

Aus dem Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik  
der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. A. Tresch

Zum Einfluss der Galenik auf die sensorischen Eigenschaften von Nasensprays.

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von

Jennifer Lander-Döring

aus Aachen

promoviert am 24. Oktober 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
Druckjahr 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. R. Mösges
2. Gutachterin: Professorin Dr. med. J. Vent

### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen bzw. Unterstützungsleistungen von anderen Personen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegende statistische Analyse wurde ohne meine Mitarbeit durch Frau Dr. rer. medic. Hildegard Christ des Institutes für medizinische Statistik und Bioinformatik des Universitätsklinikums Köln angefertigt.

Die im Studienzentrum 02, Dr. med. Norbert Pasch und Dr. med. Miriam Krug durchgeführten Untersuchungen habe ich begleitet. An der Übertragung und Auswertung der individuellen Patientendaten und -bewertungen war ich maßgeblich beteiligt.

### Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Eschweiler, den 18.04.2023

Unterschrift: .....



# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich einigen Personen meinen Dank aussprechen, ohne deren Mitwirken diese Promotionsschrift nicht zustande gekommen wäre:

Zunächst gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater, Prof. Dr. Ralph Mösges, für die Betreuung während der gesamten Arbeit und die fachkundliche Hilfe in verschiedensten Bereichen. Für die Unterstützung auf diesem Weg und zahlreiche Gespräche, die mich stets weitergeführt haben und für die ich sehr dankbar bin.

Ein weiterer Dank geht an Lea Radtke und Laura England, die mir während des Großteils dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite standen. Ohne eure etlichen Kommentare neben meinen Texten wäre diese Arbeit nicht so geworden, wie sie jetzt ist und ich hätte nicht so viel dazu gelernt.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. Hildegard Christ für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung sowie bei Frau Nina Werkhäuser für die Unterstützung bei der Erstellung der Publikation bedanken.

Ein weiterer großer Dank geht an Herrn Dr. Norbert Pasch, ohne den es diese Arbeit so gar nicht gegeben hätte und an Frau Dr. Miriam Krug, für die Hilfe im Studienzentrum.

Zu guter Letzt gilt mein besonderer Dank meinem Ehemann, Jan Döring, ohne dessen Geduld und Hilfe mein Computer nicht mehr leben würde und vor allem meinen Eltern, Gabi und Guido Lander. Für ihre Hilfe und ihre Unterstützung während meiner gesamten Ausbildungszeit, weit über diese Arbeit hinaus. Ohne euch und das Wissen, dass ihr immer zu Einhundertprozent hinter mir steht, wäre ich heute niemals an diesem Punkt. Vielen Dank!

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>7</b>
1.1 ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE NASE .....	7
1.1.1. <i>Veränderungen der physiologischen Form und Funktion der Nase</i> .....	9
1.2 WUNDHEILUNG.....	10
1.3 POST-OPERATIVE BEHANDLUNG.....	11
1.3.1. <i>Ectoinhaltige und liposomale Nasensprays</i> .....	11
1.3.2. <i>Xylometazolin und Dexpanthenol</i> .....	12
1.4 ZIEL DER STUDIE .....	14
1.4.1. <i>Hyaluronsäure</i> .....	14
1.4.2. <i>Endpunkte der Studie</i> .....	16
<b>2. PUBLIKATION</b> .....	<b>17</b>
<b>3. DISKUSSION</b> .....	<b>32</b>
3.1 HYALURONSÄURE .....	32
3.2 PRIMÄRER ENDPUNKT .....	32
3.3 SUBGRUPPENANALYSEN DES PRIMÄREN ENDPUNKTES .....	37
3.3.1. <i>Separate Analyse nach Geschlecht</i> .....	37
3.3.2. <i>Separate Analyse nach Altersgruppe</i> .....	38
3.4 POST-HOC ANALYSEN DES PRIMÄREN ENDPUNKTES .....	39
3.4.1. <i>Wilcoxon-Test, Auswertung der ersten Behandlungsperiode, Auswertung der 15-Punkte-Nasenspray-Sensorik-Skala</i> .....	39
3.4.2. <i>Patienten mit abnormal ausgeprägter nasaler Inflammation</i> .....	39
3.4.3. <i>Auswertung 3 einzelner Items der Nasenspray-Sensorik-Skala</i> .....	42
3.5 SEKUNDÄRE ENDPUNKTE .....	45
3.5.1. <i>Auswertung des Items 10 „Einschätzung der Nasenbefeuchtung“</i> .....	45
3.5.2. <i>Veränderung der nasalen Obstruktion</i> .....	47
3.6 ABSCHLUSSBERWERTUNG .....	48
3.6.1. <i>Gesamteindruck des Nasensprays</i> .....	48
3.6.2. <i>Gesamtwirksamkeit des Nasensprays</i> .....	50
3.7 SICHERHEIT.....	51
3.8 KRITIK .....	52
3.9 ZUSAMMENFASSUNG.....	54
<b>4. LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>55</b>

## Abkürzungsverzeichnis

HA .....	<i>Hyaluronsäure</i>
ITT .....	<i>Intention-to-treat</i>
LMW-HA.....	<i>Low molecular weight Hyaluron</i>
NSSS.....	<i>Nasenspray-Sensorik-Skala</i>
o-HA .....	<i>Oligosaccharide von Hyaluron</i>
RHAMM.....	<i>Receptor for hyaluronan-mediated motility</i>
SUE .....	<i>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</i>
UE .....	<i>Unerwünschtes Ereignis</i>
V1 .....	<i>Visite 1</i>
V2 .....	<i>Visite 2</i>
V3 .....	<i>Visite 3</i>
V4 .....	<i>Visite 4</i>
VAS .....	<i>Visuelle-Analog-Skala</i>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hagen-Poiseuilles Gesetz.....	10
Abbildung 2: Strukturformel der Hyaluronsäure <sup>38</sup> .....	14
Abbildung 3: Phasen der Wundheilung <sup>54</sup> .....	35
Abbildung 4: Summenscore der NSSS-Auswertung des primären Endpunktes: In Behandlungssequenz 1 betrug der Gesamt-Summenscore 58 Punkte zugunsten von NasenDuo. In Behandlungssequenz 2 betrug der Gesamt-Summenscore 94 Punkte zugunsten von nasic neo. Es lag ein signifikanter Periodeneffekt vor ( $p=0.004$ ).....	36
Abbildung 5: Subgruppe mit abnormal stark ausgeprägter Inflammation: Der Mittelwert des Unterschiedes in der Sensorik-Bewertung in der Subgruppe „Abnormal stark ausgeprägte Inflammation“ betrug 71 Punkte zugunsten von nasic neo. ( $p=0.033$ ).....	40
Abbildung 6: Subgruppe der Items 2,5 und 7: Die Behandlung mit nasic neo führte zu einer Steigerung der Score-Punkte von im Schnitt 16.7 Punkten im Vergleich zur Behandlung mit NasenDuo. ( $p=0.023$ ).....	43
Abbildung 7: Veränderung der Nasenbefeuchtung: Die Behandlung mit nasic neo führte zu einer Steigerung der Bewertung der Nasenbefeuchtung in beiden Behandlungsperioden während der Behandlungsdauer von 4 Tagen. In der 2. Behandlungsperiode war diese Steigerung signifikant. (9 VAS mm; $p=0.026$ ) .....	47
Abbildung 8: Abschlussbewertung des Gesamteindrucks des Nasensprays: Die Anzahl der Patienten, die die Behandlung mit nasic neo gegenüber der mit NasenDuo präferierten, war signifikant höher. ( $p=0.037$ ).....	49
Abbildung 9: Abschlussbewertung der Gesamtwirksamkeit des Nasensprays: Insgesamt bewerteten mehr Patienten die Wirksamkeit von nasic neo besser als im Vergleich dazu die Wirksamkeit von NasenDuo.....	51

# 1. Einleitung

## 1.1 Anatomie und Physiologie Nase

Die Nase ist für gewöhnlich die erste Lokalisation, an der inhalede Luft in die Atemwege eintritt<sup>1</sup> und erfüllt aufgrund dessen diverse Funktionen zur Vorbereitung der Atemluft für die unteren Luftwege. Diese Funktionen sind die Befeuchtung, Erwärmung, Reinigung und Kontrolle der Atemluft auf potentiell für den Körper giftige oder schädliche Stoffe.<sup>2</sup> Beispielsweise werden in der Nase bis zu 95% der wasserlöslichen oder sehr reaktiven Gase (zB. Ozon, Schwefeldioxid) absorbiert.<sup>3</sup> Die Nase nimmt eine wichtige Rolle im Rahmen der Immunabwehr ein. Sie erfüllt eine Filterfunktion und entfernt größere Schadstoffpartikel aus der Einatemluft.<sup>4</sup> Die nasale Schleimhaut beherbergt Zellen der adaptiven Immunabwehr, wie zahlreiche dendritische Zellen, die als antigenpräsentierende Zellen koexistieren. Einen großen Anteil an der Immunität der Nasenschleimhaut scheinen in Sekreten enthaltene Immunglobuline und antimikrobielle Proteine zu haben.<sup>3</sup> Zusätzlich sorgt die mit Schleimhaut bedeckte Oberfläche der inneren Nasenhöhle, welche den größten Teil der Nasenhöhle ausmacht, für die Erwärmung und Befeuchtung der Atemluft und bereitet diese somit für die unteren Luftwege vor.<sup>4</sup> Die Klimatisierung der eingeatmeten Luft auf die klimatischen Verhältnisse der Alveolen ist von besonderer Wichtigkeit um die unbeeinträchtigte Funktion der alveolären Schleimhaut zu gewährleisten.<sup>5</sup>

Die Nasenhöhle kann anhand ihrer Epithelausstattung in drei Gebiete unterteilt werden. In der mit Epidermis ausgekleideten Regio cutanea, welche weitestgehend dem Nasenvorhof entspricht, befinden sich zahlreiche Nasenhaare (Vibrissen) sowie Talgdrüsen und auch apokrine Schweißdrüsen. Die borstenartigen Vibrissen fangen in der Atemluft enthaltene größere Partikel ab und verhindern so das Eindringen dieser in tiefere Luftwege.<sup>6</sup>

Die in der obersten Etage der Nasenhöhle gelegene Regio olfactoria bedeckt die obere Nasenmuschel, die Nasenkuppel sowie den oberen Teil des Nasenseptums. Sie enthält das Riechepithel (mehrröhiges Zylinderepithel), welches beidseits eine Fläche von circa 3cm<sup>2</sup> einnimmt, an der Oberfläche von einer dünnen Schicht spezifischen Schleims (Riechschleim) bedeckt ist und 10<sup>7</sup> primäre olfaktorische Sinneszellen enthält.<sup>6</sup> Der Riechschleim wird von den Glandulae olfactoria (Bowman-Drüsen, tuboloalveoläre Drüsen in der Lamina propria) sezerniert, dient dazu das Riechepithel zu spülen und fungiert unter anderem als Lösungsmittel für die Odorantien. Durch spezielle Odorant-Bindungs-Proteine können Geruchsstoffe reversibel gebunden werden. Die Sinneszellen sind bipolare Nervenzellen, die auf Duftstoffe reagieren.<sup>7</sup>

Ihre peripheren, mit Rezeptoren zur Bindung der Odorantien ausgestatteten Fortsätze enden im Nasenschleimhautepithel, während die zentralen, zu Axonen gebündelten Fortsätze als Fila

olfactoria durch die Lamina cribrosa des Os ethmoidale (Siebbein) in den direkt über dieser gelegenen Bulbus olfactorius ziehen. Durch die Bindung der Odorantien an den entsprechenden Rezeptor wird eine Signaltransduktionskette in Gang gesetzt, welche in der Folge ein fortgeleitetes Aktionspotential im Axon und damit zum Bulbus olfactorius bedeutet, wodurch Informationen über die wahrgenommenen Gerüche ans Gehirn weitergeleitet werden. Dort werden Duftstoffe auf ihre Qualität hin beurteilt (vor allem „angenehm“ gegenüber „unangenehm“).

Auf diese Weise übernimmt die Riechschleimhaut, neben der bloßen Wahrnehmung von Geruchsstoffen, die chemische Kontrolle der Atemluft und damit den Schutz vor toxischen Substanzen.

Den größten Teil der Nasenhöhle umfasst die Regio respiratoria mit dem Nasenseptum, durch welches die Nase in zwei Seiten geteilt wird, den lateralen Nasenwänden und den Nasenmuscheln (conchae nasales). Die drei Nasenmuscheln, die obere (concha nasalis superior), mittlere (concha nasalis media) und untere (concha nasalis inferior) Muschel, sind knöcherne, gewundene Ausziehungen der lateralen Nasenwand mit einem Überzug aus Schleimhaut, die gegeneinander versetzt angeordnet sind und die laterale Nasenwand auffalten.<sup>8</sup> Dadurch wird die Oberfläche vergrößert und die Erwärmung und Befeuchtung der eingeatmeten Luft erleichtert. Die Schleimhaut besteht aus respiratorischem Epithel, seromukösen Drüsen (Glandulae nasales), Becherzellen zur Sekretion des Schleims und kinzilientragenden Flimmerzellen. Die Kinozilien erzeugen einen gerichteten Flüssigkeitsstrom, der ein wichtiger Bestandteil der unspezifischen Immunabwehr ist. Dieser Flüssigkeitsstrom transportiert im Schleim aufgefangene Partikel oder Keime rachenwärts, um die Atemwege freizuhalten.

Des Weiteren weist die Regio respiratoria ein unter dem Epithel gelegenes Gefäßsystem mit komplexer Architektur auf. Die Arterien verzweigen sich in ein stark fenestriertes Kapillarnetz, aus dem Blut in einen weitleumigen Venenplexus abläuft (Plexus cavernosus conchae). Dieser Venenplexus ist ein Venengeflecht mit vielen arteriovenösen Anastomosen, sorgt für die Erwärmung der Einatemluft und dient als Schwellkörper. In einem Rhythmus von circa 4 bis 8 Stunden<sup>9</sup> können diese Venen und damit die Schleimhaut an- und anschwellen, was als Nasenzyklus bezeichnet wird. Durch Einfluss des Parasympathikus schwillt die Schleimhaut an. Dieser Zustand bezeichnet die Ruhephase, in welcher nur ein geringerer Luftstrom die Nase passieren kann, was in einer reduzierten Flüssigkeitsabgabe der Nasenschleimhaut resultiert. Der Einfluss des Sympathikus sorgt für das Anschwellen der Schleimhaut, was als Arbeitsphase bezeichnet wird. Diese Phase ermöglicht die Durchlässigkeit eines größeren Luftstroms, was einen vermehrten Aufwand zur Befeuchtung der Nase zur Folge hat.

Während des Nasenzyklus ist also im Wechsel stets eine Nasenseite besser belüftet, während sich die Schleimhaut der anderen Seite regenerieren kann.<sup>10</sup> Aufgrund der Teilung der Nase

in zwei ungefähr gleich große Hälften durch das Septum führt das An- und Abschwellen auf beiden Seiten zu einer etwa gleichen Strömung und ähnlichem Turbulenzverhalten in den Arbeits- und Ruhephasen.<sup>11</sup>

Die Blutfüllung der Schwellkörper und damit verbunden die Dicke der Schleimhaut kann durch Vasokonstriktion bzw. -dilatation reguliert werden, was als Ansatzpunkt abschwellender Nasensprays, zum Beispiel zur Behandlung der Rhinitis oder post-operativ nach Eingriffen an der Schleimhaut, dient.

Zur Regio respiratoria gehören auch die Nasennebenhöhlen, welche ebenfalls respiratorisches Flimmerepithel mit einer etwas geringeren Zellhöhe und Dichte an Becherzellen enthält als die Nasenhöhle.

### **1.1.1. Veränderungen der physiologischen Form und Funktion der Nase**

Das Zusammenspiel der verschiedenen Regionen und Epithelien der Nasenhöhle kann durch unterschiedlichste Faktoren aus dem Gleichgewicht gebracht werden, was Störungen der physiologischen Funktion der Nase zu Folge haben kann.

So können zum Beispiel schon geringste Abweichungen des Nasenseptums aus der Median-Sagittal-Ebene im Bereich von Engstellen der inneren Nase (zum Beispiel am Naseneingang oder der Nasenklappe) zu Widerstandserhöhungen führen, was eine Behinderung der Nasenatmung zur Folge haben kann.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass eine Septumdeviation nicht zwangsläufig zu einer Behinderung der Nasenatmung führt.<sup>12-14</sup> In seinen anatomischen Studien von 1882 hat Zuckerkandl bereits auf die „physiologische Septumdeviation“ hingewiesen und festgestellt, dass das Nasenseptum nicht gerade im häufig nicht symmetrischen Schädel verläuft, sondern eher mittig zwischen den lateralen Nasenwänden.<sup>15</sup> Daher sollte zwischen einer physiologischen und einer pathologischen Septumdeviation unterschieden werden, wobei die physiologische Septumdeviation weder eine subjektive noch eine objektive Behinderung der Nasenatmung zur Folge hat.

Besteht eine ausgeprägte Asymmetrie des Septums, kann dies dazu führen, dass die Verengung auf einer Seite in einer Verminderung der Befeuchtung der Atemluft auf dieser Seite resultiert und infolgedessen ein erhöhter Durchfluss auf der anderen Seite stattfindet, wodurch auch diese Seite als Folge die Klimatisierungsfunktion nicht ausreichend erfüllen kann.

Auch eine Hypertrophie der Nasenmuscheln ist ein häufiger Grund für die nasale Obstruktion, wobei die untere Muschel am häufigsten betroffen ist. In den meisten Fällen ist solch eine Vergrößerung reversibel, kann aber in einigen Fällen auch persistieren, zum Beispiel im

Rahmen einer allergischen Rhinitis oder im Falle einer durch eine Septumdeviation bedingten Hypertrophie.<sup>16</sup> Diese Veränderungen äußern sich in Symptomen, wie beispielsweise einer erschwerten bis blockierten Nasenatmung, Mundatmung, vermehrter Sekretion oder auch Niesreiz, Druckgefühl über den Nasennebenhöhlen und Schnarchen, welche sich mit Hilfe des Hagen-Poiseuilles Gesetzes erklären lassen.

Das Hagen-Poiseuilles Gesetz besagt, dass bei der Durchströmung eines Rohres die Volumenstärke am stärksten vom Rohrradius ( $r^4$ ) abhängig ist, der Strömungswiderstand ist also umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Gefäßradius.<sup>17</sup> Das bedeutet, dass bereits kleinste Änderungen des Gefäßradius, im Falle der Nase des Durchmessers der Nasenseite, zu extremen Veränderungen des Strömungswiderstandes führen.

$$R = \frac{(8 \times \eta \times l)}{(\pi \times r^4)}$$

Abbildung 1: Hagen-Poiseuilles Gesetz

Neben konservativen Therapien, wie zum Beispiel der Verabreichung von Antihistaminika, systemischen abschwellenden Mitteln und intranasalen Sprays, gehören demnach Korrekturen am Nasenseptum und den -muscheln zu den häufigsten und effektivsten Eingriffen in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Außerdem kann die Behandlung nasaler Atmungsbehinderungen neben der Verbesserung der nasalen Obstruktion ebenfalls einen positiven Effekt auf die Funktionen der tieferen Atemwege haben, da sich die oberen und unteren Luftwege gegenseitig beeinflussen.<sup>16</sup>

## 1.2 Wundheilung

Jeder Eingriff an der Nasenschleimhaut bedeutet eine Verletzung des Gewebes, die eine spezifische, in Phasen ablaufende Reaktion hervorruft.

Generell läuft die Wundheilung in vier Phasen ab. Unmittelbar nach der Gewebeerletzung findet die primäre Blutstillung durch Aktivierung der Gerinnungskaskade statt, an die sich dann eine Entzündungsreaktion anschließt. Diese Entzündungsreaktion hat das Ziel, die Einwanderung von Bakterien durch Aufbau einer Immunbarriere zu verhindern. Dazu wandern neutrophile Granulozyten ein, die Bakterien und abgestorbene Zellen phagozytieren. Blutstillung und Entzündungsreaktion mit anschließender Resorption werden häufig zu einer

Phase, der exsudativen Phase, zusammengefasst. Darauf folgt als nächstes die proliferative Phase, welche die Bildung von Granulationsgewebe mit Fibroblasten, Makrophagen, Kollagen und Lymphozyten sowie Blutkapillaren (Angiogenese) zum Ziel hat. Als letztes folgt die reparative Phase mit Ausreifung des Bindegewebes und Abschluss der Epithelialisierung.<sup>18</sup>

Diese Phase endet in Schleimhäuten nicht mit der Ausbildung einer Narbe, sondern mit dem vollständigen Abheilen der Wunde („Restitutio ad integrum“) durch Regeneration der Epithelien mit der Ausbildung neuer Zellen.<sup>19</sup>

Auch die geschädigte Schleimhaut der Nase reagiert post-operativ mit solch einer Wundheilung, welche in der Folge zunächst in Schmerzen, Krusten- und Borkenbildung und anschließend in vermehrter Sekretion, nasaler Obstruktion oder Niesreiz resultiert. Dies sind die Hauptsymptome der akuten Rhinitis, was erklärt, warum häufig auch in der Behandlung post-operativer Beschwerden Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen verabreicht bzw. empfohlen werden, die auch in der Behandlung der akuten Rhinitis zum Einsatz kommen.

Dazu gehören saline Lösungen, Dampfinhalationen, ebenso wie abschwellende und wundheilungsfördernde Medikamente und steroidhaltige Mittel mit dem Ziel, oben genannte Symptome zu vermindern.

Zum Einsatz kommen hier, laut aktuellen Leitlinien, regelmäßig isotone Nasensprays und, zur Minderung der durch die Obstruktion bedingten Beschwerden, abschwellende Nasensprays sowie Salben zur Reduktion der Krusten- und Borkenbildung.<sup>20</sup>

## **1.3 Post-operative Behandlung**

### **1.3.1. Ectoinhaltige und liposomale Nasensprays**

In der post-operativen Behandlung kommen als Standard bisher unter anderem ectoinhaltige und liposomale Nasensprays zum Einsatz.<sup>21</sup>

Ectoin (2-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-4-carbonsäure) gehört zur Gruppe der Extremolyte.<sup>22</sup> Es ist ein Aminosäurederivat, das von verschiedenen Bakterienspezies, vor allem unter extremen Umweltbedingungen und als Antwort auf osmotischen Stress, produziert wird.<sup>23</sup> Es besitzt die Fähigkeit Wassermoleküle zu binden, ohne dabei direkt in die natürlichen zellulären Prozesse einzugreifen. Dadurch kann Ectoin zur Hydratation der Zelle beitragen und sie somit durch Stabilisierung der Zellmembrane, Enzyme und Nukleinsäuren vor hohen Temperaturen, osmotischem Stress oder Strahlung schützen. Auch entzündungshemmende sowie schleimhautschützende Eigenschaften wurden für Ectoin beschrieben.<sup>23,24</sup>

Neben der Entzündungshemmung und der Membranstabilisierung gehören auch Befeuchtung und Pflege der Schleimhaut sowie die Verbesserung der nasalen Obstruktion zu den Wirkungen Ectoins.<sup>25</sup> Da Ectoin außerdem ein günstiges Nebenwirkungsprofil aufweist, wird es zur Behandlung unter anderem der Rhinosinusitis, Rhinitis sicca oder der allergischen Rhinitis eingesetzt.<sup>23,26-28</sup>

Liposomale Nasensprays unterstützen durch die enthaltenen Liposomen die Reinigung, Befeuchtung und Hydratation der Nasenschleimhaut, wenn sie zur Behandlung einer Rhinitis eingesetzt werden.<sup>29</sup> Die Zellreparatur wird durch Phospholipide in den Liposomen unterstützt, damit die Wundheilung beschleunigt und durch eine antiinfektiöse Wirkung die bakterielle Besiedlung verhindert.<sup>30</sup> Sie wirken bei allergischer Rhinitis, Rhinitis sicca oder Rhinosinusitis der dysfunktionalen nasalen Schleimhaut entgegen und stabilisieren die Schleimhautbarriere, indem sie in die geschädigte Zellmembran integrieren und dadurch die physiologische respiratorische Barriere stabilisieren und die Wundheilung fördern.<sup>29</sup> Für liposomale Nasensprays wurde außerdem ein Effekt auf die Anzahl der Entzündungszellen beschrieben.<sup>31</sup> Aufgrund des Zusammenhangs zwischen dieser Anzahl und der nasalen Obstruktion, hat eine Verringerung der Zahl der Entzündungszellen durch liposomale Nasensprays auch einen positiven Effekt auf die nasale Obstruktion.

Sowohl ectoinhaltige als auch liposomale Nasensprays verbessern also die nasale Symptomatik der akuten und allergischen Rhinosinusitis und der Rhinitis sicca, welche der Symptomatik bei Patienten nach Eingriffen an der Nasenschleimhaut oder den Conchae nasales entspricht.

### **1.3.2. Xylometazolin und Dexpanthenol**

Als abschwellende Nasensprays werden als Standard Xylometazolin und Dexpanthenol eingesetzt. Eine Kombination des alpha1-Agonisten Xylometazolin hydrochlorid mit vasokonstriktorischer Wirkung und des Pantothensäure-Prodrugs Dexpanthenol mit wundheilungsfördernder Wirkung hat sich in den letzten 20 Jahren in der postoperativen Wundpflege etabliert.<sup>32</sup>

Seit vielen Jahren werden abschwellende Nasensprays mit Xylometazolin als Wirkstoff in der Behandlung der akuten Rhinitis eingesetzt.<sup>26</sup>

Xylometazolin hydrochlorid ist ein Imidazolin-Derivat, gehört zu den sympathomimetisch wirksamen Pharmaka und bewirkt als selektiver alpha1-Agonist eine Vasokonstriktion in der nasalen Submukosa sowie eine Reduktion des Atemwegswiderstandes.<sup>33</sup> Dadurch wird die Luftdurchlässigkeit der Nase deutlich verbessert.<sup>32</sup> Aufgrund seiner schnellen Anflutungszeit von etwa 5-10 Minuten und seiner Wirkdauer von 6-8 Stunden ist es zur Behandlung der nasalen Obstruktion gut geeignet. Seit 1959 wird Xylometazolin zur Behandlung der nasalen Obstruktion im Rahmen von Rhinitis und Sinusitis angewandt und eine Vielzahl von Präparaten mit Xylometazolin als Inhaltsstoff ist seitdem in europäischen Ländern auf dem Markt.<sup>32</sup> Es gilt als effektives und sicheres topisches Dekongestivum.<sup>34</sup> Allerdings sei darauf hingewiesen, dass bei Überdosierung und empfindlichen Patienten unter Umständen systemische Wirkungen auftreten können und dass eine Anwendung länger als eine Woche nicht zu empfehlen ist, da es dadurch zu einer lokalen, atrophischen Schädigung der Schleimhaut kommen kann. Außerdem kann eine länger als 4 Wochen dauernde Anwendung zu einer Abhängigkeit führen.<sup>35</sup>

Dexpanthenol ist ein Analogon der Pantothersäure, welche zu den B-Vitaminen gehört. Es wird vor allem in der Hautpflege, als Bestandteil zahlreicher Pflegeprodukte mit dem Ziel der vermehrten Hydratation, und in therapeutischer Absicht zur Förderung der Wundheilung angewandt.<sup>36</sup> Der wundheilungsfördernde Effekt von Dexpanthenol, das bei der Verabreichung in Geweben in Pantothersäure umgewandelt wird, beruht vermutlich auf einer gesteigerten Fibroblastenproliferation und einer Stimulation der Epithelialisierung und Granulation, welche von großer Bedeutung für die Wundheilung sind.<sup>36,37</sup> Des Weiteren wird eine entzündungshemmende Wirkung durch antiinflammatorische Effekte für Dexpanthenol beschrieben.<sup>36</sup> Die bei Rhinitis sicca zu beobachtende Nasenatmungsbehinderung wird unter anderem durch den wundheilungsfördernden Effekt von Dexpanthenol verbessert, woraus sich ableiten lässt, dass Dexpanthenol auch zur Behandlung postoperativer nasaler Beschwerden, welche denen der Rhinitis sicca ähneln, gut geeignet ist.

Die Kombination von Xylometazolin plus Dexpanthenol hat sich in der postoperativen Behandlung seit vielen Jahren bewährt. Durch die Verbindung von lokaler Vasokonstriktion, und somit abschwellender Wirkung der Schleimhaut und Verringerung der Sekretion durch Xylometazolin mit der epithelprotektiven und heilungsfördernden Wirkung des Dexpanthenols, werden die postoperativ auftretenden Beschwerden optimal gelindert. Beide Wirkstoffe beeinflussen sich gegenseitig im positiven Sinne. Während die Wirkung von Xylometazolin durch die Wirkung des Dexpanthenols in einem rascheren Abschwellen der nasalen Schleimhaut resultiert, begünstigt ebendieser Effekt wiederum die schnellere Heilung durch den Einfluss von Dexpanthenol. Aufgrund dieser schnelleren Abschwellung und Heilung wird

auch die Anwendungszeit und somit das Auftreten von Nebenwirkungen reduziert. Durch die topische Anwendung eines Nasensprays oder von Nasentropfen entfalten die Wirkstoffe ihre Wirkung direkt am Zielort, der restliche Organismus bleibt auf diese Weise unbeeinträchtigt.<sup>32</sup>

## 1.4 Ziel der Studie

In der vorliegenden Studie soll der Einfluss des Hilfsstoffes Hyaluronsäure (HA) zu dieser bewährten Kombination von Wirkstoffen auf die Fragestellung hin untersucht werden, ob die sensorische Qualität durch den Zusatz von HA positiv beeinflusst wird.

### 1.4.1. Hyaluronsäure

Hyaluronsäure ist ein physiologisch im Körper vorkommendes lineares Glykosaminoglykan und ein Biopolymer. Sie setzt sich aus D-Glucuronsäure und N-Acetyl-D-glucosamin zusammen, gilt als toxikologisch unbedenklich, nicht-antigen und nicht-immunogen.

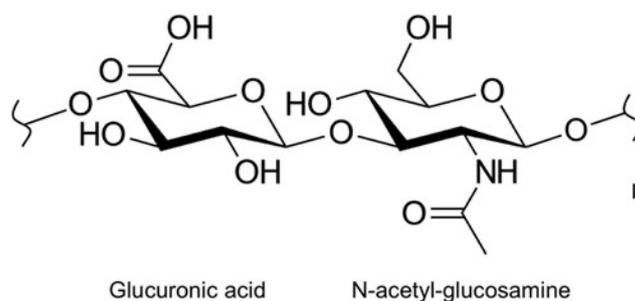


Abbildung 2: Strukturformel der Hyaluronsäure<sup>38</sup>

Sie ist ein wesentlicher Bestandteil der extrazellulären Matrix der meisten reifen Gewebe, wie zum Beispiel des Glaskörpers im Auge, der Synovialflüssigkeit in Gelenken, wo sie als Schmiermittel dient, oder der Haut.<sup>39</sup> Auch auf der Oberfläche der Atemwege ist Hyaluron ein wichtiger, in den Atemwegssekreten vorkommender, physiologischer Bestandteil, der an der Homöostase des respiratorischen Systems beteiligt ist. In der nasalen Mukosa hat es Einfluss auf die Drüsensekretion und Regulation des vasomotorischen Tonus und ist physiologischerweise an der mukosalen Abwehr beteiligt.<sup>40</sup> Des Weiteren ist die Hyaluronsäure im menschlichen Körper an zahlreichen Prozessen beteiligt, darunter z.B. an der zellulären Signalübertragung oder der Wundheilung und Regeneration von Geweben. Da sie sehr flexibel ist, kann sie verschiedene Konfigurationen annehmen, wodurch ihre mechanischen und molekularen Signalfunktionen beeinflusst werden können.<sup>41</sup>

HA ist beteiligt an Wachstum, Inflammation und Wundheilung und trägt zur Hydratation und den plastischen Eigenschaften der Haut bei.<sup>42</sup> Neben der Anwendung in der Kosmetik wird sie in verschiedensten Bereichen der Medizin eingesetzt, darunter unter anderem in der ästhetischen Medizin, in der Augenheilkunde zur Behandlung trockener Augen, in der Dermatologie zur Behandlung spröder Haut, verschiedener Hauterkrankungen und Verbrennungen, zur Behandlung der Arthrose oder bereits in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde um der Austrocknung der Nasenschleimhäute vorzubeugen.<sup>43</sup> Besonders ihre hohe Wasserbindungskapazität und hohe Viskosität sind von Bedeutung.

Die Hyaluronsäure hat eine hohe molekulare Masse und besondere viskoelastische und rheologische Eigenschaften, die sie in besonderem Maße interessant für verschiedene medizinische Bereiche machen.<sup>44</sup>

Zu erwähnen sind hier vor allem auch ihre thixotropen Eigenschaften, was bedeutet, dass die Viskosität sich mit den einwirkenden mechanischen Kräften verändert. Die Viskosität nimmt ab, je stärker die einwirkenden Scherkräfte wirken, bei geringen Scherkräften weist HA folglich eine höhere Viskosität auf. Außerdem werden Zellzwischenräume durch HA freigehalten, was die Migration der Zellen unterstützt.<sup>45</sup>

Durch diese Vielseitigkeit ist HA für zahlreiche biomedizinische Anwendungsbereiche besonders beliebt.<sup>41</sup>

Durch die hohe molekulare Masse und ihre physikochemischen Eigenschaften wird sie nicht über die Haut bzw. Nasenschleimhaut resorbiert.<sup>42</sup> Es ist kein zytotoxisches, lokal reizendes oder sensibilisierendes Potential bekannt und die lokale Haut- bzw. Schleimhautverträglichkeit ist gut. Ebenso sind durch zahlreiche in vitro und in vivo-Untersuchungen keine Hinweise auf ein genotoxisches Potential bekannt.<sup>46</sup>

Auch eine Unbedenklichkeit der Kombination von HA und Xylometazolin bei topischer Anwendung konnte gezeigt werden.<sup>47</sup>

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, die sensorische Qualität des Nasensprays nasic neo der Cassella-med GmbH & Co KG mit einem vergleichbaren Nasenspray ohne HA als Zusatz, in diesem Falle das Nasenspray NasenDuo der ratiopharm GmbH, bei der postoperativen Behandlung nach Eingriffen an der Nasenschleimhaut und/oder den Nasenmuscheln zu vergleichen. Es wird angenommen, dass die Hinzufügung des Hilfsstoffes HA die Galenik verändert und dadurch die Sensorik des Nasensprays verbessert wird.

## 1.4.2. Endpunkte der Studie

Als primärer Endpunkt wird der Unterschied der Summenscores der Sensorik-Bewertungen aus der Nasenspray-Sensorik-Skala (NSSS) zwischen nasic neo gegenüber dem Vergleichspräparat NasenDuo nach der jeweils ersten Anwendung festgelegt. Die Unterschiede zwischen den beiden Präparaten werden im cross-over Design unabhängig voneinander an der Visite1 (V1) und der Visite3 (V3) bei der jeweils ersten Anwendung der Nasensprays analysiert (Inter-Gruppen-Unterschiede).

Sekundäre Endpunkte sind weiterhin die sensorische Beurteilung durch:

- den Vergleich der Intra-Gruppen-Veränderungen des Summenscores der Sensorik-Bewertungen aus der Nasenspray-Sensorik-Skala im Verlauf der Behandlung ( $\Delta$  V1-V2 vs.  $\Delta$  V3-V4)
- den Vergleich der Intra-Gruppen-Veränderungen in den einzelnen Sensorik-Abfragen der Nasenspray-Sensorik-Skala im Verlauf der Behandlung ( $\Delta$  V1-V2 vs.  $\Delta$  V3-V4)
- den Vergleich der Inter-Gruppen-Unterschiede in den einzelnen Sensorik-Abfragen der Nasenspray-Sensorik-Skala an V1 und V3 bei der jeweiligen Erstanwendung der Nasensprays

Klinische Effekte der Anwendung beider Nasensprays werden durch Veränderungen der nasalen Obstruktion zwischen V1 und V2 bzw. zwischen V3 und V4 beurteilt. Diese Beurteilung erfolgt anhand einer visuellen Analogskala (VAS). Außerdem wird die Veränderung im Rhinoskopiescore zwischen V1 und V2 bzw. zwischen V3 und V4 beurteilt. Die Sicherheit und klinische Verträglichkeit der Anwendung beider Nasensprays wird bewertet durch die Beschreibung unerwünschter Ereignisse (UE) sowie die Beschreibung der körperlichen Untersuchung und die Messung der Vitalparameter.

## 2. Publikation

Verwendung mit Genehmigung von Springer Nature

Adv Ther (2021) 38:5829–5843  
<https://doi.org/10.1007/s12325-021-01937-x>



### BRIEF REPORT

## The Contribution of Galenics to Patients' Sensory Perception of Nasal Sprays After Nasal Surgery: Data from a Prospective Randomised, Controlled, Double-Blind, Crossover, Multicentre Study

Christoph Bergmann · Jennifer Lander · Lea Radtke · Laura England ·  
Jaswinder Singh · Ralph Mösges

Received: August 26, 2021 / Accepted: September 27, 2021 / Published online: October 24, 2021  
© The Author(s) 2021

### ABSTRACT

**Introduction:** Postoperative care after nasal surgery is commonly achieved with nasal sprays. The current study compared two decongesting, wound-healing nasal sprays in patients after nasal surgery in order to investigate their sensory perception. One of the sprays

was a new galenic formulation (nasic<sup>®</sup> neo, Cassella-med GmbH & Co. KG).

**Methods:** According to the crossover design, patients who had undergone nasal surgery applied two different nasal sprays during two treatment periods of 4 days each, interrupted by a 3-day washout period. Sensory perception of the nasal sprays was assessed with the nasal spray sensoric scale. Throughout the study, nasal obstruction was evaluated by patients, and physical examinations, measurements of vital parameters and rhinoscopic examinations were carried out by investigators. Adverse events were documented during the entire study, and following treatment, patients judged the overall preference, efficacy and tolerability of both products.

**Results:** Overall, no significant differences in sum scores of the assessments of the nasal spray sensoric scale were observed between treatments. A significant period effect observed during the crossover study limited the overall analysis. Nevertheless, significantly more patients preferred the new galenics nasal spray compared to the comparator spray (57.1% vs. 34.7%;  $p = 0.031$ ). Further, 10% more patients rated the efficacy of the new galenics as 'good' to 'very good' compared to the comparator. Importantly, a subgroup population of patients with more pronounced signs of inflammation present at screening evaluated the sensory perception of the new galenics as significantly better ( $p = 0.033$ ) compared to the comparator.

Christoph Bergmann and Jennifer Lander contributed equally to the manuscript.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01937-x>.

C. Bergmann  
Medical Faculty, University of Essen, 45147 Essen,  
Germany

C. Bergmann  
RKM 740 Interdisziplinäre Facharztambulanz, Pariser  
Str. 89, 40549 Düsseldorf, Germany

J. Lander  
Faculty of Medicine, RWTH Aachen University,  
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen, Germany

L. Radtke · L. England · J. Singh · R. Mösges (✉)  
ClinCompetence Cologne GmbH, Theodor-Heuss-  
Ring 14, 50668 Cologne, Germany  
e-mail: ralph@moesges.de

R. Mösges  
Institute of Medical Statistics and Computational  
Biology (IMSB), Faculty of Medicine, University of  
Cologne, Kerpener Str. 62, 50937 Cologne, Germany

△ Adis

Within this subgroup, no period effect was observed. The application of both nasal sprays was shown to be safe and well-tolerated.

**Conclusion:** The overall sensory perception of both nasal sprays was evaluated comparably well in patients after nasal surgery and overall the application of the new galenics nasal spray was preferred by significantly more patients compared to the comparator nasal spray. Patients with marked nasal abnormalities may have a greater benefit from the contribution of galenics as significant differences in the sensory evaluation by the nasal spray sensoric scale in favour of the new galenics product were shown for this subgroup.

**Trial Registration:** The current study was registered in the EU Clinical Trials Register with the EudraCT No. 2019-004936-52.

**Keywords:** Nasal Spray Sensoric Scale; Nasal Surgery; Rhinopathia; Sensory Perception; Treatment Satisfaction

#### Key Summary Points

Nasal symptoms occurring after nasal surgery or during acute rhinitis are commonly treated with decongesting, wound-healing nasal sprays. As the galenics of nasal sprays influence their sensory perception, changes in galenics may have a great impact on patient compliance

The study compared the sensory perception of two decongesting, dexpanthenol-containing nasal sprays with (new galenics) or without (comparator) hyaluronic acid, hypothesizing that the changed galenics may improve the sensory properties of the new galenics product

Although no significant differences regarding the sensory perception of the nasal sprays were observed between treatments because of a strong period effect, a greater proportion of patients ( $p = 0.037$ ) preferred the new galenics nasal spray over the comparator spray

A subgroup of patients manifesting more pronounced inflammation signs at screening assessed the sensory perception of the new galenics nasal spray better ( $p = 0.033$ ) compared to the comparator spray, indicating that the changed galenics might be beneficial for those patients

## INTRODUCTION

The main functions of the nose are respiration with heating and humidification of the inhaled air (air conditioning), particle filtration via the mucociliary transport system, and the olfactory function [1]. These functions are influenced by the variable cavernous tissue of the nasal septum and the nasal conchae, as the mucosa covering both structures regulates the width of the nose and its functional state.

In clinical practice, several reasons, e.g. dysmorphoses, nasal obstruction or mucus hyperproduction, may result in functional impairments of the nose, and corrections of the nasal septum and the nasal conchae, especially the lower concha, are among the most frequent surgical interventions in otorhinolaryngology [2].

Every surgical intervention represents an injury to the tissue, to which the body reacts with a constant inflammatory reaction. The aim of this is to fend off pathogenic germs, to break down necrotic tissue and to restore the tissue structurally and functionally with the help of proliferation and repair processes. After an operation on the nasal septum or the nasal conchae, postoperative symptoms such as a blocked nose, runny nose, or reduced sense of smell often occur in addition to pain and bleeding. For symptomatic treatment in the postoperative period, various active ingredients or combinations of active ingredients are recommended, including the use of saline solutions for humidification, steam inhalations, decongestants and intranasal steroid preparations.

According to the currently valid guidelines, isotonic nasal sprays or appropriate nasal rinses are used after nasal surgery to soothe the nasal mucosa, and decongestant nasal sprays and ointments can alleviate the typical symptoms of dry crust and bark formation [3]. The combination of the decongestant xylometazoline hydrochloride and the wound-healing dexpanthenol has been established as standard post-operative nasal wound care over the last 20 years [4, 5]. Decongesting nasal sprays are also recommended for treatment of acute rhinitis [6]. As symptoms in patients after nasal surgery and with acute rhinitis have common features (e.g. presence of nasal congestion and irritations of the nasal mucosa), treatment after nasal surgery represents a good model for acute rhinitis and the results of the current study are of relevance for both indications.

The current study aimed to compare the sensory quality of two nasal sprays containing the combination of xylometazoline hydrochloride and dexpanthenol, one of which (nasic<sup>®</sup> neo) additionally contained the excipient hyaluronic acid resulting in a new galenic formulation (for detailed formulations, see “Methods”). On the basis of the assumption that these changed galenics have a positive impact on the sensory properties, the perception was studied in patients following nasal surgery.

## METHODS

### Study Design and Ethics Compliance

The current study was a prospective, double-blind, randomised, controlled, multicentre, crossover trial, which was carried out in three ear, nose and throat outpatient centres in Germany.

The study was conducted in accordance with the principles of the current (2013) version of the Declaration of Helsinki, Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/1995), the study protocol, requirements of the German Medicines Act (AMG), the Basic Data Protection Regulation (DSGVO) and other applicable regulatory requirements.

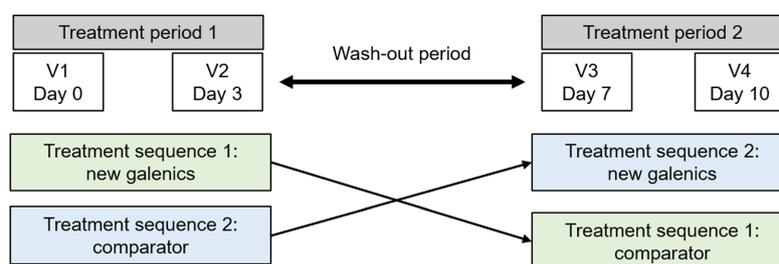
Approval of the current study was granted by the Ethics Committee of the Ärztekammer Nordrhein (medical council North Rhine, reference number 2020061). The approval covered all participating study centres as all three study centres were located within the district of the responsible ethic committee. Therefore, in accordance with the AMG, the favourable vote of this responsible ethic committee was valid for all three study centres.

All patients provided informed consent prior to participating in this study. No data identifying single patients were included in this study; therefore, informed consent for publication is not needed.

### Study Patients and Treatments

Female or male patients (18–64 years) with postoperative nasal breathing disorders after surgery on the nasal septum or the nasal conchae were eligible to participate in the trial. Details of inclusion and exclusion criteria as well as allowed and forbidden medications are listed in Table S1 in the supplementary material. After signing an informed consent, patients were randomly allocated to treatment sequence 1 (new galenics, followed by comparator treatment) or 2 (comparator treatment, followed by new galenics; Fig. 1). Randomisation was ensured by block randomisation with a block length of 6, and randomisation lists were transferred to an external pharmacy for packaging of the investigational products. Patients were assigned ascending treatment numbers in chronological order of appearance at the trial site, and investigational products were applied by patients according to the assigned treatment sequence.

Treatment was applied in crossover design: the respective first nasal spray was applied for 4 days (days 0–3/treatment period 1), followed by a washout period of 3 days (days 4–6), continued by application of the second nasal spray for another 4 days (days 7–10/treatment period 2, Fig. 1). During the treatment periods, patients applied the nasal sprays upon demand but a maximum of one spray per nostril three



**Fig. 1** Crossover design and visit time points of the trial. During the first visit (V1) on day 0, patients were randomly allocated to treatment sequences 1 or 2. Patients of treatment sequence 1 applied the new galenics product for the first 4 days (d0–d3) followed by a washout period

of 3 days (d4–d6). From day 7 (V3), patients applied the comparator product until day 10, where the final visit (V4) took place. Treatment group 2 applied the two nasal sprays in reverse order

times a day; during the washout period, patients did not use any of the investigational products.

The investigational medicinal product (IMP) used in the trial was the nasal spray *nasic*<sup>®</sup> neo (hereafter referred to as new galenics) (containing the active ingredients xylometazoline hydrochloride [1 mg/mL] and dexpanthenol [50 mg/mL] and the excipients potassium dihydrogen phosphate, sodium monohydrogen phosphate dodecahydrate, sodium hyaluronate and purified water; Klosterfrau Berlin GmbH [manufacturer], Cassella-med GmbH & Co. KG [marketing authorization holder]). The comparator product was the nasal spray *NasenDuo*<sup>®</sup> (containing the active ingredients xylometazoline hydrochloride [1 mg/mL] and dexpanthenol [50 mg/mL] and the excipients potassium dihydrogen phosphate, disodium hydrogen phosphate and water for injection; Merckle GmbH [manufacturer], ratiopharm GmbH [marketing authorization holder]). Products were blinded by the external provider Hubertus Apotheke am Salzuffer (Berlin), and study products were indistinguishable regarding their appearance, taste, and odour.

#### Study Duration and Assessments

The study duration for each patient was 11 days, comprising four site visits (V1–V4, see Table S2 in the supplementary material). During each visit, the investigators carried out a physical

examination covering the general health status, ear nose throat (ENT) area (assessed by endoscopic rhinoscopy) and lungs/thorax. The status of each parameter was evaluated as ‘normal’ or ‘abnormal’ and existing abnormalities had to be described and documented by the investigators. The presence and severity of nasal edema, secretion and redness were investigated by rhinoscopy and evaluated by the rhinoscopy score ranging from 0 = absent to 3 = severe rhinoscopic signs. In addition, blood pressure and heart rate were measured at all visits.

The level of nasal obstruction was assessed by patients during each visit (prior to application of a study product) on a visual analogue scale (VAS) ranging from ‘no obstruction’ to ‘worst obstruction’.

#### Nasal Spray Sensoric Scale and Overall Assessments

To assess sensory perceptions of the nasal sprays, patients completed paper-based questionnaires depicted as a VAS reflecting the validated nasal spray sensoric scale (NSSS) developed by Mösges et al. [7]. In addition to the given 14 items of this scale, one additional item was queried (intensity of aftertaste 15 min after nasal spray application). Completion of the questionnaires was done immediately (10 items), 2 min (4 items) and 15 min (1 item) after nasal spray administration (Fig. 2). At V1 and

**Immediately after application of nasal spray****1. Overall impression of the nasal spray**

Not at all pleasant |-----| Particularly pleasant

**2. Amount of medication that runs into the throat or nose**

Very large amount |-----| Nothing at all

**3. Extent of irritation (burning, irritation)**

Very large |-----| Not at all

**4. Need to sneeze**

Very pronounced |-----| Not at all

**5. Odour intensity**

Very strong odour |-----| No odour at all

**6. Odour sensation**

Extremely unpleasant |-----| Very pleasant

**7. Taste intensity**

Very strong taste |-----| No taste at all

**8. Bitterness of taste**

Very bitter |-----| No bitterness at all

**9. Taste sensation**

Very unpleasant taste |-----| Very unpleasant taste

**10. Nasal moisturization**

Extremely dry |-----| Extremely moist

**2 minutes after application of nasal spray****11. Intensity of aftertaste**

very strong aftertaste |-----| No aftertaste at all

**12. Extent of irritation (burning, irritation)**

Very large |-----| Not at all

**13. Amount of medication that runs into the throat or nose**

Very large amount |-----| Nothing at all

**14. Overall impression**

Not pleasant at all |-----| Particularly pleasant

**15 minutes after application of nasal spray****15. Intensity of aftertaste**

very strong aftertaste |-----| No aftertaste at all

◀ **Fig. 2** Nasal spray sensoric scale (NSSS) used during the trial adapted from [7]. The validated 14-item version of the NSSS was expanded with one additional item assessed 15 min after nasal spray application

V3, patients applied the first daily dose of the nasal spray assigned in accordance with the allocated treatment sequence at the investigational site. Patients were allowed to use their nasal spray at home before attending V2 or V4 but had to apply one spray at the site prior to completion of the questionnaire.

During the final study visit (V4), patients performed a final evaluation of treatments by judging the overall efficacy and tolerability of the two nasal sprays from 0 (not satisfactory) to 3 (very good) and by evaluating which of the two nasal sprays had been preferred (nasal spray applied during days 0–3 or during days 7–10).

#### Study Endpoints

The primary endpoint of the study was the difference in the total score of the sensory assessments of the NSSS (14 items) after first application of either new galenics or the comparator. The differences between the two nasal sprays were analysed independently of each other in crossover design in the assessments at V1 and V3 at the respective first application of the nasal sprays (intergroup differences). Results of the NSSS were analysed separately for the first 14 items and for all 15 items.

Therefore, intra-individual nasal sensory sum score differences within each treatment sequence were assessed and averaged. A value greater than 0 indicates an evaluation in favour of the new galenics; a value less than 0 indicates an evaluation in favour of the comparator product.

Secondary endpoints included the individual (15 items) sensory assessment of the nasal spray sensoric scale at first application.

Clinical effects were evaluated by analysis of changes in nasal obstruction, rhinoscopy scores and patients' overall assessment of efficacy and preference. Safety and clinical tolerability of

nasal sprays were assessed by documentation of adverse events and by patients' overall judgement of product tolerability.

#### Statistical Analysis and Sample Size Determination

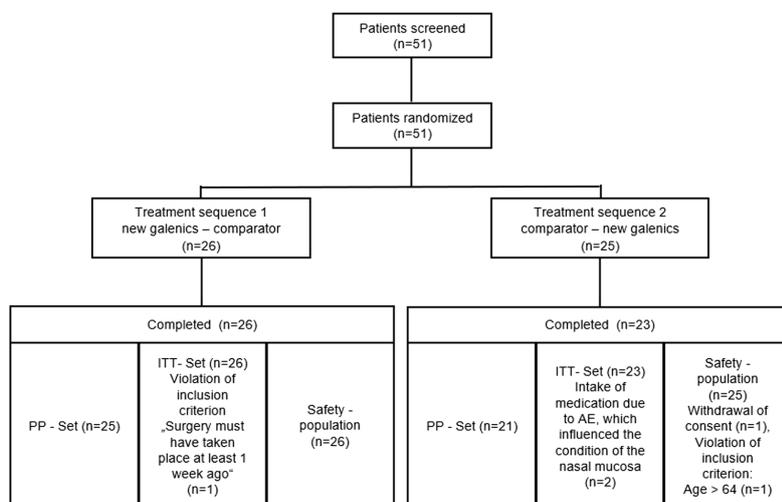
All statistical tests were performed bilaterally at the 5% significance level. Frequencies and percentages of categorical variables such as mean values and standard deviations for continuous variables were reported descriptively. Analyses were performed with the SAS for Windows 9.4 software. The primary endpoint as well as other continuous parameters were analysed using a random effect model with the terms 'patient', 'treatment', 'sequence' and 'period'. The patient was considered a random term. The Student *t* test and associated *t* test were used to study effects of treatment sequences and groups.

For the calculation of the sample size, NSSS scores of  $1200 \pm 200$  for the new galenics and of  $1100 \pm 200$  for the comparator were assumed. Taking into account an alpha error of 0.05, a power of 0.9 and a correlation coefficient of 0.5, we calculated the total number of patients to be 44, which was increased to 50 because of potential dropouts.

#### RESULTS

Overall, 51 patients were randomised, of which 26 were allocated to treatment sequence 1 (new galenics–comparator) and 25 to treatment sequence 2 (comparator–new galenics). All 26 patients of treatment sequence 1 completed the treatment. Within treatment sequence 2, two patients only received a single application of medication during V1, whereas 23 patients completed the treatment (Fig. 3).

The following results reflect data of the entire intention to treat (ITT) population (randomised patients with at least complete data sets of V1 and V3,  $n = 49$ ) as well as data of subset populations described later.



**Fig. 3** Allocation of patients to analysis groups. PP per protocol population, ITT intention to treat population (including all randomised patients with a completely documented set of nasal spray sensoric scale data at V1 and V3)

**Demographic and Baseline Characteristics**

Demographics of participating patients are listed in Table 1. Patients aged 19 to 58 years were enrolled, and there were no statistically significant differences regarding gender, age and body mass index (BMI) between the treatment sequences.

**Vital Signs and Physical Examination**

At all visits, blood pressure and heart rate of patients were documented, and values were comparable between treatment sequences. All patients presented with normal general health status and normal lung/chest values at screening visit. Abnormal ENT findings (e.g. increased mucous obstruction, crusts, swelling or oedema) were observed in a subset of patients (n = 10; 38.5%; for treatment sequence 1, n = 8; 34.8%; for treatment sequence 2) during the screening visit.

**Nasal Obstruction and Rhinoscopy**

Nasal obstruction values improved from V1 to V2 both upon treatment with new galenics (mean ± SD, 40.31 ± 21.24 to 34.77 ± 26.25) and with comparator (mean ± SD, 36.17 ± 24.16 to 31.48 ± 25.12). Within treatment sequence 1 (starting treatment with new galenics), nasal obstruction values improved further, thereby reaching values of 27.38 ± 24.23 at V3, whereas a deterioration of nasal obstruction was observed in patients of treatment sequence 2 (starting treatment with comparator) with values of 49.09 ± 31.07 at V3. Thus, after treatment with the comparator product (including the washout phase) nasal obstruction worsened by a mean of 12.91 points (36.17 at V1 to 49.09 at V3). In contrast after treatment with new galenics (including wash-out phase) obstruction significantly improved by 12.93 (40.31 at V1 to 27.38 at V3; p = 0.008) demonstrating an advantage over the comparator product (Fig. 4). Upon treatment, rhinoscopy values (sum scores including values of nasal edema, secretion and redness) improved steadily from V1 to V4 in both groups.

**Table 1** Baseline characteristics of participants

Treatment sequence			Age (years)	BMI (kg/ m <sup>2</sup> )	Female, <i>n</i> (%)	Male, <i>n</i> (%)
Treatment sequence 1 (new galenics–comparator)	Number	Valid	26	26	9 (34.60%)	17 (65.40%)
		Missing	0	0		
	Mean		32.23	26.79		
	SD		10.12	4.77		
	Minimum		19	19		
	Maximum		58	37		
	Percentile	25	25.75	23.08		
		50	30.50	25.74		
75		37.50	30.36			
Treatment sequence 2 (comparator–new galenics)	Number	Valid	23	23	10 (43.50%)	13 (56.50%)
		Missing	0	0		
	Mean		32.52	26.16		
	SD		10.12	5.04		
	Minimum		20	19		
	Maximum		57	38		
	Percentile	25	24	22.44		
		50	28	25.17		
75		41	30.19			

### Sensory Perception of the Applied Nasal Sprays

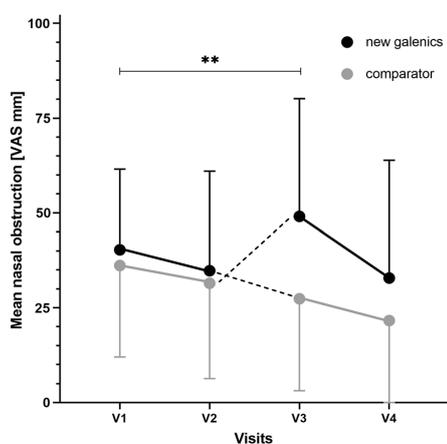
The assessment of the sensory perception of the two nasal spray products determined by the NSSS was analysed both for the entire ITT population as well as for subgroups of patients showing abnormal findings during the ENT examination and for subgroups sorted by gender or age (below or above 30 years). Cumulative scores of the sensory evaluation of the NSSS were analysed both incorporating the first 14 items (assessment immediately and 2 min after application) and incorporating all 15 items (additional inclusion of assessment 15 min after application).

Importantly, a significant period effect was observed during the study ( $p = 0.004$ ) with both products being evaluated as significantly better in the second period than in the first period. The resulting limitations on the crossover evaluation of the endpoints were considered for the following study results.

Regarding the primary endpoint, the analysis of NSSS data (14 items) demonstrated overall no significant treatment effect, i.e. no differences of mean sum scores were demonstrated ( $p = 0.487$ , Fig. 5a).

Analysis of 15 item data confirmed the results above.

Within the subgroup of patients with nasal abnormalities (pronounced signs of inflammation;  $n = 10$  for treatment group 1,  $n = 8$  for



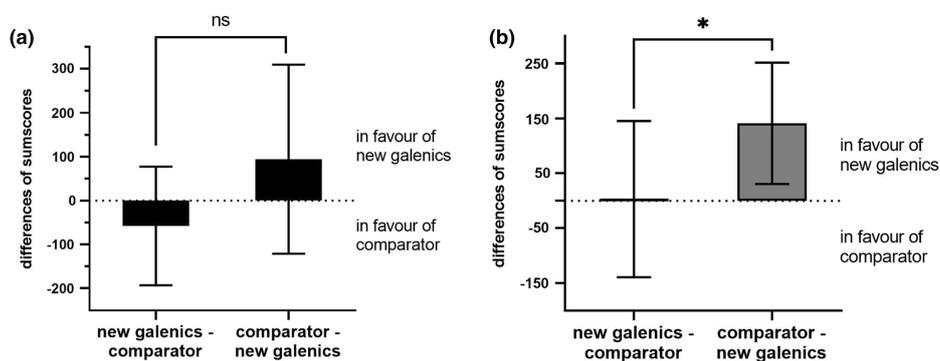
**Fig. 4** Change in nasal obstruction upon treatment with new galenics or comparator. Data is expressed as mean VAS + SD, with \*\* $p = 0.008$  for the nasal obstruction from V1 to V3 (after treatment with new galenics)

treatment group 2), no significant period effect was observed. Mean NSSS sum scores (14 items) after first application were 1149.50 upon new galenics application compared to mean NSSS

sum scores of 1146.60 for the comparator product in treatment sequence 1. In treatment sequence 2, mean NSSS sum scores (14 items) after respective first application were 1261.63 upon new galenics application compared to mean NSSS sum scores of 1120.75 for the comparator product. Overall, statistically significantly higher NSSS values were shown upon first application of new galenics compared to comparator ( $p = 0.033$ ; Fig. 5b).

Subgroup analyses considering gender of patients did not show any significant treatment effects (men  $p = 0.733$ ; women  $p = 0.575$  considering 14 items). A significant treatment effect in favour of new galenics was shown for patients aged below 30 years ( $p = 0.018$  in the 14-item analysis) but not for patients aged above 30 years ( $p = 0.099$  in the 14-item analysis).

The analysis of the secondary endpoints of the study investigated differences of sum scores of the NSSS over the course of the study (from V1 to V2 and from V3 to V4). No significant differences between treatment sequences were shown for treatment period 1 ( $p = 0.688$ ) or treatment period 2 ( $p = 0.923$ ).



**Fig. 5** Mean differences of nasal spray sensoric scale (NSSS) sum scores from V1 to V3. Patients were treated with new galenics (d0–d3) followed by treatment with comparator (d7–d10, treatment group 1) or vice versa (treatment group 2). **a** Analysis results of the entire ITT population ( $n = 49$ ), **b** analysis of subpopulation of

patients with nasal abnormalities ( $n = 18$ ). Data is expressed as mean difference of sum scores + SD with ns not statistically significant and \* $p = 0.033$

### Evaluation of Single Item Scores

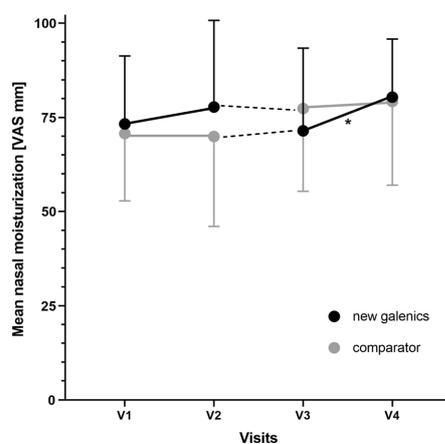
The analysis of intersequence comparisons for individual sensory items revealed no significant differences between treatment sequences in any of the assessed items but a significant period effect in 8 out of the 14 items.

Analysis of single items of the NSSS revealed the greatest treatment differences of at least 4 score points for the items 2 ('amount of medication that runs into the throat or nose'), 5 ('odour intensity') and 7 ('taste intensity') in favour of the new galenics product. Differences between the new galenics and the comparator product were 6.3 for item 2, 4.1 for item 5 and 6.2 for item 7. The sum of those three items increased significantly greater after treatment with the new galenics product compared to treatment with the comparator product ( $p = 0.023$ ).

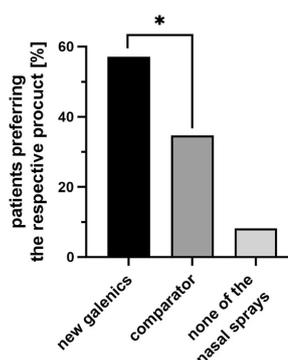
The item 'nasal moisturization' improved by 4.5 points (73.27 to 77.77) during the treatment with the new galenics compared to improvement of 1.85 points (77.38 to 79.23) during the treatment with the comparator (treatment sequence 1). In treatment sequence 2, there was an improvement of 8.96 points (71.43 to 80.39) during the treatment with the new galenics compared to a reduction by 0.79 points (70.70 to 69.91) during the treatment with the comparator. While no significant differences between treatments were shown for improvement of nasal moisturization in both treatment sequences (based on crossover design; Fig. 1), the improvement of nasal moisturization was significant only after treatment with new galenics during period 2 (V3–V4) ( $p = 0.026$ , Fig. 6).

### Preference of Treatments

At the end of the study, patients evaluated which of the nasal spray was preferred. In total, a significantly higher number of patients ( $n = 28$ ; 57.1%;  $p = 0.031$ ) preferred the new galenics product over the comparator product ( $n = 17$ ; 34.1%). The remaining 4 patients (8.2%) had no preference (Fig. 7).



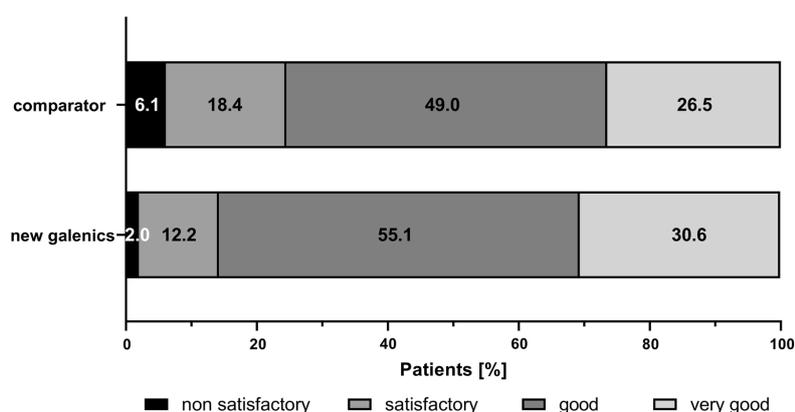
**Fig. 6** Change in nasal moisturization upon treatment with new galenics or comparator. Data is expressed as mean VAS + SD, with  $*p = 0.026$  for nasal moisturization from V3 to V4 (during treatment with new galenics)



**Fig. 7** Preference of products assessed by patients at V4. Data is expressed as the proportion of patients preferring either new galenics, the comparator or none of the two nasal sprays with  $*p = 0.031$

### Efficacy and Tolerability Assessment

As shown in Fig. 8, the efficacy of both treatments was judged as good to very good by the majority of patients. Numerical values of percentages of patients with a good or very good



**Fig. 8** Overall efficacy of study products assessed by patients at V4. Data is expressed as the proportion of patients rating the efficacy of the new galenics or comparator as either ‘non-satisfactory’, ‘satisfactory’, ‘good’ or ‘very good’

rating of new galenics (85.7%) were about 10% higher than those of comparator (75.5%); however, differences were not statistically significant ( $p = 0.307$ ).

The tolerability of both nasal sprays was evaluated as good by patients of both treatment groups without significant differences.

#### Safety Results

No serious adverse event occurred during the trial. A total of six adverse events (AEs) in five patients were documented (three mild, one moderate, two severe intensity), one of which (nasal burning) was rated as related to treatment with comparator, two AEs (both epistaxis) were rated as probably related to treatment (one with new galenics, one with comparator). All three AEs can be classified as expected, as they are listed in the SPCs of the products. The relationship for the other AEs was rated as unlikely or not related (Table 2).

#### DISCUSSION

The current study investigated the sensory perception of two decongesting nasal sprays, new galenics and comparator, in patients during convalescence from surgery on the nasal

septum or nasal conchae. The use of decongestants as medical treatment after nasal surgery aims to reduce mucosal oedema by inducing vasoconstriction, and beneficial effects on nasal symptoms after septoplasty have been demonstrated [8]. However, cytotoxic and ciliary-toxic effects observed in in vitro studies may indicate a limit in decongestant application, and the risk of rebound swelling after decongestant discontinuation should always be considered [9]. The addition of dexpanthenol, an analogue of pantothenic acid with wound-healing capacities has been shown to counteract the negative effects of xylometazoline [5]. While the literature has already shown the positive contribution of dexpanthenol to xylometazoline-containing decongestant nasal sprays [10–12], the current trial investigated the comparison of two decongestant sprays with or without the additional excipient hyaluronic acid. Hyaluronic acid is a polymer whose beneficial properties have been demonstrated in the treatment of dry nose symptoms [13] or post-operative nasal symptoms [14] with hyaluronic acid-containing medical devices.

In the current study, the sensory perception of two nasal sprays was assessed with the validated nasal spray sensoric scale (NSSS) [7], which had already been successfully applied in other studies [15]. Starting at least 1 week after

**Table 2** Adverse events (AEs) documented during the study. The description of the AEs represents the original wording (verbatim) translated into English

AE description (severity)	N (%)	Treatment sequence	Time of AE	Relationship to treatment	Outcome
Headache, dizziness (mild)	1 (16.7%)	1	Washout phase	Not related	Recovered
Herpes zoster (mild)	1 (16.7%)	1	V2	Not related	Recovered
Disorder of tube ventilation (moderate)	1 (16.7%)	2	V2	Unlikely	Recovered
Epistaxis (1. severe, 2. mild)	2 (33.3%)	2	V2 V3	Probably Probably	Recovered
Nasal burning (severe)	1 (16.7%)	2	V1	Definite	Recovered, premature termination
Total	6 (100%)				

surgery, patients were randomly assigned to 4 days treatment with one of the study products; after a 3-day washout period, patients were crossed over to 4 days treatment with the alternative study product.

The evaluation of the nasal sensory quality after the first application of the nasal spray showed that no significant differences in NSSS values could be demonstrated ( $p = 0.487$ ). Importantly, a significant period effect ( $p = 0.004$ ) was observed during the crossover study, thereby limiting the overall analysis of results. Overall, natural healing forces proved to have more influence on the overall sensory perception of the patients than the differences in galenics. This may be considered as one of the limitations of this study.

Interestingly, a subgroup analysis including only patients with more pronounced inflammatory symptoms demonstrated that NSSS values upon first application of new galenics were significantly better ( $p = 0.033$ ) compared to values after first application of the comparator product. This result was independent of the sequence of product application (no period effect) in favour of the new galenics product.

A closer look at this subgroup showed that the majority of these patients was enrolled with residual abnormalities and pronounced

symptoms more than 3 weeks after their nasal surgery. In contrast, the majority of “normal” patients started their study participation within the first 3 weeks after surgery. This may indicate that patients who still suffer from nasal abnormalities 3 weeks after their nasal surgery may respond particularly well to the new galenics treatment. In these patients the healing process may have been delayed and therefore a period effect does not play a role.

The analysis of a subgroup of three items of the NSSS showed that the sensory perception of the parameters ‘amount of medication, that runs into the throat or the nose’, ‘odour intensity’ and ‘taste intensity’ was evaluated significantly better following application of new galenics compared to application of comparator. This finding may be explained by the higher viscosity of the new product, which has been achieved by the galenics of the new formulation. The higher viscosity of the formulation may increase the retention time of the nasal spray on the nasal mucosa, thereby decreasing the amount of spray running down the nose or throat, which in turn will be perceived as less intense in taste and odour.

In line with the results above, treatments with new galenics resulted in an increased perception of nasal moisturization in both

treatment periods with changes between V3 and V4 (treatment period 2) being statistically significant ( $p = 0.026$ ). It is likely that the new galenics contribute to those beneficial effects on the perception of moisturization over time.

At the beginning of period 2, both treatment sequences also differed in the parameter obstruction, with a clear advantage of the treatment sequence that was pre-treated with new galenics and then received the comparator in period 2. Obstruction, measured as the patient's subjective assessment on a VAS, described the condition at the time of the examination. The assessment was made before the application of the respective nasal spray. This is another point that could have contributed to the period effect.

Literature data support these results demonstrating that the application of products with similar galenics following sinus surgery improved functional recovery and nasal oedema and crusting [16, 17].

The patients' final evaluation demonstrated a statistically significant preference for the new galenics product, which was perceived more pleasant by 57.1% ( $p = 0.031$ ) compared to the comparator product. In line with this, a greater proportion of patients (85.7%) assessed the efficacy of the new galenics product as 'good to very good' compared to that of the comparator product (75.5%). This finding is of particular importance as patient preference clearly plays a role in treatment compliance, as described in several studies investigating the sensory perceptions of intranasal corticosteroid sprays [16–19].

## CONCLUSION

The current study demonstrated the safe application of the new galenics product in patients after nasal surgery. Importantly, the product was perceived more pleasant compared to the comparator product, which may be due to the changed galenics of the formulation. As a result, smaller amounts of medication may run down the throat or nose and may lead to decreased intensities of product odour and taste perception. Particularly patients with nasal

abnormalities may benefit from the product as results demonstrated clear advantages for the new galenics treatment in this population.

## ACKNOWLEDGEMENTS

**Funding.** The study was funded by Cassella-med GmbH & Co. KG which also acted as sponsor. The sponsor also funded the journal's Rapid Service and Open Access Fees.

**Medical Writing, Editorial and Other Assistance.** Writing and editorial assistance in the preparation of this manuscript was provided by Dr. Nina Werkhäuser (ClinCompetence Cologne GmbH). Assistance in MedDRA coding and editorial assistance was provided by PD Dr. Esther Raskopf (ClinCompetence Cologne GmbH).

**Authorship.** All named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJ) criteria for authorship for this article, take responsibility for the integrity of the work and have given their approval for this manuscript to be published.

**Author Contributions.** Jennifer Lander, Lea Radtke, Laura England and Ralph Mösges designed the study. Laura England and Lea Radtke coordinated the study. Jennifer Lander participated in the conduct of the study. Christoph Bergmann conducted the study as lead investigator. Jaswinder Singh performed the data management and contributed to the data analysis. Ralph Mösges interpreted the results of the study. All authors contributed to the writing of the manuscript and approved of the final version.

**Disclosures.** Jennifer Lander, Lea Radtke, Laura England and Jaswinder Singh are employees of ClinCompetence Cologne who were commissioned by Cassella-med GmbH & Co. KG to conduct the current clinical study. Christoph Bergmann reports personal fees and grants from Bencard Allergy, personal fees from HAL Allergy, personal fees from Sanofi

Genzyme and non-financial support from SCS. Ralph Mösges reports personal fees from ALK, grants from ASIT biotech, personal fees from allergopharma, personal fees from Allergy Therapeutics, grants and personal fees from Bencard, grants from Leti, grants, personal fees and nonfinancial support from Lofarma, nonfinancial support from Roxall, grants and personal fees from Stallergenes, grants from Optima, personal fees from Friulchem, personal fees from Hexal, personal fees from Servier, personal fees from Klosterfrau, nonfinancial support from Atmos, personal fees from Bayer, nonfinancial support from Bionorica, personal fees from FAES, personal fees from GSK, personal fees from MSD, personal fees from Johnson & Johnson, personal fees from Meda, personal fees and nonfinancial support from Novartis, nonfinancial support from Otonomy, personal fees from Stada, personal fees from UCB, nonfinancial support from Ferrero, grants from BitopAG, grants from Hulka, personal fees from Nuvo, grants from Ursapharm, outside the submitted work.

**Compliance with Ethics Guidelines.** Approval of the current study was granted by the Ethics Committee of the Ärztekammer Nordrhein (medical council North Rhine, reference number 2020061). The approval covered all participating study centres as all three study centres were located within the district of the responsible ethic committee. Therefore, in accordance with the AMG, the favourable vote of this responsible ethic committee was valid for all three study centres. The study was registered in the EU Clinical Trials Register with the EudraCT No. 2019-004936-52. The study was conducted in accordance with the principles of the current (2013) version of the Declaration of Helsinki, Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/1995), the study protocol, requirements of the German Medicines Act (AMG), the Basic Data Protection Regulation (DSGVO) and other applicable regulatory requirements. All patients provided informed consent prior to participating in this study. No data identifying single patients were included in this study; therefore, informed consent for publication is not needed.

**Data Availability.** The data generated during and/or analysed during the current study are available from the sponsor on reasonable request.

**Open Access.** This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

## REFERENCES

1. Ciprandi G, Gelardi M. Open and clean: the healthy nose. *Acta Biomed.* 2019;90(2-s):4–6.
2. Matthias C. Surgery of the nasal septum and turbinates. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2007;6:Doc10.
3. AWMF. Formstörungen der inneren und / oder äußeren Nase. S2k-Leitlinie 017/070: AWMF online; 2016.
4. Kehrl W, Sonnemann U. Improving wound healing after nose surgery by combined administration of xylometazoline and dexpanthenol. *Laryngorhinootologie.* 2000;79(3):151–4.
5. Klocker N, Verse T, Rudolph P. The protective effect of dexpanthenol in nasal sprays. First results of cytotoxic and ciliary-toxic studies in vitro. *Laryngorhinootologie.* 2003;82(3):177–82.
6. Greiner AN, Meltzer EO. Overview of the treatment of allergic rhinitis and nonallergic rhinopathy. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(1):121–31.

7. Mösges R, Pasch N, Sayar A, Schmalz P, Vent J. Survey of sensory perception and patients' subjective assessment of the application of nasal sprays - the nasal-spray-sensoric-scale. *Laryngorhinootologie*. 2009;88(9):587–91.
8. Dağlı E, Ocak E, Mirici E, Kaya M, Acar A. Effects of early postoperative nasal decongestant on symptom relief after septoplasty. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(12):1476–80.
9. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(S29):1–464.
10. Mösges R, Shah-Hosseini K, Hucke HP, Joisten MJ. Dexpanthenol: an overview of its contribution to symptom relief in acute rhinitis treated with decongestant nasal sprays. *Adv Ther*. 2017;34(8):1850–8.
11. Kehrl W, Sonnemann U. Dexpanthenol nasal spray as an effective therapeutic principle for treatment of rhinitis sicca anterior. *Laryngorhinootologie*. 1998;77(9):506–12.
12. Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Advance in therapy of acute rhinitis—comparison of efficacy and safety of xylometazoline in combination xylometazoline-dexpanthenol in patients with acute rhinitis. *Laryngorhinootologie*. 2003;82(4):266–71.
13. Thieme U, Müller K, Bergmann C, et al. Randomised trial on performance, safety and clinical benefit of hyaluronic acid, hyaluronic acid plus dexpanthenol and isotonic saline nasal sprays in patients suffering from dry nose symptoms. *Auris Nasus Larynx*. 2020;47(3):425–34.
14. Gouteva I, Shah-Hosseini K, Meiser P. Clinical efficacy of a spray containing hyaluronic acid and dexpanthenol after surgery in the nasal cavity (septoplasty, simple ethmoid sinus surgery, and turbinate surgery). *J Allergy (Cairo)*. 2014;2014:635490.
15. Hahn C, Böhm M, Allekotte S, Mösges R. Tolerability and effects on quality of life of liposomal nasal spray treatment compared to nasal ointment containing dexpanthenol or isotonic NaCl spray in patients with rhinitis sicca. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(9):2465–72.
16. Casale M, Moffa A, Sabatino L, et al. Hyaluronic acid: perspectives in upper aero-digestive tract. A systematic review. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0130637.
17. Macchi A, Terranova P, Digilio E, Castelnuovo P. Hyaluronan plus saline nasal washes in the treatment of rhino-sinusal symptoms in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for rhino-sinusal remodeling. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26(1):137–45.
18. Khanna P, Shah A. Assessment of sensory perceptions and patient preference for intranasal corticosteroid sprays in allergic rhinitis. *Am J Rhinol*. 2005;19(3):316–21.
19. Bachert C, El-Akkad T. Patient preferences and sensory comparisons of three intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(3):292–7.

### **3. Diskussion**

Durchgeführt wurde eine randomisierte, kontrollierte, doppelt-blinde Phase IV-Studie mit insgesamt 51 Patienten im cross-over Design zum Einfluss der Hyaluronsäure auf die sensorischen Eigenschaften von Nasensprays.

#### **3.1 Hyaluronsäure**

Im Jahre 1934 wurde die Hyaluronsäure von Karl Meyer zum ersten Mal aus der Glaskörperflüssigkeit eines Rinderauges isoliert. Sie wird in der Kosmetik und in vielen Bereichen der Medizin seit Jahren in verschiedensten Indikationen eingesetzt. Durch die hohe Wasserbindungskapazität und hohe molekulare Masse, ebenso, wie durch die interessanten viskoelastischen Eigenschaften, welche auf ihren polymeren und polyelektrolytischen Eigenschaften beruhen, ist die Hyaluronsäure vielfältig einsetzbar.<sup>48</sup>

#### **3.2 Primärer Endpunkt**

Im Folgenden sind alle aufgeführten p-Werte als explorativ zu betrachten, da hier trotz multipler Tests keine Adjustierung, das heißt eine Division der p-Werte durch die Anzahl der Tests, vorgenommen wurde.

Es sei zu erwähnen, dass der cross-over Ansatz bei der statistischen Analyse des primären Zielparameters zu keinem signifikanten Ergebnis geführt hat. Vielmehr konnte ein signifikanter Periodeneffekt ( $p=0.004$ ) beobachtet werden, welcher alle Aussagen bezüglich des primären Endpunktes relativiert. Daher wurde die cross-over Analyse alternativ zum geplanten parametrischen „linear mixed model“ auch nicht-parametrisch (das heißt ohne Angabe von Verteilungsparametern oder -formen) nach Hodges-Lehmann durchgeführt und auch hier ergab sich kein signifikanter Behandlungsunterschied.

Die Summenscores der Sensorik-Bewertungen der NSSS, ebenso wie die Inter-Gruppen-Unterschiede zwischen den beiden Nasensprays wurden für alle Patienten der Intention-to-treat (ITT) -Population, für Männer und Frauen separat, für Patienten unter und über 30 Jahren separat, für Patienten mit einem „normalen“ Untersuchungsergebnis in der Hals-Nasen-

Ohrenheilkundlichen Untersuchung und Patienten mit einem „abnormalen“ Untersuchungsergebnis erfasst. Auf die einzelnen Punkte wird unter Punkt 3.3 genauer eingegangen.

Bei der jeweils ersten Anwendung des jeweiligen Nasensprays an der V1 bzw. V3 konnte kein signifikanter Unterschied in der sensorischen Wahrnehmung zwischen beiden Behandlungen festgestellt werden ( $p=0.487$ ).

Jedoch konnte ein signifikanter Effekt ( $p=0.004$ ) zwischen den Behandlungssequenzen herausgestellt werden, der einen Periodeneffekt bedeutet.

Der Inter-Gruppen-Unterschied der Summenscores zeigte eine numerische Überlegenheit des nasic neo Nasensprays gegenüber NasenDuo. Dies könnte darauf hindeuten, dass die physiologische Wundheilung, auf die später in diesem Abschnitt genauer eingegangen wird, durch die Hinzufügung der Hyaluronsäure als Hilfsstoff noch zusätzlich unterstützt wird und dies somit besonders für Patienten mit einer verzögerten oder beeinträchtigten Wundheilung einen Vorteil darstellt.

Casale, M. et al. fanden in einer Studie zur post-operativen Behandlung mit HA in verschiedenen Darreichungsformen nach Eingriffen an der Nasenschleimhaut bei chronischer Rhinosinusitis heraus, dass die Behandlung mit HA förderliche Effekte auf die postoperative Heilungsphase hat. Hier zeigte sich, dass die Verabreichung von HA als unterstützende Behandlung zur rascheren Verbesserung der Nasenatmung, zur Beschwerdereduktion und zur Förderung der Wundheilung eine wichtige Rolle spielt. HA wurde in diesem Falle als herkömmliche Sprayapplikation sowie zum Vernebeln verabreicht.<sup>49</sup> Diese Beobachtungen sind vergleichbar mit unseren Ergebnissen bezüglich des positiven Effektes der Hyaluronsäure auf den post-operativen Verlauf der Wundheilung.

Wie bereits erwähnt, konnte ein deutlicher Periodeneffekt beobachtet werden. Der t-Test der Inter-Gruppen-Unterschiede der Summenscores zeigte eine signifikant höhere Bewertung der sensorischen Qualität für beide Produkte, wenn die jeweilige Erstanwendung in der zweiten Behandlungsperiode, also an der V3 stattfand, was auf einen Periodeneffekt schließen lässt. Diese Beobachtungen lassen sich dadurch erklären, dass die natürliche Wundheilung in der zweiten Behandlungsperiode schon fortgeschritten ist, wodurch die Bewertung der Sensorik zu diesem Zeitpunkt besser ausfällt.

In der bereits erwähnten Studie von Casale, M. et al. zur post-operativen Behandlung mit HA nach Eingriffen an der Nasenschleimhaut zeigten sich, vergleichbar mit den Ergebnissen in unserem Studienverlauf, signifikant bessere Ergebnisse in Bezug auf die Verbesserung der post-operativen Symptome in beiden getesteten Gruppen nach 2 bzw. 4 Wochen im Vergleich

zu den Ausgangswerten, was auch in diesem Fall ein Hinweis auf den Einfluss der physiologischen Wundheilung auf die post-operative Beschwerdereduktion sein kann.<sup>49</sup>

Auch in einer Arbeit von Fooanant, S. et al. zum Vergleich der Wirksamkeit von Dexpanthenol und salinen Lösungen in der Behandlung nach Eingriffen an der Nasen-/schleimhaut zeigte sich eine Verbesserung des Total-Nasal-Symptom-Score, der mukoziliären Clearance und des Schweregrads der Infektion in beiden Behandlungsgruppen. Getestet wurden hier die Parameter im Verlauf der Behandlung nach 1, 2-3, 4-6 und 12 Wochen.<sup>50</sup> Zwar wurden hier die Patienten über einen längeren Zeitraum visitiert als in der vorliegenden Studie, jedoch sind die Ergebnisse vergleichbar in Bezug auf einen feststellbaren Periodeneffekt.

Thieme, U. et al. führten eine Studie zur Anwendung und klinischen Verträglichkeit dreier Nasensprays zur Behandlung der Rhinitis sicca durch, die in Bezug auf Methodik und Auswertung vergleichbar mit der vorliegenden Studie ist. Auch hier konnte im Verlauf der Behandlung innerhalb von 4 Wochen zwar eine signifikante Verbesserung der Symptome festgestellt werden, jedoch war diese für alle drei Behandlungsgruppen gleich, was auch hier die Vermutung nahelegte, dass die physiologische Heilung einen entscheidenden Einfluss haben könne. Zusätzlich würden regionale und saisonale Faktoren, die Einfluss auf die Luftfeuchtigkeit im Freien und somit auch auf die eingeatmete Luft haben, die Stärke der Symptome und die Auswirkung der Behandlung beeinflussen können.<sup>51</sup> Gouteva, I. et al. führten eine Studie zur klinischen Wirksamkeit eines Nasensprays mit HA und Dexpanthenol als Inhaltsstoffe in der post-operativen Behandlung nach Eingriffen in der Nasenhöhle durch. Unter vergleichbaren Bedingungen bezüglich Studienpopulation und -dauer wie in der vorliegenden Studie zeigte sich auch hier eine Verbesserung des Zustandes der nasalen Schleimhaut im Verlauf der Behandlung in beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf Trockenheit der Nase, getrockneten nasalen Mukus und Obstruktion. Die Auswertung des Rhinoskopie-Summen-Scores zeigte keine signifikanten Unterschiede.<sup>52</sup>

Auch eine Studie von Soldati, D. et al. zum Vergleich einer HA-enthaltenden Salbe mit einer auf pflanzlichen Inhaltsstoffen basierenden Salbe konnte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die post-operative Beschwerdelinderung, vor allem die Nasenatmung und die Wundheilung der Schleimhaut, herausstellen.<sup>53</sup>

Die nasale Schleimhaut hatte bei der V3 bereits eine 6 Tage länger dauernde Regeneration als bei der V1 durchlaufen, wodurch die einzelnen Punkte der NSSS vermutlich besser bewertet wurden und somit ein höherer Summenscore zustande kam. Besonders die Punkte 2 „Medikamentenmenge, die in den Rachen oder die Nase läuft“, 3 „Ausmaß der Irritation (Brennen, Reizung)“ und 10 „Einschätzung der Nasenbefeuchtung“ könnten durch die physiologische Wundheilung beeinflusst sein.

Im Verlauf der physiologischen Wundheilung erfolgt hauptsächlich zwischen 1-3 Wochen nach Schädigung des Gewebes die Epithelialisierung, mit der Regeneration der Epithelien und der Ausbildung neuer Zellen.

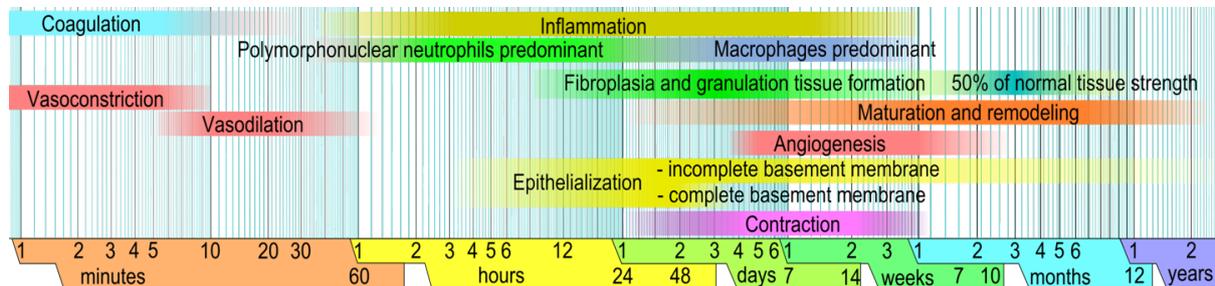


Abbildung 3: Phasen der Wundheilung<sup>54</sup>

Die V3 fand an Tag 7 des Studienverlaufs statt, das heißt, dass die meisten Patienten aufgrund des Einschlusses in die Studie rund 14 Tage nach dem chirurgischen Eingriff, zum Zeitpunkt der V3 ca. 21 Tage Wundheilung durchlaufen hatten. Die Epithelzellen befanden sich also in einer fortgeschrittenen Regenerationsphase, wodurch vermutlich auch das Schmerzempfinden bereits nachgelassen hatte. Die Anwendung eines der beiden Nasensprays könnte dadurch z.B. weniger Brennen oder eine verminderte Reizung verursachen als noch bei der V1 und auch die Trockenheit der Nase könnte als weniger unangenehm empfunden werden, was Einfluss auf den Punkt „Einschätzung der Nasenbefeuchtung“ hat.

Kühnel, T.S. et al. beschreiben in Ihrer Arbeit zur postoperativen Versorgung bei Nasennebenhöhleneingriffen 4 Phasen der Wundheilung nach Operationen der Nasennebenhöhlen aus praktischer Sicht. Demnach unterteilt sich diese in eine Phase der blutigen Verkrustung, gefolgt von der Ausbildung eines Lymphödems, einer Phase des mesenchymalen Umbaus und abschließender Ausformung von Narbengewebe. Zur postoperativen Behandlung wird in dieser Arbeit neben Analgetika zur Behandlung von Schmerzen auch auf HA als Beigabe zur Nasenpflege mit zunehmender Bedeutung verwiesen. Dies unterstützt unsere Annahme, dass HA einen positiven Effekt auf die postoperative Regeneration der Epithelien hat.<sup>55</sup>

Trotz eines signifikanten Periodeneffekts und höherer Summenscores beider Nasensprays ließ sich eine numerische Überlegenheit des nasic neo Nasensprays erkennen, was darauf hindeutet, dass die natürliche Wundheilung durch die Anwendung von nasic neo besser unterstützt und somit das Empfinden der Patienten durch nasic neo mit dem Zusatz der Hyaluronsäure noch positiver beeinflusst wird als durch die Anwendung von NasenDuo.

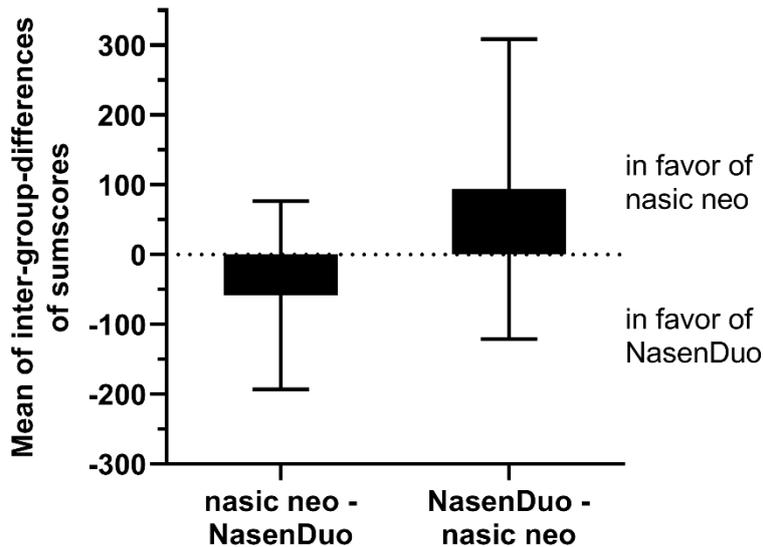


Abbildung 4: Summenscore der NSSS-Auswertung des primären Endpunktes: In Behandlungssequenz 1 betrug der Gesamt-Summenscore 58 Punkte zugunsten von NasenDuo. In Behandlungssequenz 2 betrug der Gesamt-Summenscore 94 Punkte zugunsten von nasic neo. Es lag ein signifikanter Periodeneffekt vor ( $p=0.004$ ).

In einer Arbeit von Neuman, M. G. et al. zur Anwendung von HA in der Wundheilung am Menschen, in Tiermodellen und in vitro Studien konnten verschiedene positive Effekte der Hyaluronsäure auf die Wundheilung herausgestellt werden. Neben positiven Effekten bei Anwendung an der menschlichen Haut, zum Beispiel in der Behandlung von Ulcera, der Haut von Kaninchen oder Wunddefekten bei Ratten, konnte in einem Tiermodell mit Kaninchen gezeigt werden, dass nach einem Eingriff mit postoperativer Wunde an der Nasenschleimhaut ein positiver Effekt der Hyaluronsäure auf die Wundheilung besteht. So führte die Anwendung von HA postoperativ zu verminderter akuter Inflammation, reduzierter Fibrosierung und Förderung der Wundheilung im Vergleich zur Kontrollgruppe (Placebo oder Merogel).<sup>56</sup>

Litwiniuk, M. et al. zeigten in ihrer Publikation zu HA bei Entzündung und Geweberegeneration, dass HA einen wichtigen Einfluss auf die Regulation der Angiogenese hat, welche ein wesentlicher Bestandteil der Proliferationsphase des Wundheilungsprozesses ist. Besonders auf das Verhalten der Endothelzellen habe HA einen Einfluss. Vor allem für HA mit geringem molekularem Gewicht sei nachgewiesen, dass sie die Proliferation, Migration und Tubulusbildung von Gefäßzellen in vitro sowie in verschiedenen in vivo-Modellen der Angiogenese stimuliert.<sup>57</sup>

Diese Beobachtungen unterstützen unsere Ergebnisse und die These, dass die Hinzufügung von HA zur abschwellenden Medikation positive Effekte auf die post-operative Heilungsphase hat.

Besonders der Punkt „Einschätzung der Nasenbefeuchtung“ könnte durch den Einfluss der Hyaluronsäure und ihrer hydratisierenden Eigenschaften positiv beeinflusst werden, was unter Punkt 3.5.1 noch einmal näher thematisiert wird.

### **3.3 Subgruppenanalysen des primären Endpunktes**

#### **3.3.1. Separate Analyse nach Geschlecht**

Der primäre Endpunkt wurde nach der jeweiligen ersten Anwendung des Nasensprays für beide Behandlungssequenzen für Frauen und Männer separat ausgewertet. Weder für Frauen noch für Männer konnte ein signifikanter Behandlungseffekt herausgestellt werden.

Es gibt verschiedene Studien, die sich den Unterschieden in der Wundheilung zwischen Männern und Frauen widmen.

Tripathi, R. et al., zeigten in ihrer Arbeit zu geschlechtlichen Unterschieden in der Wundheilung der Kornea, dass der Wundheilungsprozess bei Männern und Frauen signifikant unterschiedlich abläuft. So würden dermale Wunden bei Frauen schneller heilen, wohingegen mukosale Wunden bei Männern schneller heilen würden. Frauen würden zu signifikant besseren Heilungsraten neigen, was auch Jorgensen, L.N., et al.<sup>58</sup> und Ashcroft, G.S. et al.<sup>59</sup> beschreiben. Jedoch würde die Wundheilung im Gegensatz dazu bei Frauen langsamer ablaufen als bei Männern, was auch von Conrad, S.M. et al.<sup>60</sup> und Phillips, C. et al.<sup>61</sup> am Beispiel der Wundheilung im Zahnbereich beschrieben wurde.

Auch Brown, C.T. et al. beschreiben in einer Arbeit zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Wundheilung am Maus-Modell verschiedene molekulare Mechanismen in männlichen und weiblichen Mäusen, welche die Wundheilung unterschiedlich beeinflussen.<sup>62</sup> Kjaer, M. et al. zeigten in ihrer Studie zu geschlechtsabhängigen Unterschieden in der Wundheilung am Kolon in Ratten, dass gerade die frühe Wundheilung durch vermehrte Kollagen-Expression bei weiblichen Modellen im Vergleich zu männlichen Modellen gefördert war.<sup>63</sup>

Anders als die Ergebnisse in unserer Arbeit, zeigen diese Beobachtungen, dass das Geschlecht eine Auswirkung auf die unterschiedlich ablaufenden physiologischen Heilungsmechanismen haben kann. Möglicherweise könnte durch eine größere Studienpopulation auch in der vorliegenden Studie ein deutlicheres Ergebnis in Bezug auf den Einfluss der Hyaluronsäure auf die geschlechtsspezifisch unterschiedliche Wundheilung zu sehen sein.

### 3.3.2. Separate Analyse nach Altersgruppe

Ebenfalls für Patienten im Alter unter bzw. über 30 Jahren wurde der primäre Endpunkt nach der jeweils ersten Anwendung des Nasensprays für beide Behandlungssequenzen separat ausgewertet. Hier zeigte sich in der Subgruppe der unter 30-jährigen Patienten ein signifikanter Behandlungseffekt ( $p=0.018$ ) zugunsten des nasico Nasensprays.

In der Altersklasse der über 30-jährigen Patienten konnte kein signifikantes Ergebnis gezeigt werden.

Dieses signifikante Ergebnis der unter 30-jährigen könnte womöglich durch die im Alter verzögerte Wundheilung zu erklären sein.

Guo, S. et al. berichten von verzögerter Wundheilung in der älteren Population. Allerdings ist in ihrer Arbeit die Rede von Patienten über 60 Jahren. In dieser Altersklasse sei die Wundheilung verzögert, dadurch aber nicht von schlechterer Qualität. Eine Ursache sei zum Beispiel eine verzögerte T-Zell-Infiltration und eine verringerte Phagozytose durch Makrophagen. Außerdem wird eine verspätete Reepithelialisierung, Kollagensynthese und Angiogenese in einem Tierversuch mit älteren Mäusen im Vergleich zu jüngeren beschrieben.<sup>64</sup>

Bonifant, H. et al. beschreiben ähnliches für die Wundheilung bei älteren Patienten.<sup>65</sup> Am Beispiel der Dermis wird berichtet, dass unter anderem weniger Fibroblasten, Mastzellen und weniger Komponenten der extrazellulären Matrix, wie zum Beispiel Glycosaminoglykane vorkommen, wodurch die Wundheilung beeinflusst wird.

Zwar beziehen sich diese Aussagen auf Patienten im Alter von 60 Jahren und älter, dennoch bieten sie eventuell einen Erklärungsansatz für die in der vorliegenden Studie gemachten Beobachtungen. Womöglich läuft bei Patienten unter 30 Jahren die physiologische Wundheilung insgesamt rascher ab, was die Auswertungen zum primären Endpunkt beeinflusst haben könnte.

Chia, C.W. et al. untersuchten in einer Studie zu Mechanismen der Wundheilung bei älteren Patienten den Einfluss verschiedener Biomarker auf die physiologische Heilung in Abhängigkeit vom Alter an Mäusen. Es konnte gezeigt werden, dass die Expression von p21 und p53 im Zusammenspiel mit der Aktivierung von NOTCH einen wundheilungsfördernden Effekt aufweist, der allerdings deutlich altersabhängig sei. Bei älteren Menschen sei diese Reaktion auf die Wundheilung abgeschwächt, woraus eine Verzögerung der Wundheilung mit zunehmendem Alter zu erklären sei.<sup>66</sup> Auch Payganova, N.E. et al. führten eine Studie zur Therapie entzündlicher Erkrankungen der nasalen Mukosa besonders bei älteren Patienten durch, was die Vermutung nahelegt, dass sich Heilungsprozesse besonders auch in der Nasenhöhle zwischen jungen und alten Patienten unterscheiden.<sup>67</sup> Jiang, D. et al. zeigten in

einer Arbeit zum Einfluss der p21-Expression auf die Wundheilung, dass das Vorkommen von p21 in der älteren Bevölkerung erhöht sei. P21 verzögere den Beginn der Proliferationsphase, eine Hemmung von p21 resultiere dagegen in einer Verbesserung der Wundheilung am Maus-Modell. Dies sei ein Erklärungsansatz dafür, dass die Heilung bei älteren Patienten verlangsamt sei.<sup>68</sup>

Auch diese Beobachtungen lassen Schlüsse darauf zu, dass die in der vorliegenden Studie gezeigten Ergebnisse möglicherweise auf eine bessere Wundheilung bei jüngeren Patienten hindeuten, die durch den heilungsfördernden Effekt von HA noch gesteigert wird.

### **3.4 Post-hoc Analysen des primären Endpunktes**

#### **3.4.1. Wilcoxon-Test, Auswertung der ersten Behandlungsperiode, Auswertung der 15-Punkte-Nasenspray-Sensorik-Skala**

Zusätzlich zu den Auswertungen mittels t-Test wurde der primäre Endpunkt mithilfe eines Wilcoxon-Tests ausgewertet, der ebenfalls einen Periodeneffekt beobachten ließ.

Die Auswertung allein der ersten Behandlungsperiode zeigte zwar eine numerische Überlegenheit des nasic neo Nasensprays, jedoch war diese nicht signifikant, was durch die zu klein geschätzte Anzahl an Studienteilnehmern zu erklären sein kann, auf die unter Punkt 3.8. noch einmal genauer eingegangen wird.

Die Auswertung der 15-Punkte-Nasenspray-Sensorik-Skala zeigte für alle ausgewerteten Parameter ähnliche Ergebnisse, wie die Auswertung der 14-Punkte-Skala.

#### **3.4.2. Patienten mit abnormal ausgeprägter nasaler Inflammation**

Bei den während der Screening-Visite durchgeführten körperlichen Untersuchungen zeigten einige Patienten (10 Patienten aus Behandlungssequenz 1, 8 Patienten aus Behandlungssequenz 2) ein abnormales Untersuchungsergebnis. Das Untersuchungsergebnis wurde als abnormal bewertet, wenn Patienten post-operative Symptome wie Entzündung, Krustenbildung und ödematöse Veränderungen der nasalen Mukosa aufwiesen, die zum Untersuchungszeitpunkt noch stärker ausgeprägt waren, als es bei einem normal ablaufenden natürlichen Heilungsprozess der Fall wäre.

Für diese Subgruppe konnte bei der Auswertung des primären Endpunktes ein signifikantes Ergebnis mit deutlicher numerischer Überlegenheit des nasic neo Nasensprays herausgestellt werden.

Der Mittelwert des Unterschiedes in den Sensorik-Bewertungen der Subgruppe „Abnormales Untersuchungsergebnis“ betrug 71 Punkte zugunsten des nasic neo Nasensprays und zeigte damit eine signifikante Überlegenheit gegenüber des NasenDuo Nasensprays ( $p=0.033$ ).

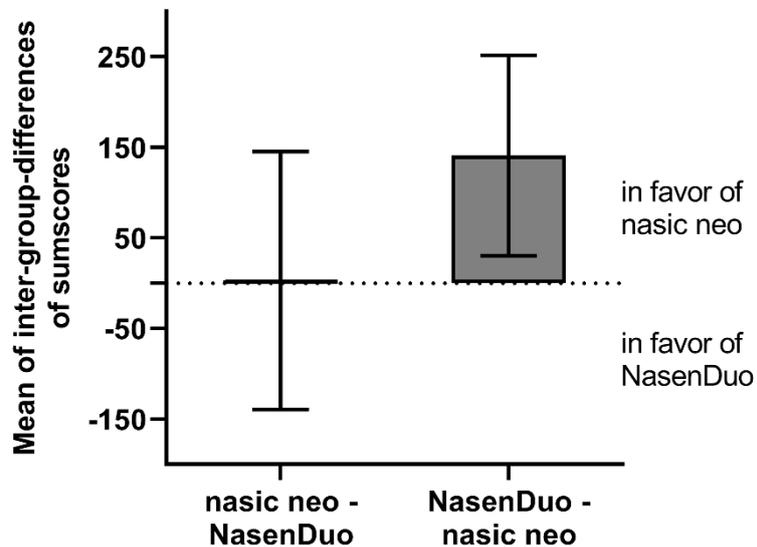


Abbildung 5: Subgruppe mit abnormal stark ausgeprägter Inflammation: Der Mittelwert des Unterschiedes in der Sensorik-Bewertung in der Subgruppe „Abnormal stark ausgeprägte Inflammation“ betrug 71 Punkte zugunsten von nasic neo. ( $p=0.033$ )

Nach genauerer Analyse stellt sich heraus, dass nahezu alle Patienten, bei denen das Ergebnis der körperlichen Untersuchung als abnormal gewertet wurde, später als zwei Wochen post-operativ mit der ersten Behandlung starteten. Der Großteil dieser Patienten wurde mehr als 3 Wochen nach der chirurgischen Intervention in die Studie eingeschlossen. Demgegenüber steht die Gruppe der Patienten mit einem als normal gewerteten Ergebnis der körperlichen Untersuchung, in der die meisten Patienten die Behandlung innerhalb der ersten 3 Wochen nach der Operation der nasalen Schleimhaut starteten.

Dies lässt den Schluss zu, dass Patienten, bei denen die natürliche Wundheilung verzögert ist und die dadurch nach drei Wochen immer noch unter einer deutlichen Beschwerdesymptomatik leiden, besonders vom Zusatz der Hyaluronsäure profitieren.

Jensen, G. et al. beschreiben für die Hyaluronsäure einen positiven Effekt, vor allem auf die Gewebeheilung und -proliferation, der in erster Linie auf ihre Wirkung auf die Signalübertragung in der Zelle und die Anpassung ihrer chemischen und mechanischen Eigenschaften zurückgeführt wird.<sup>69</sup> Sie interagiert mit verschiedenen Zellrezeptoren und koordiniert Zellkommunikation und -verhalten.

HA ist zur Interaktion mit extrazellulären Molekülen fähig und an Zellwachstum, Migration und Differenzierung beteiligt.

Zhao, J. et al. fanden in einem Tierversuch heraus, dass die Zugabe von HA zu geschädigtem Gewebe die Wundheilung fördert.<sup>70</sup>

Die Vaskularisierung spielt für die Gewebereparatur eine entscheidende Rolle und durch die Zugabe von HA wird ein Mechanismus zur Förderung der Proliferation von Kapillaren ausgelöst. Demnach wird die Vaskularisierung durch die beim Abbau von HA entstehenden Komponenten gefördert und somit die Regeneration des Gewebes unterstützt.

Des Weiteren wird die Proliferation von Epithelzellen gefördert, was auch von Lees et al. beschrieben wurde.<sup>71</sup> Vor allem für low molecular weight Hyaluron (LMW-HA) und Oligosaccharide von Hyaluron (o-HA ) beschreiben Gao, F. et al. eine die Angiogenese fördernde Eigenschaft.<sup>52</sup>

Laut Slevin et al. wird die Angiogenese durch Bindung an den CD44 Zellrezeptor gefördert. Auch Turley, E. et al. fokussieren sich in ihrer Arbeit über die Signalübertragungseigenschaften von Hyaluronrezeptoren unter anderem auf den CD44-Rezeptor und den RHAMM (receptor for hyaluronan-mediated motility).<sup>72</sup> Beide Rezeptoren sind an durch Hyaluron beeinflusster Signalübertragung beteiligt. Durch die Bindung von CD44 an Hyaluron wird die Zelladhäsion an Komponenten der extrazellulären Matrix beeinflusst sowie, zusätzlich zur Stimulation der Angiogenese, auch die Zellmigration und Proliferation gefördert.

Vor allem Hyaluron mit niedrigem Molekulargewicht scheint die Proliferation zu fördern, wie Casale, M. et al. beschreiben.

Der CD44-Rezeptor ist unter anderem auf Endothel- und Epithelzellen zu finden, wie Casale, M. et al. erläutern.<sup>40</sup>

In der gleichen Studie wird in der postoperativen Behandlung nach Eingriffen an den Nasenhöhlen und -nebenhöhlen der Einsatz von Hyaluron-enthaltenden Lösungen mit dem von salinen Lösungen verglichen. Auch hier fällt das Ergebnis, vergleichbar mit den von uns gemachten Erfahrungen, zugunsten der Anwendung mit Hyaluronsäure aus. Es konnte eine signifikante Reduktion der Beschwerden, eine Verringerung der Krustenbildung, Sekretion und des nasalen Ödems und eine Verbesserung der Zilienmotilität beobachtet werden.

Die Ergebnisse der Studie von Gao F. et al. lassen den Schluss zu, dass HA in geschädigtem Gewebe die Proliferation von Fibroblasten fördert und zur verstärkten Bildung von Granulationsgewebe beiträgt, was für die Wundheilung essenziell ist.<sup>52</sup>

Diese Ergebnisse stimmen mit den in der vorliegenden Studie gemachten Erfahrungen überein. Auch wir konnten eine Förderung der Wundheilung durch den Zusatz der Hyaluronsäure feststellen, die für die Patienten eine deutliche Steigerung der Lebensqualität, besonders in den ersten Wochen nach dem chirurgischen Eingriff, bedeutet, wie auch Casale, M. et al. für die Behandlung mit HA nach Verkleinerung der Nasenmuscheln mittels Radiofrequenzablation beschreiben.<sup>73</sup>

Gouteva, I. et al. fanden heraus, dass die Behandlung mit einem HA-enthaltenden Nasenspray besonders in der 4. und 6. postoperativen Woche bessere Ergebnisse in Bezug auf Trockenheit der nasalen Schleimhaut und nasale Obstruktion erzielt als die Kontrollgruppe.<sup>74</sup> Das könnte, ebenso wie die von uns gemachten Erfahrungen, darauf hindeuten, dass besonders Gewebe, das stärkere als die üblichen post-operativen entzündlich bedingten Beschwerden und Wundheilungsstörungen aufweist, von der Zugabe der Hyaluronsäure profitiert. In Kombination mit dem in der postoperativen Behandlung nasaler Wundheilungsstörungen etablierten Dexpanthenol<sup>32</sup> (vgl. Kehr, W. et al.) sorgt HA als Hilfsstoff für eine noch bessere Förderung der physiologischen Wundheilung.

### **3.4.3. Auswertung 3 einzelner Items der Nasenspray-Sensorik-Skala**

Da die Auswertung des Summenscores der 14 Items der NSSS kein eindeutiges Ergebnis lieferte, wurde zusätzlich eine detaillierte Auswertung der individuellen Ergebnisse aller Items durchgeführt. Alle Items wurden, genau wie die Summenscores, parametrisch und nicht-parametrisch ausgewertet.

Für 3 der Items konnte ein Behandlungsunterschied von wenigstens 4 Scorepunkten herausgestellt werden, der bei allen 3 Items zugunsten des nasic neo Nasensprays ausfiel.

Diese 3 Items waren Item 2 „Medikamentenmenge, die in Rachen oder Nase läuft“, Item 5 „Geruchsintensität“ und Item 7 „Geschmacksintensität“. Für diese 3 Items wurde anschließend ein Summscore berechnet.

In beiden Behandlungsgruppen konnte eine signifikante Steigerung des Summenscores ( $p=0.023$ ) während der Behandlung mit nasic neo beobachtet werden.

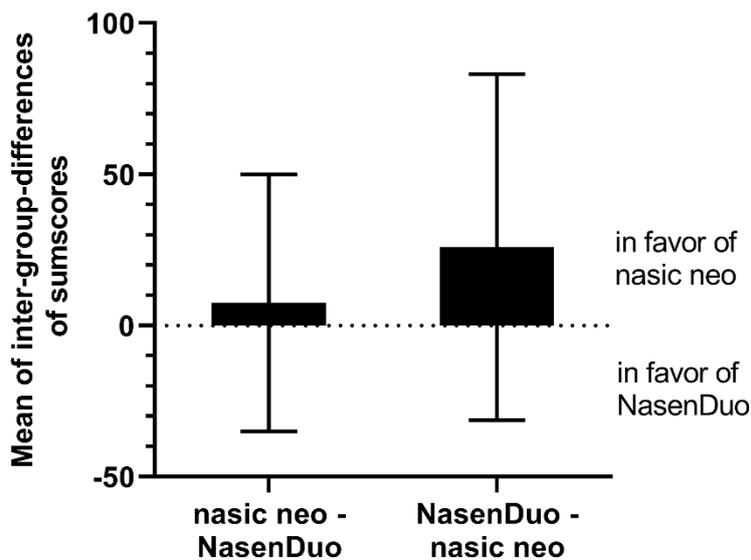


Abbildung 6: Subgruppe der Items 2,5 und 7: Die Behandlung mit nasic neo führte zu einer Steigerung der Score-Punkte von im Schnitt 16.7 Punkten im Vergleich zur Behandlung mit NasenDuo. ( $p=0.023$ )

Auch diese signifikanten Ergebnisse zugunsten des getesteten nasic neo Nasensprays lassen sich durch den Zusatz der Hyaluronsäure erklären.

Die Hyaluronsäure setzt sich aus den zwei sich wiederholenden Disacchariden D-Glucuronsäure und N-Acetyl-D-glucosamin zusammen und besitzt zahlreiche hydrophile Gruppen, die über Wasserstoffbrücken selbst miteinander interagieren und so im wässrigen Milieu große Mengen an Wassermolekülen anlagern können. (siehe: Abbildung 2<sup>38</sup>)

Mit zunehmender Länge der Kette bildet das Polymer Knäuel, die über Wasserstoffbrücken temporäre netzförmige Strukturen ausbilden, wodurch große Mengen an Wasser gespeichert werden können. Diese netzförmigen Strukturen besitzen eine hohe Viskosität und Elastizität, wodurch sie sehr anpassungsfähig sind.

Die Viskosität der Hyaluronsäure ist abhängig von ihrem molekularen Gewicht.

Fam, H. et al. fanden heraus, dass mit steigender molekularer Masse die Rate der Entflechtungen und somit Loslösung der Polymerketten der Hyaluronsäure abnimmt.<sup>75</sup> Auch die Frequenz der Kreuzverbindungen innerhalb der Kette nimmt mit höherer HA-Konzentration in einer Lösung ab und die Kette liegt somit als lockeres Polymer vor. Daraus leitet sich ab, dass die Viskosität bei höherer molekularer Masse erhöht und dementsprechend bei niedrigerer molekularer Masse der Hyaluronsäure erniedrigt ist.

Auch die Adhäsion an mukosale Gewebe ist erhöht, wenn die molekulare Masse erhöht ist, wie Salzillo, R. et al. beschreiben.<sup>76</sup>

Durch ihre rheologischen Eigenschaften ist die Hyaluronsäure in der Lage, ihre Viskosität den sie umgebenden Bedingungen anzupassen. Bei Einwirken hoher Scherkräfte nimmt die Viskosität ab, wohingegen sie unter Einfluss geringer Scherkräfte zunimmt.

Durch den Zusatz der Hyaluronsäure mit ihrer hohen Viskosität besitzt das nasic neo Nasenspray insgesamt eine höhere Viskosität als wasserbasierte Lösungen.

Da die Scherkräfte in der Nasenhöhle gering sind, ist in dem Fall von einer hohen Viskosität auszugehen. Mit erhöhter Viskosität verringert sich auch die Fließgeschwindigkeit der Lösung. Dadurch lässt sich erklären, dass es in der vorliegenden Studie unter Behandlung mit dem HA-enthaltenden Nasenspray zu einer Verringerung der Medikamentenmenge kommt, die Nase oder Rachen herunterläuft.

Wenn eine geringere Menge des Nasensprays den Rachen herunterläuft, werden vermutlich auch die Geschmacksknospen nicht oder nur in geringem Maße durch herunterlaufendes Nasenspray erreicht.

Die Geschmacksknospen liegen vor allem im weichen Gaumen, im Larynx (Kehlkopf) und Pharynx (Rachen) sowie eingebettet in die Geschmackspapillen der Zunge und erfüllen die Aufgabe der Wahrnehmung der Geschmacksqualitäten.<sup>77</sup>

Diese Annahme passt zum Ergebnis der Auswertung des Items 7 „Geschmacksintensität“, welche zugunsten des nasic neo Nasensprays ausfiel und somit eine geringere Geschmacksintensität impliziert, was als angenehmer empfunden wird.

Gleiches lässt sich auf die Auswertung des Items 5 „Geruchsintensität“ anwenden, die ebenfalls zugunsten des nasic neo Nasensprays ausfiel. Auch hier ist davon auszugehen, dass durch die hohe Viskosität der Hyaluronsäure bei Anwendung in der Nasenhöhle, das Nasenspray eine stärkere Adhäsion zur nasalen Schleimhaut aufweist als wasserbasierte Lösungen.

Diese verstärkte Adhäsion könnte dazu führen, dass die Fila olfactoria nicht in vollem Maße erreicht werden. Die Fila olfactoria sind Bündel vereinigter Axone der Riechzellen, die durch die Lamina cribrosa im Os ethmoidale (Siebbein) ziehen und sich danach zum Nervus olfactorius vereinigen. Sie sind also maßgeblich an der Weiterleitung der in der Nasenhöhle aufgenommenen Gerüche beteiligt. Werden diese Fila olfactoria nun nicht mehr in vollem Umfang durch das in der Nasenhöhle applizierte Spray erreicht, könnte der Geruch des Nasensprays folglich als weniger unangenehm empfunden werden.

Diese Beobachtungen stimmen mit denen von Salzillo, R. et al. überein, die eine höhere Mukoadhäsion bei geringeren Scherkräften für HA bei Anwendung im Auge beschreiben, wodurch es zu einer verlängerten Verweildauer der Lösung am Applikationsort kommt.<sup>76</sup>

Lumry, W. et al. fanden in ihrer Arbeit zum Vergleich der Wirkung intranasaler Steroidsprays heraus, dass die Anwendung von Triamcinolon im Vergleich zur Anwendung mit Beclomethason von Patienten in Bezug auf Geschmack und Geruch signifikant besser bewertet wurde.<sup>78</sup> Triamcinolon besitzt genau wie die Hyaluronsäure thixotrope Eigenschaften,

wodurch die Verweildauer in der Nasenhöhle verlängert wird. Auch Eccleston, G.M. et al. fanden in einer Arbeit zum rheologischen Verhalten verschiedener Nasensprays heraus, dass durch erhöhte Viskosität von Nasensprays die Verweildauer am Applikationsort verlängert wird.<sup>79</sup>

Die Beobachtungen der Studien von Salzillo, R. et al., sowie Lumry, W. et al. und Eccleston, G.M. et al. lassen sich in Bezug auf die Viskosität der getesteten Produkte mit den von uns herausgestellten Ergebnissen vergleichen und unterstützen unsere These zum Einfluss der Viskosität auf die Eigenschaften des Nasensprays.

### **3.5 Sekundäre Endpunkte**

Insbesondere die Auswertung des Items 10 „Einschätzung der Nasenbefeuchtung“, die Bewertung der nasalen Obstruktion und die Abschlussbewertung der Nasensprays zeigten einen Vorteil zugunsten des nasic neo Nasensprays im Vergleich zu NasenDuo.

#### **3.5.1. Auswertung des Items 10 „Einschätzung der Nasenbefeuchtung“**

In beiden Behandlungssequenzen konnte für die Einschätzung der Nasenbefeuchtung während der Behandlung über 4 Tage eine Steigerung des Punktescores in der Bewertung zugunsten von nasic neo herausgestellt werden. In der zweiten Behandlungssequenz zwischen V3 und V4 war das Ergebnis statistisch signifikant ( $p=0.026$ ).

Auch diese Beobachtungen lassen sich durch den Zusatz der Hyaluronsäure erklären.

Wie bereits beschrieben, besitzt die Hyaluronsäure hohe Wasserbindungskapazitäten und legt sich wie ein Flüssigkeitsfilm über die nasale Mukosa, wodurch eine Dehydratation vermieden wird.

Casale, M. et al. gehen ebenfalls auf diese hohe Wasserbindungskapazität ein.<sup>40</sup> Hyaluron ist stark osmotisch und ist durch Bildung eines Gerüsts, an welches mehrere Schwefelproteoglykane binden können, in der Lage, enorme Mengen an Wasser zu binden. Somit sorgt es für eine Hydratation des Gewebes, die vom Patienten als angenehm und beschwerdelindernd empfunden wird. Modrzyński, M. fand in einer Studie zum Empty Nose Syndrom bedingt durch übermäßige Nasenmuschelchirurgie heraus, dass Hyaluron-Injektionen in die Submukosa der Nasenmuscheln und des Nasenseptums zu einer besseren Befeuchtung der nasalen Schleimhaut führen.<sup>80</sup>

Thieme U., et al. führten eine Studie zur Behandlung der Symptome der trockenen Nase durch, in der sie drei Nasensprays verglichen, eines mit HA, eines mit HA und Dexpanthenol und eine saline Lösung. Auch sie konnten, analog zu den in der vorliegenden Studie gemachten Beobachtungen, herausstellen, dass die subjektive Einschätzung der Nasenbefeuchtung durch die Patienten während der Behandlung mit dem HA plus Dexpanthenol-enthaltenden Nasenspray signifikant besser ausfiel.<sup>51</sup>

Ercan, I. et al. verglichen in einer Studie die post-operative Behandlung mit einem Gel-Spray zusätzlich zu Kochsalzspülungen mit der Anwendung von ausschließlich Kochsalzspülungen zur Wundpflege. Das Gel-Spray beinhaltet unter anderem Panthenol und HA, ausgewertet wurden die Ergebnisse mittels nasaler Untersuchung einer Visuellen-Analog-Skala (VAS) zur subjektiven Patienteneinschätzung. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die Verkrustung der Nase als auch die subjektive Einschätzung des Spannungsgefühls sowie der Trockenheit mittels VAS nach Anwendung des Gel-Sprays signifikant verbessert waren. Das Gel-Spray bilde einen feuchtigkeitsspendenden Schutzfilm, der die Nase vor Austrocknung schütze.<sup>81</sup>

Diese Ergebnisse decken sich mit den in der vorliegenden Studie gemachten Erfahrungen, was schließen lässt, dass die Hyaluronsäure als Hilfsstoff einen deutlichen zusätzlichen Nutzen in der postoperativen Behandlung nasaler Beschwerdesymptomatik liefert, indem sie vor allem vor Austrocknung schützt und für eine langanhaltendere Befeuchtung der Nasenschleimhaut sorgt.

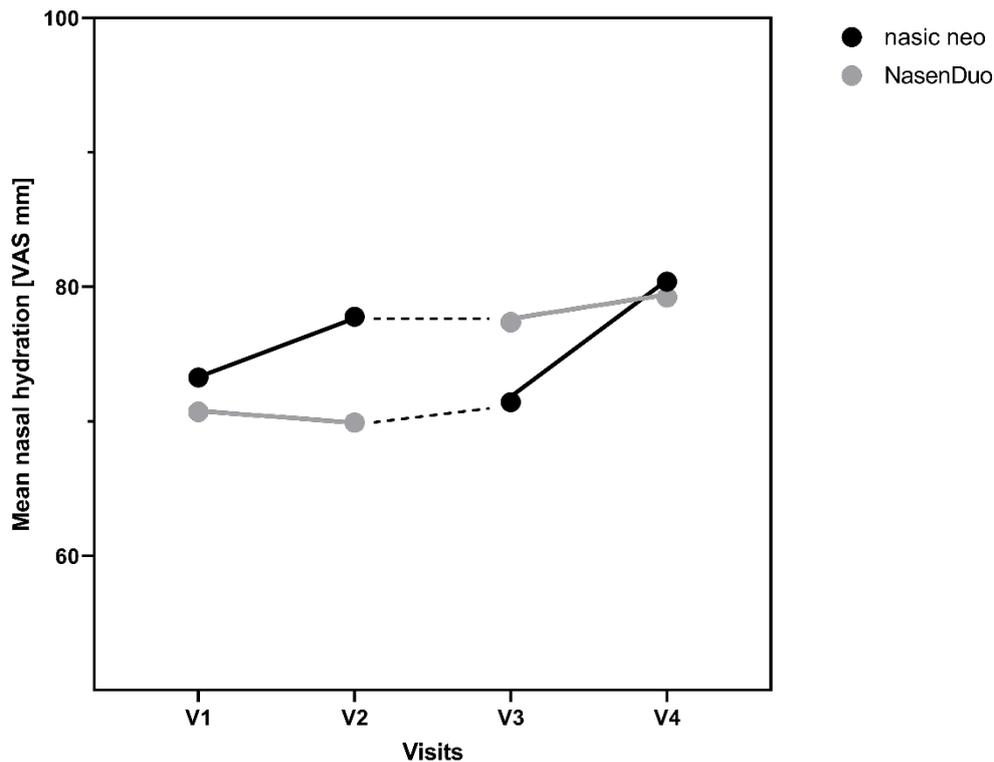


Abbildung 7: Veränderung der Nasenbefeuchtung: Die Behandlung mit nasic neo führte zu einer Steigerung der Bewertung der Nasenbefeuchtung in beiden Behandlungsperioden während der Behandlungsdauer von 4 Tagen. In der 2. Behandlungsperiode war diese Steigerung signifikant. (9 VAS mm;  $p=0.026$ )

### 3.5.2. Veränderung der nasalen Obstruktion

Die Auswertung der nasalen Obstruktion mittels visueller Analog-Skala ergab ein signifikantes Ergebnis zugunsten des nasic neo Nasensprays. Patienten, die in der ersten Behandlungsperiode mit nasic neo behandelt wurden, zeigten nach der Auswaschphase eine signifikante Verringerung der nasalen Obstruktion. Dieses Ergebnis war im Vergleich zu Patienten, die zuerst mit NasenDuo behandelt wurden, signifikant ( $p=0.008$ ), da in dieser Gruppe die nasale Obstruktion nach der Auswaschphase sogar zunahm.

Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass besonders in entzündlichem Gewebe der Zusatz der Hyaluronsäure maßgeblich zum Anschwellen der Nasenschleimhaut beiträgt.

Aus einer Studie von Lee, J.H. et al. zur Wirkung von HA in der Behandlung oraler Ulcera geht hervor, dass durch die Hyaluronsäure eine deutliche Verringerung des Schleimhautödems erzielt wird.<sup>82</sup>

Auch Casale, M. et al. fanden in einer Studie zur Bedeutung von Hyaluron in Bezug auf die Symptomverringerung und Prävention exazerbierter chronischer Rhinosinuitiden heraus, dass die Behandlung mit HA zu einer signifikanten Reduktion des Schleimhautödems im Vergleich zur Behandlung mit salinen Lösungen führt.<sup>83</sup>

In einer anderen Studie zur Behandlung postoperativer Beschwerden nach Radiofrequenzablation der Nasenmuscheln nutzten Casale, M. et al. ebenfalls einen VAS-Score zur subjektiven Beurteilung der Beschwerdesymptomatik.<sup>73</sup> Auch sie konnten herausstellen, dass, ähnlich wie in der vorliegenden Studie, in der mit Hyaluron behandelten Patientengruppe dieser Score signifikant geringer ausfiel als in der Vergleichsgruppe. Diese Beobachtungen stützen die von uns gezogenen Schlüsse in Bezug auf den Nutzen der Hyaluronsäure für die Regeneration der nasalen Schleimhaut.

### **3.6 Abschlussbewertung**

#### **3.6.1. Gesamteindruck des Nasensprays**

Die Studienteilnehmer sollten bei der V4 oder aber bei der Abschlussuntersuchung aufgrund einer frühzeitigen Beendigung der Studie (early termination follow up) eine Präferenz angeben, welches der beiden Nasensprays sie als angenehmer empfanden.

Bei der Auswertung dieser Abschlussbewertung mittels eines zweiseitigen Pearson's chi-Quadrat Test konnte ein signifikantes Ergebnis zugunsten des getesteten nasic neo Nasensprays gezeigt werden ( $p=0.037$ ). Diese Favorisierung des nasic neo Nasensprays mit HA als Hilfsstoff legt die Vermutung nahe, dass die Kombination der beschriebenen Vorteile einer Behandlung mit Hyaluron dazu führt, dass die Phase der postoperativen Wundheilung und Regeneration entscheidend verbessert wird.

Insbesondere, wenn die natürliche Wundheilung verzögert ist, bedeutet diese neue Kombination von Wirkstoffen plus Hilfsstoff für den Patienten eine Linderung der Beschwerden, dadurch eine Steigerung der Lebensqualität und folglich eine Verbesserung der Compliance.

Auch in diesem Punkt kann die Studie von Thieme, U. et al. zur Behandlung der Rhinitis sicca zum Vergleich herangezogen werden. Auch hier zeigte sich eine Überlegenheit im Punkt Gesamteindruck des Nasensprays zugunsten des Sprays mit HA und Dexpanthenol.<sup>51</sup>

Eine Studie von Rahimi, A. et al. zur Wirksamkeit einer Creme mit neuer Hyaluron-Formel in der Prävention akuter Hautreaktionen während Radiatio im Rahmen eines Mammakarzinoms zeigte eine Präferenz in der subjektiven Bewertung der Patienten zugunsten dieser neuen Creme-Zusammensetzung im Vergleich zu einem Placebo-Präparat. Zwar konnte keine statistische Signifikanz, jedoch eine numerische Überlegenheit zugunsten der Testformel herausgestellt werden, wenn auch insgesamt kein signifikanter radioprotektiver Effekt feststellbar war. Subjektiv fiel die Bewertung sowohl der Patienten als auch der Untersucher zugunsten der Creme mit HA aus, besonders bei großen betroffenen Hautarealen aufgrund

größerer Brustgröße.<sup>84</sup> Dies lässt darauf schließen, dass auch hier zB. durch die hydratisierenden Eigenschaften der Hyaluronsäure die Spannung der Haut reduziert wird, was in subjektiv empfundener rascherer Linderung der Beschwerden und angenehmerer Anwendung des Präparates resultiert. Eine ähnliche Arbeit von Liguori, V. et al. zeigte vergleichbare Ergebnisse in nach Radiotherapie geschädigter Haut. Hier fiel sowohl die objektive Ausprägung der Entzündungsreaktion als daraus folgend auch die subjektive Patientenbewertung bezüglich der Anwendung zugunsten der Hyaluron-Creme aus.<sup>85</sup>

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Erfahrungen bei der Anwendung in entzündlichem Gewebe an der Nasenschleimhaut.

Zum Vergleich zeigte eine Studie zur Anwendung eines Dexpantenol-Nasensprays verglichen mit salinen Lösungen von Foonant, S et al. keinen Unterschied in der Patienteneinschätzung bezüglich der Zufriedenheit mit dem Präparat und auch keinen Unterschied in der Compliance.<sup>50</sup>

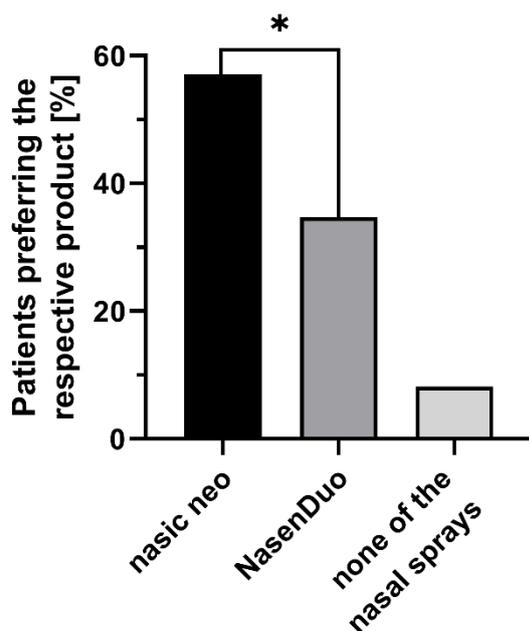


Abbildung 8: Abschlussbewertung des Gesamteindrucks des Nasensprays: Die Anzahl der Patienten, die die Behandlung mit nasic neo gegenüber der mit NasenDuo präferierten, war signifikant höher. ( $p=0.037$ )

### 3.6.2. Gesamtwirksamkeit des Nasensprays

Die individuelle Bewertung der Gesamtwirksamkeit beider Nasensprays im Rahmen der Abschlussuntersuchung zeigte zwar kein signifikantes Ergebnis, jedoch ließ sich ein eindeutiger Trend erkennen. Insgesamt bewerteten rund 10% mehr Patienten (85.7%) die Behandlung mit nasic neo als wirksamer als im Vergleich dazu die Behandlung mit NasenDuo (75.5%).

Auch diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die zügigere Linderung starker wundheilungsbedingter und postoperativer Beschwerden durch eine Behandlung mit HA als Zusatz vom Patienten als hilfreich empfunden und präferiert wird.

Demnach kann man in dem Fall auch davon ausgehen, dass durch die Zufriedenheit der Patienten, die Behandlung mit dem HA-enthaltenden Nasenspray als positiv erinnert wird und so eventuell bei zukünftig auftretenden ähnlichen Beschwerden die Entscheidung bezüglich eines Präparates zur Symptomverbesserung beeinflusst wird.

Eine italienische Studie von Primavera, G. et al. zur Anwendung einer Creme mit HA als Inhaltsstoff in der Behandlung strahlungsbedingter Dermatitis nach Radiatio bei Mammakarzinom, zeigte signifikante Ergebnisse zugunsten der getesteten Creme in Bezug auf die subjektive Bewertung des Präparates durch Patienten und Untersucher. Sowohl die Untersucher als auch die Patienten gaben bei der letzten Visite eine Präferenz für eines der beiden getesteten Präparate an. Für beide Bewertungen konnten statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten des Testpräparates in Bezug auf Reduktion der Beschwerden bedingt durch die strahlenassoziierte Dermatitis herausgestellt werden.<sup>86</sup> Auch hier liegt die Vermutung nahe, dass die Regeneration der nach Radiatio verwundeten Haut durch HA als Inhaltsstoff gefördert wird, was in rascherer Linderung der Symptome und somit bevorzugter Anwendung des Testproduktes resultiert.

Eine andere Studie von Leonardi, M. C. et al. zur Anwendung der gleichen Creme nach Radiation bei Mamma-Ca untersuchte vor allem die Reduktion der strahlenbedingten Symptome auf die Haut. Hier zeigten sich signifikante Ergebnisse zugunsten des Testpräparates in Bezug auf den Schweregrad der Hauttoxizität und Verbrennung, was wiederum zu erhöhter Patientenzufriedenheit führte.<sup>87</sup> Beide Studien lassen sich in diesem Punkt mit der vorliegenden Studie vergleichen, auch wenn unterschiedliche Körperstellen behandelt wurden. Die Wirkweise der Hyaluronsäure ist gleich und resultiert effektiv in einer Linderung der Beschwerden im betroffenen Hautareal und damit verbunden in einer gesteigerten Patientenzufriedenheit in Bezug auf die Wirksamkeit.

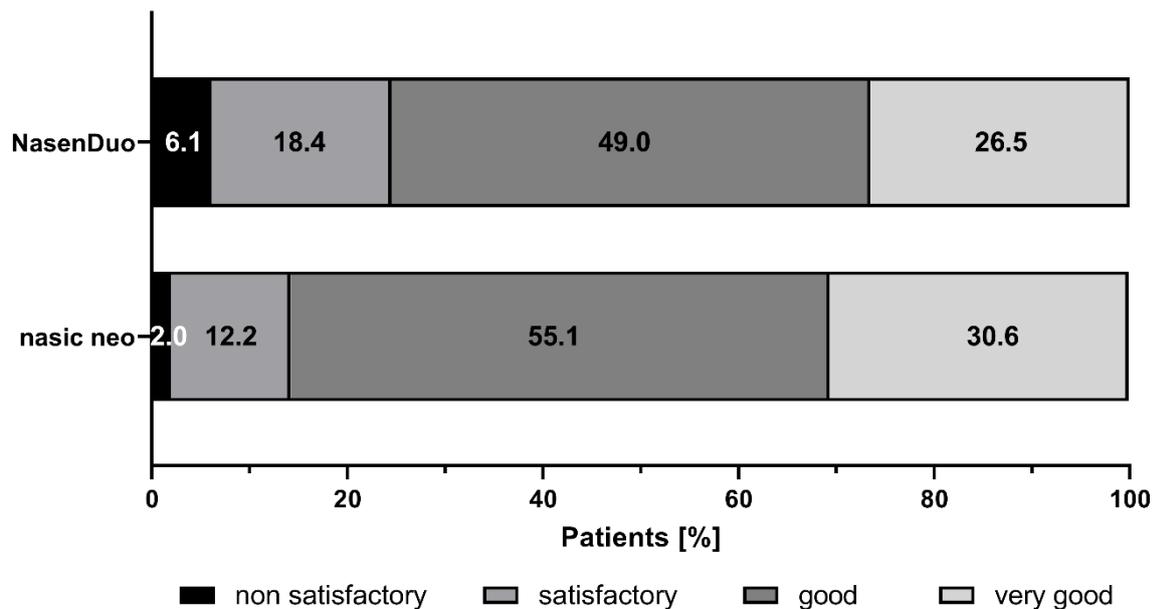


Abbildung 9: Abschlussbewertung der Gesamtwirksamkeit des Nasensprays: Insgesamt bewerteten mehr Patienten die Wirksamkeit von nasic neo besser als im Vergleich dazu die Wirksamkeit von NasenDuo.

### 3.7 Sicherheit

Im Studienverlauf traten 6 unerwünschte Ereignisse (UE) auf, welche alle von milder oder moderater Intensität waren und bei insgesamt 5 Patienten auftraten.

2 der UE traten während der Auswaschphase auf, 3 der UE traten während der Behandlung mit NasenDuo auf und 1 UE trat während der Behandlung mit nasic neo auf. Während des Studienverlaufs gab es kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE).

Interessant ist, dass die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse (4/6) nach Behandlung mit NasenDuo auftrat. Einer der fünf Patienten zeigte eine schwere Symptomatik und musste die Studie nach der Behandlung mit NasenDuo abbrechen, die anderen Patienten führten die Studienteilnahme bis zum Ende fort.

Dies spricht für eine gute Sicherheit und Verträglichkeit des zu testenden Produktes.

Insgesamt zeigte sich im Studienverlauf eine gute Sicherheit und Verträglichkeit des zu testenden Produktes mit den Inhaltsstoffen Xylometazolin hydrochlorid und Dexpanthenol plus HA. Dies deckt sich mit den Ergebnissen bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit aus anderen Studien zur klinischen Anwendung und dem Vergleich verschiedener Nasensprays.

34,44,47,51,74

Kehrl, W. et al. zeigten in einer Arbeit zur Anwendung von Xylometazolin-Nasenspray im Vergleich mit einem Xylometazolin-Dexpanthenol-Nasenspray in der Behandlung der akuten

Rhinitis die gute klinische Verträglichkeit beider Präparate. Getestet wurde diese anhand von Laborwertveränderungen, klinischen Untersuchungen, rhinoskopischen Befunden, Verträglichkeit des Nasensprays, Sprayanwendung und körperlichen Untersuchungen. Die Anwendung beider Präparate wurde als unbedenklich eingestuft.<sup>88</sup>

### 3.8 Kritik

Als Kritikpunkt der Studie ist die kleine Studienpopulation von 51 Patienten anzusehen, die aufgrund einer überschätzten Korrelation zwischen beiden Perioden eventuell ein wenig zu optimistisch geschätzt war. Diese kleine Studienpopulation erschwerte die Auswertungen und die Einordnung der Ergebnisse der Studie.

Aufgrund der beobachteten Vorteile der Behandlung mit nasic neo ist davon auszugehen, dass eine größere Stichprobe nötig wäre, um den gezeigten Nutzen ausführlicher zu untersuchen. Gerade das Ausmaß und die Relevanz des Nutzens von HA als Hilfsstoff, insbesondere in Bezug auf die durch die Behandlung induzierten sensorischen Eigenschaften würde von einer weiteren Testung mit einer größeren Studienpopulation profitieren.

Thieme, U. et al. führten eine Studie zu Wirksamkeit, klinischem Nutzen und Sicherheit dreier Nasensprays in der Behandlung der Symptome einer rhinitis sicca mit 240 Patienten durch. Verglichen wurden HA, HA plus Dexpanthenol und isotonische saline Lösungen mit Hilfe der NSSS, des Rhinitis-Sicca-Symptom-Scores und einer VAS. Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich in vielen Punkten mit denen in der vorliegenden Studie vergleichen. Es wurde kein signifikanter Unterschied im primären Endpunkt (Veränderungen des Rhinitis-Sicca-Symptom-Score) zugunsten eines der Präparate festgestellt. Die Symptomverbesserung im Verlauf der Behandlung war signifikant für alle drei getesteten Produkte. Die Nasenbefeuchtung wurde signifikant besser bewertet zugunsten des Sprays mit HA und Dexpanthenol.<sup>51</sup>

Eccles, R. et al. testeten in einer Arbeit mit 61 Patienten den Effekt von Xylometazolin auf grippale Symptome der Nasenschleimhaut.<sup>89</sup>

In einer anderen Studie von Eccles, R. et al. zur frühen Behandlung der grippalen Symptome in Erwachsenen wurden 200 Patienten in die Studie eingeschlossen, auch hier konnte kein statistisch signifikanter Unterschied, jedoch ein Trend in Richtung eines der getesteten Präparate herausgestellt werden.<sup>90</sup>

Auch Fooanant, S. et al. schlossen 128 Patienten in ihre Studie zum Vergleich von Dexpanthenol-Nasenspray mit salinen Lösungen in der post-operativen Behandlung ein. Es zeigte sich in beiden Gruppen eine Verbesserung der klinischen Symptomatik, mit einem Vorteil in Bezug auf die mukoziliäre Clearance für die Dexpanthenol-Gruppe.<sup>50</sup> Ein weiteres

Beispiel ist eine Arbeit von Shah, S. R. et al., in der die sensorischen Eigenschaften zweier cortisonhaltiger Nasensprays miteinander verglichen wurden. Es wurden insgesamt 181 Patienten getestet und es konnte ein klarer Vorteil zugunsten eines der beiden Sprays im Punkt Patienteneinschätzung herausgestellt werden.<sup>91</sup> Eine ähnliche Arbeit von Varshney, J. et al. mit 74 eingeschlossenen Patienten zeigte keine signifikanten Unterschiede bezüglich der sensorischen Eigenschaften und direkten Effekte zwischen beiden cortisonhaltigen Nasensprays. Jedoch wurde eines gegenüber dem anderen bevorzugt im Punkt Gesamtwirksamkeit und in einzelnen Punkten wie zB. Duft, beruhigendes Gefühl und Reizung der Nase.<sup>92</sup> Meltzer, E. O. et al. führten eine Studie mit zweierlei Nasensprays in der Anwendung bei allergischer Rhinitis durch. Beide Sprays enthielten unter anderem Cortison, analysiert wurden auch hier vor allem sensorische Eigenschaften. Es zeigten sich Vorteile für eines der beiden Präparate in Bezug auf Geruch, Geschmack, Runterlaufen im Rachen oder Nase sowie eine Bevorzugung desselben durch die Patienten, falls sie sich bewusst für eines der beiden Sprays entscheiden hätten müssen.<sup>93</sup>

Diese und weitere Studien zeigen, dass gerade bei der Testung verschiedener Nasensprays in unterschiedlichen Anwendungen die Unterschiede häufig gering sind und das sensorische Empfinden oft vor allem subjektiv beurteilt wird. Obwohl in größeren Studienpopulationen sowohl signifikante als auch nicht signifikante Unterschiede in der Behandlung und der klinischen Wirksamkeit zu sehen sind, liegt die Vermutung nahe, dass gerade in Bezug auf die subjektiv besser bewerteten Ergebnisse in der vorliegenden Studie, die Untersuchung einer größeren Studienpopulation interessant wäre, um auch deutlichere objektivierbare Ergebnisse herauszustellen.

Ein weiterer kritisch zu betrachtender Punkt ist der entstandene Periodeneffekt, der alle Aussagen bezüglich des primären Endpunktes relativiert. Auch dieser Punkt könnte durch die schwächer als gedacht ausfallende Korrelation zwischen beiden Behandlungsperioden zu erklären sein. Durch die schwache Korrelation kam es zu einem inhomogenen Periodeneffekt, der ungefähr bei der Hälfte der ausgewerteten Items nachgewiesen werden konnte.

In Bezug auf die statistische Auswertung ist die bereits erwähnte fehlende Adjustierung der p-Werte als Kritikpunkt zu erwähnen, die die statistische Aussagekraft reduziert.

### **3.9 Zusammenfassung**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegende Studie die Sicherheit und klinische Verträglichkeit der Anwendung des Nasensprays nasic neo mit dem Hilfsstoff Hyaluronsäure bewiesen hat. Der klinische Nutzen einer Anwendung mit diesem Produkt in der postoperativen Behandlung nach Eingriffen an der Nasenschleimhaut konnte im Vergleich mit einem für diese Indikation bewährten Präparat gezeigt werden.

Insbesondere die Auswertung der sensorischen Qualität fiel unter Behandlung mit nasic neo besser aus und auch der Gesamteindruck der Patienten wurde zugunsten dieses Präparates beurteilt.

Die Hinzufügung der Hyaluronsäure als Hilfsstoff zeigt also einen guten klinischen Nutzen und trägt zur Zufriedenheit und damit auch zur verbesserten Compliance der Patienten bei.

Vor allem für Patienten, die postoperativ unter stärkeren als den üblich erwarteten Wundheilungsstörungen leiden, bietet nasic neo eine wirksame Alternative zur schnelleren und angenehmeren Symptomverbesserung.

## 4. Literaturverzeichnis

1. Harkema JR, Carey SA, Wagner JG. The nose revisited: a brief review of the comparative structure, function, and toxicologic pathology of the nasal epithelium. *Toxicol Pathol* 2006; **34**(3): 252-69.
2. Widdicombe JG. The physiology of the nose. *Clin Chest Med* 1986; **7**(2): 159-70.
3. Walker A, Surda P, Rossiter M, Little S. Nasal function and dysfunction in exercise. *J Laryngol Otol* 2016; **130**(5): 431-4.
4. Patel RG. Nasal Anatomy and Function. *Facial Plast Surg* 2017; **33**(1): 3-8.
5. Keck T, Rozsasi A, Gruen PM. [Nasal-air conditioning]. *HNO* 2011; **59**(1): 38, 40-4.
6. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus LernAtlas der Anatomie: Thieme; 2012.
7. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie: Thieme; 2019.
8. GmbH A. Kapitel: „Nase und Nasennebenhöhlen“, Sektion: „Äußere Nase und Nasenhöhle“, (<https://next.amboss.com/de/article/SK0yfS?q=nase#Zea1c9e4dd2ec3a1bbfd63a4229c40487>, Kapitel zuletzt aktualisiert am: 05.08.2021, Kapitel zitiert am: 07.11.2021). 2021.
9. GmbH A. Kapitel: „Nase und Nasennebenhöhlen“, Sektion: „Mikroskopische Anatomie“, (<https://next.amboss.com/de/article/SK0yfS?q=nase#Zea1c9e4dd2ec3a1bbfd63a4229c40487>, Kapitel zuletzt aktualisiert am: 05.08.2021, Kapitel zitiert am: 07.11.2021). 2021.
10. Lang C, Grutzenmacher S, Mlynski B, Plontke S, Mlynski G. Investigating the nasal cycle using endoscopy, rhinoresistometry, and acoustic rhinometry. *Laryngoscope* 2003; **113**(2): 284-9.
11. Mlynski G, Grutzenmacher S, Plontke S, Mlynski B, Lang C. Correlation of nasal morphology and respiratory function. *Rhinology* 2001; **39**(4): 197-201.
12. Bewarder F, Pirsig W. [Long-term results of submucous septal resection (author's transl)]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1978; **57**(10): 922-30.
13. Dinis PB, Haider H. Septoplasty: long-term evaluation of results. *Am J Otolaryngol* 2002; **23**(2): 85-90.
14. Roblin DG, Eccles R. What, if any, is the value of septal surgery? *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002; **27**(2): 77-80.
15. Mlynski G. [Impaired function of the upper respiratory tract. Restorative procedures for upper airway dysfunction, nasal breathing]. *Laryngorhinootologie* 2005; **84** Suppl 1: S101-17.
16. Unsal O, Ozkahraman M, Ozkarafakili MA, et al. Does the reduction of inferior turbinate affect lower airway functions? *Braz J Otorhinolaryngol* 2019; **85**(1): 43-9.
17. Rintelen H, Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R. Physiologie: Elsevier Health Sciences Germany; 2013.
18. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res* 2009; **37**(5): 1528-42.
19. GmbH A. Kapitel: „Wundbehandlung“, Sektion: „Wundheilung“ (<https://next.amboss.com/de/article/ph0LUf?q=wundheilung#Zc8767a13988818fb962cd153954d06bb>, Kapitel zuletzt aktualisiert am: 22.12.2021, Kapitel zitiert am: 01.01.2022). 2021.
20. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde K-uH-CeV. Rhinosinusitis, S2k-Leitlinie. AWMF online 2017.
21. Sonnemann U, Scherner O, Werkhauser N. Treatment of rhinitis sicca anterior with ectoine containing nasal spray. *J Allergy (Cairo)* 2014; **2014**: 273219.
22. Smiatek J, Harishchandra RK, Rubner O, Galla HJ, Heuer A. Properties of compatible solutes in aqueous solution. *Biophys Chem* 2012; **160**(1): 62-8.
23. Klein J, Schwarz T, Lentzen G. Ectoine as a natural component of food: detection in red smear cheeses. *J Dairy Res* 2007; **74**(4): 446-51.
24. Bownik A, Stepniewska Z. Ectoine as a promising protective agent in humans and animals. *Arh Hig Rada Toksikol* 2016; **67**(4): 260-5.
25. Eichel A, Bilstein A, Werkhauser N, Mosges R. Meta-analysis of the efficacy of ectoine nasal spray in patients with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy (Cairo)* 2014; **2014**: 292545.

26. Werkhauser N, Bilstein A, Mahlstedt K, Sonnemann U. Observational study investigating Ectoin((R)) Rhinitis Nasal Spray as natural treatment option of acute rhinosinusitis compared to treatment with Xylometazoline. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021.
27. Dwivedi M, Backers H, Harishchandra RK, Galla HJ. Biophysical investigations of the structure and function of the tear fluid lipid layer and the effect of ectoine. Part A: natural meibomian lipid films. *Biochim Biophys Acta* 2014; **1838**(10): 2708-15.
28. Dwivedi M, Brinkkotter M, Harishchandra RK, Galla HJ. Biophysical investigations of the structure and function of the tear fluid lipid layers and the effect of ectoine. Part B: artificial lipid films. *Biochim Biophys Acta* 2014; **1838**(10): 2716-27.
29. Lauriello M, di Marco GP, Necozone S, et al. Effects of liposomal nasal spray with vitamins A and E on allergic rhinitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2020; **40**(3): 217-23.
30. Homann HH, Rosbach O, Moll W, et al. A liposome hydrogel with polyvinyl-pyrrolidone iodine in the local treatment of partial-thickness burn wounds. *Ann Plast Surg* 2007; **59**(4): 423-7.
31. Berger WE, Meltzer EO. Intranasal spray medications for maintenance therapy of allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2015; **29**(4): 273-82.
32. Kehrl W, Sonnemann U. [Improving wound healing after nose surgery by combined administration of xylometazoline and dexpanthenol]. *Laryngorhinootologie* 2000; **79**(3): 151-4.
33. Graf C, Bernkop-Schnurch A, Egyed A, Koller C, Prieschl-Grassauer E, Morokutti-Kurz M. Development of a nasal spray containing xylometazoline hydrochloride and iota-carrageenan for the symptomatic relief of nasal congestion caused by rhinitis and sinusitis. *Int J Gen Med* 2018; **11**: 275-83.
34. Eccles R, Martensson K, Chen SC. Effects of intranasal xylometazoline, alone or in combination with ipratropium, in patients with common cold. *Curr Med Res Opin* 2010; **26**(4): 889-99.
35. Aktories K, Forth W. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker: Elsevier, Urban & Fischer; 2009.
36. Oguz A, Uslukaya O, Alabalik U, Turkoglu A, Kapan M, Bozdogan Z. Topical N-acetylcysteine improves wound healing comparable to dexpanthenol: an experimental study. *Int Surg* 2015; **100**(4): 656-61.
37. Proksch E, de Bony R, Trapp S, Boudon S. Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. *J Dermatolog Treat* 2017; **28**(8): 766-73.
38. Posarelli C, Passani A, Del Re M, et al. Cross-Linked Hyaluronic Acid as Tear Film Substitute. *J Ocul Pharmacol Ther* 2019; **35**(7): 381-7.
39. Sudha PN, Rose MH. Beneficial effects of hyaluronic acid. *Adv Food Nutr Res* 2014; **72**: 137-76.
40. Casale M, Moffa A, Sabatino L, et al. Hyaluronic Acid: Perspectives in Upper Aero-Digestive Tract. A Systematic Review. *PLoS One* 2015; **10**(6): e0130637.
41. Hemshekhar M, Thushara RM, Chandranayaka S, Sherman LS, Kemparaju K, Girish KS. Emerging roles of hyaluronic acid bioscaffolds in tissue engineering and regenerative medicine. *Int J Biol Macromol* 2016; **86**: 917-28.
42. Laugier JP, Shuster S, Rosdy M, Csoka AB, Stern R, Maibach HI. Topical hyaluronidase decreases hyaluronic acid and CD44 in human skin and in reconstituted human epidermis: evidence that hyaluronidase can permeate the stratum corneum. *Br J Dermatol* 2000; **142**(2): 226-33.
43. Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers (Basel)* 2018; **10**(7).
44. Kogan G, Soltes L, Stern R, Gemeiner P. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. *Biotechnol Lett* 2007; **29**(1): 17-25.
45. Dicker KT, Gurski LA, Pradhan-Bhatt S, Witt RL, Farach-Carson MC, Jia X. Hyaluronan: a simple polysaccharide with diverse biological functions. *Acta Biomater* 2014; **10**(4): 1558-70.
46. Becker LC, Bergfeld WF, Belsito DV, et al. Final report of the safety assessment of hyaluronic acid, potassium hyaluronate, and sodium hyaluronate. *Int J Toxicol* 2009; **28**(4 Suppl): 5-67.

47. Castellano F, Mautone G. Decongestant activity of a new formulation of xylometazoline nasal spray: a double-blind, randomized versus placebo and reference drugs controlled, dose-effect study. *Drugs Exp Clin Res* 2002; **28**(1): 27-35.
48. Volpi N, Schiller J, Stern R, Soltes L. Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. *Curr Med Chem* 2009; **16**(14): 1718-45.
49. Casale M, Pace A, Moffa A, et al. Post-operative nebulized sodium hyaluronate versus spray after functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *J Biol Regul Homeost Agents* 2017; **31**(4 Suppl 2): 81-9.
50. Foonant S, Chaiyasate S, Roongrotwattanasiri K. Comparison on the efficacy of dexpanthenol in sea water and saline in postoperative endoscopic sinus surgery. *J Med Assoc Thai* 2008; **91**(10): 1558-63.
51. Thieme U, Muller K, Bergmann C, et al. Randomised trial on performance, safety and clinical benefit of hyaluronic acid, hyaluronic acid plus dexpanthenol and isotonic saline nasal sprays in patients suffering from dry nose symptoms. *Auris Nasus Larynx* 2020; **47**(3): 425-34.
52. Gao F, Liu Y, He Y, et al. Hyaluronan oligosaccharides promote excisional wound healing through enhanced angiogenesis. *Matrix Biol* 2010; **29**(2): 107-16.
53. Soldati D, Rahm F, Pasche P. Mucosal wound healing after nasal surgery. A controlled clinical trial on the efficacy of hyaluronic acid containing cream. *Drugs Exp Clin Res* 1999; **25**(6): 253-61.
54. Häggström M. "Medical gallery of Mikael Häggström 2014". *WikiJournal of Medicine* 1 (2) 2014.
55. Kuhnel TS, Hosemann WG, Weber R. [Postoperative treatment following paranasal sinus surgery]. *HNO* 2021; **69**(6): 517-28.
56. Neuman MG, Nanau RM, Oruna-Sanchez L, Coto G. Hyaluronic acid and wound healing. *J Pharm Pharm Sci* 2015; **18**(1): 53-60.
57. Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, Gauto AR, Grzela T. Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration. *Wounds* 2016; **28**(3): 78-88.
58. Jorgensen LN, Sorensen LT, Kallehave F, Vange J, Gottrup F. Premenopausal women deposit more collagen than men during healing of an experimental wound. *Surgery* 2002; **131**(3): 338-43.
59. Ashcroft GS, Ashworth JJ. Potential role of estrogens in wound healing. *Am J Clin Dermatol* 2003; **4**(11): 737-43.
60. Conrad SM, Blakey GH, Shugars DA, Marciani RD, Phillips C, White RP, Jr. Patients' perception of recovery after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; **57**(11): 1288-94; discussion 95-6.
61. Phillips C, White RP, Jr., Shugars DA, Zhou X. Risk factors associated with prolonged recovery and delayed healing after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; **61**(12): 1436-48.
62. Brown CT, Nam K, Zhang Y, et al. Sex-dependent Regeneration Patterns in Mouse Submandibular Glands. *J Histochem Cytochem* 2020; **68**(5): 305-18.
63. Kjaer M, Kristjansdottir H, Andersen L, Heegaard AM, Agren MS, Jorgensen LN. The effect of gender on early colonic anastomotic wound healing. *Int J Colorectal Dis* 2018; **33**(9): 1269-76.
64. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010; **89**(3): 219-29.
65. Bonifant H, Holloway S. A review of the effects of ageing on skin integrity and wound healing. *Br J Community Nurs* 2019; **24**(Sup3): S28-S33.
66. Chia CW, Sherman-Baust CA, Larson SA, et al. Age-associated expression of p21 and p53 during human wound healing. *Aging Cell* 2021; **20**(5): e13354.
67. Payganova NE, Yastremsky AP. [The nasal mucosa in the elderly: features, modern approaches to the treatment of inflammatory diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses]. *Vestn Otorinolaringol* 2021; **86**(5): 103-8.
68. Jiang D, de Vries JC, Muschhammer J, et al. Local and transient inhibition of p21 expression ameliorates age-related delayed wound healing. *Wound Repair Regen* 2020; **28**(1): 49-60.
69. Jensen G, Holloway JL, Stabenfeldt SE. Hyaluronic Acid Biomaterials for Central Nervous System Regenerative Medicine. *Cells* 2020; **9**(9).

70. Zhao JY, Chai JK, Song HF, Zhang J, Xu MH, Liang YD. Influence of hyaluronic acid on wound healing using composite porcine acellular dermal matrix grafts and autologous skin in rabbits. *Int Wound J* 2013; **10**(5): 562-72.
71. Lees VC, Fan TP, West DC. Angiogenesis in a delayed revascularization model is accelerated by angiogenic oligosaccharides of hyaluronan. *Lab Invest* 1995; **73**(2): 259-66.
72. Turley EA, Noble PW, Bourguignon LY. Signaling properties of hyaluronan receptors. *J Biol Chem* 2002; **277**(7): 4589-92.
73. Casale M, Ciglia G, Frari V, et al. The potential role of hyaluronic acid in postoperative radiofrequency surgery for chronic inferior turbinate hypertrophy. *Am J Rhinol Allergy* 2013; **27**(3): 234-6.
74. Gouteva I, Shah-Hosseini K, Meiser P. Clinical efficacy of a spray containing hyaluronic Acid and dexpanthenol after surgery in the nasal cavity (septoplasty, simple ethmoid sinus surgery, and turbinate surgery). *J Allergy (Cairo)* 2014; **2014**: 635490.
75. Fam H, Kontopoulou M, Bryant JT. Effect of concentration and molecular weight on the rheology of hyaluronic acid/bovine calf serum solutions. *Biorheology* 2009; **46**(1): 31-43.
76. Salzillo R, Schiraldi C, Corsuto L, et al. Optimization of hyaluronan-based eye drop formulations. *Carbohydr Polym* 2016; **153**: 275-83.
77. GmbH A. Kapitel: „Olfaktorisches und gustatorisches System“, Sektion: „Schmecken“, (<https://next.amboss.com/de/article/xo0EVS?q=geschmacksknospen#Z85503a853875e13415791163cae4426f>), Kapitel zuletzt aktualisiert am: 04.08.2021, Kapitel zitiert am: 27.12.2021) . 2021.
78. Lumry W, Hampel F, LaForce C, Kiechel F, el-Akkad T, Murray JJ. A comparison of once-daily triamcinolone acetonide aqueous and twice-daily beclomethasone dipropionate aqueous nasal sprays in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2003; **24**(3): 203-10.
79. Eccleston GM, Bakhshae M, Hudson NE, Richards DH. Rheological behavior of nasal sprays in shear and extension. *Drug Dev Ind Pharm* 2000; **26**(9): 975-83.
80. Modrzynski M. Hyaluronic acid gel in the treatment of empty nose syndrome. *Am J Rhinol Allergy* 2011; **25**(2): 103-6.
81. Ercan I, Cakir BO, Ozcelik M, Turgut S. Efficacy of Tonimer gel spray on postoperative nasal care after endonasal surgery. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2007; **69**(4): 203-6.
82. Lee JH, Jung JY, Bang D. The efficacy of topical 0.2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; **22**(5): 590-5.
83. Casale M, Sabatino L, Frari V, et al. The potential role of hyaluronan in minimizing symptoms and preventing exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2014; **28**(4): 345-8.
84. Rahimi A, Mohamad O, Albuquerque K, et al. Novel hyaluronan formulation for preventing acute skin reactions in breast during radiotherapy: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer* 2020; **28**(3): 1481-9.
85. Liguori V, Guillemin C, Pesce GF, Mirimanoff RO, Bernier J. Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 1997; **42**(2): 155-61.
86. Primavera G, Carrera M, Berardesca E, Pinnaro P, Messina M, Arcangeli G. A double-blind, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D (XClair), a hyaluronic acid-based formulation, in the management of radiation-induced dermatitis. *Cutan Ocul Toxicol* 2006; **25**(3): 165-71.
87. Leonardi MC, Gariboldi S, Ivaldi GB, et al. A double-blind, randomised, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D in limiting the effects of radiation on the skin: interim analysis. *Eur J Dermatol* 2008; **18**(3): 317-21.
88. Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U. [Advance in therapy of acute rhinitis--comparison of efficacy and safety of xylometazoline in combination xylometazoline-dexpanthenol in patients with acute rhinitis]. *Laryngorhinootologie* 2003; **82**(4): 266-71.
89. Eccles R, Eriksson M, Garreffa S, Chen SC. The nasal decongestant effect of xylometazoline in the common cold. *Am J Rhinol* 2008; **22**(5): 491-6.

90. Eccles R, Winther B, Johnston SL, Robinson P, Trampisch M, Koelsch S. Efficacy and safety of iota-carrageenan nasal spray versus placebo in early treatment of the common cold in adults: the ICICC trial. *Respir Res* 2015; **16**: 121.
91. Shah SR, Miller C, Pethick N, Uryniak T, Jones MK, O'Dowd L. Two multicenter, randomized, single-blind, single-dose, crossover studies of specific sensory attributes of budesonide aqueous nasal spray and fluticasone propionate nasal spray. *Clin Ther* 2003; **25**(8): 2198-214.
92. Varshney J, Varshney H, Dutta SK, Hazra A. Comparison of sensory attributes and immediate efficacy of intranasal ciclesonide and fluticasone propionate in allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol* 2012; **44**(5): 550-4.
93. Meltzer EO, Stahlman JE, Leflein J, et al. Preferences of adult patients with allergic rhinitis for the sensory attributes of fluticasone furoate versus fluticasone propionate nasal sprays: a randomized, multicenter, double-blind, single-dose, crossover study. *Clin Ther* 2008; **30**(2): 271-9.