

Dexpanthenol – Nasenspray vs. Nasensalbe

Prospektive, randomisierte, offene Cross-over-Studie zur mukoziliaren Clearance

Dexpanthenol steht als unkonservierte Nasensalbe (Bepanthen®-Roche-Augen- und Nasensalbe) seit den 1960er Jahren zur Therapie der Rhinitis sicca anterior und postoperativ nach Nasen- und Nasennebenhöhlenoperationen zur Verfügung. In verschiedenen Studien wurde die Wirkung des Dexpanthenols wissenschaftlich bestätigt [15, 16, 17, 18]. Die Salbe wird per mukoziliarem Transport in die hinteren Nasenanteile, nicht jedoch in die oberen Anteile transportiert [19]. Eine bessere Verteilung kann durch Nasensprays erzielt werden [30].

Das Europäische Arzneibuch verlangt für Zubereitungen zur nasalen Anwendung (Nasalia) bei Mehrdosisbehältnissen den Zusatz von geeigneten Konservierungsmitteln in angemessener Konzentration. Die überwiegende Anzahl der im Verkehr befindlichen Nasalia ist mittels Benzalkoniumchlorid konserviert. Das allergene und zytotoxische Potenzial von Konservierungsmitteln ist seit langem bekannt [2, 31]. Die meisten publizierten Daten stützen sich hierbei auf tierexperimentelle oder In-vitro-Ergebnisse [3, 4, 6, 8, 12, 13, 23].

Neue technische Entwicklungen haben zur Einführung von Pumpensystemen geführt, die eine konservierungsmittelfreie Mehrfachgabe von Nasalia (darunter auch Dexpanthenol [17, 18]) ermöglichen [7].

Probleme bei der Anwendung von Dexpanthenol in Form von Salbenpräparaten führen oft zu einer mangelnden Compliance der Patienten. Da in der Therapie von trockenen Rhinitiden bislang in der Regel Salbenpräparate eingesetzt wurden, erscheint ein kontrollierter Vergleich beider Applikationsformen der gleichen Wirksubstanz angezeigt.

In der hier vorliegenden Studie wurde jetzt ein unkonserviertes Dexpanthenolnasenspray (Testpräparat: Otriven®-Pflge mit Dexpanthenol, Fa. Novartis Consumer Health GmbH, München) *in vivo* auf seine Verträglichkeit und auf seine Wirkung auf die mukoziliare Clearance überprüft. Dieses Präparat enthält trotz des verwirrenden Namens keinen Xylo-metazolinzusatz. Als Referenz diente unkonservierte Dexpanthenolnasensalbe (Testpräparat: Bepanthen®-Roche-Augen- und -Nasensalbe, Fa. Roche Nicolas Deutschland GmbH, Eppstein-Bremthal).

Material und Methoden

Studiendesign

Die Studie war als prospektive, randomisierte, referenzkontrollierte, offene Cross-over-Studie angelegt. Die Wash-out-Phase betrug 7 Tage. Messungen wurden an den Tagen 1 und 7 durchgeführt. Die Sequenzgruppe A erhielt zuerst das Dexpan-

thenolnasenspray und nach 7 Tagen die Dexpanthenolnasensalbe. Die Sequenzgruppe B wurde in umgekehrter Reihenfolge behandelt. Die Studie wurde als Prüfung auf Nichtüberlegenheit („non-inferiority“) angelegt, d. h. der Konfidenzbereich der Testsubstanz (Dexpanthenolnasenspray) sollte den Grenzwert des Mittelwertes +20% der Standardsubstanz (Dexpanthenolnasensalbe) nicht überschreiten, wobei im Fall der Unterschreitung des unteren Grenzwertes des Mittelwertes -20% der Standardsubstanz die Testung auf Überlegenheit offen bleibt [32].

Nach eigenen Vorversuchen beruhte die statistische Fallzahlschätzung auf den Parametern: $\alpha=2 \times 0,025$ (2-mal einseitige Testung), $\beta=0,2$ (entspricht einer Power von 80%), „expected limited difference“ (obere Grenze) =12 min (10 min +20%), „expected difference“ =10 min; Standardabweichung =3 min. Hieraus ergibt sich im Cross-over-Ansatz eine Fallzahl von $N=20$.

Probanden

Die Studie wurde gemäß den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Probanden wurden über Art, Umfang und Risiken der Untersuchung aufgeklärt, gaben ihr schriftliches Einverständnis und durften die Studie je-

Tabelle 1

Saccharinzeit (min:sec) für alle Probanden, gemittelt und nach Sequenzgruppen

Gruppe		Medikation	
		Spray	Salbe
Spray – Salbe	Mittel	9:02	10:09
	Standardabweichung	4:46	5:04
	Minimum	4:12	5:00
	Median	8:12	9:02
	Maximum	20:17	21:00
	N	10	10
Salbe – Spray	Mittel	9:42	11:48
	Standardabweichung	3:42	11:44
	Minimum	5:55	3:15
	Median	9:22	8:14
	Maximum	18:00	44:00
	N	10	10
Alle	Mittel	9:22	10:59
	Standardabweichung	4:10	8:50
	Minimum	4:12	3:15
	Median	9:05	8:37
	Maximum	20:17	44:00
	N	20	20

derzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen. Es wurden nur erwachsene Probanden mit gesunder Nase eingeschlossen, verifiziert durch Anamnese und klinische Untersuchung. Probanden mit nasalen Allergien, Voroperationen im Bereich der Nase und der Nasennebenhöhlen, subjektiv erheblich eingeschränkter Nasenatmung, einem akuten Rhinoinfekt in den letzten 6 Wochen und Raucher waren von der Untersuchung ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 20 Probanden in jeweils 2 Sequenzgruppen eingeschlossen. Das Alter lag im Mittel bei 32,6 Jahren (Standardabweichung $\pm 9,61$; Bereich 20–60 Jahre). Die Sequenzgruppen waren hinsichtlich Alter und Geschlecht vergleichbar (je 10 Männer und Frauen). Die Messungen erfolgten unter vergleichbaren Bedingungen bezüglich Tageszeit (Einfluss der zirkadianen Rhythmik, Nasenzyklus) und klimatischen Bedingungen (Raumtemperatur und Raumfeuchtigkeit).

Vorgehen

Die Zilienfunktion der Nase wurde mittels des Saccharinpulvertests [1] bei 20 Probanden mit gesunder Nase erfasst. Vor der Aufnahme in die Studie wurde über-

prüft, ob jeder Proband in der Lage war, das Saccharinpulver als süß zu schmecken. Das war bei allen Probanden der Fall. Im Rahmen der 1. Untersuchung wurde bei den Probanden in die besser zugängliche Nasenseite mit einem Wattestäbchen etwa 1 g Bepanthen®-Roche-Nasensalbe (50 mg Dexpanthenol in 1 g Salbe) in das Vestibulum nasi eingebracht. Nach 20 min wurde das Saccharinpulver unter Atemanhalten mittels immer derselben House-Kürette 1 cm hinter dem Kopf der unteren Muschel auf dieselbe aufgebracht. Die Zeit, bis der Proband einen süßen Geschmack im Rachen verspürte (mukoziliare Transportzeit), wurde gestoppt und galt als primäre Zielvariable.

Zum 2. Messzeitpunkt wurden beim selben Probanden zur gleichen Tageszeit 2 Hübe des 5%igen Dexpanthenolnasensprays (1 Hub $\cong 0,14$ ml, insgesamt 0,28 ml, 14 mg Dexpanthenol enthaltend) in dieselbe Nasenöffnung gesprüht wie bei der 1. Messung und der Saccharintest nach 20 min wie beschrieben durchgeführt.

Die Verteilung der Saccharinzeiten wies Abweichungen von der Normalverteilung auf, weshalb die Analyse sowohl parametrisch (Varianzanalyse) als auch nichtparametrisch (Kruskal-Wallis-Test)

durchgeführt wurde. Ab einem p-Wert $< 0,05$ wurde von statistischer Signifikanz ausgegangen.

Des Weiteren wurden unerwünschte Nebenwirkungen in einem Patiententagebuch festgehalten.

Ergebnisse

Die getestete mukoziliare Transportzeit war im Mittel zwischen den beiden Medikationen vergleichbar (Dexpanthenolspray: 9:22 min; Bepanthenalbe: 10:59 min). Im Mittel lag sie für beide Gruppen bei 10,17 min, und entsprach somit den statistischen Annahmen der Fallzahlschätzung. Die Unterschiede zwischen den Sequenzgruppen und den Behandlungen waren statistisch nicht signifikant (Split-Plot-Varianzanalyse und Kruskal-Wallis-Test). Die Mittelwerte der Saccharinzeit sowie die Konfidenzintervalle waren vergleichbar (■ Tabelle 1). Die obere Konfidenzgrenze des Dexpanthenolnasensprays (11:19 min) lag deutlich unter dem oberen Grenzwert (Mittelwert +20%) der Dexpanthenolnasensalbe von 13:10 min. Die untere Konfidenzgrenze des Dexpanthenolnasensprays (7:25 min) lag deutlich unterhalb des unteren Grenzwertes (Mittelwert -20%) der Dexpanthenolnasensalbe von 8:47 min. Damit ist mit statistischer Signifikanz ($p=0,025$; 2-mal einseitig) statistisch mindestens eine Gleichheit bzw. sogar ein Trend auf Überlegenheit des Dexpanthenolnasensprays gegenüber der Dexpanthenolnasensalbe anzunehmen.

Bei einer Messung (Proband 3 der Sequenzgruppe B am Tag 1) wurde auch nach mehr als 44 min kein süßer Geschmack festgestellt, der Wert ging mit 44 min in die Analyse ein.

Korrelation Alter – Saccharinzeit

Bei einer explorativen Analyse der Daten wurde eine starke Korrelation zwischen dem Alter der Probanden und der Saccharinzeit festgestellt. Eine Kovarianzanalyse mit der Variablen „Alter“ ergab einen statistisch auffälligen Effekt ($p=0,002$) des Alters auf die Saccharinzeit. Bei einer deskriptiven Analyse ohne die Probanden mit einem Alter über 40 Jahre (jeweils ein Ausschluss in den beiden Sequenzgruppen) ergaben sich dann keine Einflüsse des Al-

ters mehr, die Mittelwerte und Konfidenzintervalle waren sehr ähnlich (■ Abb. 1). Die Mittelwerte der Saccharinzeit lagen bei den Probanden <40 Jahre unter Dexpanthenolnasenspray bei 8:41 min und unter Dexpanthenolnasensalbe bei 9:06 min. Die Konfidenzintervalle waren unter Dexpanthenolnasensalbe etwas größer mit einer geringfügigen Tendenz zu längeren Saccharintransportzeiten.

Die Messzeiten (15.28 Uhr vs. 15.43 Uhr), Raumtemperaturen (19,9°C vs. 20,3°C) und Luftfeuchtigkeit (19,5% vs. 19,3%) waren in den Mittelwerten zwischen den Behandlungen vergleichbar und ohne statistische Auffälligkeit.

Unerwünschte Ereignisse oder Nebenwirkungen wurden nicht registriert.

Diskussion

Nachteile von Konservierungsmitteln

Das allergene und zytotoxische Potenzial von Konservierungsmitteln für Nasalia gilt heute als gesichert [2, 3, 4, 6, 8, 12, 13, 23, 31]. Daher erscheint aus heutiger Sicht die Anwendung konservierter Nasalia dann, wenn unkonservierte Alternativen verfügbar sind, nicht länger vertretbar. Entsprechend ist eine Reihe von Präparaten bereits dahingehend umformuliert worden. Aus unserer Sicht dürften Neuentwicklungen nur noch ohne Konservierungsmittel erfolgen. In der Zukunft wird die nasale Applikation von systemisch wirksamen Substanzen einen wachsenden Stellenwert erhalten.

Mittel in Indikationsfeldern wie Migräne, Hormonsubstitution und erektiler Dysfunktion wurden bereits erfolgreich entwickelt. Nasensprays mit Indikationen für Reisekrankheit, Übelkeit, Influenzaimpfung und insbesondere Schmerzbekämpfung sind bereits in der fortgeschrittenen Entwicklung [20, 29].

Auch für Dexpanthenol, welches häufig im Bereich der Nase eingesetzt wird [15, 16, 17, 18], gibt es inzwischen Zubereitungen ohne Konservierungsstoffe, deren Zytotoxizität *in vitro* signifikant geringer ist als die konservierter Präparate [21].

HNO 2004 · 52:611–615
DOI 10.1007/s00106-003-0961-4
© Springer-Verlag 2004

T. Verse · N. Klöcker · F. Riedel · W. Pirsig · M. O. Scheithauer

Dexpanthenol – Nasenspray vs. Nasensalbe. Prospektive, randomisierte, offene Cross-over-Studie zur mukoziliären Clearance

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung. Neue Applikationssysteme ermöglichen eine konservierungsmittelfreie Mehrfachgabe von Nasalia (u. a. Dexpanthenol). Ziel der prospektiven, randomisierten, referenzkontrollierten, offenen Cross-over-Studie war der Vergleich von unkonserviertem Dexpanthenol (5%) als Nasenspray und als Nasensalbe bzgl. der mukoziliären Clearance *in vivo*.

Methoden. Im Saccharin-Test wurde die mukoziliäre Clearance von 20 Probanden verglichen. 20 min vorher wurde entweder Salbe oder Spray appliziert. Die Studie wurde als Prüfung auf Nichtüberlegenheit („non-inferiority“) angelegt.

Ergebnisse. Die Saccharintransportzeit war nach Salbe etwas länger als nach Spray. Mit statistischer Signifikanz ($p=0,025$) war eine mindestens vergleichbare Verträglichkeit in Bezug auf den mukoziliären Transport bzw. ein Trend auf Überlegenheit des Nasensprays gegenüber der Nasensalbe anzunehmen.

Fazit. Aufgrund seiner günstigeren Applikationsart bietet sich unkonserviertes Dexpanthenol-nasenspray als alternatives Therapeutikum an.

Schlüsselwörter

Dexpanthenol · Nasensalbe · Nasenspray · Saccharintest · Verträglichkeit

Dexpanthenol nasal spray in comparison to dexpanthenol nasal ointment. A prospective, randomised, open, cross-over study to compare nasal mucociliary clearance

Abstract

Background. Recent technical developments in metered pump systems allow the production and use of preservative-free nasal products. The aim of the current study is to compare the tolerability of a preservative-free dexpanthenol (5%) nasal spray with that of the established dexpanthenol (5%) nasal ointment, also without preservatives. The main outcome measure was *in vivo* mucociliary clearance.

Method. Mucociliary clearance was assessed by saccharin migration time in 20 volunteers.

Wash-out phases were 7 days and the spray or ointment was always applied 20 min before the saccharin test. The study was designed to test for non-inferiority.

Results. Saccharin migration time was slightly longer after ointment administration, however,

these were not significantly different to nasal spray. The saccharin migration time showed a significant correlation with the age of the volunteers. The upper confidence limit of dexpanthenol nasal spray was markedly less than that of the ointment. Therefore, dexpanthenol nasal spray is at least equal to if not better than dexpanthenol nasal ointment.

Conclusions. Due to its ease of administration, preservative-free dexpanthenol nasal spray offers a valuable therapeutic alternative.

Keywords

Dexpanthenol · Nasal ointment · Nasal spray · Saccharine test · Tolerance

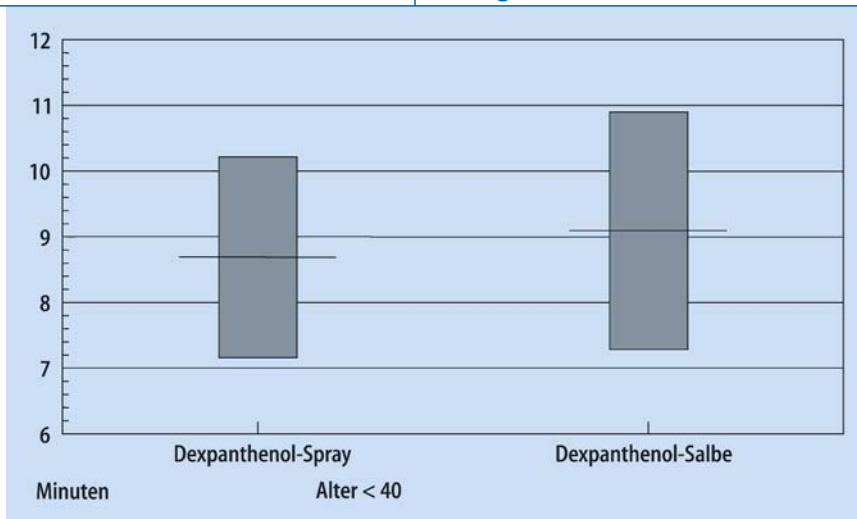


Abb. 1 ▲ Durchschnittliche Saccharinzeit mit 95%-Konfidenzintervallen bei Patienten unter 40 Jahren (N=18)

Vorteile des Sprays

Die vorliegende Studie ist nach unserem Wissen die erste, die in vivo zeigt, dass Dexpanthenol in Form eines unkonservierten Nasensprays eine vergleichbare mukoziliäre Clearance aufweist wie unkonservierte Nasensalbe. Bei fehlenden Nebenwirkungen kann von einer vergleichbaren Verträglichkeit von Salbe und Spray ausgegangen werden. Vorteile der Zubereitung als Nasenspray sind eine ausgedehntere Verteilung des Wirkstoffes in der Nasenhaupthöhle [30] sowie eine deutliche Verlängerung der Haltbarkeit nach Anbruch, bedingt durch das Pumpsystem der Sprayflasche [7]. In einer ersten klinischen Testung, allerdings nur gegen Placebo, konnte nach 8-wöchiger Behandlung mit einem Dexpanthenolnasenspray eine signifikante Reduktion subjektiver Beschwerden bei Patienten mit chronischer Rhinitis sicca gezeigt werden [17].

Saccharintest

Als Test zur Prüfung der Funktion der Nasenschleimhaut wird in vivo am häufigsten der Saccharintest zur Bestimmung der mukoziliären Transportzeit eingesetzt [1, 9, 22]. Er gilt als hinreichend validiert [28]. Hier wurde er nach den Empfehlungen von Deitmer eingesetzt [10]. Wichtig ist hierbei, dass der Test zu gleichen Tageszeit und unter den gleichen äußeren klimatischen Bedingungen durchgeführt wird

[24, 25]. Diese Bedingungen wurden in der vorliegenden Arbeit, sowohl was die Tageszeit, Umgebungstemperatur und Luftfeuchtigkeit anbelangt, erfüllt.

Mukoziliäre Transportzeit

Eine Ursache für den tendenziell verlängerten mukoziliären Transport nach Gabe von Salbe im Vergleich zu Spray mag in der viskösen Salbengrundlage liegen, welche über eine Erhöhung der Viskosität des Oberflächenschleims der Nase den mukoziliären Transport hemmt. Im vorliegenden Fall ergab sich allerdings nur eine nicht statistisch signifikante Verlangsamung der Transportzeit. Mit anderen Worten, 20 min nach Gabe einer nicht unerheblichen Salbenmenge von 1 g bleibt der mukoziliäre Transport erhalten.

Das in dieser Studie angewandte Cross-over-Design ermöglicht eine statistisch signifikante Aussage auf Gleichheit der Behandlung (Nichtunterlegenheit) hinsichtlich der mukoziliären Clearance. Eine Testung auf Überlegenheit hätte selbst bei einer Differenz der Clearance von nur 10%, die die Autoren als klinisch nicht relevant ansehen, eine Fallzahl von 588 Probanden benötigt. Da die Dexpanthenolnasensalbe seit Jahrzehnten in millionenfacher Stückzahl erfolgreich angewendet wird und ein Gefährdungspotenzial ausgeschlossen werden kann, ist die Testung auf Gleichheit statistisch und klinisch das Mittel der Wahl, zumal als es sich um den gleichen Wirkstoff in der gleichen Anwen-

dung handelt und lediglich die galenische Formulierung unterschiedlich ist.

Mit durchschnittlich 10,17 min lag der Mittelwert aller Patienten dieser Serie im Bereich der in der Literatur angegebenen Mittelwerte für nasengesunde Patienten (3–15,8 min) [14, 19, 26, 27]. Unterschiede können sich durch die Partikelgröße des Saccharinpulvers ergeben, weshalb innerhalb einer Studie unbedingt dasselbe Pulver verwendet werden sollte. Das war in vorliegender Untersuchung gewährleistet.

Auffällig war eine statistisch signifikante Abhängigkeit der Saccharinzeit vom Lebensalter der Probanden. Unser Ergebnis entspricht damit den Daten von Sakakura et al. [28]. Diese Arbeitsgruppe untersuchte die mukoziliäre Funktion bei Probanden zwischen 18 und 100 Jahren. Die Probanden wurden nach dem Lebensalter in 3 Gruppen aufgeteilt. Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden jüngeren Gruppen im Vergleich zu der „alten“ Gruppe, welche längere Transportzeiten aufwies. Insgesamt 13 (31%) der 42 Probanden der alten Gruppe konnten den Zucker auch nach 120 min nicht schmecken. Bei den restlichen 69% war die Transportzeit von $15,5 \pm 7,2$ min genauso schnell wie bei den beiden jüngeren Altersgruppen. Die Autoren schließen aus diesen Resultaten, dass die mukoziliäre Clearance in der Nase ab einem Lebensalter von 60 Jahren beeinträchtigt sein kann, obgleich bei 70% der Menschen in einem Alter von mehr als 60 Jahren ein mukoziliärer Transport nachweisbar bleibt.

Ziliäre Schlagfrequenz

Die ziliäre Schlagfrequenz ist ein wichtiger In-vitro-Test zur Anzeige der mukoziliären Clearance [5]. Edelstein [11] fand jedoch bei 55 Patienten (60 bis über 80 Jahre) keine Veränderung der Zilienschlagfrequenz. Lediglich die Standardabweichung der Zilienschlagfrequenz nahm im Alter signifikant zu. Das lässt die Autoren vermuten, dass in der alternden Nase eine größere Variabilität zwischen normalen und abnormalen Zellen vorliegt [11].

In jeder Sequenzgruppe der vorliegenden Studie war ein Proband vertreten, welcher älter als 40 Jahre alt war. Nach Herausnahme dieser beiden Probanden wur-

de die statistische Auswertung noch einmal durchgeführt. Anschließend ergab sich keine statistische Abhängigkeit der Saccharinzeit mehr vom Lebensalter. Das Studienergebnis stützt somit die Ergebnisse der zitierten Literatur dahingehend, dass die Beeinträchtigung der mukoziliaren Clearance erst ab einem gewissen Lebensalter deutlich wird.

Zusammenfassend zeigt unkonservertes Dexpanthenol-5%-Nasenspray in vivo eine mindestens vergleichbare Verträglichkeit, insbesondere in Bezug auf den mukoziliaren Transport, wie die derzeit weit verbreitete Dexpanthenol-5%-Nasensalbe.

Fazit für die Praxis

Dexpanthenol steht zwischenzeitlich sowohl als Salbe als auch als Nasenspray in unkonserverter Form zur Verfügung. In der vorliegenden Studie wurde anhand des Saccharintests eine vergleichbare Verträglichkeit beider Applikationsformen gezeigt. Aufgrund seiner einfachen Anwendbarkeit, des fehlenden initialen Obstruktionsgefühls und der besseren Erreichbarkeit der kranialen Schleimhautregionen und der vermutlich verbesserten Haltbarkeit bietet sich das unkonserverte Dexpanthenolnasenspray als alternatives Therapeutikum an.

Korrespondierender Autor

Priv.-Doz. Dr. T. Verse

Universitäts-HNO-Klinik Mannheim,
68135 Mannheim
E-Mail: thomas.verse@hno.ma.uni-heidelberg.de

Interessenkonflikt: Keine Angaben

Literatur

- Andersen I, Camner P, Jensen PL, Philipson K, Proctor DF (1974) Nasal clearance in monozygotic twins. *Am Rev Respir Dis* 110:301–305
- Bachert C (1998) Die Wirkung von Benzalkoniumchlorid auf das Flimmereithel der Schleimhaut. *HNO* 46: 90–92
- Berg OH, Lie K, Steinsvag SK (1997) The effects of topical nasal steroids on rat respiratory mucosa in vivo, with special reference to benzalkonium chloride. *Allergy* 52: 627–632
- Bernstein IL (2000) Is the use of benzalkonium chloride as a preservative for nasal formulations a safety concern? A cautionary note based on compromised mucociliary transport. *J Allergy Clin Immunol* 105: 39–44
- Bleeker JDJW, Koeksema PE (1971) A simple method to measure the ciliary beat rate of respiratory epithelium. *Acta Otolaryngol* 71: 426–429
- Boek WM, Romeijn SG, Graamans K, Verhoef JC, Merkus FW, Huizing EH (1999) Validation of animal experiments on ciliary funktion in vitro. II. The influence of absorption enhancers, preservatives and physiologic saline. *Acta Otolaryngol* 119: 98–101
- Bommer R (1999) Latest advances in nasal drug-delivery technology. *Med Device Technol* 10: 22–28
- Cho JH, Kwun YS, Jang HS, Kang JM, Won YS, Yoon HR (2000) Long-term use of preservatives on rat nasal respiratory mucosa: effects of benzalkonium chloride and potassium sorbat. *Laryngoscope* 110: 312–317
- Constantinidis J, Knobber D, Steinhart H, Kuhn J, Iro H (2000) Morphologische und funktionelle Veränderungen der Nasenschleimhaut nach nCPAP-Therapie. *HNO* 48: 747–752
- Deitmer T (1986) A modification of the saccharine test for nasal mucociliary clearance. *Rhinology* 24: 237–240
- Edelstein DR (1996) Aging of the normal nose in adults. *Laryngoscope* 106: 1–25
- Graf P, Hallén H (1996) Effect on the nasal mucosa of long-term treatment with oxymetazoline, benzalkonium chloride, and placebo nasal sprays. *Laryngoscope* 106: 605–609
- Graf P, Enderdal J, Hallén H (1999) Ten days' use of oxymetazoline nasal spray with or without benzalkonium chloride in patients with vasomotor rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 103: 1128–1132
- Hady MRA, Shehata O, Hassan R (1983) Nasal mucociliary function in different diseases of the nose. *J Laryngol Otol* 97: 497–502
- Hauptmann S, Schäfer H, Fritz A, Hauptmann P (1992) Untersuchung der wachstumsbeeinflussenden Wirkung von Wundsalben an der Zellkultur. *Hautarzt* 43: 432–435
- Hosemann W, Göde U, Länger F, Wiegand ME (1991) Experimentelle Untersuchungen zur Wundheilung in den Nasennebenhöhlen II. Spontaner Wundverschluss und medikamentöse Effekte im standardisierten Wundmodell. *HNO* 39: 48–54
- Kehrl W, Sonnemann U (1998) Dexpanthenol-Nasenspray als wirksames Therapieprinzip zur Behandlung der Rhinitis sicca anterior. *Laryngorhinootologie* 77: 506–512
- Kehrl W, Sonnemann U (2000) Verbesserung der Wundheilung nach Nasenoperationen durch kombinierte Anwendung von Xylometazolin und Dexpanthenol. *Laryngorhinootologie* 79: 151–154
- Kleinschmidt EG, Witt G (1995) Zur Beurteilung der Mukoziliartätigkeit mit einem modifizierten Saccharintest. *Laryngorhinootologie* 74: 286–288
- Klöcker N, Hanschke W, Toussaint S, Verse T (2001) Scopolamine nasal spray in motion sickness: a randomised, controlled, and crossover study for the comparison of two scopolamine nasal sprays with oral dimenhydrinate and placebo. *Eur J Pharm Sci* 13: 227–232
- Klöcker N, Verse T, Rudolph P (2003) Die schleimhautprotektive Wirkung von Dexpanthenol in Nasensprays. Erste Ergebnisse zytotoxischer und ziliärentoxischer Versuche in vitro. *Laryngorhinootologie* 82: 177–182
- Knipping S, Holzhausen HJ, Wollschlager B, Mir Salim PA, Berghaus A (2002) Ultrastrukturelle Veränderungen der Nasenschleimhaut bei primärer ziliärer Dyskinesie. *HNO* 50: 483–487
- Kuboyama Y, Suzuki K, Hara T (1997) Nasal lesions induced by intranasal administration of benzalkonium chloride in rats. *J Toxicol Sci* 22: 153–160
- Mercke U (1975) The influence of varying air humidity on mucociliary activity. *Acta Otolaryngol* 79: 133–139
- Mercke U, Hakansson CH, Toremalm NG (1974) The influence of temperature on mucociliary activity. *Acta Otolaryngol* 78: 444–450
- Passali D, Ciampoli MB (1985) Normal values of mucociliary transport time in young subjects. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 9: 151–156
- Puchelle E, Aug F, Pham QT, Bertrand A (1981) Comparison of three methods for measuring nasal mucociliary clearance in man. *Acta Otolaryngol* 91: 297–303
- Sakakura Y, Ukai M, Majima Y, Murai S, Harada T, Miyoshi Y (1983) Nasal mucociliary clearance under various conditions. *Acta Otolaryngol* 96: 167–173
- Striebel HW, Toussaint S, Raab C, Klöcker N (1999) Non-invasive methods for PCA in pain management. *Acute Pain* 2: 36–40
- Tsikoudas A, Homer JJ (2001) The delivery of topical nasal sprays and drops to the middle meatus: a semi-quantitative analysis. *Clin Otolaryngol* 26: 294–297
- van de Donk HJ, van den Heuvel JZ, Merkus FN (1982) The effects of nasal drops and their additives on human nasal mucociliary clearance. *Rhinology* 20: 127–137
- Windeler J, Trampisch HJ (1995) Empfehlungen zur Durchführung von Studien zur therapeutischen Äquivalenz. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 4: 350–355