, die nasale Obstruktion und den Niesreiz angab. Von der gleichen Autorin wurde 2009 eine Crossover-Studie veröffentlicht, in der gezeigt wurde, dass bei einigen Patienten eine Reduktion der genannten Symptome eintrat (ROHRBACH et al. 2009). Die dritte Studie wurde von NOWAK und SZYFTER (2011) veröffentlicht. Auch hier wurde nur eine geringe Patientenzahl (zwei Patienten) behandelt. Es stellte sich eine Symptomlinderung ein. Der vorliegenden Studie waren demnach nur wenige ähnliche Studien vorangegangen, die zudem eine geringe Fallzahl aufwiesen.

Die vorliegende Analyse hatte dagegen mit 33 Patienten einen ausreichenden Umfang, um einen Gruppenvergleich auf signifikante Unterschiede abzuleiten. Es ließ sich in der statistischen Analyse allerdings nur eine Tendenz der Wirksamkeit von Xeomin[®] auf die Sekretproduktion der nasalen Schleimhäute ableiten. Um diesen Trend, der durch die signifikanten Resultate der Sekretmengenmessungen konsolidiert ist, zu bestätigen, müssten weitere Untersuchungen mit einer höheren Fallzahl erfolgen.

4.6 Ausblick

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse vorangegangener Analysen und der in dieser Studie abgeleiteten Tendenz der Sekretionsminderung unter BoNTA erscheint es sinnvoll, weitere Analysen mit gleicher Methodik und mit einer höheren Anzahl zu behandelnder Patienten durchzuführen.

Dabei könnte das Ergebnis dieser Studie, dass die Messung der nasalen Sekretmenge einen vernünftiger Surrogatparameter für die Zahl der verbrauchten Taschentücher und deren Dokumentation in einem vom Patienten geführten Tagebuch darstellen kann, genutzt werden. Zudem scheint die objektive Messung des Sekretgewichtes geeigneter zu sein, da pro Taschentuch individuell sehr unterschiedliche Mengen enthalten sein können und auch subjektive Faktoren reduziert werden. Auch wegen der sich hieraus ergebenden leichteren Durchführbarkeit der Studie, welches wiederum die Compliance der Patienten weniger strapaziert, würde dies zu einer Vereinfachung des Studienablaufs führen.

Weitere klinische Studien mit Xeomin[®] bieten sich zudem auch an, da weder in dieser Studie - mit einem Nachbeobachtungszeitraum von sechs Monaten - noch in anderen vorangegangenen Analysen wesentliche Nebenwirkungen, die zu einer Patienten-gefährdung geführt hätten, durch die Behandlung mit Xeomin[®] eingetreten sind. Die oben genannten Ergebnisse sprechen dafür, dass es sich um eine nebenwirkungsarme Behandlungsmethode handelt.

5 Zusammenfassung

Bei der allergischen und intrinsischen Rhinitis besteht eine nasale Hyperreagibilität, wodurch es reizvermittelt zu den klinischen Symptomen Obstruktion, Sekretion und Niesreiz kommt. Diese wiederkehrenden Symptome haben einen störenden Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen mit negativen Auswirkungen auf ihre Leistungsfähigkeit, Arbeitsproduktivität und ihr Sozialleben. Zudem kommt es dadurch zu hohen Kosten im Gesundheitswesen.

Die medikamentöse Therapie erfolgt in der Regel intranasal oder oral. Behandelt wird mit Antihistaminika, Glukokortikoiden, Chromonen und Leukotrienantagonisten. Diese Medikamente müssen häufig täglich verwendet werden und haben spezifische Nebenwirkungen. Zusätzlich wird nicht durch alle genannten Substanzen eine Verminderung der nasalen Hypersekretion erreicht.

Der Überproduktion des nasalen Sekrets liegt die gesteigerte Aktivität der nasalen Drüsen zugrunde, die besonders der cholinergen Kontrolle des Parasympathicus unterliegen. Die präsynaptische Ausschüttung von Acetylcholin, dem Neurotransmitter des Parasympathikus, wird durch Botulinum Neurotoxin Typ A (BoNTA) selektiv gehemmt.

Ziel dieser monozentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, dreiarmligen Studie der Phase II, die an 33 Personen mit allergischer oder intrinsischer Rhinitis durchgeführt wurde, war die Bestimmung der therapeutischen Wirksamkeit von nasal mit einem Merocel[®]-Schwämmchen appliziertem Xeomin[®] (BoNTA) auf die nasale Hypersekretion der Patienten. Während eines sich anschließenden sechsmonatigen Beobachtungszeitraums wurden die Patienten regelmäßig untersucht.

Als primäre Zielgröße wurde die Menge des nasalen Sekretflusses nach BoNTA- oder Placebo- (Natriumchlorid-) Gabe definiert. Diese wurde durch das Zählen des vom Patienten im Nasentagebuch dokumentierten Papiertaschentücherverbrauchs bestimmt. Die Patienten benutzten hierzu jedes Taschentuch nur einmalig.

Eine sekundäre Zielgröße war die Gewichtsveränderung der Sekretmenge in den Taschentüchern, die am Tag vor der Kontrollvisite in einer verschließbaren Plastiktüte gesammelt wurden.

Als weitere sekundäre Zielgrößen wurden von den Patienten im Tagebuch die

Veränderung der Nasenatmungsbehinderung, des nasalen Juckreizes, des Niesreizes, des Geruchssinnes und unerwünschte Nebenwirkungen wie Trockenheit der Nasenschleimhaut oder Epistaxis dokumentiert und anschließend ausgewertet. Zusätzlich wurden regelmäßig eine Rhinomanometrie zur Bestimmung der objektiven Nasenatmungsbehinderung und eine Olfaktometrie zur Geruchsbestimmung durchgeführt.

Die Analysen der Daten des Taschentuchzählens (primäre Zielgröße) ergab im Vergleich zwischen der höheren und niedrigeren Xeomin[®]-Dosisgruppe und der Placebo-Gruppe keinen signifikanten Unterschied ($p=0,2203/ p=0,8469$). Der Verlauf der Änderung des Sekretflusses unter Xeomin[®] im Vergleich zum Placebo war über die Zeit nicht unterschiedlich. Es zeigte sich lediglich, dass eine Tendenz der Verminderung des Taschentuchverbrauchs in allen Gruppen bestand. Das bedeutet, dass keine eindeutige Wirkung auf die nasale Schleimhaut durch Xeomin[®] feststellbar war.

Demgegenüber stehen die Ergebnisse aus der Analyse des Auswiegens der Taschentücher (sekundäre Zielgröße). Entgegen dem Kriterium „Veränderung der Anzahl der verbrauchten Taschentücher“ ergab sich über das Auswiegen der nasalen Sekretmenge, dass im Vergleich zwischen der Gruppe mit der höheren Xeomin[®]-Dosis und der mit Placebo behandelten ein *signifikanter* Unterschied bezüglich der Sekretmenge ($p=0,0064$) bestand.

Die Studie ergab einen gleichgerichteten linearen Zusammenhang zwischen den Merkmalen „durchschnittlich verbrauchte Taschentücher“ und „gemessene Sekretmenge“ (Korrelationskoeffizient nach Pearson, $r=0,7140$). Wegen des engen und validierten Zusammenhangs kann man ableiten, dass die Messung der nasalen Sekretmenge (sekundärer Zielparameter) einen vernünftigen Surrogatparameter für die Zahl der verbrauchten Taschentücher und deren Dokumentation in einem vom Patienten geführten Tagebuch (primärer Zielparameter) darstellen könnte. Hierbei scheint die objektive Messung des Gewichtes für zukünftige Untersuchungen geeigneter zu sein.

Die Vergleiche zwischen den Gruppen erbrachten keine deutlichen Hinweise auf einen Behandlungseffekt durch BoNTA bezüglich der Nasenatmungsbehinderung, des nasalen Juckreizes, des Niesreizes und des Geruchssinnes. Ebenfalls bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich unerwünschter Nebenwirkungen wie z.B. Trockenheit oder Epistaxis. Es handelt sich somit um eine risikoarme Behandlungsmethode.

Die Verlaufsdaten zur Rhinomanometrie und Olfaktometrie blieben in allen Gruppen auf

einem vergleichbaren Niveau, sodass sich hieraus keine Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben.

6 Literaturverzeichnis

Abtahi SM, Hashemi SM, Abtahi SH, Bastani B (2013): Septal injection in comparison with inferior turbinates injection of botulinum toxin A in patients with allergic rhinitis. *J Res Med Sci* 18(5), 400-404

Aggarwal R, Cardozo A, Homer JJ (2004): The assessment of topical nasal drug distribution. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 29(3), 201-205

Bachert C (2004): Persistent rhinitis - allergic or nonallergic? *Allergy* 59 Suppl 76, 11-15; discussion 15

Bachert C, Ganzer U (1997): Die nasale Hyperreaktivität. Die allergische Rhinitis und ihre Differentialdiagnosen - Konsensusbericht zur Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie. *Laryngorhinootologie* 76(2), 65-76

Bachert C, van Cauwenberge P, Olbrecht J, van Schoor J (2006): Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium. *Allergy* 61(6), 693-698

Baraniuk JN (1992): Sensory, parasympathetic, and sympathetic neural influences in the nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 90(6 Pt 2), 1045-1050

Baraniuk JN, Kaliner MA (1990): Neuropeptides and nasal secretion. *J Allergy Clin Immunol* 86(4 Pt 2), 620-627

Bauchau V, Durham SR (2004): Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 24(5), 758-764

Bauchau V, Durham SR (2005): Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy* 60(3), 350-353

Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N (2001): Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 108(5), S147-S334

Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, Van Weel C, et al. (2008): Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 63 Suppl 86, 8-160

Braun T, Gürkov R, Kramer MF, Krause E (2012): Septal injection of botulinum neurotoxin A for idiopathic rhinitis: a pilot study. *Am J Otolaryngol* 33(1), 64-67

Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Schünemann HJ, et al. (2010): Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 126(3), 466-476

Brunner E, Langer F: Nichtparametrische Analyse longitudinaler Daten, R.Oldenbourg-Verlag, München Wien 1999

Damm M (2006): Idiopathische Rhinitis. *Laryngorhinootologie* 85(5), 361-377; quiz 378-369

Demoly P, Didier A, Mathelier-Fusade P, Drouet M, David M, Bonnelye G, Blic Jd, Klossek JM (2008): Physician and patient survey of allergic rhinitis in France: perceptions on prevalence, severity of symptoms, care management and specific immunotherapy. *Allergy* 63(8), 1008-1014

Ellies M, Laskawi R, Rohrbach-Volland S, Rödel R, Beuche W (2001): Sekretionshemmung exokriner Drüsen des Kopf-Hals-Bereiches durch Applikation von Botulinum Toxin A. *HNO* 49(10), 807-813

Fang SY, Shen CL (1998): Neuropeptide innervation and neuroendocrine cells in allergic rhinitis and chronic hypertrophic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 28(2), 228-232

Göbel H, Heinze A (2012): Prophylaxe der chronischen Migräne mit Botulinumtoxin Typ A. *HNO* 60(6), 490-495

Grevers G, Gantzow R: *Praktische Rhinologie*, 1. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München 1998, 1-2

Hashemi SM, Okhovat A, Amini S, Pourghasemian M (2013): Comparing the effects of botulinum toxin-a and cetirizine on the treatment of allergic rhinitis. *Allergol Int* 62(2), 245-249

Heppt W, Peiser C, Cryer A, Dinh QT, Zweng M, Witt C, Fischer A, Groneberg DA (2002): Innervation of human nasal mucosa in environmentally triggered hyperreflectoric rhinitis. *J Occup Environ Med* 44(10), 924-929

Jost WH (2006): Other indications of botulinum toxin therapy. *Eur J Neurol* 13 Suppl 1, 65-69

Junqueira LC, Carneiro J, Gratzl M: *Histologie*, 6. Auflage, Springer Verlag, Berlin 2005, 190, der Abdruck des Bildes erfolgte mit freundlicher Genehmigung des Verlages

Kaliner MA (1992): The physiology and pathophysiology of the parasympathetic nervous system in nasal disease: an overview. *J Allergy Clin Immunol* 90(6 Pt 2), 1044-1045

Kim D, Baraniuk JN (2007): Neural aspects of allergic rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 15(4), 268-273

Kim KS, Kim SS, Yoon JH, Han JW (1998): The effect of botulinum toxin type A injection for intrinsic rhinitis. *J Laryngol Otol* 112(3), 248-251

Knipping S, Riederer A, Agha-Mir-Salim P, Holzhausen HJ, Berghaus A (2001): Die klassisch-vegetative, peptiderge und nitrege Innervation der Drüsen der menschlichen Nasenschleimhaut. *Laryngorhinootologie* 80(12), 697-703

Knipping S, Riederer A, Berghaus A (2004): Nervale Regulation der respiratorischen Nasenschleimhaut. *HNO* 52(5), 471-487; quiz 488-479

Laskawi R, Ellies M, Drobik C, Bätz A (1994): Botulinum toxin treatment in patients with hemifacial spasm. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 251(5), 271-274

Laskawi R, Drobik C, Schönebeck C (1998): Up-to-date Report of Botulinum Toxin Type A Treatment in Patients With Gustatory Sweating (Frey's Syndrome). *Laryngoscope* 108(3), 381-384

Moneret-Vautrin DA, Wayoff M, Hsieh V (1988): Non-allergic eosinophilic rhinitis. From clinical diagnosis to pathogenic study. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 105(7), 553-557

Nathan R, Meltzer E, Seiner J, Storms W (1997): Prevalence of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 99(6), S808-S814

Naumann M, Jost WH, Toyka KV (1999): Botulinum toxin in the treatment of neurological disorders of the autonomic nervous system. *Arch Neurol* 56(8), 914-916

Nowak K, Szyfter W (2011): Application of botulinum toxin A in chronic intrinsic rhinitis. *Otolaryngol Pol* 65(2), 103-105

Özcan C, Vayisoglu Y, Doğu O, Görür K (2006): The effect of intranasal injection of botulinum toxin A on the symptoms of vasomotor rhinitis. *Am J Otolaryngol* 27(5), 314-318

Paulsen K: Einführung in die Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 1. Auflage, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1978, 9, der Abdruck des Bildes erfolgte mit freundlicher Genehmigung des Verlages

Probst R, Grevers G, Iro H, Eyshold U: Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008, 9

Riederer A, Knipping S, Fischer A, Grevers G, Zietz C (1994): Immunhistochemische Untersuchungen zur Neuroanatomie der Nasenmuschel des Menschen. Laryngorhinootologie 73(1), 51-55

Riederer A, Knipping S, Fischer A, Unger J (1995): Akutelle immunhistochemische Ergebnisse zur Lokalisation von vasoaktiv intestinalem Polypeptid (VIP) in der Nasenschleimhaut des Menschen. Laryngorhinootologie 74(10), 611-614

Rohrbach S, Laskawi R (2001): Minimally invasive application of botulinum toxin type A in nasal hypersecretion. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 63(6), 382-384

Rohrbach S, Olthoff A, Laskawi R, Giefer B, Götz W (2001): Botulinum toxin type A induces apoptosis in nasal glands of guinea pigs. Ann Otol Rhinol Laryngol 110(11), 1045-1050

Rohrbach S, Junghans K, Köhler S, Laskawi R (2009): Minimally invasive application of botulinum toxin A in patients with idiopathic rhinitis. Head Face Med 5, 18

Scott AB, Suzuki D (1988): Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. Mov Disord 3(4), 333-335

Settipane GA, Klein DE (1985): Non allergic rhinitis: demography of eosinophils in nasal smear, blood total eosinophil counts and IgE levels. N Engl Reg Allergy Proc 6(4), 363-366

Settipane R, Lieberman P (2001): Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 86(5), 494-508

Settipane R, Russell A (2003): Rhinitis: A Dose of Epidemiological Reality. *Allergy Asthma Proc* 24(3), 147-154

Settipane RA, Charnock DR (2007): Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. *Clin Allergy Immunol* 19, 23-34

Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, Wjst M, Cerveri I, Pin I, Bousquet J, et al. (2008): Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 372 (9643), 1049-57

Shaari CM, Sanders I, Wu BL, Biller HF (1995): Rhinorrhea is decreased in dogs after nasal application of botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 112(4), 566-571

Skoner DP (2001): Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 108(1 Suppl), S2-8

Tai C-F, Baraniuk JN (2002): Upper airway neurogenic mechanisms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2(1), 11-19

Unal M, Sevim S, Doğu O, Vayisoğlu Y, Kanik A (2003): Effect of botulinum toxin type A on nasal symptoms in patients with allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Acta Oto-Laryngologica* 123(9), 1060-1063

Van Rijswijk, JB, Blom HM, Fokkens WJ (2005): Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy* 60 (12), 1471-81

Wang J, Chen F, Meng M, Zhang X, Chen Y, Huang W, Wang Y (2003): The influence of botulinum toxin type A on vasomotor rhinitis and morphological study. *Lin chuang er bi yan hou ke za zhi* 17(11), 643-645

Wen W, Yuan F, Hou Y, Song Y (2004): Experimental studies for botulinum toxin type A on allergic rhinitis in the rat. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 39(2), 97-101

Williams DA (1971): A test for differences between treatment means when several dose levels are compared with a zero dose control. Biometrics 27, 103-117

Winterhoff J, Laskawi R (2012): Anwendung von Botulinumtoxin beim Blepharospasmus, Spasmus facialis und bei Synkinesien nach Fazialisdefektheilung. HNO 60(6), 479-483

Yang TY, Jung YG, Kim YH, Jang TY (2008): A comparison of the effects of botulinum toxin A and steroid injection on nasal allergy. Otolaryngol Head Neck Surg 139(3), 367-371

7.3 Patienteninformation und Einwilligungserklärung

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG
GÖTTINGEN

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Direktor: Prof. Dr. med. Ch. Matthias
Leiter der Klinischen Prüfung: Prof. Dr. med. R. Laskawi
Weitere Prüfärzte: J. Winterhoff, K. Junghans, S. Köhler
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
Telefon: 0551/39-9687
0551/39-22807
Telefax: 0551/39-22809
E-Mail: RLaskaw@gwdg.de

Patienten-Information

zur Durchführung einer klinischen Prüfung eines **Arzneimittels**
mit volljährigen einwilligungsfähigen **Patienten**

Prüfstelle: Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,
Robert-Koch-Str.40,
37075 Göttingen
Hauptprüfer: Prof. Dr. med. Laskawi
EUDRACT-Nr.: 2009-017048-15

**Botulinum Neurotoxin Typ A (Xeomin®)
als Therapieoption
der allergischen und intrinischen Rhinitis**

Xeomin®-Rhinitis-Studie

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Prüfung (Studie) teilzunehmen.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln zu gewinnen oder zu erweitern. Deshalb schreibt der Gesetzgeber im Arzneimittelgesetz vor, dass neue Arzneimittel klinisch geprüft werden müssen. Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und von der zuständigen Behörde genehmigt. Diese klinische Prüfung wird in Göttingen

durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 45 Personen daran teilnehmen. Die klinische Prüfung wird veranlasst, organisiert und finanziert durch die Universitätsmedizin Göttingen (UMG), den Sponsor dieser klinischen Prüfung.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante klinische Prüfung angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Prüfung durchgeführt?

Man hat bei Ihnen die Erkrankung allergische oder intrinsische Rhinitis (Entzündungen der Nasenschleimhäute) festgestellt und möchte Ihnen eine neue Behandlungsform vorstellen. Von der Durchführung der vorgesehenen klinischen Prüfung erhoffen wir uns genaue Informationen über die Wirksamkeit des Medikaments Xeomin® auf die Nasenschleimhäute. Es soll in erster Linie bestimmt werden, wieviel Sekret von der Nase gebildet wird. Auch wollen wir feststellen, ob die Atmung durch die Nase besser und der Geruch beeinträchtigt werden. Die Veränderung der Niesfrequenz und des Juckreizes der Nase sollen ebenfalls bestimmt werden. Ferner werden unerwünschte Nebenwirkungen dokumentiert.

Xeomin® ist ein Arzneimittel in klinischer Erprobung, d. h. es ist von der Behörde für die Behandlung Ihrer Krankheit noch nicht zugelassen. Xeomin® ist jedoch schon zugelassen für die Behandlung von Bewegungsstörungen der Augenlider (Blepharospasmus) und des Halses (Torticollis spasmodicus). Es wird dabei erfolgreich angewendet.

2. Erhalte ich das Prüfpräparat auf jeden Fall?

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung wird Xeomin® mit einem Placebo verglichen. Bei einem Placebo handelt es sich um eine identisch aussehende Flüssigkeit, die jedoch keinen Wirkstoff enthält. Im Falle Ihrer Teilnahme werden Sie entweder Xeomin® oder das Placebo erhalten. Der Vergleich mit dem Placebo dient dazu, die Wirkungen und Nebenwirkungen von Xeomin® besser beurteilen zu können. Welche der Behandlungen Sie im Falle Ihrer

Teilnahme erhalten, entscheidet ein zuvor festgelegtes Zufallsverfahren, vergleichbar mit dem Werfen einer Münze; dieses wird Randomisierung genannt. Die Wahrscheinlichkeit, Xeomin[®] zu erhalten, beträgt 66 %. Von den 66% erhält eine Hälfte eine hohe und die andere eine niedrige Xeomin[®]-Dosierung.

Zur objektiven Gewinnung von Studiendaten ist es notwendig, dass weder Sie noch Ihr Prüfarzt wissen, ob und in welcher Dosierung Sie das Medikament erhalten (dieses Verfahren wird als „doppelblind“ bezeichnet). Sollte es aus Sicherheitsgründen notwendig sein, kann unverzüglich festgestellt werden, welches Medikament Sie erhalten haben.

3. Wie ist der Ablauf der klinischen Prüfung und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Bei Aufnahme in diese klinische Prüfung wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit und auch anderer Begleitkrankheiten erhoben. Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen. Dazu gehören neben allgemeinen Daten wie Gewicht und Blutdruckhöhe insbesondere die HNO-ärztliche Spiegeluntersuchung, ein Luft-Durchflußtest der Nase (Rhinomanometrie, Bestimmung Nasenatmung durch eine Nase und Mund abdeckende Maske) und ein Geruchstest (Olfaktometrie, Erkennung von Gerüchen mit duftenden Stiften). HNO-Spiegeluntersuchung bedeutet, daß die Ohren mit dem Mikroskop betrachtet werden, der Mund mit einem Mundspatel und der Nase sowie Rachen und Kehlkopf mit einer kleinen starren Sichtgerät (Optik) angesehen werden. Sofern sie weiblich sind, wird ein Schwangerschaftstest mittels Urinteststreifen notwendig sein. Die Möglichkeit Ihrer weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung wird von den Ergebnissen dieser Voruntersuchung abhängen.

Es findet nur einmal die Therapie mit dem Prüfpräparat statt. Dabei wird Ihnen zunächst in beide Nasenlöcher ein kleiner Schwamm eingelegt (Abbildung 1). Dieser wird anschließend mit dem Prüfmedikament mittels einer Spritze in der Nase getränkt (Abbildung 2). Der Schwamm dehnt sich dadurch aus und legt sich an die Schleimhäute an. Das Prüfpräparat kann nun für 30 Minuten auf die Schleimhäute einwirken. Abschließend werden die Schwämme wieder entfernt.

Um unvorhersehbare oder allergische Reaktionen beobachten zu können, verbleiben Sie noch für mindestens 30 Minuten zur Beobachtung innerhalb der HNO-Klinik.

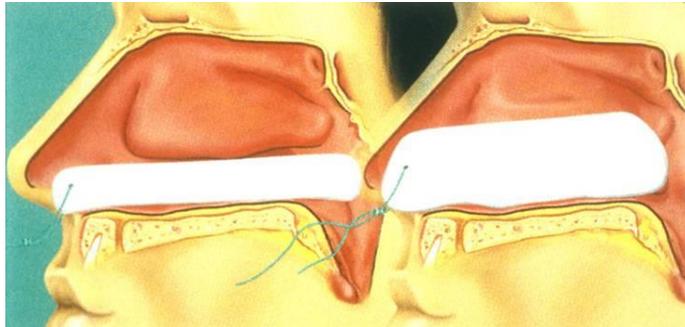


Abbildung 1: links Schwamm vor der Flüssigkeitsgabe, rechts nach der Gabe



Abbildung 2: Gabe des Prüfpräparates in den Schwamm mittels einer Spritze

1. Bei Teilnahme an der klinischen Prüfung müssen Sie ab Zeitpunkt zwei Wochen vor der einmaligen Prüfpräparatgabe täglich ein „Nasentagebuch“ führen. Darin schreiben Sie Ihre Beschwerden und die Anzahl der nur einmalig verwendeten Taschentücher auf. Sie erhalten alle benötigten Taschentücher von uns gestellt. Zur Vereinfachung wurde das Tagebuch in Tabellenform angefertigt und soll mit Zahlen ausgefüllt werden. Insgesamt müssen Sie das „Nasentagebuch“ für 26 Wochen täglich genau ausfüllen. An den Kontrollterminen in unserer Klinik (1, 3, 5, 8, 12 und 24 Wochen nach der Behandlung) werden wir Sie HNO-ärztlich untersuchen und das Tagebuch kontrollieren. Ebenfalls werden an diesen Terminen ein Durchflußtest der Nase und ein Geruchstest vorgenommen. Nach 16 und 20 Wochen werden wir Sie nur telefonisch über Ihre Beschwerden befragen.

2. Als weitere Aufgabe bitten wir Sie, an jedem Tag, der direkt vor den Kontrolltermin liegt, alle benutzten Taschentücher in einem Plastikbeutel zu sammeln und am nächsten Tag (dem Kontrolltermin) mitzubringen. Wir werden daraus die Sekretmenge bestimmen.

Für Ihre Sicherheit und den Erfolg der klinischen Prüfung sind das genaue Dokumentieren im „Nasentagebuch“, das Sammeln der Taschtücher und das Einhalten der Kontrolltermine im Klinikum von besonderer Bedeutung!

Zusätzliche Medikamente (auch rezeptfreie), von denen der Prüfarzt noch nichts weiß, dürfen Sie – außer bei Notfällen – nur nach Rücksprache mit Ihrem Prüfarzt einnehmen. Wenn Sie von anderen Ärzten behandelt werden, müssen Sie diese über Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung informieren. Auch Ihr Prüfarzt muss über jede medizinische Behandlung, die Sie durch einen anderen Arzt während der klinischen Prüfung erhalten, informiert werden. Sie erhalten einen Studenausweis, den Sie auch für den Notfall immer mit sich führen sollten.

Falls Sie Medikamente, wie z.B. eine Nasenpflegesalbe, im Verlauf dieser klinischen Prüfung bekommen, sollten Sie so sicher aufbewahren, dass sie für Kinder oder andere Personen, die die möglichen Risiken nicht einschätzen können, nicht erreichbar sind. Die Abgabe an Dritte ist untersagt. Das Prüfmedikament wird ihnen nicht mitgegeben.

4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der klinischen Prüfung?

Wenn Sie das Prüfpräparat erhalten, können möglicherweise Ihre Beschwerden gelindert werden. Da die Wirksamkeit des Prüfpräparats noch nicht erwiesen ist, ist es jedoch auch möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung nicht den erhofften Nutzen haben.

Wenn Sie das Placebo erhalten, verändern sich Ihre Behandlungsaussichten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung im Vergleich zur Nichtteilnahme voraussichtlich nicht.

Die Ergebnisse der klinischen Prüfung können aber möglicherweise dazu beitragen, die Behandlung von der allergischen und intrinsischen Rhinitis zukünftig zu verbessern.

5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der klinischen Prüfung verbunden?

Bisher bekannte Nebenwirkungen von Xeomin® beziehen sich auf die Behandlung von Bewegungsstörungen der Augenlider (Blepharospasmus) und des Halses (Torticollis spasmodicus) in Form von Spritzeninjektion in Muskeln.

Nachfolgende Nebenwirkungen sind bei der Gabe wegen Bewegungsstörungen der Augenlider als gelegentlich (Häufigkeit ! 1/1000) auftretend bekannt: Mißempfindungen, Kopfschmerzen, Bindehautentzündung, Mundtrockenheit, Hautausschlag, Muskelschwäche, Verletzungen.

Folgende sind bei der Behandlung von Bewegungsstörungen der Augenlider häufig (Häufigkeit ! 1/100): Trockene Augen und Herabhängen des Augenlides.

Die nachstehenden gelegentlichen Nebenwirkungen (Häufigkeit ! 1/1000) sind bei der Behandlung der Halsbewegungsstörung bekannt: Zittern, Augenschmerzen, Sprechprobleme, Mundtrockenheit, Durchfall, Erbrechen, Darmentzündung, Hautrötung oder -ausschlag, Juckreiz, vermehrtes Schwitzen, Knochen- oder Muskelschmerzen, Kraftlosigkeit, Entzündung oder Druckschmerzhaftigkeit der Injektionsstelle.

Folgende Nebenwirkungen sind als häufig (Häufigkeit ! 1/100) bei der Behandlung von Halsbewegungsstörungen eingestuft worden: Schluckbeschwerden, Muskelschwäche, Rückenschmerzen.

Wie bei jeder neuen Substanz oder Anwendungsform können auch bei der Verwendung von Xeomin® neue, bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten.

Mögliche gelegentliche Nebenwirkungen, die aufgrund der klinischen Prüfung auftreten könnten, sind folgende:

- Schleimhautveränderungen, wie Rötung, Überwärmung, Zu- oder Abschwellen, Trockenheit oder Krustenbildung, Nasenbluten

Als unerwartete seltene Nebenwirkungen könnten auftreten:

- ! vorübergehende Geruchsstörung (veränderte, z.B. abgeschwächte oder zu starke Geruchswahrnehmung)
- ! vorübergehende Dysästhesien (Mißempfindungen) bzw. Schmerzen im Bereich der Nase

Theoretisch kann die Wirkung von Xeomin® durch Aminoglykosid-Antibiotika oder andere Arzneimittel, die auf die Reizweiterleitung zwischen Nerven und Muskeln einwirken, verstärkt werden. Die Wirkung könnte durch 4-Aminochinoline (Medikament gegen chronische Gelenkerkrankung oder Malaria) vermindert werden.

Daher teilen bitte Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle *alle* Medikamente, Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Prüfung auftreten. Falls diese schwerwiegend sind, teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle diese bitte umgehend mit, ggf. telefonisch.

6. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der klinischen Prüfung?

Zur Behandlung Ihrer Erkrankung stehen auch die folgenden Möglichkeiten zur Verfügung:

Zu nennen sind verschiedene Arzneimittel, die im wesentlichen als Antiallergika bezeichnet werden. Dazu zählen bei mittelschweren bis schweren Symptomen vor allem die als Nasenspray verabreichten

Kortikosteroide. Des Weiteren zu erwähnen sind die als Tabletten eingenommenen (sich somit im ganzen Körper verteilenden) und die nur in die Nase gegebenen Antihistaminika, die Mastzellstabilisatoren, die Kortikosteroide und Ipratropiumbromid. Probleme ergeben sich je nach Medikament durch mögliches Auftreten von Nebenwirkungen, die den ganzen Körper betreffen.

Allen Antiallergika gemeinsam ist die Notwendigkeit der häufigen bis zu mehrfach täglichen Gabe. Zusätzlich wird nicht durch alle genannten Substanzklassen eine Verminderung des nasalen Sekretflusses erreicht.

Unzulässige Begleittherapien:

Sämtliche oben genannten Medikamente und alle anderen Medikamente, die eine Therapie der allergischen oder intrinsischen Rhinitis (Entzündung der Nasenschleimhäute) darstellen.

7. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Prüfung dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen oder in den letzten 8 Wochen teilgenommen haben.

Schwangere Frauen dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**.

Zu Beginn der klinischen Prüfung müssen sich deshalb alle Frauen einem Schwangerschaftstest mittels Urinstreifen unterziehen. Davon ausgenommen sind Frauen nach den Wechseljahren oder solche, die operativ sterilisiert wurden. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Im Falle Ihrer Teilnahme an dieser klinischen Prüfung müssen Sie zuverlässige Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung anwenden. Als suffizienter Empfängnischutz werden die verordnungs- und sachgerechte Anwendung folgender Verhütungsmethoden während der Studienphase angesehen: Systemisch wirkende hormonelle Methoden, d.h. Gestagen/Östrogen-Kombinationen wie die sog. „Pille“ als Ein-, Zwei- und Dreiphasenpräparate oder wöchentlich zu wechselnde Verhütungspflaster, Gestagen-Präparate wie die sog. „Minipille“, 3-Monats-Depotspritzen oder subkutan implantierte Verhütungsstäbchen („Implanon“), hormonell beschichtete Intrauterinpessare oder nicht-hormonelle IUP, sog. „Kupferspirale“, mechanische Methoden wie Scheidendiaphragma, Portiokappe, Kondome und Lea Contraceptivum, außerdem stattgehabte operative Methoden wie Eileiterunterbrechung oder Hysterektomie.

Der Grund dafür ist, daß bislang nicht geklärt ist, ob Xeomin® zu einer Schädigung des Ungeborenen führen kann, wenn es während der Schwangerschaft eingenommen wird.

Sollten Sie während der klinischen Prüfung schwanger werden oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, müssen Sie umgehend den Prüfarzt informieren.

Auch **stillende Frauen** dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**, da Xeomin® mit der Muttermilch in den Körper des Kindes gelangen und zu seiner Schädigung führen könnte.

8. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Eine Aufwandsentschädigung können wir Ihnen nicht zukommen lassen.

9. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

Bei der klinischen Prüfung eines Arzneimittels sind alle Studienteilnehmer gemäß dem Arzneimittelgesetz versichert. Der Versicherungsschutz erstreckt sich nach den Allgemeinen Versicherungsbedingungen auf alle Gesundheitsschädigungen, die als Folge der klinischen Prüfung während und im Zeitraum bis zu 5 Jahre nach Abschluss Ihrer Teilnahme eintreten. Entsprechend den Allgemeinen Versicherungsbedingungen beträgt die Versicherungssumme höchstens 500.000 Euro pro Person. Ersetzt wird nur ein finanzieller Nachteil; dagegen wird kein Schmerzensgeld gezahlt.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer

Name und Anschrift der Versicherung:

Allianz Versicherungs AG
ECCLESIA Mildenberger HOSPITAL GmbH
Klingenbergstr. 4
32758 Dettmold
Ansprechpartner: Hr. Martin Wand
Tel: +49(0)5231603-6544
Fax: +49(0)5231603-606544

Versicherungsnummer:GHA 30/0446/5302391/490

direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt.

Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

Sollten während der Dauer der klinischen Prüfung andere medizinische Behandlungen – außer in Notfällen – nötig werden, bitten wir Sie um rasche Rücksprache mit dem Prüfarzt. Von einer erfolgten Notfallbehandlung müssen Sie den Prüfarzt unverzüglich unterrichten.

Sie erhalten ein Exemplar der Versicherungsbestätigung einschließlich der Versicherungsbedingungen. Wir weisen Sie insbesondere auf Punkt 1.4 (zu den Ausschlüssen), Punkt 3.1 (zum Umfang der Leistungen) und Punkt 4.3 sowie Punkt 4.4. (zu Ihren Obliegenheiten) hin.“

Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert sind.

10. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Prüfung mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

11. Kann meine Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig beendet werden?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der Sponsor entscheiden, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

✍ Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung ist ärztlich nicht mehr vertretbar;

✍ es wird die gesamte klinische Prüfung abgebrochen.

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der klinischen Prüfung auszuschneiden, oder Ihre Teilnahme aus einem anderen der genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie sich einer empfohlenen abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen.

Der Prüfarzt wird mit Ihnen besprechen, wie und wo Ihre weitere Behandlung stattfindet.

12. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

Das Arzneimittelgesetz enthält nähere Vorgaben für den erforderlichen Umfang der Einwilligung in die Datenerhebung und -verwendung.

Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.

13. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräche an der Prüfstelle

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit

Prof. Dr. med. Laskawi
Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,
Robert-Koch-Str.40,
37075 Göttingen
Tel:0551-39-22807 oder 0551-39-9687

oder einem anderen Prüfarzt.

Kontaktstelle

Es existiert außerdem eine Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Teilnehmer an klinischen Prüfungen, ihre gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten können sich an diese Kontaktstelle wenden:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Telefon: 0228 / 207-4318 Fax: 0228 / 207-4355

e-mail: klinpruefung@bfarm.de

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG
GÖTTINGEN :

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Direktor: Prof. Dr. med. Ch. Matthias
Leiter der Klinischen Prüfung: Prof. Dr. med. R. Laskawi
Weitere Prüfarzte: J. Winterhoff, K. Junghans, S. Köhler
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
Telefon: 0551/39-9687
0551/39-22807
Telefax: 0551/39-22809
E-Mail: RLaskaw@gwdg.de

Prüfstelle: Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,
Robert-Koch-Str.40,
37075 Göttingen

Hauptprüfer: Prof. Dr. med. Laskawi

EUDRACT-Nr. 2009-017048-15

**Botulinum Neurotoxin Typ A (Xeomin®)
als Therapieoption
der allergischen und int rinischen Rhinitis**

Xeomin®-Rhinitis-Studie

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin / des Arztes

ausführlich und verständlich über das Prüfmedikament und die Vergleichstherapie sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit,

mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der HNO-Klinik der Universitätsmedizin Göttingen aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
 - a) an den Sponsor (Universitätsmedizin Göttingen/ UMG) oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung,
 - b) im Falle eines Antrags auf Zulassung: an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn),
 - c) im Falle unerwünschter Ereignisse: an die IFS GmbH, den Sponsor (UMG), an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn) sowie von dieser an die Europäische Datenbank.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der klinischen Prüfung teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
 - a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
 - b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
 - c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen (*vertraglich vereinbarte Fristen müssen hier genannt werden*).
5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der klinischen Prüfung teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) bis c) genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....
Name

über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

**Ich erkläre mich bereit,
an der oben genannten klinischen Prüfung
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung sowie die
Versicherungsbedingungen habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben



.....
Datum

.....
Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des
Patienten eingeholt.

.....
Name des Prüfarztes / der Prüfarztin in Druckbuchstaben

.....
Datum

.....
Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes / der Prüfarztin**

Danksagung:

Vor allem danke ich Herrn Prof. Dr. med. R. Laskawi für die Anregung und Ermöglichung dieser klinischen Forschungsarbeit und für die kontinuierliche Unterstützung bei meiner Ausbildung zum Facharzt für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.

Herrn Dr. R. Ahmed, Frau R. Feig und Herrn S. Pfeiffer vom Institut für anwendungsorientierte Forschung und klinische Studien (IFS GmbH) möchte ich für die Unterstützung bei der Erstellung des Prüfplanes, der Beratung während und nach der Durchführung der Studie sowie der Auswertung der erhobenen Daten danken.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern danken. Ihre vielen Anregungen, Ratschläge und motivierenden Worte während der Erstellung dieser Dissertation leisteten einen wichtigen Beitrag zum Erfolg dieser Arbeit.