

Meta-Analyse von Telefon-Interview basierten Studien  
zur Langzeitwirkung der sublingualen Immuntherapie bei  
Allergien

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

2008

von Frances Peterseim  
geboren am 18.06.1983 in Leinefelde

Gutachter:

- 1.
- 2.
- 3.

Tag der öffentlichen Verteidigung:

# Abkürzungsverzeichnis

ÄDA	Ärzteverband Deutscher Allergologen
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
DBPCFC	Double Blind, Placebo-Controlled Food Challenge
DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie
EAACI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology
ECP	Eosinophiles Kationisches Protein
ECRIT	Efficacy of Coseasonal Rush sublingual Immuno Therapy
GKS	Glukokortikosteroide
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
ISAAC	International Study of Asthma and Allergy in Childhood
KIGGS	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey
MALT	Mucosa-Associated Lymphatic Tissue
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
SIT	Spezifische Immuntherapie
SCIT	Subkutane Immuntherapie
SLIT	Sublinguale Immuntherapie
TGF	Transforming Growth Factor
TH-Zelle	T-Helfer-Zelle
TNF	Tumor Nekrose Faktor
WHO	World Health Organisation

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	III
Inhaltsverzeichnis .....	IV
1. Einleitung .....	1
1.1 Definition.....	1
1.2 Epidemiologie allergischer Erkrankungen .....	2
1.3 Einteilung der Allergietypen .....	5
1.4 Diagnostik.....	5
1.5 Therapie .....	7
1.5.1 Pharmakotherapie .....	8
1.5.2 Die spezifische Immuntherapie .....	8
1.5.2.1 Die subkutane Immuntherapie (SCIT) .....	10
1.5.2.2 Die sublinguale Immuntherapie (SLIT) .....	11
1.5.2.2.1 Präparate zur SLIT.....	13
2 Ziele der Arbeit.....	14
3 Material und Methoden .....	15
3.1 Die Patienten .....	15
3.2 Die Durchführung der sublingualen Immuntherapie.....	16
3.3 Das Telefoninterview .....	19
3.4 Die Statistik .....	20
4 Ergebnisse.....	22
4.1 Patientenverteilung .....	22
4.2 Beschwerdezeiträume.....	22
4.3 Allgemeinbefinden .....	23
4.4 Konjunktivitis .....	26
4.5 Rhinitis .....	29
4.6 Allergisches Asthma.....	32
4.7 Atopische Dermatitis .....	34
4.8 Allgemeinbefinden in Abhängigkeit des Geschlechts.....	37
4.9 Altersabhängigkeit.....	39
4.10 Befinden nach Therapie.....	41
4.11 Medikamenteneinnahme.....	42

4.12	Beendigung der Therapie.....	42
4.13	Einschätzung der Therapie .....	43
5	Diskussion .....	45
5.1	Die spezifische Immuntherapie .....	45
5.1.1	Wirkung auf das Immunsystem.....	47
5.2	Die sublinguale Immuntherapie.....	48
5.3	Datenerhebung.....	51
5.4	Schlussfolgerungen.....	52
6	Zusammenfassung .....	53
	Literatur- und Quellenverzeichnis .....	55
	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen .....	67
	Danksagung .....	70
	Lebenslauf .....	71
	Ehrenwörtliche Erklärung.....	72

# 1. Einleitung

## 1.1 Definition

Der Wiener Kinderarzt Freiherr Clemens von Pirquet prägte 1906 den Begriff Allergie aus den griechischen Worten „allo“ (anders, fremd) und „ergon“ (Reaktion, Arbeit) [Bergmann 2006]. Seine Definition ist weit gefasst und beschreibt sowohl verstärkte (Hyperergie), verminderte (Hypoergie) als auch fehlende (Anergie) Reaktivitäten des Organismus auf eine körperfremde Substanz [Pirquet 1906]. Heute beschreibt der Begriff Allergie eine erworbene überschießende Abwehrreaktion des Immunsystems auf bestimmte, als körperfremd empfundene und normalerweise harmlose Umweltstoffe, die so genannten Allergene. Sie äußert sich in typischen, durch entzündliche Prozesse ausgelösten Symptomen. Eine allergische Reaktion tritt auf, wenn ein Individuum, das nach erstmaligem Allergenkontakt IgE produziert hat, erneut mit demselben Antigen in Berührung kommt [Janeway et al. 2001]. Die Bildung allergenspezifischer IgE-Antikörper ist also Voraussetzung für die übermäßige Reaktionsbereitschaft des Organismus bei Zweitkontakt und wird Sensibilisierung genannt. Im betroffenen Gewebe werden IgE-bindende Mastzellen aktiviert und somit eine für die Allergie charakteristische Kaskade von Entzündungsreaktionen ausgelöst. Die Überempfindlichkeitsreaktion kann sich damit an verschiedenen Organen manifestieren und dort Symptome auslösen. Die Auswirkungen der allergischen Reaktion konzentrieren sich dabei auf die Stelle, an der die Mastzelldegranulation erfolgt. Der häufigste Eintrittsweg für Allergene ist das Atmungssystem [Janeway et al. 2001]. Hier kommt es zur Aktivierung der Mastzellen der Riechepithelschleimhaut durch Allergene wie beispielsweise Pollenkörner. Es resultiert eine allergische Rhinitis, im Volksmund Heuschnupfen genannt. Vergleichbare Reaktionen laufen bei der Entstehung der allergischen Konjunktivitis ab, die durch die Absorption von Allergenen aus der Luft an die Augenbindehaut ausgelöst wird. Eine weitere und schwerwiegendere Manifestation der allergischen Reaktion ist das Asthma bronchiale. Hierbei kommt es zu einer entsprechenden Mastzellaktivierung in der Submukosa der unteren Atemwege mit daraus folgendem Bronchospasmus und erhöhter Schleimsekretion. Beim Asthma entwickelt sich typischerweise eine chronische Entzündung der A-

temwege mit dauerhaft erhöhten Konzentrationen von Lymphozyten, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten. Diese Chronifizierung macht es möglich, dass es auch ohne erneuten Allergenkontakt zu Asthmaanfällen kommen kann, indem die Atemwege überempfindlich auf chemische Reize, wie zum Beispiel Zigarettenrauch, reagieren. Obwohl die Haut für die meisten Allergene eine wirksame Barriere darstellt, kann eine Injektion kleiner Allergenmengen, wie zum Beispiel beim Insektenstich ebenfalls zu allergischen Reaktionen führen. Eine lokal erhöhte Gefäßpermeabilität und Vasodilatation verursachen eine erythematöse Quaddelbildung. Wird das Allergen mit der Nahrung aufgenommen und gelangt über den Blutkreislauf in die Haut, kann als Folge eine Urticaria bzw. Nesselsucht entstehen.

Die schwerste Form der allergischen Reaktion ist der so genannte anaphylaktische Schock, welcher als akuter und lebensbedrohlicher Notfall zu betrachten ist. Dazu kann es kommen, wenn das Allergen schnell vom Darm absorbiert wird oder direkt ins Blut gelangt und somit die Bindegewebsmastzellen an jedem Blutgefäß aktiviert werden können. Am häufigsten wird eine solche systemische Anaphylaxie bei Medikamentenallergien, vor allem gegen Penicillin oder bei Überempfindlichkeiten gegen Insektengifte beobachtet, wenn der Betroffene mit dem entsprechenden Allergen in Berührung kommt.

Abhängig von Dauer und Häufigkeit der Allergenexposition können Symptome ganzjährig, wie z.B. bei der Hausstaubmilbenallergie oder saisonal, wie etwa zur Zeit des entsprechenden Pollenflugs auftreten.

## 1.2 Epidemiologie allergischer Erkrankungen

Nahezu die Hälfte der nordamerikanischen und europäischen Bevölkerung leidet unter allergischen Reaktionen auf weit verbreitete Umweltantigene [Janeway et al. 2001]. In Deutschland sind circa 24 bis 32 Millionen Menschen vorbelastet. Davon leiden zwölf Millionen Deutsche unter allergischer Rhinitis und etwa vier Millionen unter allergischem Asthma bronchiale [Forster et al. 2003]. Zwei Drittel der Asthmatiker sind gleichzeitig an allergischer Rhinitis erkrankt [Corren 1997, Falkenberg 2005] und 43 Prozent der Rhinitispatienten entwickeln nach durchschnittlich acht Jahren ein Bronchialasthma [Forster et al. 2003]. Dieses Phänomen nennt sich Etagenwechsel oder allergischer Marsch. Der allergische Marsch ist die klinische Reflexion einer allergischen Erkran-

kung von atopischer Dermatitis über Rhinitis bis hin zum Asthma [Marogna et al. 2004]. Die Prävalenz der allergischen Rhinitis und deren Komorbiditäten steigt offenbar weiterhin [Bachert et al. 2003]. Die Erkrankung beginnt meist im frühen Kindesalter. So leiden in Deutschland etwa zehn Prozent der Kinder unter Asthma bronchiale und in wenigstens 70 Prozent der Fälle liegt das Alter der Manifestation vor dem fünften Lebensjahr. Damit ist das Asthma die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter überhaupt [Berdel et al. 2006]. Deutschland liegt mit diesen zehn Prozent im Mittelfeld der Asthmaprävalenz weltweit [Heppt et al. 1998]. Dabei gibt es enorme Unterschiede zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen. So sind in den Entwicklungsländern nur circa ein Prozent der Kinder vom Asthma bronchiale betroffen, die Prävalenz in den Industrienationen ist deutlich höher. Die Multicenter-Studie ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) zeigt, dass circa 20 bis 25 Prozent der westlichen Bevölkerung an allergischer Rhinitis, zehn bis 15 Prozent an Asthma und weitere zehn Prozent an einem atopischen Ekzem leiden [Strachan et al. 1997]. Diese enorme Differenz zwischen den Bevölkerungsgruppen ist unter anderem dadurch zu erklären, dass die physiologische Funktion der IgE-Antikörper in der Abwehr von Parasiten liegt. Der Rückgang parasitärer Erkrankungen könnte zu einer Umlenkung des Immunsystems auf andere, harmlose Strukturen führen [Yazdanbakhsh et al. 2004]. Außerdem wirkt Immunglobulin E unter Umständen, besonders bei Befall mit parasitischen Würmern, wie er in unterentwickelten Ländern häufig vorkommt, an einer schützenden Immunität mit [Janeway et al. 2001]. Neben dem Asthma bronchiale stehen weitere Krankheitsbilder in starker Assoziation zur allergischen Rhinitis. So ergab eine Untersuchung von 69 Kindern, die an saisonaler allergischer Rhinitis litten, dass 80 Prozent dieser Kinder zusätzlich eine Pharyngitis, 70 Prozent eine Konjunktivitis und 37 Prozent ein atopisches Ekzem aufwiesen [Lack 2001]. Weitere wesentliche Komorbiditäten sind die Sinusitis mit 25 Prozent Koinzidenz [Ruoppi et al. 1993] und die seröse Otitis media [Corey et al. 1994]. Zusätzlich tragen Schlafstörungen mit habituellem Schnarchen, obstruktivem Schlafapnoesyndrom und Tagesmüdigkeit sowie eine reduzierte Lernfähigkeit vor allem bei Kindern zur Verminderung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit bei [Craig et al. 1998, Vuurman et al. 1993, McColley et al. 1997].

In einer aktuellen und umfangreichen Studie des Robert-Koch-Instituts (Kinder- und Jugendgesundheitsurvey, KIGGS) wurden Daten von 17.450 Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren erhoben. Dabei fand eine standardisierte ärztliche Befragung der Eltern statt, unter anderem zu allergischen Erkrankungen. Außerdem wurde das Blut von



13.016 Kindern zwischen 3 und 17 Jahren auf IgE-Antikörper gegen 20 häufige Allergene untersucht. Die Untersuchung ergab, dass 41 Prozent der Kinder gegen mindestens ein Allergen sensibilisiert sind, Jungen mit 45 Prozent häufiger als Mädchen (36 Prozent). Es gab dabei keine Unterschiede zwischen Teilnehmern aus Ost- und Westdeutschland, Kinder mit Migrationshintergrund oder niedrigem sozioökonomischem Status litten dagegen seltener an Allergien [Schlaud et al. 2007]. Abb. 1 zeigt die ermittelten Häufigkeiten von IgE-vermittelten Sensibilisierungen (Abb. 1).

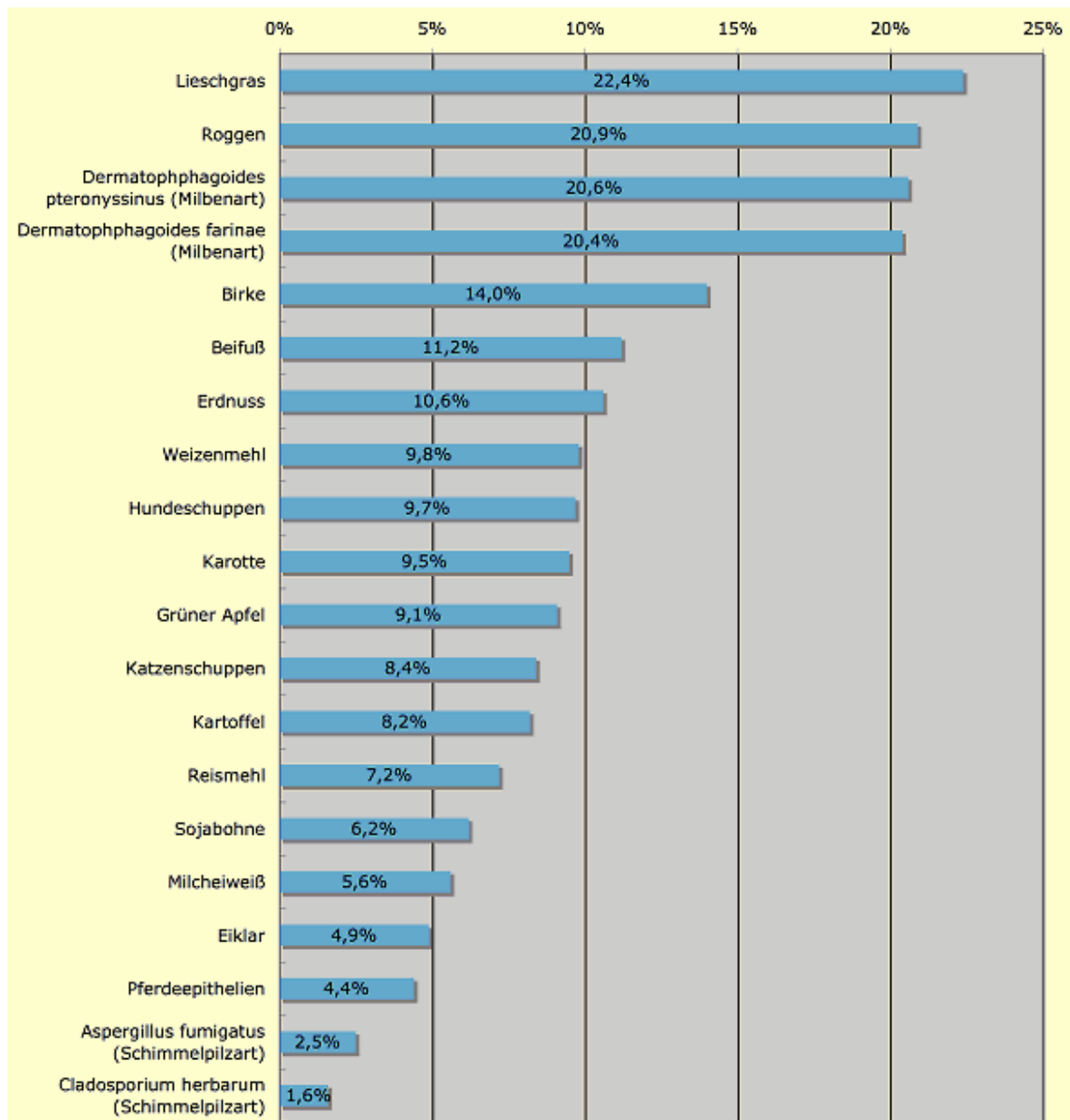


Abb. 1: Häufigkeit der IgE-vermittelten Sensibilisierungen

### 1.3 Einteilung der Allergietypen

Coombs und Gell teilten 1963 die Überempfindlichkeitsreaktionen nach ihren pathophysiologischen Mechanismen in vier Allergietypen ein [Coombs und Gell 1963]. Die Typ-I-Reaktion erfolgt innerhalb von Sekunden oder wenigen Minuten und wird Soforttyp-Allergie genannt. Sie ist IgE-vermittelt, d.h. die allergische Reaktion tritt ein, wenn ein Allergen die an Mastzellen und Basophilen gebundenen IgE-Antikörper kreuzvernetzt. Dies führt zur Aktivierung und Degranulierung der Zellen und somit zur Freisetzung von Histamin, Leukotrienen, Prostaglandin D<sub>2</sub> und anderen Entzündungsmediatoren. Diesem Mechanismus ging ein symptomloser Erstkontakt voraus, der zu einer Sensibilisierung führte. Klassische Krankheitsbilder der Typ-I-Reaktion sind die Urtikaria, die allergische Rhinokonjunktivitis, das allergische Asthma, das angioneurotische Ödem (Quinke-Ödem) sowie der anaphylaktische Schock.

Bei der Typ-II-Allergie bzw. zytotoxischen Reaktion werden IgG- oder IgM-Antikörper gegen Antigene gebildet, die an Zelloberflächen oder an die extrazelluläre Matrix körpereigener Zellen gebunden sind, was zu zytotoxischen Aktionen von NK-Zellen (natürliche Killerzellen) oder zu komplementvermittelter Lyse führt. Beispiele für eine Typ-II-Reaktion sind die medikamenteninduzierte Thrombopenie und hämolytische Anämie.

Die Typ-III-Allergie, auch immunkomplexvermittelte Überempfindlichkeit oder Arthus-Reaktion genannt, ist gekennzeichnet durch eine Antikörperbildung (meist IgG, selten IgM) gegen lösliche Antigene. Die gebildeten Immunkomplexe zirkulieren, führen zur Komplementaktivierung und somit zur Entzündungsreaktion.

Im Gegensatz zu den Allergietypen I bis III, die durch Antikörper vermittelt werden, liegt den Hypersensibilitätsreaktionen vom verzögerten Typ (Typ IV oder Spättyp) die Aktivierung antigenspezifischer T-Effektorzellen zugrunde. Die Kontaktdermatitis und das chronische Asthma beruhen auf einer Typ-IV-Reaktion.

### 1.4 Diagnostik

Nach eingehender Anamnese und klinischer Untersuchung stehen dem Allergologen oder Dermatologen bei Verdacht auf eine allergische Erkrankung verschiedene Formen von Allergietests zur Verfügung. Dabei handelt es sich um Hauttests, andere Provokationstests oder Blutuntersuchungen. Zur Erhebung der Anamnese (Eigen- und Familien-

anamnese, bei Kindern auch Fremdanamnese) existieren standardisierte Fragebögen. Dennoch sollte auf ein persönliches Arzt-Patienten-Gespräch in keinem Fall verzichtet werden. Die klinische Untersuchung konzentriert sich vor allem auf die äußere und innere Nase (Endoskopie), die Augen und die Haut. Ergibt sich aus der Anamnese eine entsprechende Notwendigkeit, wird zusätzlich eine pneumologische Diagnostik durchgeführt [Bachert et al. 2003]. Zur weiteren allergologischen Diagnostik bedarf es einer strengen Indikationsstellung unter Beachtung der Kontraindikationen. Dazu gehören Sekundärinfekte der Haut, sekundär entzündliche und degenerative Hautveränderungen, Ekzeme, starker Dermographismus, generalisierte Urtikaria, Schwangerschaft, Säuglingsalter sowie ein stark reduzierter Allgemeinzustand [Klimek et al. 2005].

Der am häufigsten verwendete Hauttest ist der so genannte Skin-Pricktest, welcher der Diagnostik von Soforttypreaktionen dient. Hierbei werden auf Unterarm oder Rücken einzelne Tropfen glyzerinhaltiger Allergenextrakte sowie Histamin (Positivreferenz) und isotonische Kochsalzlösung (Negativreferenz) appliziert (Abb. 2). Durch die Probe hindurch wird mit einer Lanzette etwa einen Millimeter tief in die Haut gestochen. Nach circa 15 Minuten ist die Reaktion abzulesen. Bei richtiger Anwendung hat der Pricktest den besten positiven Vorhersagegrad und die höchste Effizienz zur Diagnostik respiratorischer atopischer Erkrankungen [Tschopp et al. 1998]. Beim Intrakutantest werden etwa 20 Mikroliter wässrigen Allergenextrakts oberflächlich in die Haut injiziert. Sonderformen stellen der Reibe- und der Scratchtest dar, welche aber aufgrund ihrer ungenauen Ergebnisse selten Verwendung finden. Vor Durchführung des Hauttests sollte die Einnahme potentiell reaktionssupprimierender Medikamente ausgeschlossen werden. So ist zu beachten, dass der Patient Antihistaminika rechtzeitig (mindestens drei Tage vor dem Test) abgesetzt hat [Bousquet 1998]. Auch die lokale Applikation potenter Steroide führt zu einer starken Suppression der Testresultate [Bachert et al. 2003]. Bei Verdacht auf Spättypallergie in Form einer Kontaktdermatitis kommt der Epikutan- oder Atopie-Patch-Test zum Einsatz (Abb. 3). Dabei wird eine Allergen-Vaseline-Mischung auf zwei Millimeter tiefe Aluminiumscheiben gebracht, welche mit Pflaster auf Oberarm- oder Rückenhaut fixiert werden. Die Auswertung erfolgt nach 48 und 72 Stunden [Heppt et al. 1998, Klimek et al. 2005].



Abb. 2: Skin-Pricktest

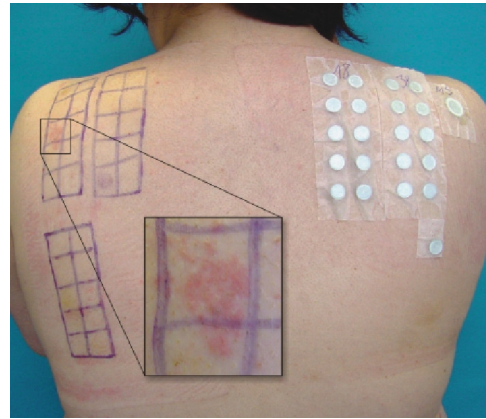


Abb. 3: Atopie-Patch-Test

Im Falle anderer Provokationstests wird das Allergen nicht über die Haut zugeführt, sondern bei allergischer Rhinokonjunktivitis in die Nase gesprüht (nasaler Provokationstest), bei Asthmaverdacht inhaliert oder im Fall einer schweren Nahrungsmittelallergie im Rahmen der so genannten Double Blind, Placebo-Controlled Food Challenge (DBPCFC) nach und nach einer hypoallergenen Grundnahrung zugefügt. Solche zusätzlichen Provokationstests werden meist dann durchgeführt, wenn Anamnese, klinische Untersuchung und Hauttests widersprüchliche oder unzureichende Ergebnisse zeigen, die Klärung der klinischen Aktualität der Sensibilisierung aber therapeutisch relevant ist. Der In-vitro-Nachweis spezifischer IgE-Antikörper im Patientenserum ist ein wesentlicher Bestandteil der Allergiediagnostik, vor allem wenn ein Hauttest nicht möglich ist. Die Methode dient seit drei Jahrzehnten dem Nachweis einer Soforttypsensibilisierung [Hamilton und Kagey-Sobotka 2000]. Ein weiterer, zur Verlaufskontrolle bei allergischem Asthma oder atopischer Dermatitis bestimmbarer Parameter, ist das eosinophile kationische Protein (ECP). Man sucht gegenwärtig nach immer neuen Markern zur Allergiediagnostik, wobei sich der Fokus vor allem auf zelluläre und humorale Signalüberträgerstoffe, aber auch auf molekularbiologische Elemente konzentriert [Wuthrich et al. 1995].

## 1.5 Therapie

Neben der Allergenkenz, die die beste Behandlungsform allergischer Erkrankungen darstellt, allerdings oft schwer realisierbar oder gar unmöglich ist, existieren zwei grundsätzliche Therapieoptionen: die Pharmakotherapie und die spezifische Immuntherapie.

### 1.5.1 Pharmakotherapie

Die antiallergische und antientzündliche Pharmakotherapie ist eine ausschließlich symptomatische Behandlungsoption. Die entsprechenden Medikamente werden je nach Form und Schwere der Erkrankung in unterschiedlichen Darreichungsformen (Tabletten, Nasen- oder Asthmaspray, Augentropfen, Cremes etc.) und Intervallen (bei akutem Bedarf, prophylaktisch oder dauerhaft) angewendet. Dabei gelten die Glukokortikosteroide (GKS) als effektivste Arzneisubstanzgruppe zur Behandlung allergischer Reaktionen [Bachert et al. 2003]. Diese Medikamente greifen in die Proteinsynthese verschiedener Mediatoren ein, weshalb es zu einem verzögerten Wirkungseintritt kommt [Meltzer 1997, Fokkens 1997]. GKS sind zur topischen und systemischen Applikation geeignet, wobei die kontinuierliche lokale Anwendung das Erreichen hoher Schleimhautkonzentrationen bei minimalem Risiko systemischer Nebenwirkungen ermöglicht [Bonsmann et al. 2001]. Topische Kortikosteroide reduzieren bei regelmäßiger Anwendung alle nasalen Symptome besser als orale Antihistaminika und reduzieren nachhaltig die Konzentration verschiedener Entzündungsparameter an der Nasenschleimhaut [Bachert et al. 2003].

Dagegen sind H1-Antihistaminika die Therapeutika der ersten Wahl zur Unterdrückung der allergischen Augensymptome. Sie sind bei allergischer Rhinokonjunktivitis, Neurodermitis und chronischer Urtikaria indiziert [Graft 1996, Soter 1990, Riffelmann 2006]. Die seit den 80er Jahren eingesetzten Antihistaminika der 2. Generation zeichnen sich im Vergleich zu ihren Vorgängern durch eine geringe bzw. fehlende Sedierung und eine höhere Rezeptorspezifität aus [Bousquet et al. 2001].

β<sub>2</sub>-Sympathomimetika dienen vor allem bei allergischem Asthma, als Ergänzung zur Kortikoidtherapie oder zur Inhalation bei Luftnot, als Antiallergika [Dolen 1996]. Auch Immunsuppressiva, Cromone, Leukotrienrezeptorantagonisten, sowie humanisierte monoklonale Antikörper (Anti-IgE-Antikörper) können bei entsprechender Indikation zur symptomatischen Therapie allergischer Erkrankungen eingesetzt werden.

### 1.5.2 Die spezifische Immuntherapie

Die spezifische Immuntherapie (SIT) mit Allergenen, auch Hyposensibilisierung oder „Allergie-Impfung“ genannt, ist neben der Allergenkarenz der einzig kausale und präventive Therapieansatz für die Behandlung IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen

[Kleine-Tebbe et al. 2003]. Das Prinzip der Gewöhnung des Immunsystems an das entsprechende Allergen geht auf Noon im Jahr 1911 zurück [Noon 1911, Willer 2005]. Dieser verabreichte Pollenallergikern einen wässrigen Allergenextrakt in aufsteigender Dosierung und konnte den Erfolg dieser Therapie durch die hundertfache Abnahme der Intensität der allergischen Reaktion im konjunktivalen Provokationstest nachweisen [Klimek 2008].

Durch die SIT entsteht infolge zahlreicher immunologischer Veränderungen eine über die Therapiedauer hinaus anhaltende Toleranz gegenüber den eingesetzten Allergenen [Kleine-Tebbe et al. 2006]. Die allergische Reaktionsbereitschaft und Entzündung nehmen ab. Die Indikation zur SIT besteht bei nachgewiesener IgE-vermittelter Sensibilisierung und eindeutigem Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik bei nicht oder schwer erreichbarer Allergenkarrenz. Des Weiteren sind die Verfügbarkeit von standardisierten bzw. qualitativ hochwertigen Allergenextrakten sowie ein Wirksamkeitsnachweis der geplanten SIT für die jeweilige Indikation obligat. Als Kontraindikationen gelten ein unzureichend behandeltes Asthma oder irreversible Atemwegsobstruktionen [Bousquet und Michel 1994]. Außerdem verbieten schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen, die Therapie mit  $\beta$ -Blockern, schwere Autoimmunerkrankungen, maligne neoplastische Erkrankungen mit aktuellem Krankheitswert und eine unzureichende Compliance die spezifische Immuntherapie mit Allergenen.

Die Hyposensibilisierung kommt vor allem bei Allergien gegen Inhalationsallergene, wie Pollen, Tierhaare und Hausstaubmilben, aber auch bei Insektengiftallergien, zum Einsatz.

Die Wirksamkeit der SIT bei der allergischen Rhinokonjunktivitis wird in zahlreichen placebokontrollierten Doppelblindstudien dokumentiert [Bousquet et al. 1991, Grammer et al. 1983, Horst et al. 1990, Weyer et al. 1981, Zenner et al. 1997]. Diese Studien wurden für Gräserpollenallergien durchgeführt und beschreiben eine Reduktion der Beschwerden und des Medikamentenverbrauchs um circa 45 Prozent. Für die durch Hausstaubmilben induzierte Rhinokonjunktivitis ist von einer Verminderung der Symptomatik und einem Rückgang des Medikamentenverbrauchs um mindestens 30 Prozent die Rede [Blainey et al. 1984, Ewan et al. 1988, McHugh et al. 1989]. Weitere Studien belegen die Wirksamkeit der Hyposensibilisierung bei Tierepithelallergien [Bucur et al. 1989, Bousquet et al. 1998] und Sensibilisierungen gegen Schimmelpilze [Dreborg et al. 1986, Horst et al. 1990, Malting et al. 1986].

Obwohl der Einsatz der SIT beim allergischen Asthma bronchiale weiterhin kontrovers diskutiert wird, wird die Therapie mittlerweile beim intermittierenden und geringgradig persistierenden Asthma (Schweregrad 1 und 2) empfohlen [Bergmann 2003]. Dies ist vor allem durch eine mehrfach aktualisierte Meta-Analyse der Cochrane Library mit 75 kontrollierten Studien zu begründen [Kleine-Tebbe et al. 2003]. Diese besagt, dass Asthmasymptome, Medikamentenverbrauch und Ausmaß der Hyperreagibilität nach SIT im Vergleich zum Placebo reduziert, die Lungenfunktionsparameter jedoch nicht verbessert waren [Abramson et al. 2003].

Vor allem junge Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis, Mono- oder Oligosensibilisierung und einem gesicherten Bezug von Asthmabeschwerden und Allergenkontakt profitieren von einer SIT. Das Gegenteil gilt für ältere Patienten mit langjährigem Asthmaverlauf, allergenunabhängigen Symptomen und geringer Besserung unter antiasthmatischer Therapie, welche eher Risikopatienten im Hinblick auf unerwünschte Reaktionen darstellen [Kleine-Tebbe et al. 2006].

Die spezifische Immuntherapie kann vor allem bei Kindern und Jugendlichen der Prävention von Asthma und Neusensibilisierungen dienen. Bei allergischer Rhinokonjunktivitis kann sie die Entwicklung von Asthmasymptomen verhindern.

Bei Insektengiftallergien, die fast immer eine IgE-vermittelte Soforttypreaktion darstellen, ist die SIT sehr gut wirksam [Müller et al. 1992, Przybilla et al. 2004]. Nahezu alle Patienten blieben anschließend nach entsprechendem Insektenstich symptomlos [Ruëff et al. 1996].

### 1.5.2.1 Die subkutane Immuntherapie (SCIT)

Die Zielzellen der subkutanen Immuntherapie sind antigenspezifische T-Lymphozyten, welche die entscheidende Rolle bei der Entstehung und Unterhaltung IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen spielen. Prinzipiell bewirkt die SCIT eine Funktionshemmung der TH2-Zellen durch vermehrte Ausschüttung der inhibitorisch wirkenden Zytokine TGF-(Transforming Growth Factor-) $\beta$  und IL-(Interleukin-) $10$  aus regulatorischen, Toleranz vermittelnden CD4<sup>+</sup>-T-Zellen [Akdis et al. 1998, Jutel et al. 2003]. Parallel dazu kommt es zur Induktion einer gegenregulatorischen Immunantwort der TH1-Zellen mit Stimulierung der IFN-(Interferon) $\gamma$ -Produktion [Bellinghausen et al. 1997]. Dies hemmt die lokale IgE-Bildung und die TH2-Zelldifferenzierung. Es resultiert eine langfristige

Verschiebung der Immunantwort von einer dominanten TH2- zu einer stärkeren TH1-Antwort.

Da die SCIT in grundlegende immunologische Mechanismen allergischer Krankheitsbilder eingreift, ist sie kausal orientiert und lang anhaltend und besitzt daher einen hohen Stellenwert bei der Allergietherapie.

Die subkutane Applikation führt nach eingehender Anamnese, Diagnostik sowie Therapieaufklärung ein allergologisch erfahrener Arzt durch, der im Falle einer unerwünschten Begleitreaktion eine entsprechende Behandlung durchführen kann. Bei einem solchen Notfall kann es sich um eine systemische allergische Reaktion bis hin zum anaphylaktischen Schock oder einen schweren asthmatischen Anfall handeln. Darum muss der Patient nach streng subkutaner Injektion mindestens 30 Minuten unter ärztlicher Kontrolle bleiben. Die SCIT beginnt mit einer Steigerungsphase, in der es meist zu einer Verdopplung der vorherigen Dosis kommt. Nach Erreichen der tolerierten Maximaldosis folgt die Erhaltungsphase, in der keine weitere Dosissteigerung stattfindet und die Injektionsabstände je nach Gebrauchsinformation vergrößert werden.

#### 1.5.2.2 Die sublinguale Immuntherapie (SLIT)

Während die Wirksamkeit der subkutanen Immuntherapie in zahlreichen klinischen Studien nachgewiesen wurde, sind die Daten zur SLIT teils heterogen und Informationen zur Wirkungsweise sowie zur optimalen Dosis, Behandlungsdauer und Dauer des präventiven Therapieerfolgs liegen noch nicht in ausreichendem Maße vor [Malling 2002, Kleine-Tebbe et al. 2003]. Darum wird die sublinguale Immuntherapie noch nicht für die Routineanwendung in der Praxis empfohlen. Dennoch liefern kontrollierte Studien zunehmende Hinweise darauf, dass die SLIT eine wirksame Behandlungsoption im Hinblick auf Symptomreduktion und reduzierten Medikamentenverbrauch darstellt [Canonica und Passalacqua 2003]. Die klinische und immunologische Wirksamkeit sowie eine äußerst gute Verträglichkeit der SLIT werden in einer von der WHO (World Health Organisation) anerkannten internationalen Studie demonstriert [Bousquet et al. 2001]. Vor allem die enorme Reduktion unerwünschter systemischer Begleiterscheinungen und die gute Verträglichkeit stellen einen entscheidenden Vorteil gegenüber der subkutanen Therapieform dar. Bisher existieren keine Berichte über eine schwerwiegende systemische Reaktion [Canonica und Passalacqua 2003]. Hauptsächlich aufgrund der einfachen Applikation, der fehlenden Invasivität und der daraus resultierenden besseren Patienten-



compliance stellt die SLIT vor allem bei Kindern eine potentielle Therapiealternative dar.

Neben der sublingualen existieren die orale und nasale Immuntherapie als lokale Applikationsformen. Die orale SIT ist als älteste Form der spezifischen Immuntherapie seit Beginn des 20. Jahrhunderts bekannt [Back 1927]. Sie wurde somit weit vor der subkutanen Form praktiziert und in der Literatur erwähnt.

Im Gegensatz zur oralen Immuntherapie verbleibt das Medikament bei der sublingualen SIT zunächst einige Zeit in der Mundhöhle bevor es geschluckt wird. Dies dient der besseren Interaktion des Allergenextrakts mit dem Schleimhaut-Immunsystem (Mucosa-Associated Lymphatic Tissue, MALT). Das MALT besteht aus der Mundschleimhaut sowie der nasobronchialen und gastrointestinalen Mukosa und bildet eine funktionelle Einheit. Somit kann die Stimulation der Schleimhaut eines bestimmten Organs eine spezifische Immunantwort an anderen Schleimhäuten induzieren, d.h. die SLIT kann Auswirkungen auf die nasobronchiale Mukosa haben. Die lokale Immuntherapie soll das MALT in Richtung einer Toleranzinduktion beeinflussen und ist heute bei Allergien gegen Inhalationsallergene, Nahrungsmittelallergien und Medikamentenallergien indiziert. Dabei muss die Allergenkonzentration hundert- bis tausendmal höher sein als bei subkutaner Therapie [Fuchs und Klimek 2000].

Aktuelle Studien zur sublingualen Immuntherapie bei Allergikern belegen eine sehr gute Wirksamkeit der Behandlung, vor allem auch in Hinblick auf den Langzeiterfolg [Hegenbarth 2007, Steiner 2006, Langbein 2007]. Dabei wurden Patienten in Telefoninterviews zu ihrem subjektiven Befinden vor, während und nach sublingualer Immuntherapie befragt. Es wird von einer deutlichen Verbesserung in Bezug auf Symptome und Medikamentenverbrauch in nahezu hundert Prozent der Fälle berichtet. Dennoch ist es gerade die Frage zur Langzeitwirkung der SLIT, die nach Ansicht der Kritiker nicht ausreichend belegt ist und dazu führt, dass die sublinguale Applikationsform von einigen Wissenschaftlern und Klinikern nach bisheriger Datenlage nicht zur Routineanwendung empfohlen wird [Kleine-Tebbe et al. 2006]. Aus diesem Grund befasse ich mich in dieser Arbeit mit einer Meta-Analyse zur Langzeitwirkung der sublingualen Immuntherapie.

#### 1.5.2.2.1 Präparate zur SLIT

Bei den in Deutschland zur sublingualen Hyposensibilisierung zur Verfügung stehenden Präparaten handelt es sich um wässrige Extrakte, die standardisiert in Tropfenform eingenommen werden. Dabei sollten nur solche Essenzen zum Einsatz kommen, bei denen entsprechend der Forderung der WHO und der EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) eine Quantifizierung der Majorallergene mittels monoklonaler Antikörper vorgenommen wird [Fuchs und Klimek 2000]. Allergenextrakte existieren sowohl als Fertigarzneimittel als auch als individuelle Rezeptur. In Deutschland sind derzeit zur oralen oder sublingualen Anwendung nur sechs Präparate zugelassen [Kleine-Tebbe et al. 2006]. Man geht davon aus, dass mehr als die Hälfte der Therapielösungen in Form individueller Rezepturen auf den Markt gelangen [May und Hausstein 2001]. Die Präparate sind bei zwei bis acht Grad Celsius (Kühlschranktemperatur) zu lagern und dann im Allgemeinen sechs bis zwölf Monate haltbar.

Da die Allergenapplikation ohne ärztliche Überwachung beim Patienten zuhause erfolgt und somit eventuelle unerwünschte Nebenwirkungen nicht sofort behandelt werden können, sind besonders hohe Anforderungen an die Zuverlässigkeit und Compliance der Patienten zu stellen. Es wird empfohlen die erste Applikation aus Sicherheitsgründen in der Praxis vorzunehmen und eine mindestens monatliche, besser aber zweiwöchentliche ärztliche Verlaufskontrolle durchzuführen.

Die SLIT ist wie auch die subkutane Immuntherapie in eine Steigerungs- und eine Erhaltungsphase unterteilt. Zunächst wird die Dosis kontinuierlich und konsequent, in aller Regel jeden Tag, erhöht. Dafür stehen je nach Anbieter unterschiedlich viele Tropfflaschen mit ansteigenden Konzentrationen zur Verfügung. Nach Erreichen der Maximaldosis wird diese regelmäßig weiter appliziert. Variierende Abstände können sich durch akute Erkrankungen, wie Infekte oder Complianceprobleme ergeben. Solche Therapieunterbrechungen ziehen eine entsprechende Dosisreduktion mit daran anschließender Steigerung, nach dem vom Hersteller vorgegebenen Schema nach sich. Derartige Dosierungsempfehlungen sind allerdings nur als allgemeine Richtlinien anzusehen, die jeder Zeit der individuellen Verträglichkeit angepasst werden können und sollen.

## 2 Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es, die Langzeitwirkung der sublingualen Immuntherapie (SLIT) zu untersuchen und zu zeigen, dass sie eine wirkungsvolle Alternative zur bereits etablierten subkutanen Immuntherapie darstellt.

Die dazu vorgelegten Ergebnisse sind retrospektiv im Telefoninterview erhobene und statistisch ausgewertete Parameter zu Befindlichkeit, Beschwerden und Medikamentenkonsum bei Allergikern vor, unmittelbar nach SLIT und nach längerem, meist mehrjährigem Zeitraum nach Therapieende.

Von besonderem Interesse waren die Korrelationen der subjektiven Veränderungen der Symptome Konjunktivitis, Rhinitis, Asthma bronchiale und atopischer Dermatitis, der Entwicklung des Medikamentenkonsums, Alter und Geschlecht der Patienten, Dauer der Symptomatik vor Therapiebeginn, Dauer der Behandlung und Zeitraum seit Therapieende. Außerdem wurden Parameter wie Patientencompliance, Medikamentenverträglichkeit und generelle Beurteilung der Therapie untersucht.

Es sollen die Tendenzen der Allergieentwicklung unter sublingualer Immuntherapie aufgezeigt und diskutiert werden. Zu diesem Zweck wurden die Daten von 233 Patienten aus drei Studien zur SLIT mit den Medikamenten SUBLIVAC® B.E.S.T. [Steiner 2005], B.U. Pangramin SLIT® [Hegenbarth 2007] und Oralvac® plus [Langbein 2007] im Rahmen einer Meta-Analyse ausgewertet.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Die Patienten

Insgesamt wurden 233 Patienten im Alter zwischen 6 und 67 Jahren erfolgreich per Telefoninterview befragt. Davon waren 137 männlich und 96 weiblich ( Abb. 4). 83 der befragten Personen haben eine Sublingualtherapie mit B.U. Pangramin SLIT® der Firma ALK-SCHERAX und 89 Patienten mit SUBLIVAC® B.E.S.T. der Firma HAL durchgeführt. Die restlichen 61 Probanden bekamen das Medikament Oralvac® plus von Ben-card zur sublingualen Immuntherapie (Abb. 5).

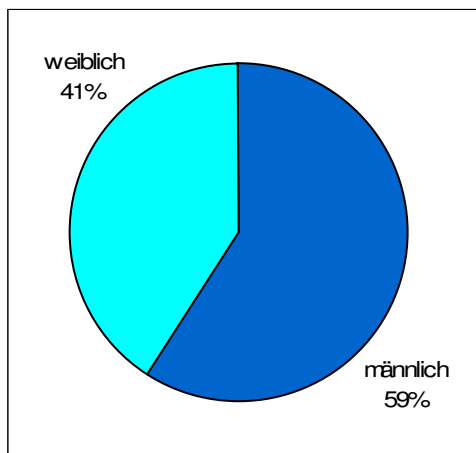


Abb. 4: Geschlecht der Patienten (n=233)

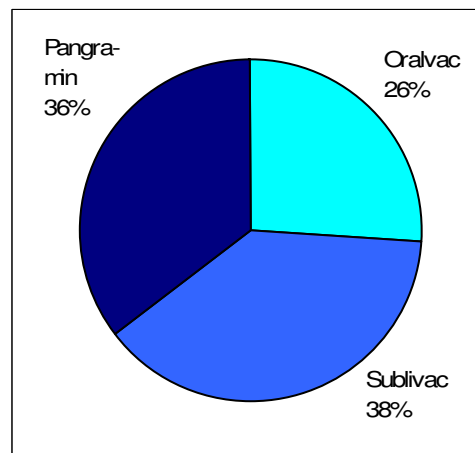


Abb. 5: Verteilung der Medikamente (n=233)

Das Durchschnittsalter aller Patienten zu Therapiebeginn betrug 15 Jahre, zu diesem Zeitpunkt waren die Befragten zwischen vier und 65 Jahre alt. Mit einer Ausnahme bestand die Gruppe, die die Therapie mit SUBLIVAC® B.E.S.T und B.U. Pangramin SLIT® durchführte, aus Patienten im Kindes- und Jugendalter. Während der Therapie befanden sich diese Patienten unter Aufsicht des Robert Koch Krankenhauses in Apolda oder der Kinderarztpraxis Dr. Licht in Saalfeld.

Zu den Patienten, die das Medikament Oralvac® plus bekamen, gehörten sowohl Kinder als auch Erwachsene. Diese Probanden wurden von den Praxen Dr. Jablonski in Herne, Dr. Rahmel in Hofheim und Dr. Paix in Hattingen betreut.

Alle Patienten hatten ursprünglich eine nachgewiesene Allergie gegen Baum-, Gräser- oder Kräuterpollen, Hausstaubmilben, Tierepithelien, Schimmelpilze oder Nahrungsmittel (Abb. 6). Die meisten Allergiker litten unter multiplen Sensibilisierungen.

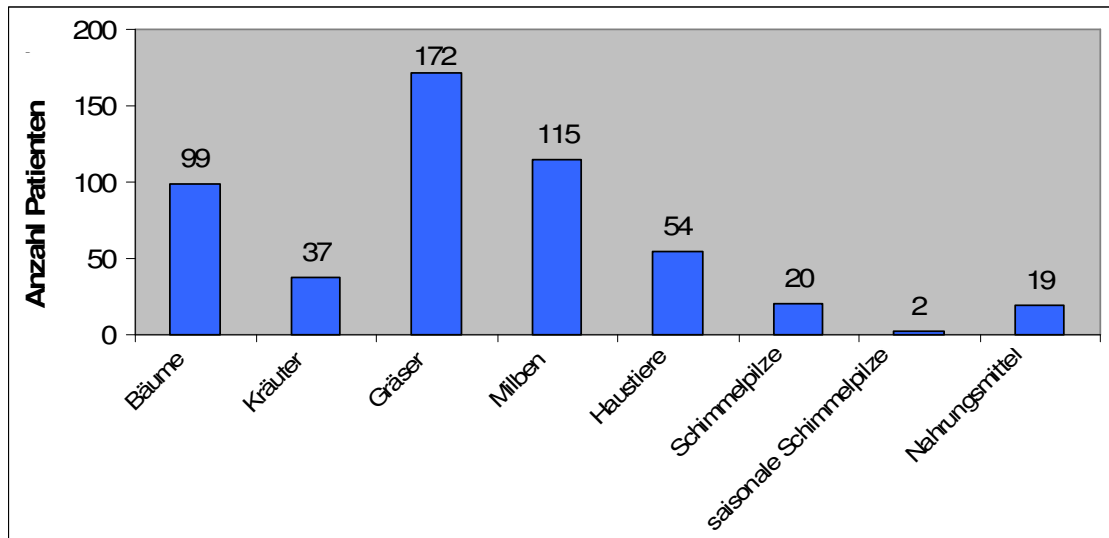


Abb. 6: Verteilung der Patienten auf die erfragten Allergene (Mehrfachantworten waren möglich) (n=233)

Im Durchschnitt lag das Ende der Therapie zum Befragungsdatum zweieinhalb Jahre zurück, 23 Befragte hatten sogar bereits eine therapiefreie Zeit von über fünf Jahren hinter sich (Abb. 7). Die Ergebnisse des Interviews dienen daher ausgezeichnet der Langzeitbeurteilung der sublingualen Immuntherapie.

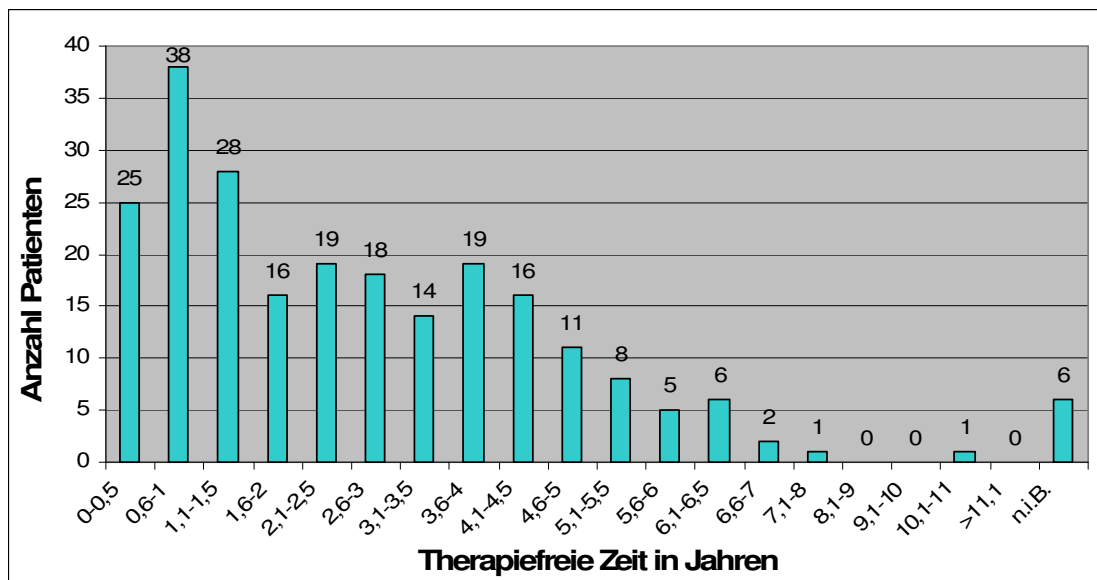


Abb. 7: Zeit zwischen Therapieende und Befragung (n=233)

### 3.2 Die Durchführung der sublingualen Immuntherapie

Dieser Arbeit liegt eine Meta-Analyse über drei Studien mit den Präparaten SUBLI-VAC® B.E.S.T und B.U. Pangramin SLIT® und Oralvac® plus zugrunde (Tabelle 1).

Das Prinzip der Therapie ist bei diesen Präparaten gleich. Man unterteilt in eine Grundbehandlung mit Dosissteigerung und eine Erhaltungsphase mit Verabreichung konstanter Medikamentenkonzentrationen. Für alle drei Arzneimittel wird eine Anwendung über einen Zeitraum von drei bis fünf Jahren empfohlen. Die jeweilige Tagesdosis wird, bei Kindern unter elterlicher Aufsicht, unter die Zunge gebracht und für mindestens zwei Minuten dort belassen bevor sie geschluckt wird. Unterschiede lassen sich vor allem in Bezug auf die Dosierungsschemata, die Flaschenanzahl und die Dauer der Grundbehandlung finden. Tabelle 1 zeigt Informationen zu den zur sublingualen Immuntherapie verwendeten Medikamenten (Tabelle 1).

	<b>B.U.Pangramin SLIT</b>	<b>Oralvac plus</b>	<b>Sublivac B.E.S.T.</b>
<b>Anbieter</b>	ALK-SCHERAX	Bencard	HAL
<b>Flaschenanzahl (Konzentrationsstufen)</b>	4	3, bei Bedarf 4	2
<b>Allergene</b>	Pollen, Milben, Schimmelpilze, Tierepithelien	Pollen, Milben, Nahrungsmittel, Schimmelpilze, Tierepithelien	Pollen, Milben, Tie- reepithelien
<b>Kürzestmögliche Dauer der Anfangsbehandlung</b>	28 Tage	27 Tage	15 Tage

**Tabelle 1: Überblick über die verwendeten Produkte**

Die Grundbehandlung mit Oralvac® plus besteht im Normalfall aus drei Flaschen mit ansteigender Konzentration. Bei schwerer Symptomatik und entsprechender ärztlicher Rezeptur wird zusätzlich eine Flasche 0 vorgeschaltet. Die Behandlung beginnt mit einem Hub aus der Flasche mit der geringsten Konzentration. Anschließend kommt es zur täglichen Dosissteigerung entsprechend dem vom Hersteller empfohlen Dosierschema bis die individuelle Maximaldosis (maximal drei Hübe aus Flasche 3) erreicht ist (Abb. 8). Diese Dosis wird nun gemäß dem jeweiligen Dosierschema der Fortsatzbehandlung täglich eingenommen, bis Flasche 3 leer ist. Die Fortsatzbehandlung besteht dann jeweils aus zwei Flaschen der Nr. 3.

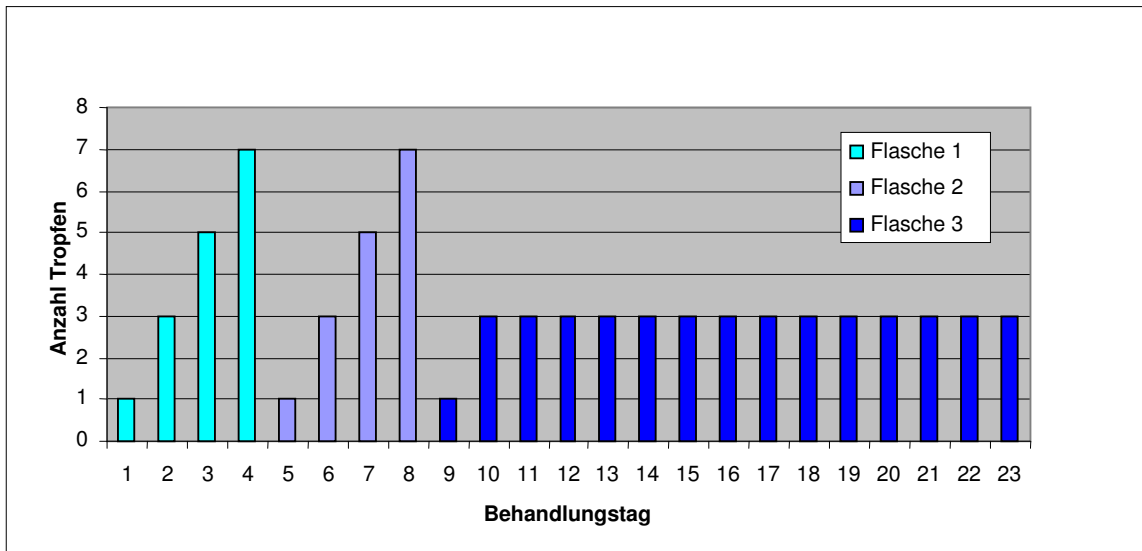


Abb. 8: Dosierschema ORALVAC

Der Grundbehandlungssatz von Sublivac® B.E.S.T. bestand zum Zeitpunkt der Studie aus zwei unterschiedlichen Flaschen. Mittlerweile existiert ein überarbeitetes Ein-Flaschen-System mit dementsprechend modifiziertem Dosierungsschema. Die Therapie unserer Patienten begann mit einer niedrigen Dosis entsprechend einem Tropfen aus Flasche A (Abb. 9). Diese wurde täglich bis zum fünften Tag um einen Tropfen erhöht. Die nun erreichte Dosis aus fünf Tropfen der Flasche A entspricht einem Tropfen der Flasche B. Am sechsten Tag beginnt die Behandlung mit einem Tropfen aus Flasche B und wird ebenfalls jeden Tag um einen Tropfen erhöht bis am zehnten Tag die Maximaldosis erreicht ist. Im unmittelbaren Anschluss beginnt die Fortsatzbehandlung mit täglicher Einnahme von fünf Tropfen aus Flasche B.

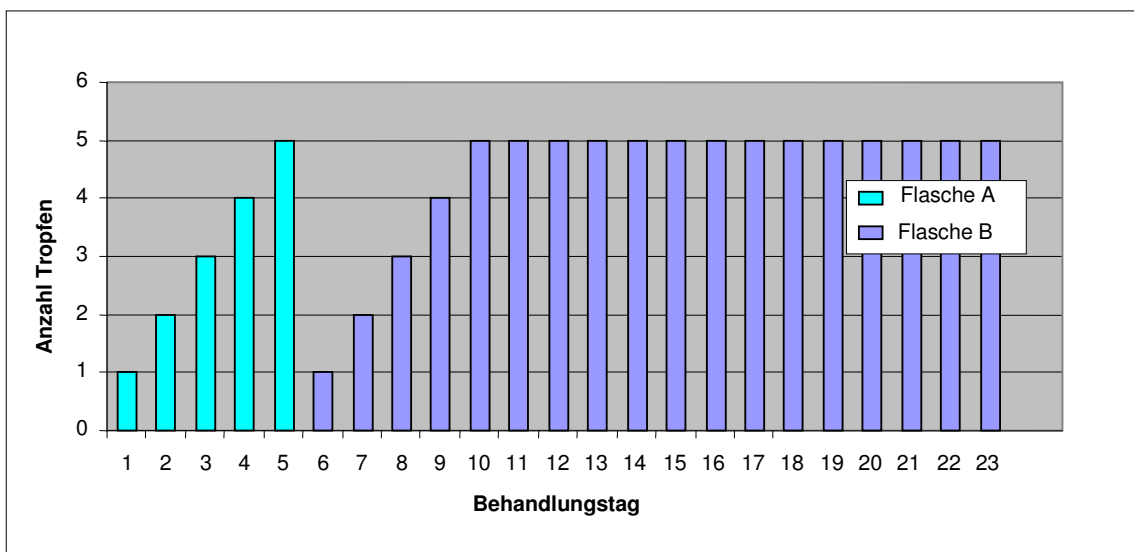


Abb. 9: Dosierschema SUBLIVAC

Zur sublingualen Immuntherapie mit B.U. Pangramin SLIT® stand ein Anfangssatz aus vier Flaschen mit steigenden Konzentrationen zur Verfügung. Die Patienten starteten die Behandlung mit einem Tropfen aus Flasche 1 und erhöhten innerhalb von sieben Tagen die Dosis auf zehn Tropfen. Nach dem gleichen Prinzip wurde im Anschluss mit den Flaschen 2, 3 und 4 fortgefahren bis die Höchstdosis von 10 Tropfen aus Flasche 4 erreicht war (Abb. 10). Diese Erhaltungsdosis wurde dann wiederum täglich weiter eingenommen.

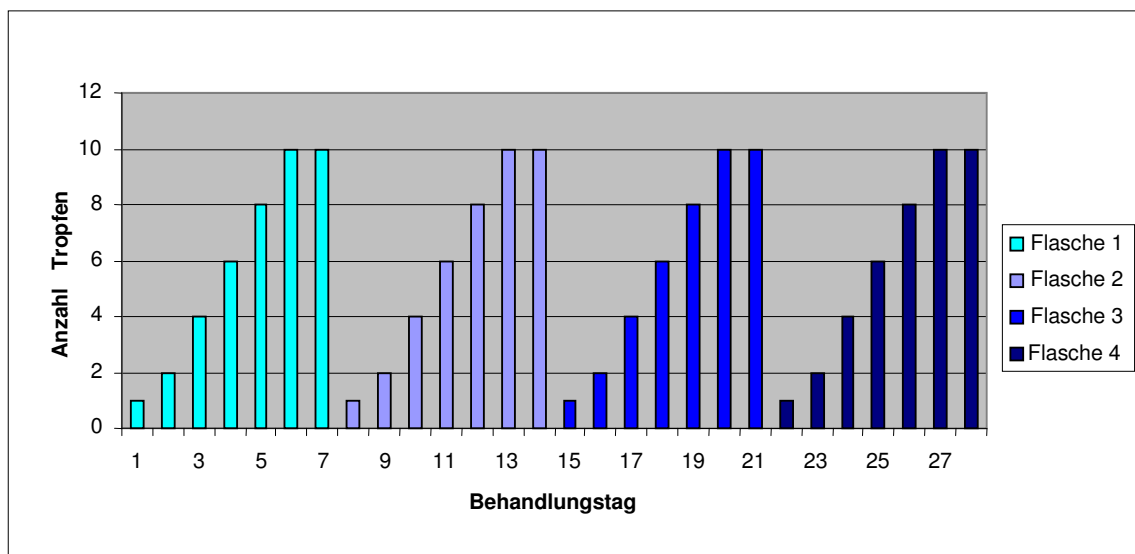


Abb. 10: Dosierschema PANGRAMIN

Für alle drei Therapiesysteme gilt, dass die Dosierempfehlung nur eine allgemeine Richtlinie darstellt, welche jederzeit nach ärztlicher Absprache der individuellen Verträglichkeit angepasst werden kann. Bei Therapieunterbrechungen ist eine Dosisreduktion mit daran anschließender Steigerung nach vorgegebenem Schema notwendig.

### 3.3 Das Telefoninterview

Der Erlangung der Daten zur Langzeitwirkung der Medikamente B.U. Pangramin SLIT®, Sublivac® B.E.S.T. und Oralvac® plus dienten zahlreiche Patienteninterviews per Telefon. Grundlage der durchgeführten Telefoninterviews war ein standardisierter Fragebogen, der auch schriftlich direkt vom Patienten ausgefüllt werden könnte. Erfragt wurden Angaben zu Art, Dauer und Intensität der allergischen Erkrankung sowie zu Therapiedurchführung und eventuellen Therapieunterbrechungen. Zunächst war die Veränderung des Allgemeinbefindens vom Zeitpunkt vor Therapiebeginn, über das Therapieende hinaus bis hin zum Befragungszeitpunkt von besonderem Interesse. Anschlie-



ßend ging man, in Hinblick auf Symptomatik und Medikamentenverbrauch, vor, während und nach sublingualer Immuntherapie, genauer auf die einzelnen Symptome Konjunktivitis, Rhinitis, Asthma und atopische Dermatitis ein. Außerdem wurden Fragen zu Verträglichkeit, Therapieende, zu erneutem Behandlungsbedarf und zur Weiterempfehlungstendenz der Behandlung gestellt.

Zur Einschätzung des Befindens wurde eine Skala von eins bis sechs gewählt. Aufgrund der Äquivalenz zum deutschen Schulnotensystem, ist dies eine für den Patienten gut vorstellbare Einteilung. Die eins steht für sehr gutes Befinden bzw. keine Beschwerden, eine zwei für gutes, eine drei für befriedigendes, eine vier für mäßiges, eine fünf für schlechtes und eine sechs für sehr schlechtes Befinden bzw. maximale Beschwerden.

Die dargestellte Vorgehensweise zur Datenerhebung soll Voraussetzung für eine möglichst objektive Medikamentenbeurteilung sein.

#### 3.4 Die Statistik

Der Auswertung der per Telefoninterview generierten Datensätze diene im Rahmen dieser Arbeit das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel. Dieses Programm ermöglicht vordergründig eine koordinierte Aufbereitung des Datenmaterials. Darüber hinaus genügt es jedoch auch den Anforderungen an einfache statistische Auswertungen, wie zum Beispiel der Ermittlung von absoluten und relativen Anzahlen, der Berechnung von Mittelwerten oder auch der graphischen Datenaufbereitung durch Diagramme.

Die Parameter zum subjektiven Patientenbefinden wurden zwar wie beschrieben für unterschiedliche Zeitpunkte (vor Therapie, zu Therapieende und zum Befragungszeitpunkt) erhoben und ausgewertet, da es sich aber trotzdem um die jeweils selben Patienten handelte, bezeichnet man den auf diese Art entstandenen Datensatz im statistischen Sinne als voneinander abhängige Stichproben. Sie zeichnen sich dadurch aus, dass jedem Parameter der einen Stichprobe eindeutig Werte der anderen Stichproben zugeordnet werden können [Bortz 2005].

Es ist das Ziel dieser Arbeit, zu zeigen, dass die sublinguale Immuntherapie lang anhaltend wirksam ist. Deshalb gilt es charakteristische Veränderungen bzw. Entwicklungen zwischen den einzelnen Stichproben zu identifizieren. Um auszuschließen, dass derart beobachtbare Veränderungen allein dem Zufall oder Irrtum geschuldet sind, strebt man

in der Statistik signifikante Ergebnisse an. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Signifikanzniveaus definiert [Krentz 2005] (Tabelle 2).

Irrtumswahrscheinlichkeit <b>p</b>	$\geq 0,05$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,001$
Bedeutung	nicht signifikant	signifikant	sehr signifikant	hoch signifikant
Symbol	ns	*	**	***

**Tabelle 2: Die gebräuchlichsten Signifikanzniveaus**

Um das beschriebene Signifikanzniveau für die Veränderung des Patientenbefindens zu den verschiedenen Zeitpunkten festzustellen, ist es wichtig, auf einen geeigneten statistischen Test zurückzugreifen. Bortz, Krentz und Kolles schlagen für die statistische Auswertung von abhängigen Stichproben (welche durch qualitative Merkmale gekennzeichnet sind) den McNemar-Test vor [Bortz 2005, Krentz 2005, Kolles 1989]. Das Benutzerhandbuch der Statistiksoftware SPSS betont die Nützlichkeit dieses Tests „für das Erkennen von Änderungen bei Antworten, die durch experimentelle Einflussnahme in so genannten ‚Vorher-und-Nachher-Designs‘ entstanden sind“. Allerdings sind für den McNemar-Test binäre Variablen als Stichproben beschreibende Parameter von Nöten, d.h. ausschließlich zwei mögliche Antwortausprägungen auf eine Fragestellung (typischerweise 0 und 1, z.B. im Sinne von „ja“ und „nein“) [SPSS 14.0 Base Benutzerhandbuch]. Aus diesem Grund nutzten wir zur Datenanalyse eine Erweiterung des McNemar-Tests, den ebenfalls im SPSS integrierten so genannten Rand-Homogenitätstest. Dieser kann Veränderungen zwischen den Stichproben auch für multinomiale Variablen (3 oder mehr Ausprägungen) verarbeiten, wobei es sich in unserem Fall um die Antwortkategorien von eins bis sechs zur Beurteilung des subjektiven Befindens zu den jeweiligen Zeitpunkten handelt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenverteilung

Von insgesamt 233 untersuchten Patienten waren 41 Prozent weiblich und 59 Prozent männlich. Davon litten 14 Personen nach eigener Angabe im Behandlungszeitraum unter zusätzlichen Erkrankungen (Abb. 11). 16 Prozent der Teilnehmer hatten in der Vergangenheit bereits eine Immuntherapie durchgeführt oder zumindest begonnen (Abb. 12).

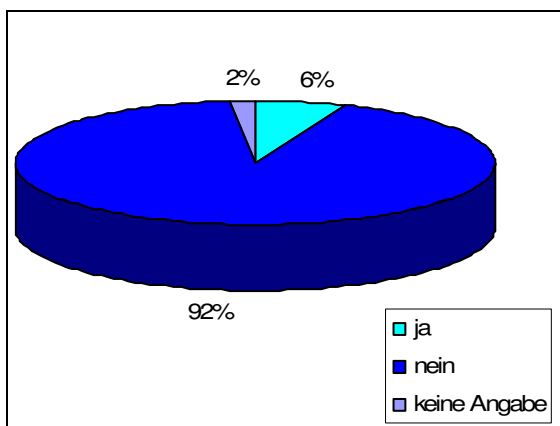


Abb. 11: zusätzliche Erkrankungen

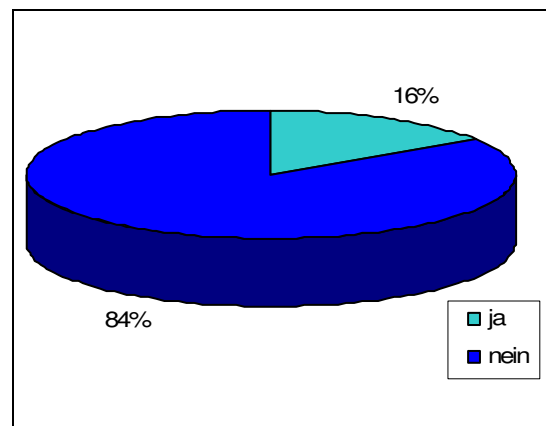


Abb. 12: vorherige Immuntherapie

Die Therapiedurchführung erfolgte bei allen Patienten gleich mit der Anweisung zur täglichen Einnahme des Medikaments nach jeweils vorgegebenem Dosierschema. 85 Prozent der Befragten gaben an, die Anweisungen strikt befolgt zu haben. Die übrigen Patienten haben nach eigenen Angaben die Einnahme hin und wieder unterlassen. Insgesamt 20 Probanden legten im Laufe der Behandlung eine Therapieunterbrechung aufgrund kurzfristiger gesundheitlicher Einschränkungen ein.

### 4.2 Beschwerdezeiträume

Bei 53 Prozent der Patienten traten die Beschwerden saisonal, bei 16 Prozent ganzjährig auf. Weitere 31 Prozent der Befragten gaben an unter ganzjährigen Beschwerden mit saisonalem Höhepunkt zu leiden. Abb. 13 zeigt die sich daraus ergebene Anhäufung von Beschwerden in den Monaten von März bis August (Abb. 13). Diese Monate gelten als Hauptblütezeit von Gräsern und Bäumen. Für die Beschwerdeböhepunkte in den Herbst-

und Wintermonaten sind hauptsächlich die Patienten verantwortlich, die unter Allergien auf ganzjährige Allergene, wie Hausstaubmilben oder Schimmelpilze, leiden.

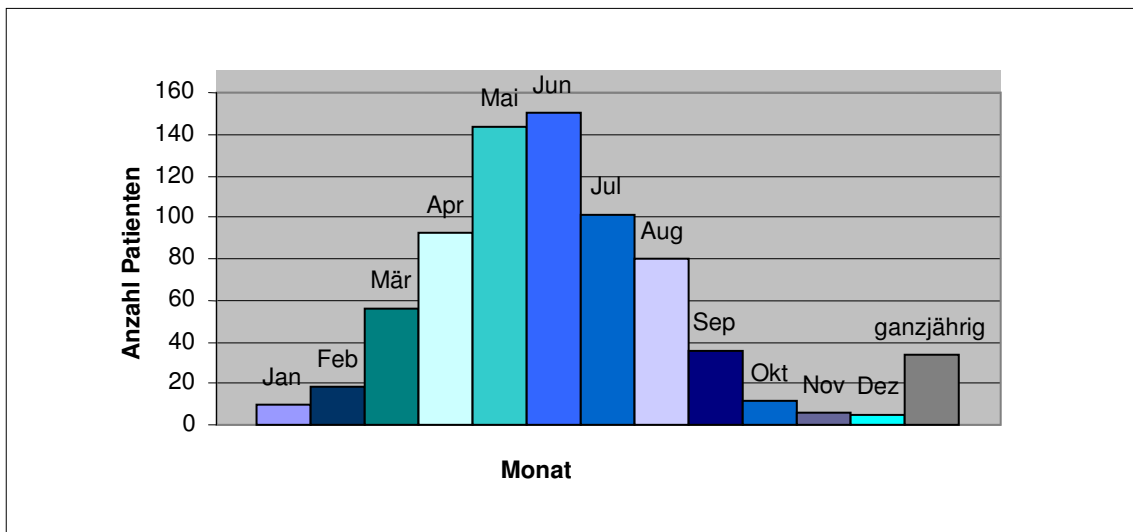


Abb. 13: Beschwerdezeitraum (Mehrfachnennungen waren möglich) (n=233)

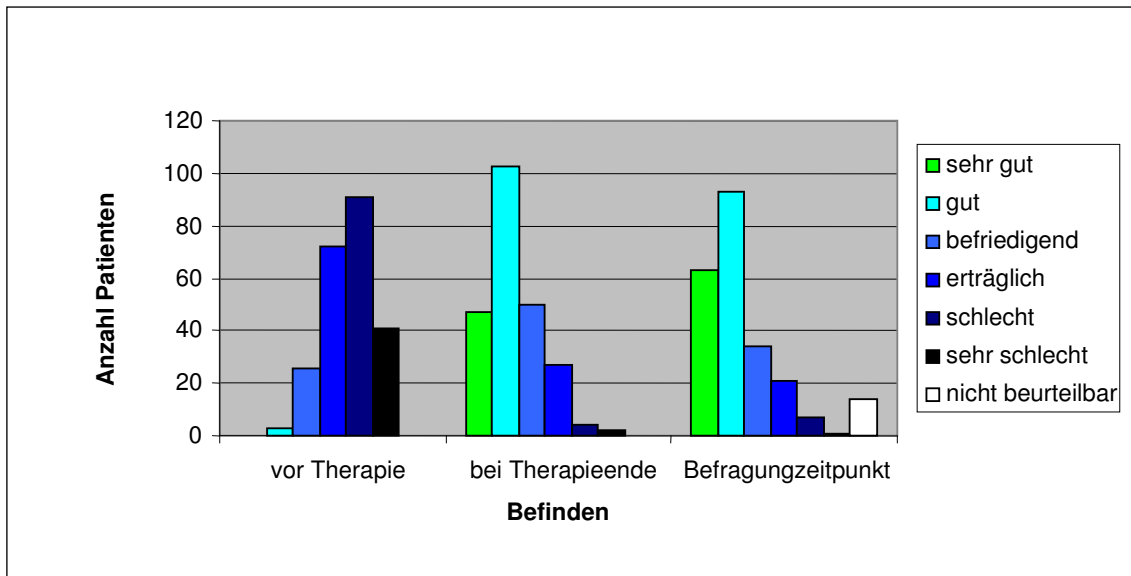
### 4.3 Allgemeinbefinden

Bevor man im Laufe der Befragung auf die einzelnen Symptome Konjunktivitis, Rhinitis, Asthma und atopische Dermatitis einging, sollten die Patienten ihr allgemeines Befinden vor, während bzw. unmittelbar nach Therapie und zum Befragungszeitpunkt einschätzen. Dazu stand ihnen eine Skala von eins bis sechs, also von „sehr gut“ über „gut“, „befriedigend“, „erträglich“, und „schlecht“ bis hin zu „sehr schlecht“ bzw. „maximale Beschwerden“ zur Verfügung.

Aus den Angaben wird ersichtlich, dass sich das Allgemeinbefinden vom Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn bis zum Therapieabschluss hoch signifikant verbesserte. So ordnete der allergrößte Teil der Patienten (132 Personen) das Befinden vor Therapie bei fünf oder sechs, also „schlecht“ oder „sehr schlecht“ ein. Kurz nach Behandlungsende dagegen, bezeichneten 150 Patienten ihr Befinden als „gut“ oder „sehr gut“ und lediglich sechs Personen wählten die Kategorien „schlecht“ oder „sehr schlecht“ (signifikant nach Rand-Homogenitätstest,  $p < 0,001$ ) (Abb. 14).

Die insgesamt 16 Personen, die an der Befragung teilnahmen, obwohl die Therapie noch nicht vollständig abgeschlossen war, bewerteten ihr Befinden immer nur für die Zeitpunkte vor Therapie und bei Therapieende. Eine Einschätzung von Befinden und Medikamentenverbrauch zum Befragungszeitpunkt wäre hier nicht sinnvoll, da bei den restli-

chen Patienten zu diesem Termin bereits eine therapiefreie Zeit vorliegt und die Vergleichbarkeit so nicht gegeben wäre. Die noch in Behandlung befindlichen Patienten werden in den Abbildungen unter der Kategorie „nicht beurteilbar“ dargestellt.



**Abb. 14: Allgemeinbefinden (n=233)**

Abb. 15, Abb. 16 und Abb. 17 zeigen die Veränderungen des Allgemeinbefindens in Einheiten. Es wird deutlich, dass im Zeitraum von Therapiebeginn bis zum Ende der Behandlung bei 91 Prozent der Patienten eine Verbesserung des Befindens einsetzte (signifikant nach Rand-Homogenitätstest,  $p < 0,001$ ) (Abb. 15). In den meisten Fällen handelt es sich um eine Zunahme von zwei oder drei Einheiten. Nur bei zwei von 233 Befragten trat nach eigener Einschätzung eine Verschlechterung um eine Kategorie ein. Der nach Therapie erreichte Zustand hat sich bei 52 Prozent bis zum Befragungsdatum gehalten, bei 29 Prozent kam es sogar zu einer über den Zeitpunkt des Therapieabschlusses hinaus anhaltenden Verbesserung (Abb. 16). Im gesamten Behandlungszeitraum, d.h. von Therapiebeginn bis zum Befragungszeitpunkt, wurde bei nur einem Prozent der Befragten eine geringfügige Verschlechterung registriert, während sich das Befinden bei 86 Prozent verbesserte, bei 111 Patienten sogar um drei bis fünf Einheiten (Abb. 17). Die Ergebnisse waren also bis auf wenige Ausnahmen, bei denen die Patienten eine unbedeutende Verschlechterung bzw. keine Veränderung angeben, sehr positiv.

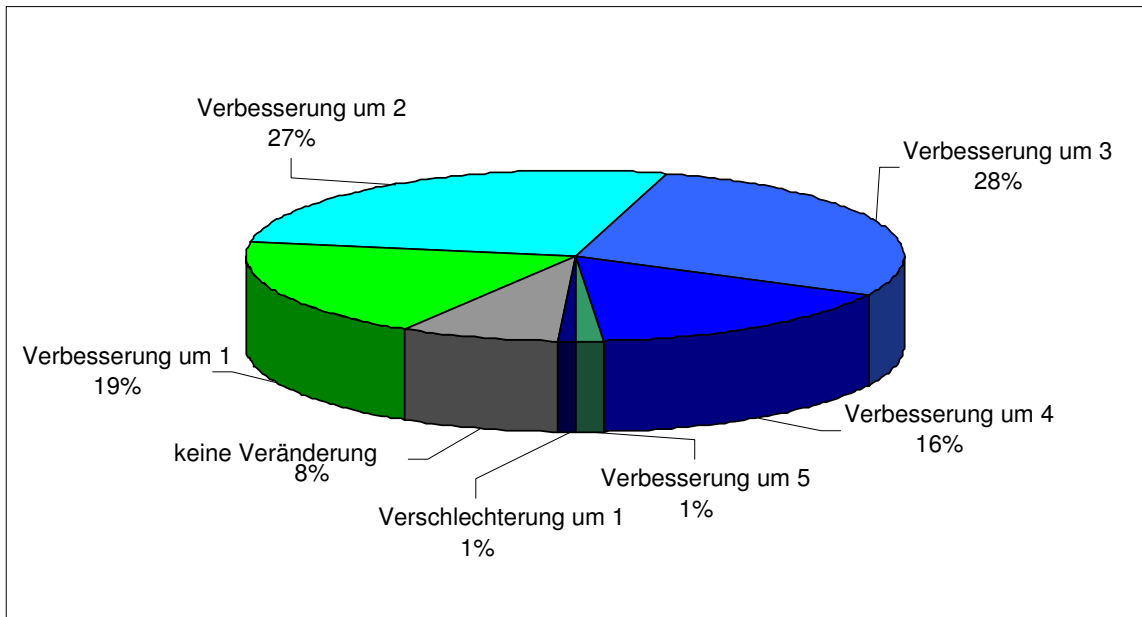


Abb. 15: Änderung des Allgemeinbefindens von vor Therapie bis Therapieende (n=233)

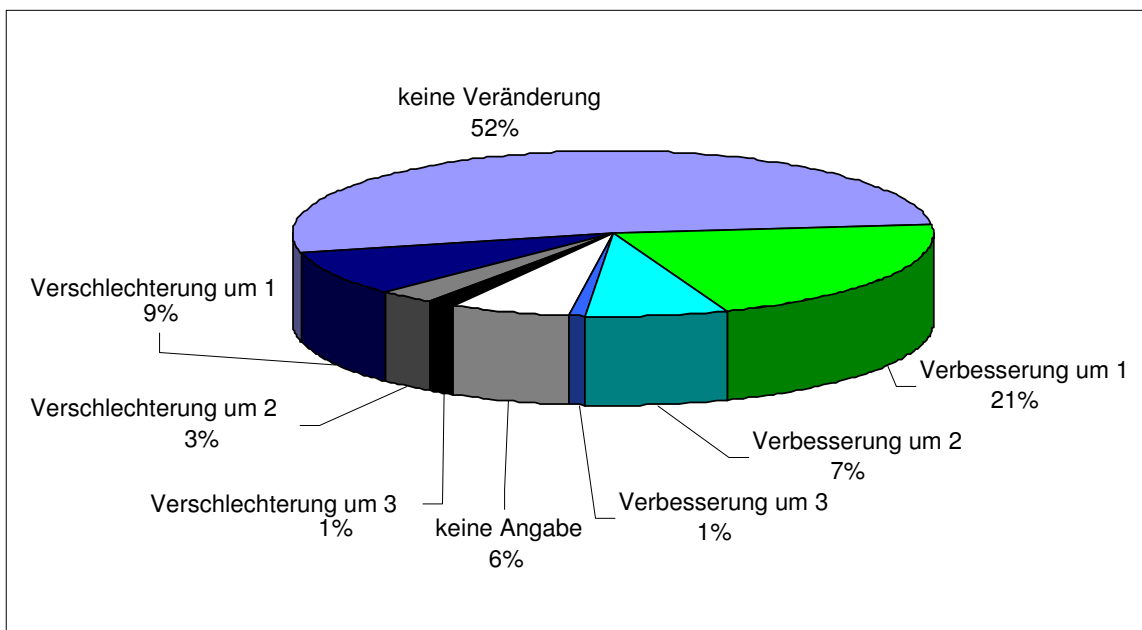


Abb. 16: Änderung des Allgemeinbefindens von Therapieende bis zum Befragungszeitpunkt (n=233)

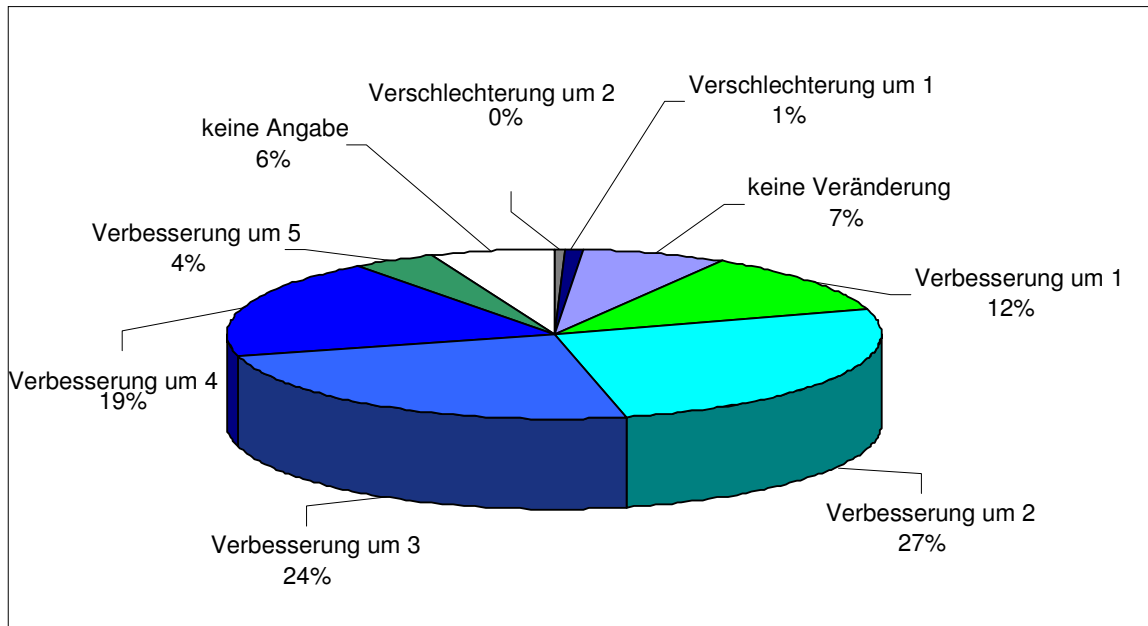


Abb. 17: Änderung des Allgemeinbefindens von vor Therapie bis zum Befragungszeitpunkt (n=233)

#### 4.4 Konjunktivitis

179 der Befragten litten unter konjunktivalen Symptomen. Dabei unterschied man zwischen Patienten mit rein saisonaler Allergie und denen die ganzjährig bzw. ganzjährig mit saisonaler Häufung unter Konjunktivitis leiden. Wie aus Abb. 18 ersichtlich wird, stellen die Patienten mit saisonalen Beschwerden zahlenmäßig die größere Gruppe dar (Abb. 18).

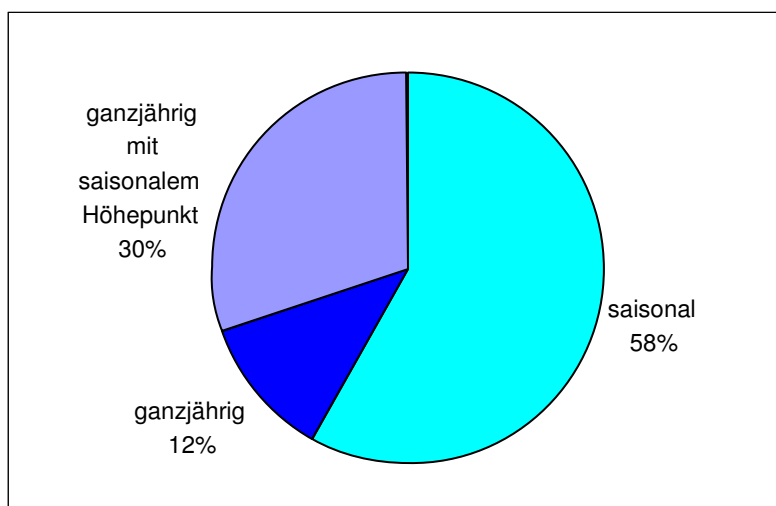
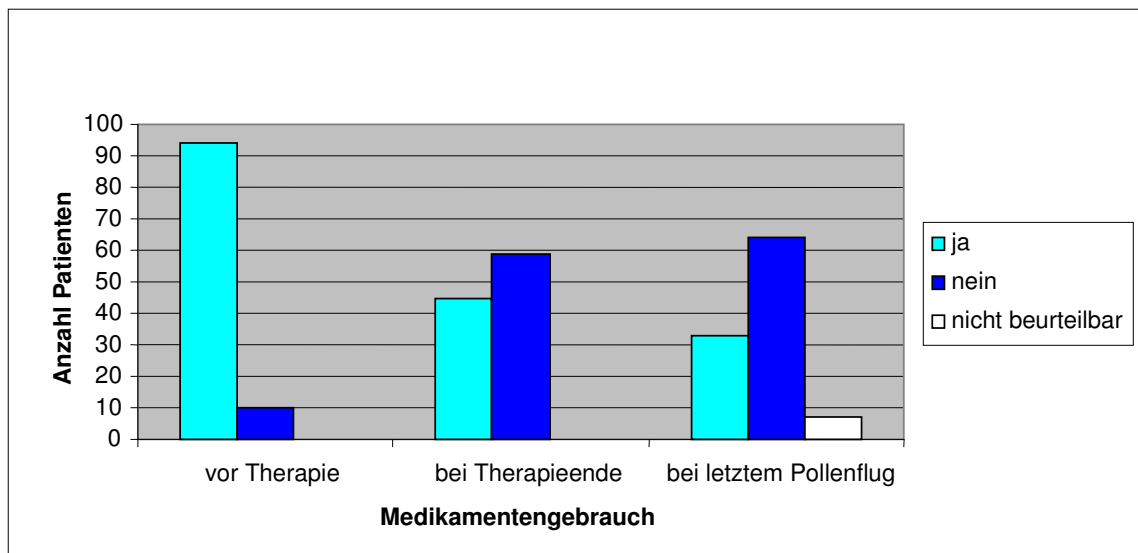


Abb. 18: Anteil der Patienten mit ganzjährig, ganzjährig mit saisonaler Verstärkung und saisonal vorkommender allergischer Konjunktivitis (n=179)

So litten 104 Patienten unter saisonaler und insgesamt 75 Personen unter ganzjähriger Konjunktivitis mit und ohne saisonale Häufung.

In beiden Gruppen ist ein deutlicher Rückgang des Medikamentengebrauchs und der Symptome und somit eine signifikante Verbesserung des Befindens zu verzeichnen. Während vor der Therapie noch über 90 Prozent der Patienten mit saisonaler Allergie regelmäßig Medikamente einnahmen, waren es noch 43 Prozent bei Therapieende und 32 Prozent beim letzten Pollenflug (Abb. 19). Auch durch die subjektive Einschätzung des Befindens durch die Patienten, wird der Erfolg der Therapie deutlich. So ordnete vor Therapie keiner der 104 Patienten mit saisonaler Symptomatik seinen Gesundheitszustand bei „sehr gut“ und nur drei bei „gut“ ein. Zu Therapieende waren es dann insgesamt 55 und beim letzten Pollenflug 59 Personen, die eine der beiden Kategorien wählten (signifikant nach Rand-Homogenitätstest,  $p < 0,001$ ) (Abb. 20).



**Abb. 19: Notwendigkeit symptomatischer Medikamenteneinnahme bei saisonal vorkommender Konjunktivitis (n=104)**



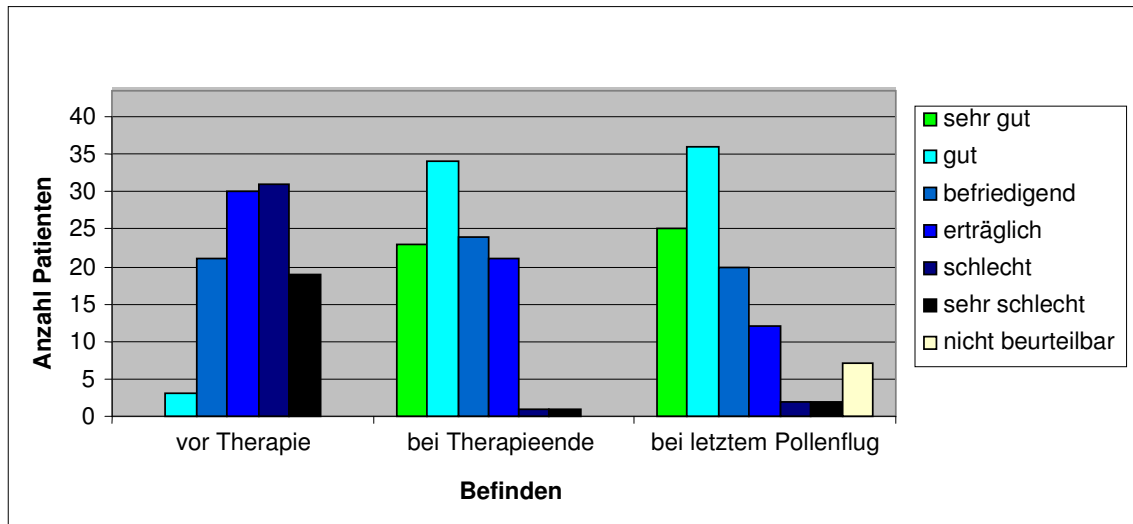


Abb. 20: Befinden bei saisonal vorkommender Konjunktivitis (n=104)

Bei Betrachtung der Ergebnisse aus der Gruppe mit ganzjähriger Symptomatik wird der Behandlungserfolg noch etwas deutlicher. Während es bei den Patienten mit saisonaler Konjunktivitis zu einer Halbierung des Medikamentenkonsums von Therapieanfang bis -ende kam, wurde hier eine Reduktion von 67 auf 24 Prozent erreicht (Abb. 21).

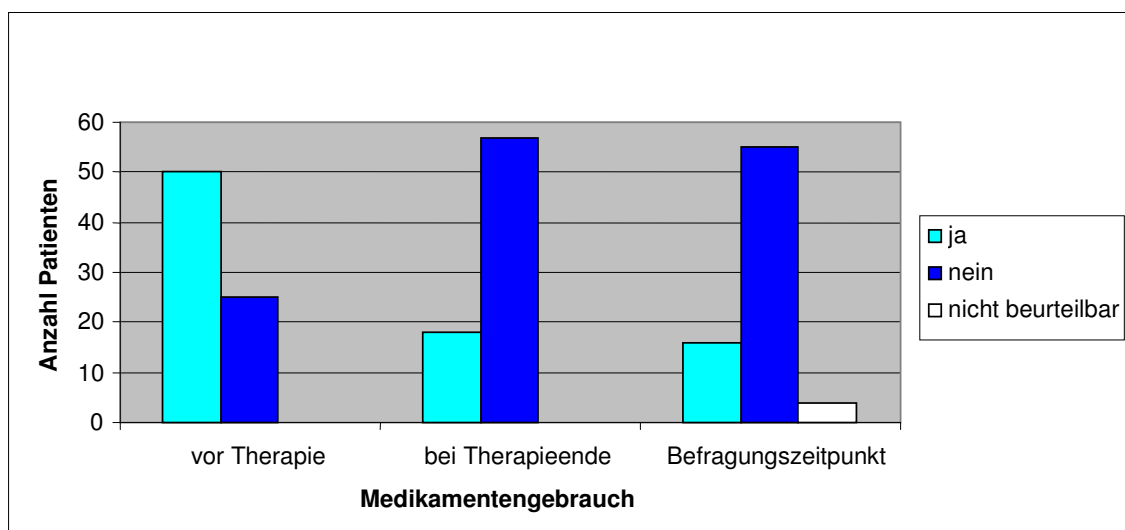


Abb. 21: Notwendigkeit symptomatischer Medikamenteneinnahme bei ganzjährig vorkommender Konjunktivitis (n=75)

Die Anzahl der Befragten, die ihren Zustand mit „sehr gut“ oder „gut“ bewerten würden, stieg von acht Personen vor Therapie auf 52 zu Therapieende und 55 zum Befragungszeitpunkt (Abb. 22).

Insgesamt fällt auf, dass die Patienten mit ganzjähriger Konjunktivitis ihren Zustand zu allen drei Zeitpunkten, also auch vor Therapie, tendenziell etwas besser bewerten als die Patienten mit saisonalen Beschwerden.

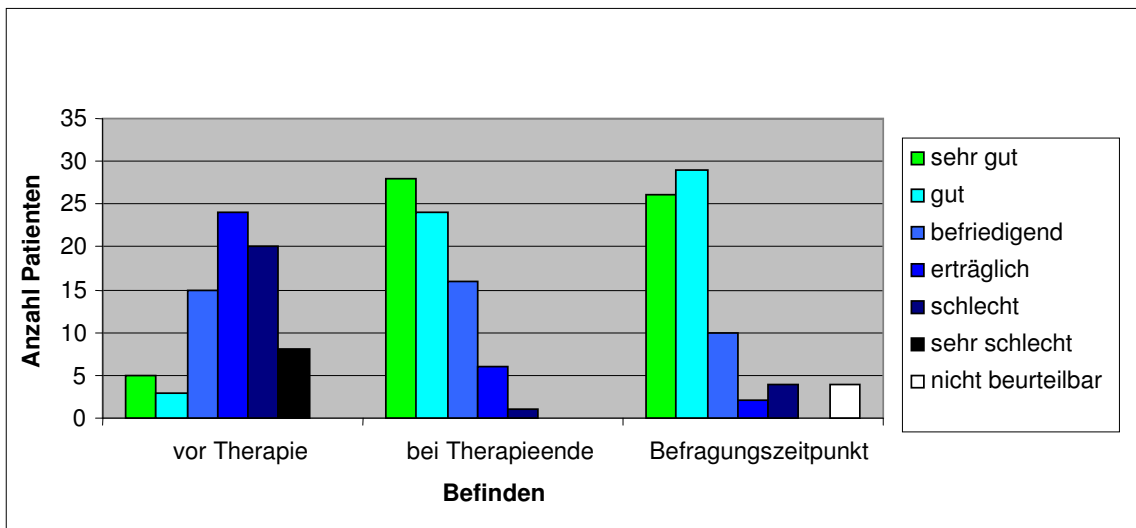


Abb. 22: Befinden bei ganzjährig vorkommender Konjunktivitis (n=75)

## 4.5 Rhinitis

Mit insgesamt 202 Betroffenen ist die Rhinitis das am häufigsten auftretende Symptom. Abb. 23 zeigt, dass auch hier mehr Patienten (108) an saisonalen Beschwerden leiden. Insgesamt 94 Befragte geben dagegen an, eine ganzjährige Rhinitis bzw. ganzjährige Beschwerden mit saisonalem Höhepunkt gehabt zu haben (Abb. 23).

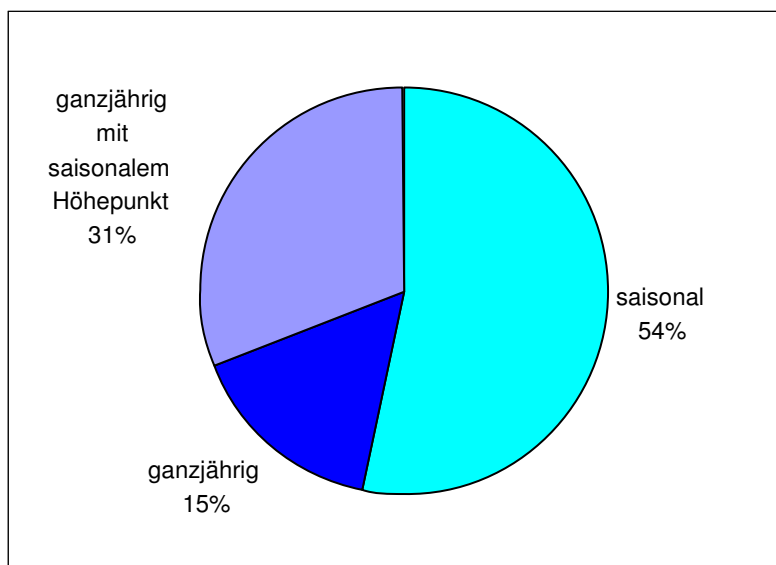
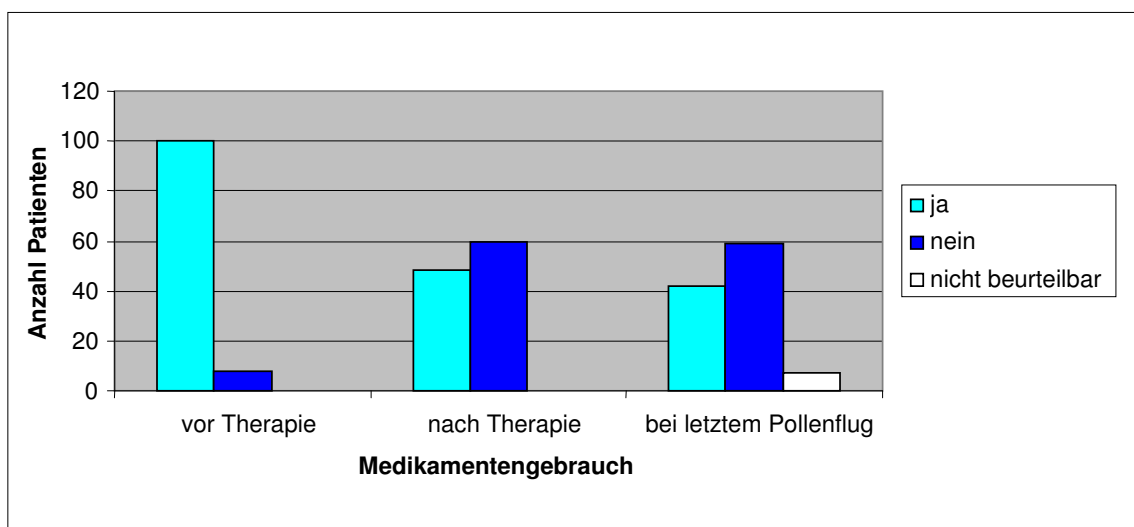


Abb. 23: Anteil der Patienten mit ganzjährig, ganzjährig mit saisonaler Verstärkung und saisonal vorkommender allergischer Rhinitis (n=202)

In beiden Gruppen kam es zu einer signifikanten Befundverbesserung durch die Therapie, wobei diese im Fall der ganzjährigen Symptomatik noch offensichtlicher ist. Die Notwendigkeit zur symptomatischen Medikamenteneinnahme bestand in beiden Gruppen vor Therapie bei 93 Prozent der Befragten. Bei den Patienten mit saisonaler Rhinitis reduzierte er sich auf 48 Prozent bei Therapieende und 39 Prozent beim letzten Pollenflug (Abb. 24). Bei den ganzjährig Betroffenen waren es nur noch 31 Prozent zum Ende der Behandlung und 26 Prozent zum Befragungszeitpunkt, die weiterhin auf zusätzliche Medikation angewiesen waren (Abb. 26).

Während in beiden Gruppen kein Patient sein Befinden vor Therapie mit „sehr gut“ bewertet hat, waren es zu Therapieende 20 Patienten mit einst saisonalen Beschwerden und 25 der ehemals ganzjährigen Rhinitispatienten, die die Kategorie eins wählten (signifikant nach Rand-Homogenitätstest,  $p < 0,001$ ). Keiner der ganzjährig Betroffenen wählte zu Therapieende und zum Befragungszeitpunkt noch die Kategorie „sehr schlecht“, bei den saisonal betroffenen Patienten war es lediglich einer von zuvor 18, der sein Befinden immer noch mit sechs bewertete. In Abb. 25 und Abb. 27 ist das Befinden der Rhinitispatienten zu den drei Befragungszeitpunkten dargestellt (Abb. 25 und Abb. 27).



**Abb. 24: Notwendigkeit symptomatischer Medikamenteneinnahme bei saisonal vorkommender Rhinitis (n=108)**

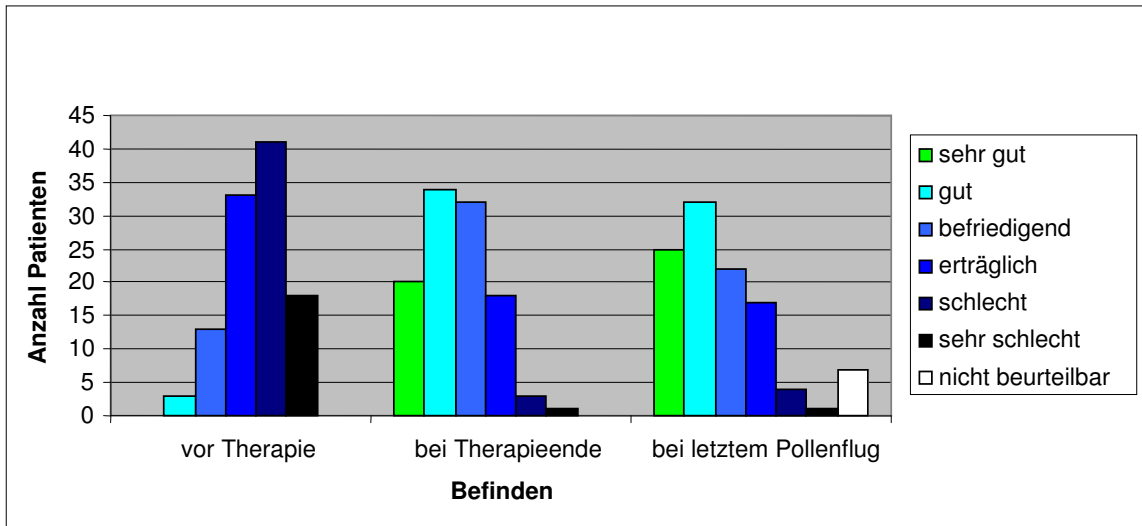


Abb. 25: Befinden bei saisonal vorkommender Rhinitis (n=108)

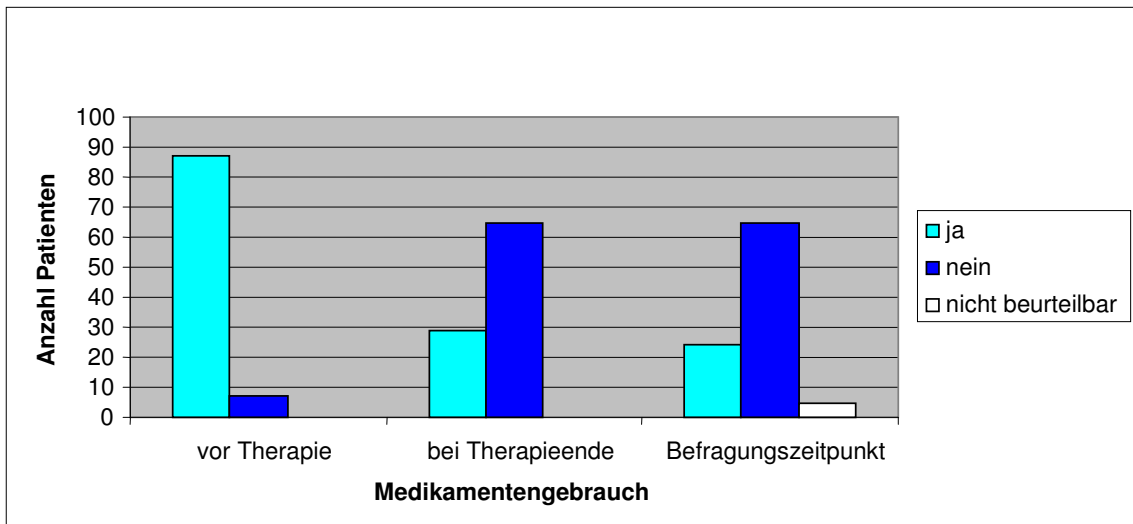


Abb. 26: Notwendigkeit symptomatischer Medikamenteneinnahme bei ganzjährig vorkommender Rhinitis (n=94)

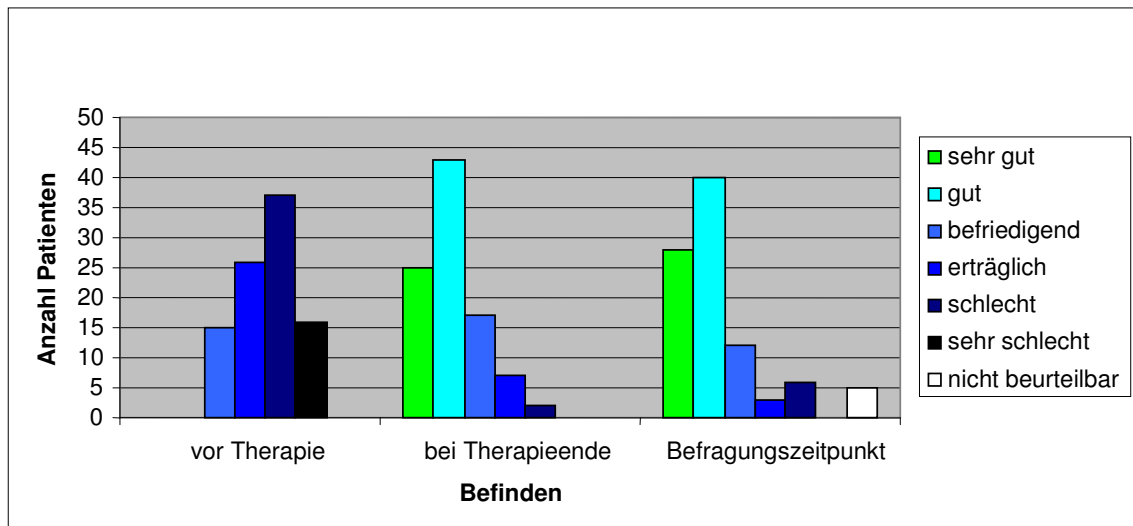


Abb. 27: Befinden bei ganzjährig vorkommender Rhinitis (n=94)

## 4.6 Allergisches Asthma

An allergischem Asthma litten insgesamt 143 Patienten, wovon 65 saisonale und 78 ganzjährige Beschwerden angaben (Abb. 28).

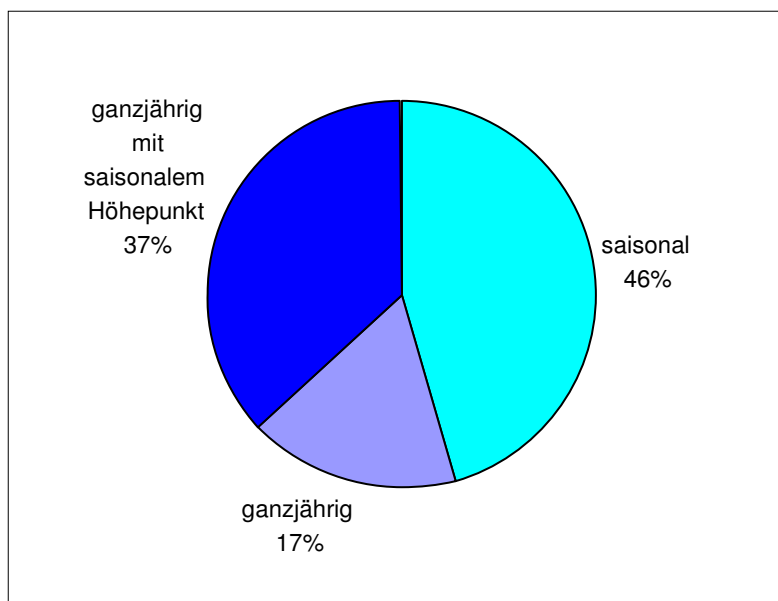


Abb. 28: Anteil der Patienten mit ganzjährig, ganzjährig mit saisonaler Verstärkung und saisonal vorkommendem allergischem Asthma bronchiale (n=143)

Eine Verbesserung des Befindens und eine Reduktion des Medikamentengebrauchs durch die Therapie werden auch hier eindrucksvoll sichtbar. Die ursprünglich unter saisonalen Symptomen leidenden Patienten konnten ihren Medikamentenkonsum von 83 Prozent vor Therapie auf 42 Prozent zu Therapieende und nur noch 28 Prozent zum Be-

fragungszeitpunkt senken (Abb. 29). Hier wird erneut der über das Behandlungsende hinaus anhaltende Effekt der sublingualen Immuntherapie deutlich. Vor Therapie ordneten insgesamt acht Befragte ihr Befinden bei „sehr gut“ und „gut“ ein, zu Therapieende waren es schon 47 und schließlich 50 von insgesamt 65 beim letzten Pollenflug (signifikant nach Rand-Homogenitätstest,  $p < 0,001$ ) (Abb. 30).

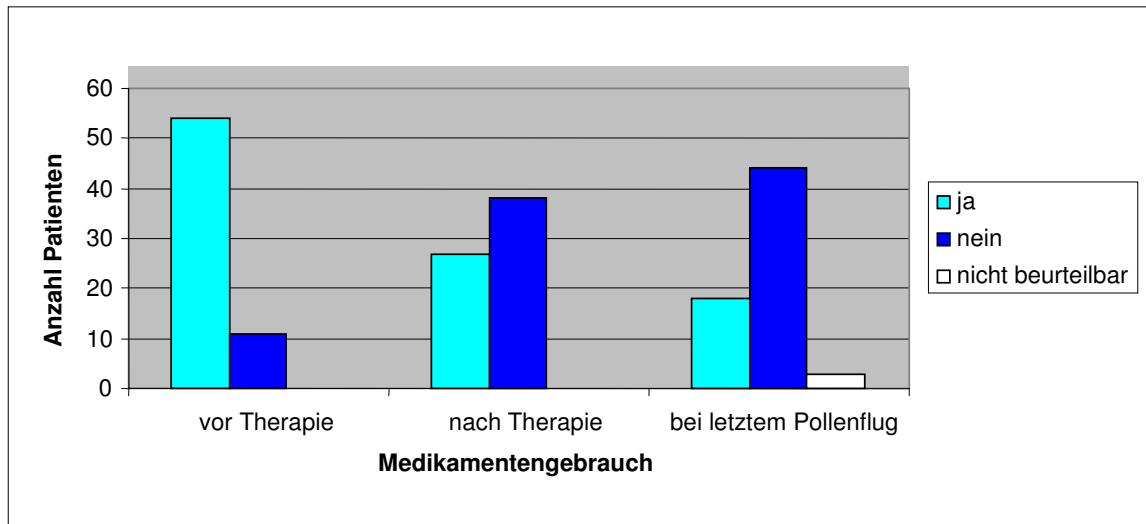


Abb. 29: Notwendigkeit symptomatischer Medikamenteneinnahme bei saisonal vorkommendem Asthma (n=65)

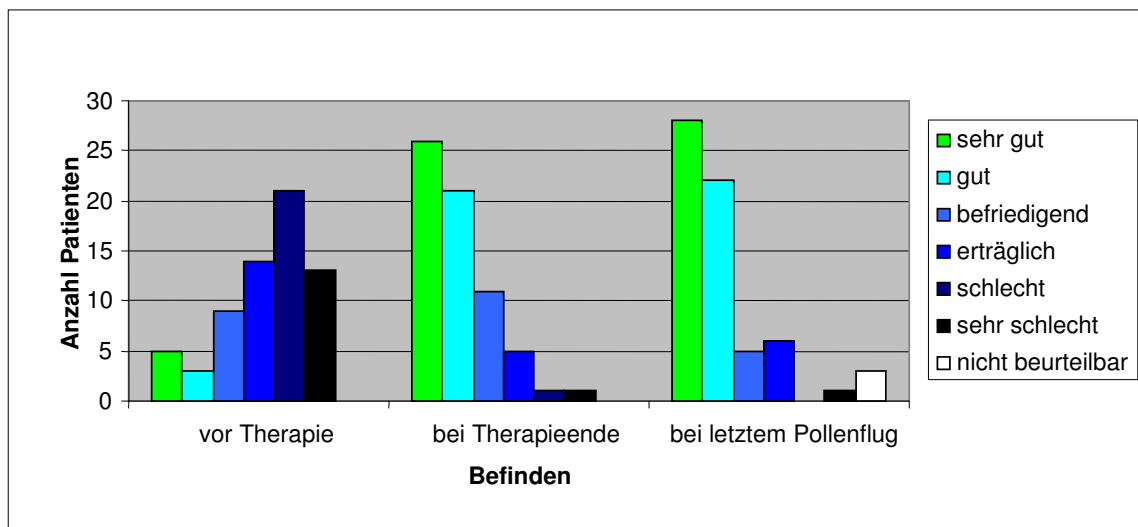


Abb. 30: Befinden bei saisonal vorkommendem Asthma (n=65)

Beim ganzjährigen Asthma war der Therapieerfolg besonders deutlich zu verzeichnen. Es kam zu einem Rückgang des Medikamentenkonsums von 90 Prozent vor Therapie auf 28 Prozent zum Befragungszeitpunkt (Abb. 31). Vor Therapie ordneten die Patienten ihr Befinden von eins bis sechs mit starker Anhäufung der Antworten bei „erträglich“, „schlecht“ und „sehr schlecht“ ein (Abb. 32). Nach Therapie verteilten sich die Antworten nur noch auf die Kategorien eins bis vier mit deutlicher Häufung bei „sehr gut“ und

„gut“ (signifikant nach Rand-Homogenitätstest,  $p < 0,001$ ). Zum Befragungszeitpunkt gibt es noch mal eine Verlagerung zugunsten der Kategorie eins, während auch hier niemand seinen Zustand mit „schlecht“ oder „sehr schlecht“ bewertet.

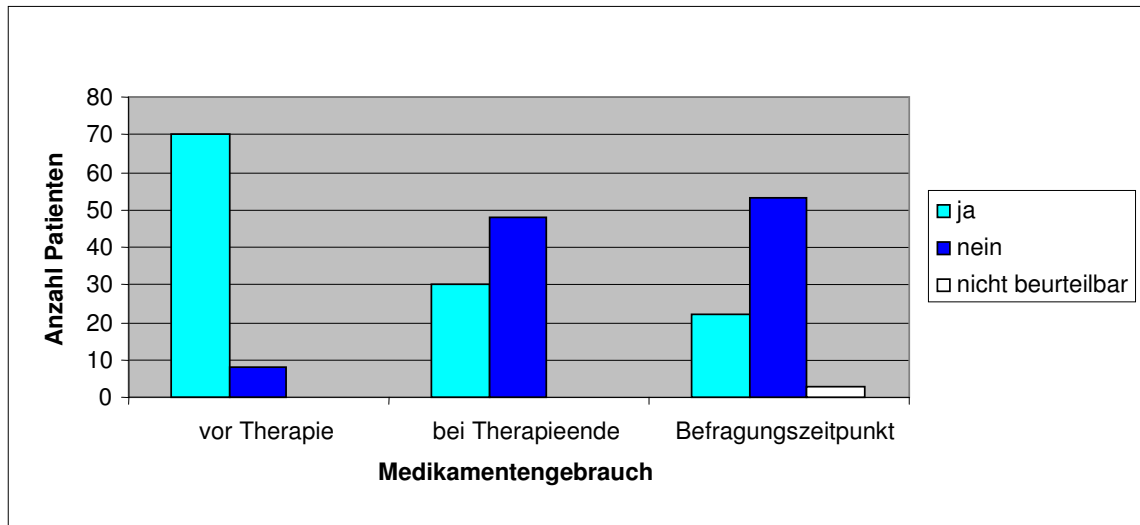


Abb. 31: Notwendigkeit symptomatischer Medikamenteneinnahme bei ganzjährig vorkommendem Asthma (n=78)

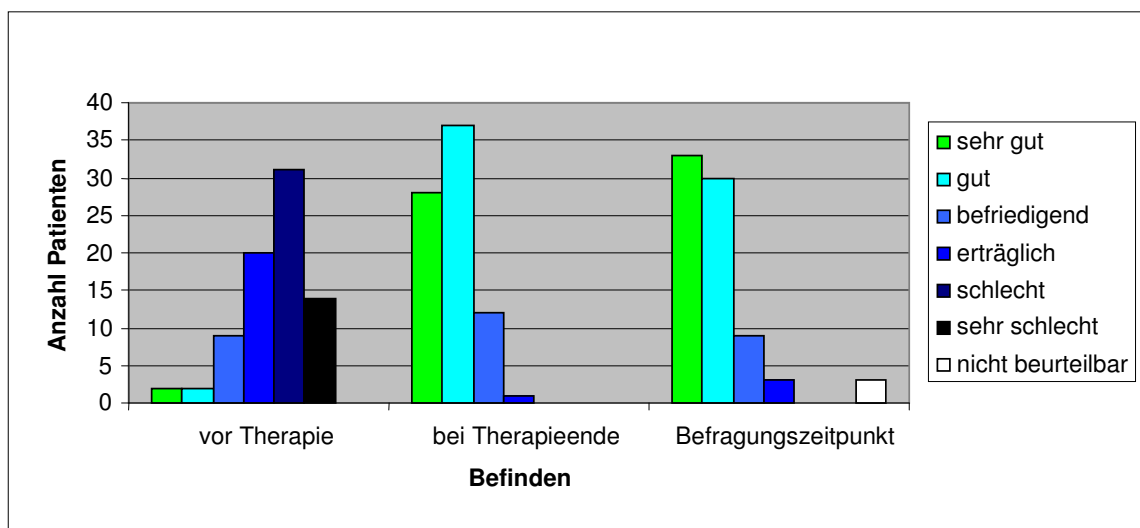
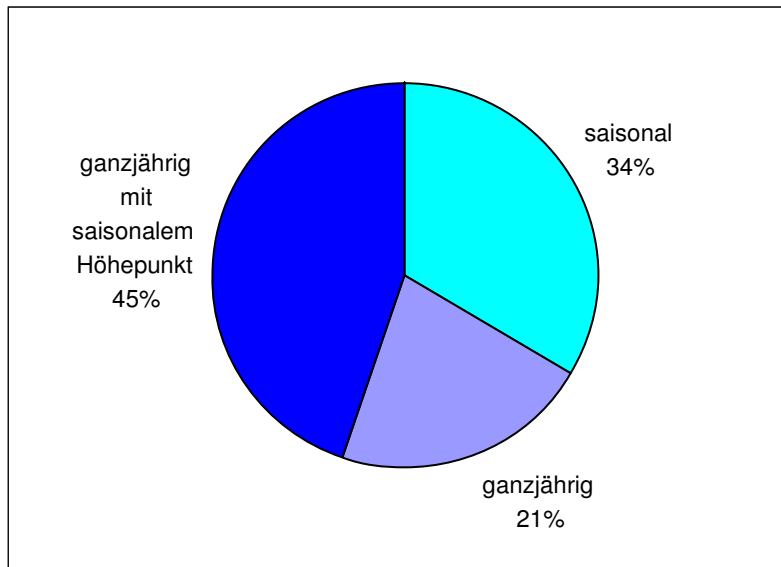


Abb. 32: Befinden bei ganzjährig vorkommendem Asthma (n=78)

## 4.7 Atopische Dermatitis

Bei der atopischen Dermatitis überwiegen wie beim Asthma die Patienten mit ganzjährigen Beschwerden (59 Personen) (Abb. 33). 30 von insgesamt 89 Betroffenen geben saisonal auftretende Symptome an. Wie bei den anderen untersuchten Manifestationsfor-

men sehen wir auch hier die deutliche Abnahme des Medikamentengebrauchs sowie eine Befindensverbesserung.



**Abb. 33: Anteil der Patienten mit ganzjährig, ganzjährig mit saisonaler Verstärkung und saisonal vorkommender atopischer Dermatitis (n=89)**

Die Patienten mit saisonaler Dermatitis ordneten ihr Befinden vor Therapie noch bei eins bis sechs, nach Therapie dagegen nur noch bei eins bis drei ein (Abb. 35). Drei Befragte gaben eine geringfügige Verschlechterung ihres Befindens in der Zeit nach der Therapie an und wählten zum letzten Pollenflug die Kategorien „erträglich“ bzw. „schlecht“. Trotzdem ist insgesamt eine hoch signifikante Symptomverbesserung, sowohl bei Therapieende als auch zum Befragungszeitpunkt im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Behandlung eingetreten (signifikant nach Rand-Homogenitätstest,  $p < 0,001$ ). Nur noch 27 Prozent der Patienten nahmen bei Therapieende wie auch zum letzten Pollenflug weiterhin Medikamente gegen die Hautsymptome ein. Vor Therapie waren es noch 67 Prozent (Abb. 34).



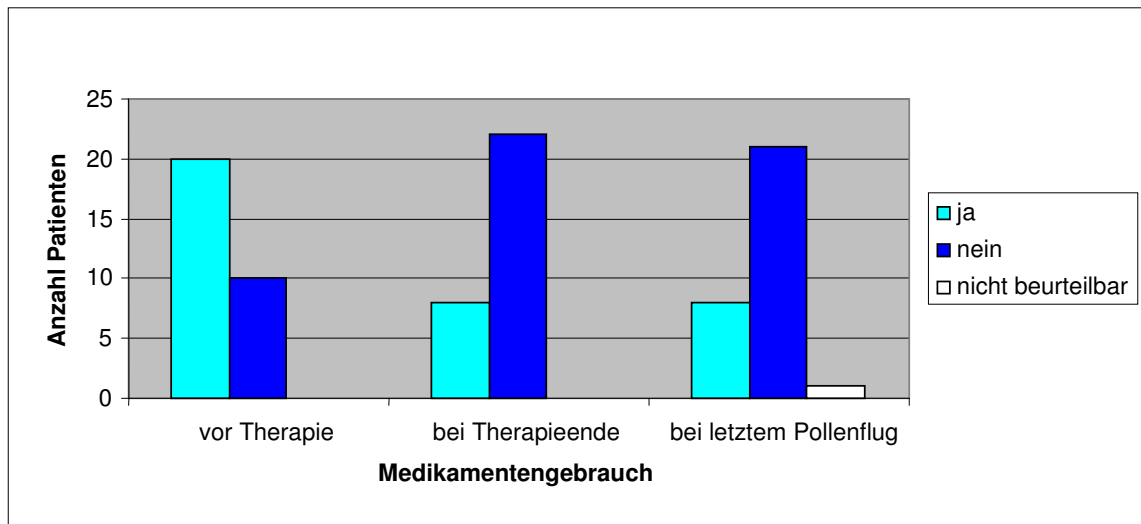


Abb. 34: Notwendigkeit symptomatischer Medikamenteneinnahme bei saisonal vorkommender Dermatitis (n=30)

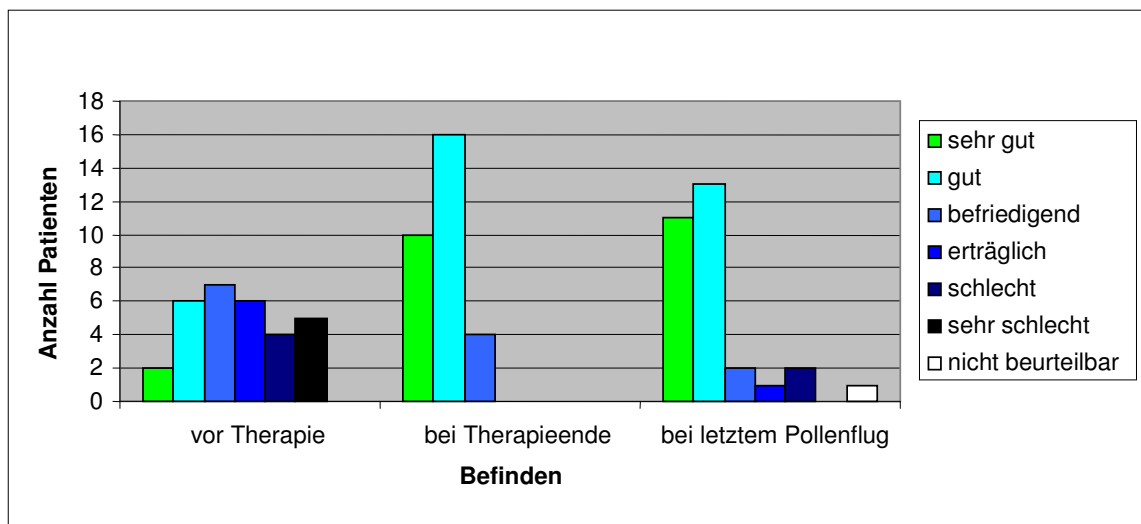


Abb. 35: Befinden bei saisonal vorkommender Dermatitis (n=30)

Bei der ganzjährig auftretenden atopischen Dermatitis wird die Symptomverbesserung vergleichsweise nicht ganz so deutlich, da die Antworten zu allen drei überprüften Zeitpunkten von eins bis sechs streuen (Abb. 37). Dennoch kommt es im Zeitraum von vor Therapie bis zum Therapieende bzw. zum Befragungszeitpunkt zu einer hoch signifikanten Verlagerung der Antworten zugunsten der Kategorien „sehr gut“ und „gut“ (signifikant nach Rand-Homogenitätstest,  $p < 0,001$ ). Auch der Medikamentenkonsum nahm von 71 Prozent vor Therapiebeginn auf 34 Prozent bei Therapieende und 27 Prozent zum Befragungszeitpunkt ab (Abb. 36).

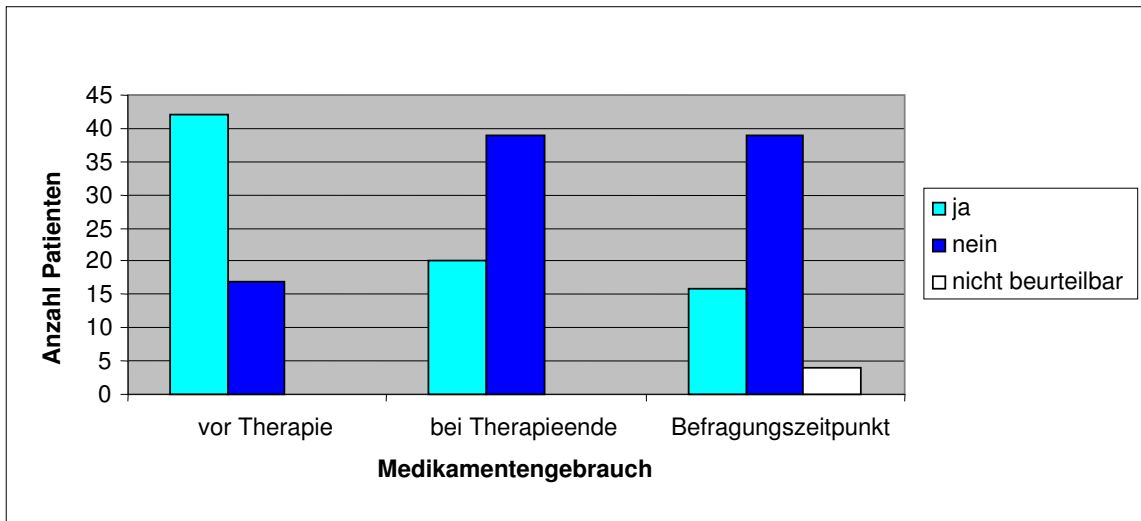


Abb. 36: Notwendigkeit symptomatischer Medikamenteneinnahme bei ganzjährig vorkommender Dermatitis (n=59)

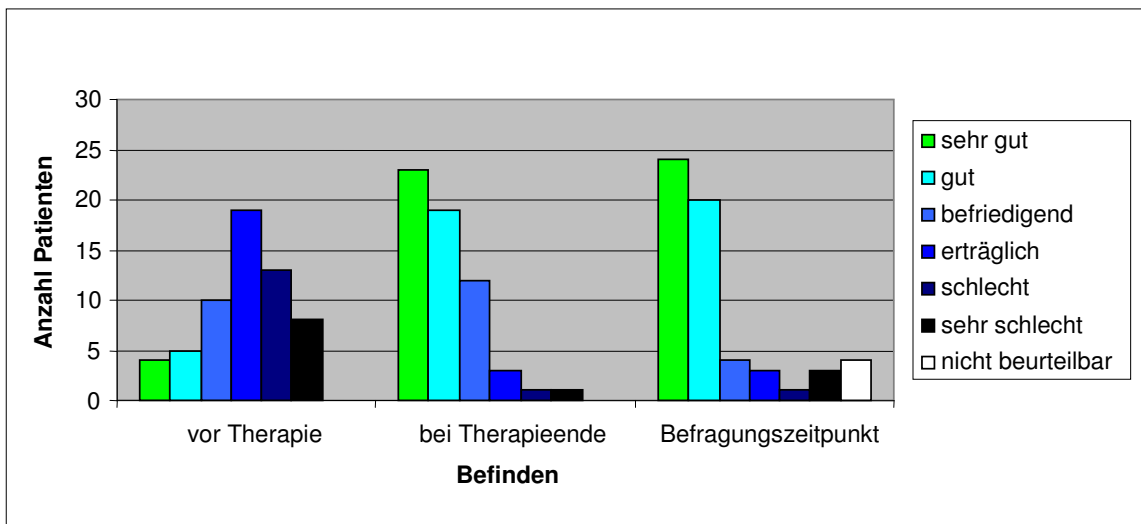


Abb. 37: Befinden bei ganzjährig vorkommender Dermatitis (n=59)

#### 4.8 Allgemeinbefinden in Abhängigkeit des Geschlechts

Um zu überprüfen, ob das Geschlecht des Patienten einen Einfluss auf den Therapieerfolg hat, wurde die Veränderung des Allgemeinbefindens von Mädchen bzw. Frauen und Jungen bzw. Männern getrennt betrachtet. Von 233 befragten Personen waren 137 männlich und 96 weiblich. Bei beiden Geschlechtern zeigt sich eine drastische Verbesserung des Allgemeinbefindens, allerdings bei den männlichen Teilnehmern noch etwas deutlicher. Vor Therapie ordnete nicht ein Patient sein Allgemeinbefinden bei „sehr gut“ ein und lediglich ein Mädchen und zwei Jungen wählten die Kategorie „gut“. Bei Therapieende waren es dann 95 Jungen/Männer (69 Prozent) und 55 Mädchen/Frauen (57

Prozent), die ihr Befinden mit „sehr gut“ und „gut“ bewerteten. Keiner der männlichen Befragten wählte bei Therapieende und zum Befragungszeitpunkt noch die Formulierung „sehr schlecht“. Vor Therapie waren es 21 (Abb. 38). Insgesamt verbesserte sich das Allgemeinbefinden der männlichen Patienten um 2,4 Kategorien von Therapiebeginn bis Therapieende und um 2,6 von Therapiebeginn bis zum Befragungszeitpunkt (signifikant nach Rand-Homogenitätstest,  $p < 0,001$ ). Bei den Mädchen/Frauen bewerten bei Therapieende zwei und zum Befragungszeitpunkt eine Befragte ihr Befinden nach wie vor mit „sehr schlecht“ (Abb. 40). Insgesamt kam es hier dennoch zu einer signifikanten Verbesserung des Allgemeinbefindens um 2,2 Kategoriepunkte von vor Therapie bis zum Ende der Behandlung und um 2,3 von Therapiebeginn bis zum Befragungszeitpunkt (signifikant nach Rand-Homogenitätstest,  $p < 0,001$ ).

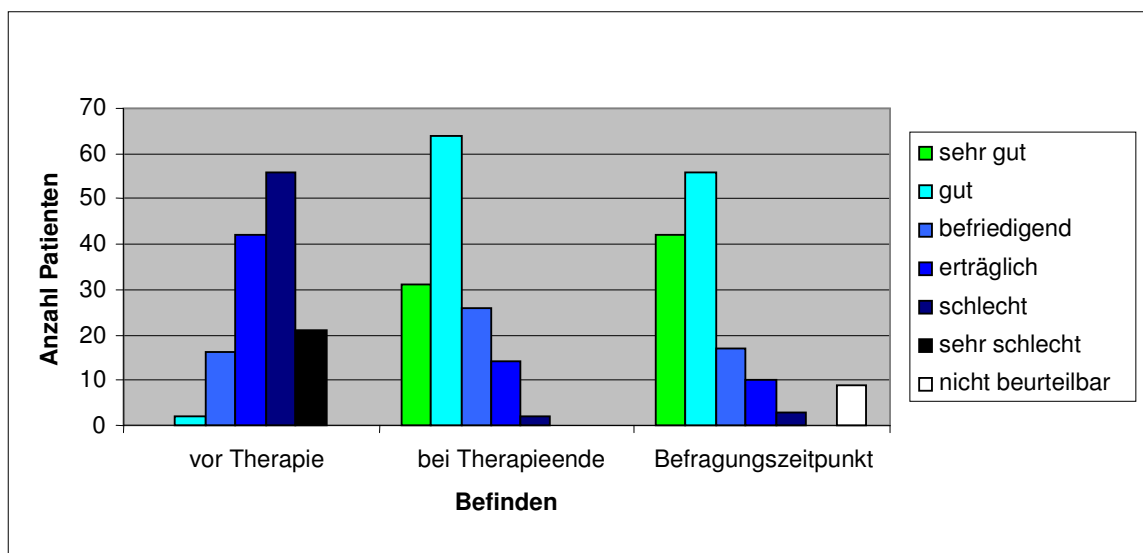


Abb. 38: Allgemeinbefinden männliche Patienten (n=137)

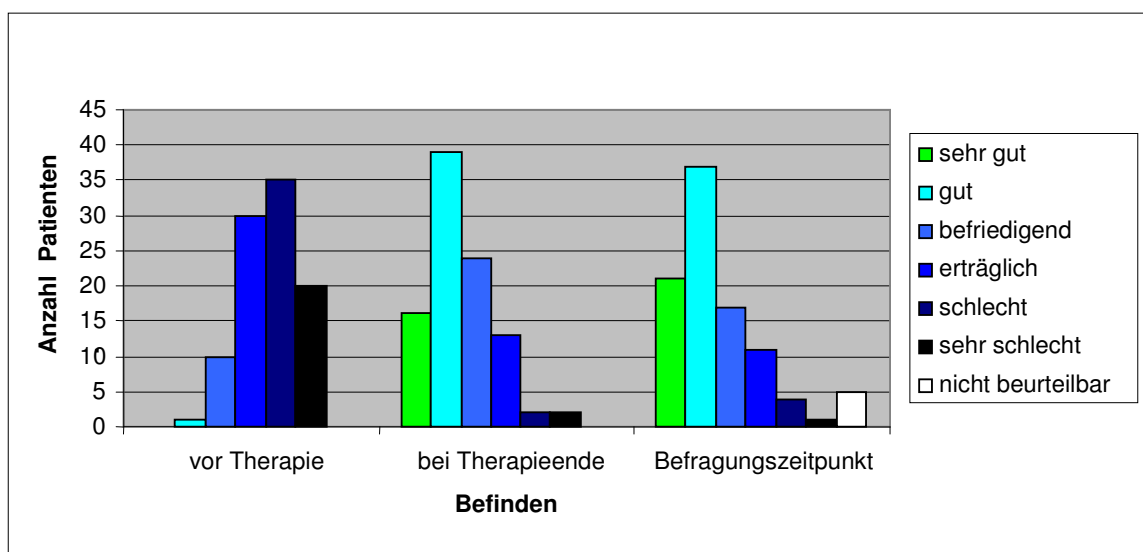


Abb. 39: Allgemeinbefinden weibliche Patienten (n=96)

## 4.9 Altersabhängigkeit

Weiterhin sollte kontrolliert werden, ob der Behandlungserfolg vom Lebensalter der Patienten zu Therapiebeginn abhängt. Dazu wurden die Befragten in drei Altersgruppen eingeteilt: die Gruppe der zu Therapiebeginn Vier- bis Zehnjährigen (102 Personen), die Gruppe der Elf- bis 18-Jährigen (91 Personen) und die Gruppe der über 18-Jährigen (40 Personen). Wie die Tendenz der oben dokumentierten Ergebnisse vermuten lässt, zeigten sich auch hier durchaus positive Therapieresultate. In allen drei Gruppen kam es zu einer deutlichen Verbesserung des Allgemeinbefindens und einer damit verbunden höheren Lebensqualität durch die Sublingualtherapie. Dennoch sind Unterschiede in den einzelnen Altersstufen zu verzeichnen. So wurden die größten Behandlungserfolge in der Gruppe der Vier- bis Zehnjährigen erzielt (Abb. 40). Während zu Therapiebeginn niemand die eins und zwei wählte und der größte Teil der Befragten (42 Prozent) das eigene Befinden als „schlecht“ bezeichnete, waren es 66 Prozent der Patienten die ihren Zustand zu Therapieende mit „sehr gut“ und „gut“ bewerteten. Niemand vergab zu Therapieende und zum Befragungszeitpunkt noch die sechs (vor Therapie: 18 Prozent). Im Zeitraum von Therapieende bis zum Befragungszeitpunkt gab es noch mal eine Verlagerung zugunsten der eins (von 19 auf 29 Prozent). Insgesamt verbesserte sich das Allgemeinbefinden der Vier- bis Zehnjährigen um 2,4 Kategorien von Therapieanfang bis – ende (signifikant nach Rand-Homogenitätstest,  $p < 0,001$ ). Dieses Ergebnis verschlechterte sich auch nach Abschluss der Behandlung nicht, es stellte sich sogar eine weitere Befindensverbesserung um zusätzliche 0,2 Einheiten bis zur Befragung ein (signifikant nach Rand-Homogenitätstest,  $p < 0,05$ ).

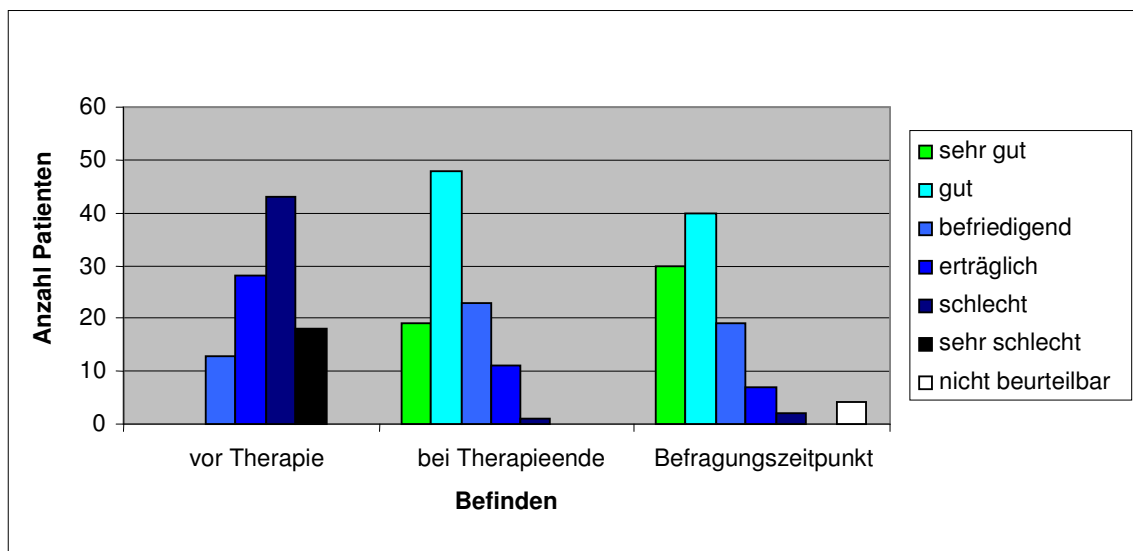


Abb. 40: Allgemeinbefinden der zu Therapiebeginn Vier- bis Zehnjährigen (n=102)

Annähernd genauso positiv waren die Resultate bei den Elf- bis 18-Jährigen (Abb. 41). Hier ist zunächst sogar eine Verbesserung um 2,5 Kategorien von vor Therapie bis Behandlungsende zu ermitteln (signifikant nach Rand-Homogenitätstest,  $p < 0,001$ ).

Nach Therapieende blieb dieses Ergebnis erhalten, es trat weder eine weitere Befundverbesserung noch eine Verschlechterung ein.

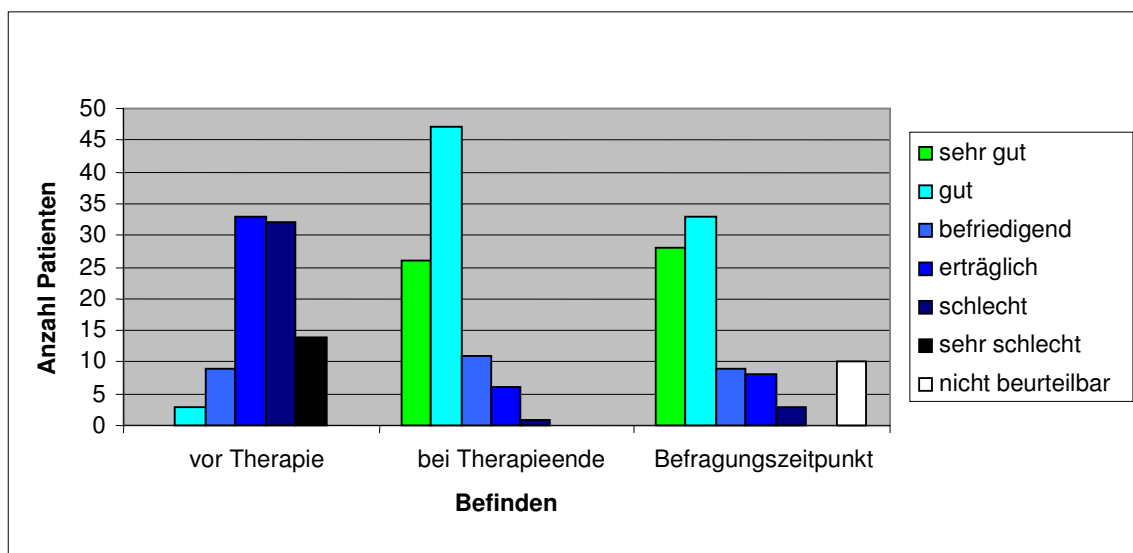


Abb. 41: Allgemeinbefinden der zu Therapiebeginn Elf- bis 18 Jährigen Patienten (n=91)

Bei den über 18-Jährigen, also jenen Patienten, die zu Therapiebeginn bereits das Erwachsenenalter erreicht hatten, wurden die vergleichsweise schlechtesten Ergebnisse erzielt (Abb. 42). 25 Prozent bewerteten ihr Befinden nach Therapie mit „sehr gut“ und „gut“, bei den Vier- bis Zehnjährigen waren es 66 Prozent, bei den Elf- bis 18-Jährigen sogar 80 Prozent. Sowohl zu Therapieende, als auch zum Befragungszeitpunkt wählten

vereinzelte Patienten noch die Kategorie „sehr schlecht“, was in den anderen Altersstufen nicht vorkam. Dennoch verbesserte sich das Allgemeinbefinden der Erwachsenen um 1,6 Kategorien im Zeitraum von vor der Behandlung bis zum Ende der Therapie (signifikant nach Rand-Homogenitätstest,  $p < 0,001$ ). Besonders imponierend in der Gruppe der über 18-Jährigen ist allerdings die nach Therapie anhaltende Befundverbesserung. Hier kommt es zu einer positiven Bewertungsverlagerung um weitere 0,6 Einheiten von Therapieende bis zum Befragungszeitpunkt (signifikant nach Rand-Homogenitätstest,  $p < 0,01$ ). Dieses Ergebnis spricht für eine besonders günstige Langzeitwirkung der SLIT im Erwachsenenalter.

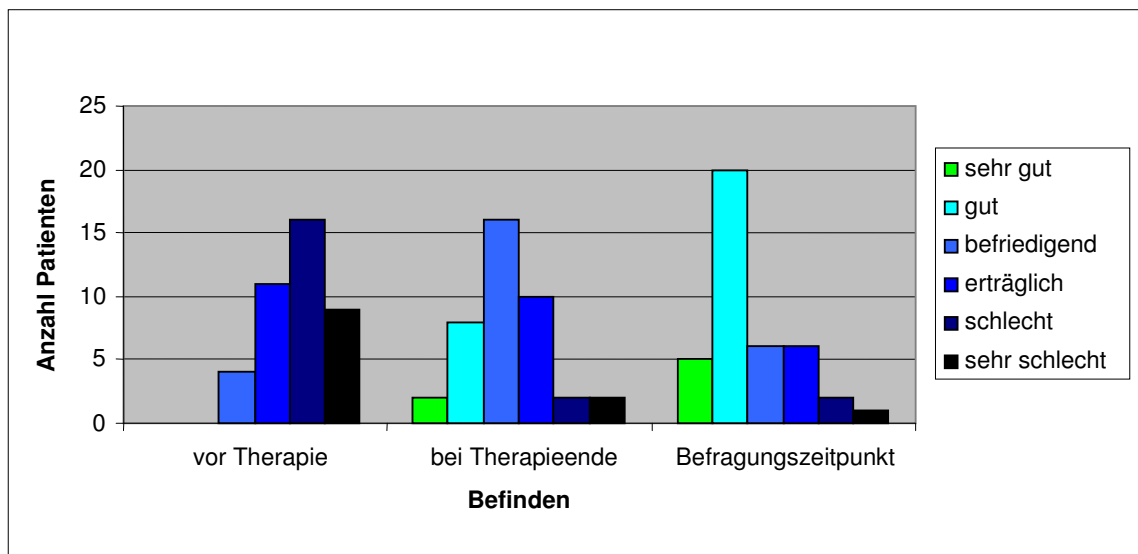


Abb. 42: Allgemeinbefinden der zu Therapiebeginn über 18 Jährigen (n=40)

#### 4.10 Befinden nach Therapie

Die Patienten waren aufgefordert ihr Befinden zum Zeitpunkt der Datenerhebung, also in den meisten Fällen mit zeitlichem Abstand zur Therapie, einzuschätzen. Bei insgesamt 89 Prozent der Befragten führte die Therapie nach eigenen Angaben zu einer Verbesserung des Gesundheitszustands, 60 Personen waren sogar völlig beschwerdefrei (Abb. 43). Die Tatsache, dass die subjektiven Einschätzungen sehr gut mit den in Abschnitt 4.3 dargestellten, errechneten Ergebnissen korrelieren, zeigt, dass die Befragungsmethode von den Patienten gut verstanden wurde und Antworten mit hohem Genauigkeitswert hervorbringt.

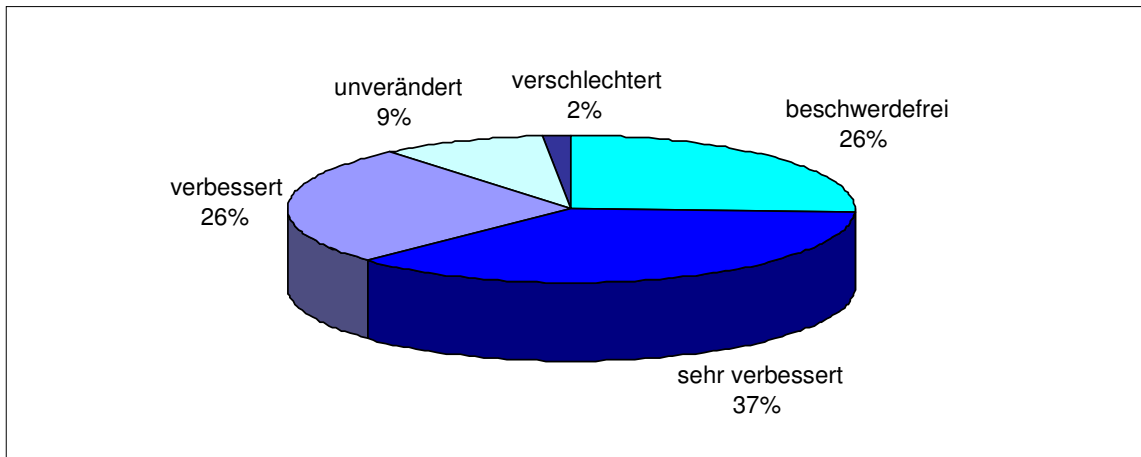


Abb. 43: Patientenbefinden zu Befragungszeitpunkt im Vergleich zu vor Behandlung (n=109)

#### 4.11 Medikamenteneinnahme

Zusätzlich sollten die Patienten ihren Medikamentenkonsum zum Befragungszeitpunkt im Vergleich zu vor Therapiebeginn beurteilen. Bei wiederum 89 Prozent kam es zu einer klaren Reduktion der Einnahme, 39 Prozent benötigten überhaupt keine Medikation mehr. Abb. 44 zeigt die genaue Verteilung der Antworten (Abb. 44).

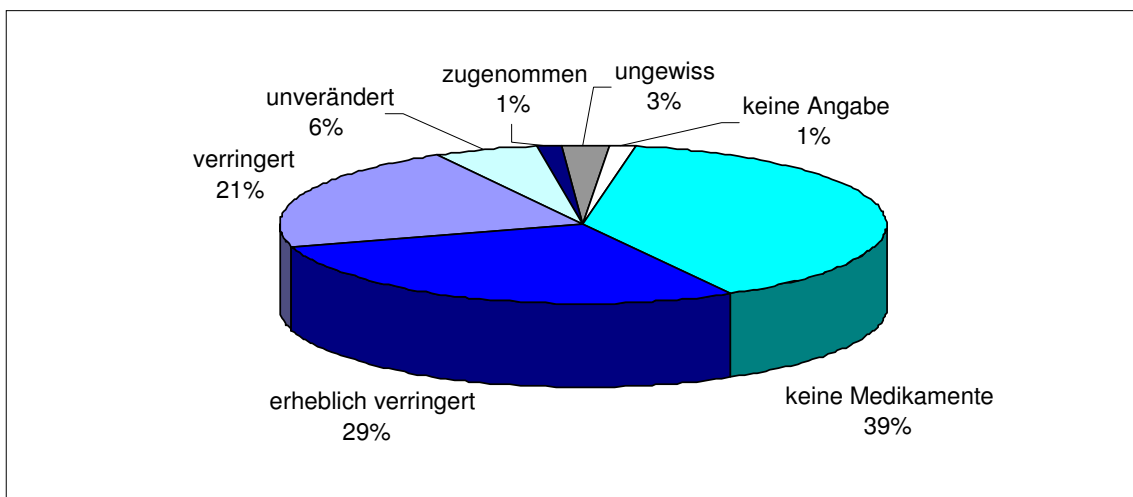


Abb. 44: Veränderung des Medikamentenkonsums von vor Therapie bis zum Befragungszeitpunkt (n=233)

#### 4.12 Beendigung der Therapie

Die Behandlung wurde in 70 Prozent der Fälle erfolgreich abgeschlossen (Abb. 45). Bei nur zwei Prozent kam es zu einem Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen und zwölf Prozent der Patienten lehnten die Behandlung ab. Dies wird vor allem mit einem zu ho-

hen Aufwand aufgrund der täglichen Einnahme und weniger mit mangelnder Symptombesserung oder Unverträglichkeit begründet.

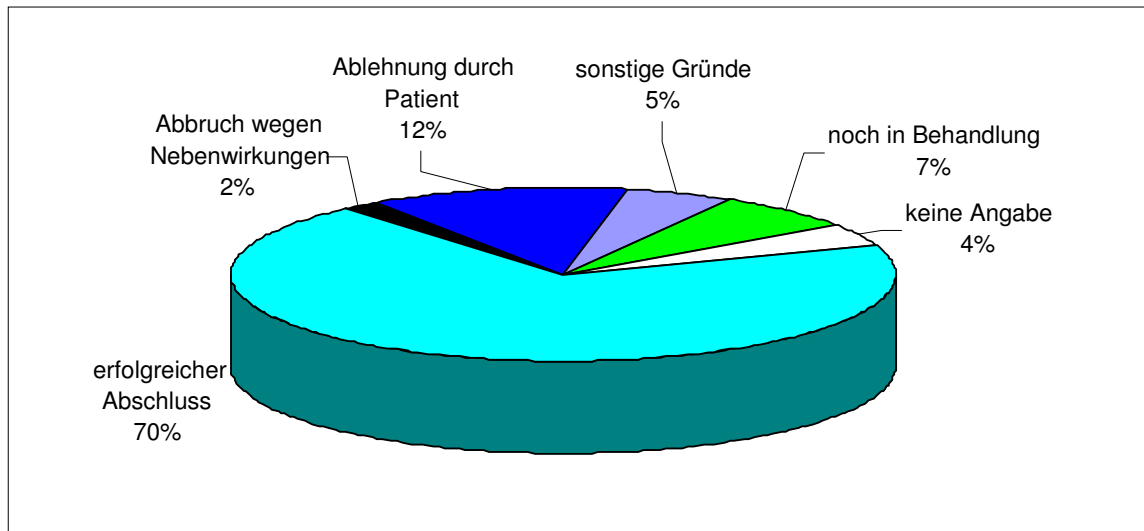


Abb. 45: Therapieende (n=233)

### 4.13 Einschätzung der Therapie

Die sublinguale Immuntherapie wird von der Großzahl der Patienten sehr positiv bewertet. Auf die Frage wie die Therapie im Allgemeinen vertragen wurde, antworteten 156 Patienten mit „sehr gut“ und 61 mit „gut“ (Abb. 46). 14 Personen gaben an, die Therapie „mäßig“ vertragen zu haben und nur zwei bewerteten die Verträglichkeit mit „schlecht“.

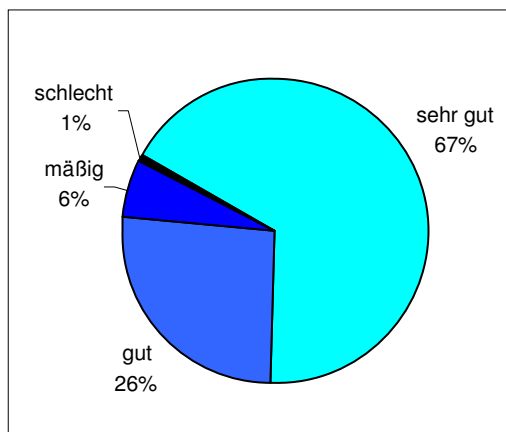


Abb. 46: Beurteilung der Verträglichkeit der Therapie (n=233)

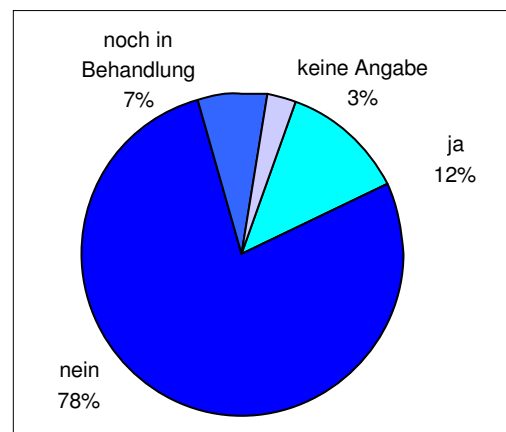
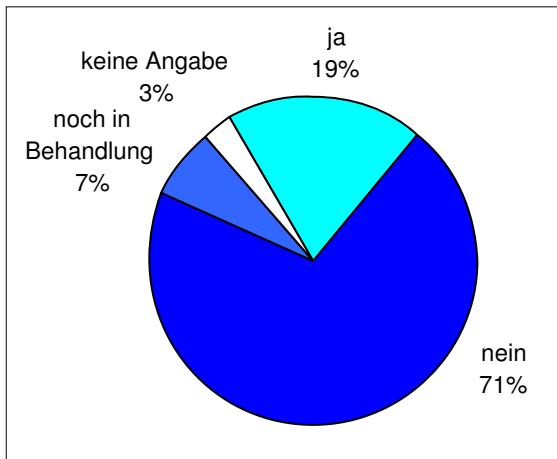


Abb. 47: Auftreten neuer Allergien nach Therapie (n=233)

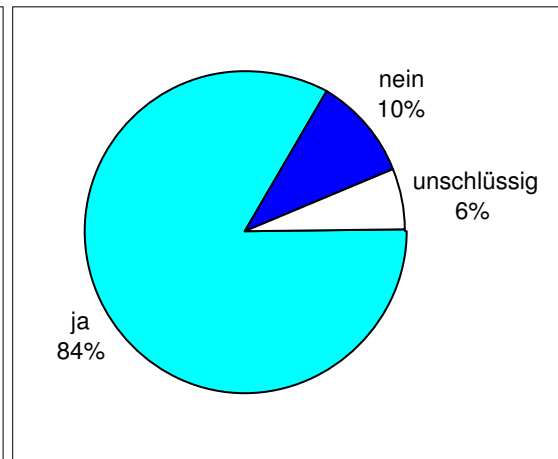
Bei zwölf Prozent der Befragten traten nach der Therapie erneut Allergien auf (Abb. 47) und nur 19 Prozent empfanden weiteren Behandlungsbedarf zur Beseitigung der noch vorhanden, jedoch meist reduzierten Symptome (Abb. 48). In 71 Prozent der Fälle war



die Therapie so erfolgreich und der anschließende Befund so positiv, dass sich jegliche Nachbehandlung erübrigte. 84 Prozent der Befragten sind so überzeugt von der Behandlungsmethode, dass sie sie jederzeit weiterempfehlen würden (Abb. 49). Weitere sechs Prozent sind unschlüssig und würden in Einzelfällen mit Einschränkungen anderen Betroffenen zur SLIT raten.



**Abb. 48: Notwendigkeit der Nachbehandlung (n=233)**



**Abb. 49: Weiterempfehlung der Therapie (n=233)**

## 5 Diskussion

### 5.1 Die spezifische Immuntherapie

Mit immer weiter steigender Tendenz gehören allergische Erkrankungen, wie Asthma bronchiale und allergische Rhinokonjunktivitis, heute zu den Volkskrankheiten. So hat sich die Asthmaprävalenz in den letzten Jahren von drei auf sieben Prozent mehr als verdoppelt, während die Häufigkeit der intermittierenden allergischen Rhinitis allein zwischen 1990 und 1998 um 70 Prozent gestiegen ist [Wedi und Kapp 2004]. In Deutschland sind bis zu 32 Millionen Menschen allergisch vorbelastet, jeder vierte bis fünfte Bundesbürger leidet saisonal oder ganzjährig unter allergischen Symptomen [Wilson et al. 2005, Forster et al.2003].

Besonders gefürchtet ist der so genannte Etagenwechsel bzw. „allergische Marsch“, für den gerade Kinder enorm anfällig zu sein scheinen. Dabei kommt es typischerweise bereits im Säuglings- oder frühen Kleinkindalter zur Ausbildung einer allergischen Dermatitis und Nahrungsmittelallergie, gefolgt von einer allergischen Rhinokonjunktivitis, die schließlich in ein Asthma bronchiale übergeht. Man geht also davon aus, dass allergische Rhinitis und allergisches Asthma zwei Manifestationen von ein und derselben Grunderkrankung sind, was Experten unter dem Konzept „one airway, one disease“ zusammenfassen [Wahn 2003].

Dieses Phänomen liegt meinen Betrachtungen zugrunde, da es organisatorisch nicht möglich war eine Kontrollgruppe unbehandelter Allergiker mit ähnlicher Altersstruktur und Krankheitsgeschichte, zur Untersuchung des subjektiven, nicht-medikamentös beeinflussten Allergieverlaufs, zusammenzustellen. Alle Patienten mit vergleichbarer Symptomatik, die sich in ärztliche Behandlung begaben, führten auch eine Immuntherapie durch. Die spezifische Immuntherapie mit Allergenen, auch Hyposensibilisierung oder „Allergie-Impfung“ genannt, ist neben der schwer durchführbaren und oft unmöglichen Allergenkenz der einzige kausale und präventive Therapieansatz für die Behandlung IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen [Kleine-Tebbe et al. 2003]. Eine spezifische Immuntherapie kann den „allergischen Marsch“ aufhalten und einen Etagenwechsel effektiv verhindern, was bedeutet, dass Patienten mit allergischer Rhinitis von einem daraus resultierenden Asthma verschont bleiben können. Die allergische Re-

aktionsbereitschaft und Entzündung nehmen als Ergebnis zahlreicher immunologischer Veränderungen ab.

In fünf offenen Studien wurde nachgewiesen, dass die spezifische Immuntherapie einen präventiven Effekt im Hinblick auf die Vermeidung von Neusensibilisierungen hat [Des Roches et al. 1997, Purello-D'Ambrosio et al. 2001, Pajno et al. 2001, Eng et al. 2002, Moller et al. 2002].

Auch die WHO empfiehlt einen möglichst frühen Einsatz der spezifischen Immuntherapie, um einer Sensibilisierung gegenüber weiterer Allergene vorzubeugen und eine Organmanifestation zu verhindern. Außerdem formulierte sie 1998 erstmals den Begriff der Allergie-Impfung, welcher in dem präventiven Charakter der Behandlung begründet ist [WHO Position Paper 1998, Bousquet et al. 1998].

Darüber hinaus empfehlen europäische Verbände (EAACI, European Academy of Allergology and Clinical Immunology) sowie die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) und der Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA) die SIT zur Behandlung allergischer Erkrankungen [Malling und Weeke 1993, Sennekamp et al. 2002]. Die spezifische Immuntherapie ist erfolgreich bei mono- und oligosensibilisierten Patienten, eine Mischung von Allergenen ist möglich. Die Wirksamkeit für saisonale und perenniale Allergene (Baum-, Kräuter- und Gräserpollen, Hausstaubmilben, Tierepithelien, Cladosporium und Alternaria) ist in zahlreichen placebokontrollierten Studien nach evidenzbasierten Kriterien nachgewiesen worden [Malling 1998, Abramson et al. 1999, Durham et al. 1999, Ross et al. 2000, Bachert et al. 2003].

Nach langen kontroversen Diskussionen wird die Therapieform mittlerweile beim intermittierenden und geringgradig persistierenden Asthma (Schweregrad 1 und 2) empfohlen [Bergmann 2003]. Dies ist vor allem durch eine mehrfach aktualisierte Meta-Analyse der Cochrane Library mit 75 kontrollierten Studien zu begründen [Kleine-Tebbe et al. 2003], die bestätigt, dass Asthmasymptome, Medikamentenverbrauch und Ausmaß der Hyperreagibilität nach SIT im Vergleich zum Placebo reduziert waren [Abramson et al. 2003]. Ein höherer Schweregrad des Asthmas sowie eine Polyallergie schränken den Einsatz der SIT bei Kindern und Jugendlichen, die an allergischem Asthma leiden, ein.

Bis zu fünf Prozent der europäischen Bevölkerung leiden an Allergien gegen Insektengift, in Deutschland rechnet man jährlich mit 20 bis 40 Todesfällen [Ruëff et al. 2000]. Die Hyposensibilisierung bei Insektengiftallergikern gehört zu den effektivsten Anwendungen einer spezifischen Immuntherapie und ist mit einem protektiven Effekt von 80

bis 100 Prozent überzeugend [Ellis und Day et al. 2005, Kleine-Tebbe et al. 2001, Müller und Mosbech 1993, Steen et al. 2005].

In einer Studie von 1999 analysierten Donahue et al. Kosten und Nutzen der Immuntherapie im Vergleich zur symptomatischen Behandlung bei allergischem Asthma und Rhinitis. Sie dokumentieren einen klaren ökonomischen Vorteil der SIT, die deutlich weniger kostenintensiv ist als eine pharmakologische Standardtherapie über einen Zehnjahreszeitraum [Donahue et al. 1999].

Eng et al. fanden 2002 in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit unter Pollenallergie leidenden Kindern heraus, dass nach Desensibilisierung nur 62 Prozent der Patienten nach einiger Zeit erneut eine Allergie aufwiesen, während sich in der Placebogruppe zu hundert Prozent weitere Allergien entwickelten [Eng et al. 2002].

Da Spontanremissionen meist nur im Säuglingsalter vorkommen und diese Kinder ein höheres Risiko für spätere Rhinitis- und Asthmaerkrankungen aufweisen [Wickman 2005], kann man davon ausgehen, dass die allergische Erkrankung unbehandelt einen wesentlich schlechteren Verlauf genommen hätte, als unter der von uns untersuchten Immuntherapie.

### 5.1.1 Wirkung auf das Immunsystem

Die Zielzellen der kausal ansetzenden spezifischen Immuntherapie sind die T-Lymphozyten, insbesondere die CD4+ T-Helferzelle [Kesarwala et al. 1984, Till und Durham 2004]. Eine Fehlsteuerung der T-Zelle ist nach heutiger Auffassung die Ursache IgE-vermittelter Allergien [Markert et al. 1999]. Man unterteilt diese entsprechend ihrer Zytokinproduktion in TH1-Zellen, die u.a. IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  und IL-2 produzieren und TH2-Zellen, welche u.a. die Produktion von IL-4 und IL-5 übernehmen [Till und Durham 2004]. Im Falle einer allergischen Erkrankung besteht ein Ungleichgewicht dieser Zellen zugunsten des TH2-Typs mit allergenspezifischer IgE-Produktion und entsprechender Symptomatik [Klimek 2008].

Durch die spezifische Immuntherapie wird dem Immunsystem nun in repetitiven Applikationen eine sehr hohe Allergendosis angeboten. Es resultiert eine Beeinflussung der grundlegenden pathophysiologischen Mechanismen der allergischen Entzündungsreaktion im Sinne einer Immunmodulation. Durch vermehrte Ausschüttung der inhibitorischen Zytokine TGF- $\beta$  und IL-10 aus regulatorischen T-Typ-1-Zellen kommt es zur

Funktionshemmung der TH2-Zellen [Bellinghausen et al. 1997]. Daneben stimuliert das Zytokin IL-12 aus antigenpräsentierenden Zellen die IFN- $\gamma$ -Produktion der TH1-Zellen und hemmt dadurch die IgE-Bildung und die Differenzierung der TH2-Zellen. Somit wird das TH1-/TH2-Ungleichgewicht zugunsten einer physiologischen Balance revidiert („TH1-/TH2-Shift“) und eine normale Immuntoleranz gegenüber dem Allergen geschaffen [Akdis und Blaser 2000, Ebner 1999]. Diese immunmodulatorischen Effekte sind ähnlich wie bei anderen Vakzinen nachhaltig und sind Voraussetzung für die von uns und anderen beobachteten Langzeiteffekte.

## 5.2 Die sublinguale Immuntherapie

Um schwere systemische Begleiterscheinungen, wie sie gelegentlich bei subkutaner Allergeninjektion beobachtet werden, zu vermeiden, wurden andere, lokale Applikationsformen entwickelt. Die Wirksamkeit der oralen SIT mit flüssigen Allergenen ist aufgrund der fraglichen Säurestabilität vieler Inhalationsallergene schwer nachzuvollziehen und klinisch nicht überzeugend belegt. Die nasale Applikation hat ihre Grenzen bei lokaler Symptomatik, wie zum Beispiel Rhinitis. Dagegen findet die sublinguale Immuntherapie in der Fachwelt zunehmend Anerkennung, die Wirksamkeit wurde bereits in zahlreichen gut dokumentierten Studien bewiesen [La Rosa et al. 1999, Frew und Smith 2001, Kägi und Wüthrich 2002, Wilson et al. 2003, Di Rienzo et al. 2003]. Die Ergebnisse in Hinblick auf Symptomreduktion und reduzierten Medikamentenverbrauch sind bemerkenswert [Fuchs und Klimek 2000]. Der besondere Vorteil der sublingualen Hyposensibilisierung liegt im überlegenen Sicherheitsprofil. Bei weltweiter Anwendung seit Ende der 80er Jahre existieren keine Meldungen über schwerwiegende systemische Nebenwirkungen oder gar anaphylaktische Schockreaktionen [Canonica und Passalacqua 2003].

2003 bestätigte die Studie der renommierten Cochrane Society der sublingualen Immuntherapie den höchsten Evidenzgrad „A“ für die Wirksamkeit bei allergischer Pollenrhinitis. Sie bekundet eine drastische Linderung von Heuschnupfen-Symptomen und einen deutlich reduzierten Bedarf an antiallergischen Medikamenten [Wilson et al. 2005]. Zuvor wurde bereits im Positionspapier ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), unterstützt von der WHO, die explizite Empfehlung für diese Therapieform ausgesprochen [Bousquet et al. 2001].

Die mehrjährige, doppelblinde ECRIT-Studie (Efficacy of Coseasonal Rush sublingual Immuno Therapy) wurde an 17 deutschen Zentren placebokontrolliert und randomisiert durchgeführt und untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit der saisonalen SLIT an 213 Patienten, die im Mittel seit 12,8 Jahren unter allergischer Rhinokonjunktivitis gegen Gräserpollen litten. Bereits im ersten von drei Behandlungsjahren waren die Daten vielversprechend: der symptomatische Zustand der behandelten Patienten verbesserte sich deutlich mit einer Effektstärke von 37 Prozent im Gegensatz zur Placebogruppe. In der Verum-Gruppe konnte außerdem ein hochsignifikanter Anstieg der IgG4-Antikörper beobachtet werden, während der Titer der Placebogruppe unverändert blieb [Ott et al. 2006].

Dahl et al. dokumentieren in ihrer placebokontrollierten Doppelblindstudie mit Graspollenallergikern eine Reduktion der rhinokonjunktivalen Symptome um 43 Prozent und des Bedarfs an symptomatischer Medikation um 68 Prozent bereits ab dem ersten Tag der ersten Therapiesaison. Die Ergebnisse waren im Vergleich zur Placebogruppe hochsignifikant. Insgesamt berichteten 82 Prozent der behandelten Allergiker über eine Besserung der Symptome, in der Placebogruppe waren es nur 49 Prozent [Dahl et al. 2006].

Der immunologische Wirkmechanismus der SLIT ist noch nicht abschließend untersucht. Mit radioaktiv markierten Allergenen konnte allerdings bewiesen werden, dass diese mehrere Stunden nach sublingualer Applikation in der oralen Mukosa detektierbar bleiben [Bagnasco et al. 2001].

Eine Meta-Analyse aus 31 kontrollierten Studien aus dem Zeitraum von 1986 bis 2003 mit insgesamt 979 Allergikern bestätigt die Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie bei Erwachsenen mit saisonaler allergischer Rhinitis. Sie ergab, dass die klinischen Symptome sowie der Medikamentenverbrauch der behandelten Allergiker signifikant herabgesetzt werden konnte [Wilson et al. 2005].

Während die kurzfristige Wirksamkeit der SLIT wiederholt bewiesen wurde, lagen über den langfristigen Therapieerfolg lange Zeit keine Daten vor, was viele Wissenschaftler und Kliniker in der Vergangenheit wie heute davon abhält, die sublinguale Immuntherapie routinemäßige zur Behandlung allergischer Erkrankungen einzusetzen. Mit einer 10-Jahres-Studie (einschließlich einer Beobachtungszeit von bis zu 5 Jahren nach Therapie) aus Italien konnten Di Rienzo et al. 2003 erstmals den langfristigen Behandlungserfolg der SLIT belegen. In der prospektiven Parallelgruppen-kontrollierten Studie untersuchten sie insgesamt 60 Kinder mit Hausstaubmilbenallergie, die unter allergi-

scher Rhinitis und/oder allergischem Asthma bronchiale litten. Eine Gruppe führte eine vier- bis fünfjährige Immuntherapie mit ALK-Abello (in Deutschland erhältlich als Pangramin SLIT® von Alk-Scherax) durch, während die Kontrollgruppe nur symptomatisch medikamentös behandelt wurde. Vor Therapiebeginn litten 92 Prozent in der Kontrollgruppe und 89 Prozent in der SLIT-Gruppe unter Asthma. Fünf Jahre nach Studienbeginn war in der SLIT-Gruppe der Anteil der asthmafreen Kinder auf 88 Prozent und nach zehn Jahren weiter auf 91 Prozent angestiegen, während in der Kontrollgruppe zu keinem Zeitpunkt eine Verbesserung der Asthmasymptome zu beobachten war. Die Kinder, die eine Immuntherapie durchgeführt hatten, benötigten entsprechend auch deutlich weniger Medikamente und hatten nachgewiesenermaßen eine bessere Lungenfunktion [Di Rienzo et al. 2003]. Die Ergebnisse zeigen, dass die sublingual applizierte Immuntherapie genau wie die subkutane Behandlung allergisches Asthma heilen und einen positiven Einfluss auf den natürlichen Verlauf allergischer Atemwegserkrankungen nehmen kann.

Die angeführten Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der SLIT kann ich anhand meiner Ergebnisse aus dieser Arbeit nur bestätigen, da wir ebenfalls eine sehr hohe Erfolgsrate bei den mit sublingualer Immuntherapie behandelten Patienten verzeichneten. 91 Prozent der Befragten gab eine subjektive Verbesserung des Allgemeinfindens nach SLIT im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Behandlung an. In insgesamt 81 Prozent der Fälle hielt dieses positive Ergebnis über das Therapieende hinaus bis zum Befragungszeitpunkt an bzw. es stellte sich eine weitere Befindensverbesserung ein. Das spricht vor allem für den Langzeittherapieerfolg der SLIT, welcher in der Literatur bisher nur spärlich belegt ist.

Obwohl die sublinguale Therapieform inzwischen bei zahlreichen Allergologen ihren festen Platz gefunden hat, sind weitere Studien zur Klärung offener Fragen zu Wirkungsweise, optimaler Dosis und Behandlungsdauer sowie zu Langzeittherapieerfolg und Vergleichbarkeit mit der subkutanen Variante, vor allem in Hinblick auf die präventive Wirkung, wünschenswert [Zwacka und Markert 2003, Kleine-Tebbe et al. 2003].

In jüngster Vergangenheit führten Steiner, Hegenbarth und Langbein Studien zur Langzeitwirkung der sublingualen Immuntherapie mit den Präparaten SUBLIVAC® B.E.S.T., B.U. Pangramin SLIT® und Oralvac® plus durch, allesamt mit sehr guten Ergebnissen [Steiner 2006, Hegenbarth 2007, Langbein 2007]. Diese Arbeiten waren

Grundlage für die von mir erstellte Meta-Analyse. Ich hoffe damit einen Beitrag zur Etablierung der SLIT leisten zu können.

### 5.3 Datenerhebung

Der Erlangung der Daten zur Langzeitwirkung der Medikamente B.U. Pangramin SLIT®, SUBLIVAC® B.E.S.T. und Oralvac® plus dienten zahlreiche Patienteninterviews per Telefon. Im Allgemeinen lassen sich mit Befragungsmethoden, bei relativ geringem Zeit- und Kostenaufwand, große und repräsentative Stichproben erheben [Blinkert 2000]. Wesentliche Vorteile des Telefoninterviews sind, bei einer Telefonanschlusssdichte von 96 Prozent, die gute Erreichbarkeit sowie die Möglichkeit Rückfragen und Hilfestellungen zu leisten [Blinkert 2000, Bortz und Döring 2002]. Außerdem bleibt der Befragte bei dieser Methode weitestgehend anonym, dies wird als angenehm empfunden und führt zu einer geringen Verweigerungsrate. Nachteilig ist zu bewerten, dass keine Hilfsmittel zur Veranschaulichung eingesetzt werden können und die Befragungssituation des Patienten schwer zu beurteilen ist. Mimik und Gestik des Befragten sind nicht ersichtlich.

Dennoch führten Telefonbefragungen in der Vergangenheit in zahlreichen wissenschaftlichen Studien zu guten Ergebnissen. Dabei stellte sich heraus, dass qualitativ höherwertige Informationen erlangt werden, wenn verschiedene Methoden miteinander kombiniert werden [Galobardes et al. 1998]. So beugt man mit der Handhabung, die Punkte eines Fragebogens in einem Interview durchzugehen, dem Risiko vor, dass die Fragen vom Patienten anders verstanden werden, als der Arzt das ursprünglich beabsichtigte [Lindberg et al 2000]. Grundlage der durchgeführten Telefoninterviews war deshalb ein standardisierter Fragebogen, der auch schriftlich direkt vom Patienten ausgefüllt werden könnte.

Zur Einschätzung des Befindens wurde eine Skala von eins bis sechs gewählt. Aufgrund der Äquivalenz zum deutschen Schulnotensystem ist dies eine für den Patienten gut vorstellbare Einteilung. Die eins steht dabei für sehr gutes Befinden bzw. keine Beschwerden und die sechs letztendlich für sehr schlechtes Befinden bzw. maximale Beschwerden. Die Skala beinhaltet keine mittlere Antwortkategorie. Diese wäre von Nachteil, da Patienten häufig einen solchen Mittelwert im Sinne einer neutralen Antwortvariante bevorzugen, um einer Entscheidung aus dem Weg zu gehen [Stangel 1997].



Besonders geeignet sind Telefoninterviews für kürzere Befragungen von überschaubarer Komplexität und maximal 25 Minuten Dauer [Marktforschung.de 2008]. Darüber hinaus käme es zu Ermüdungserscheinungen und Informationen fraglicher Richtigkeit. Die hier zugrunde liegenden Befragungen dauerten im Mittel 15 bis 20 Minuten.

Die dargestellte Vorgehensweise zur Datenerhebung sollte Grundlage für eine möglichst objektive Befindlichkeitseinschätzung und Medikamentenbeurteilung sein.

## 5.4 Schlussfolgerungen

Die statistische Auswertung der Telefonbefragung von 233 Patienten mit nachgewiesener IgE-vermittelter Allergie zeigt anhand der subjektiven Einschätzung eine eindeutige Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie. In 91 Prozent der Fälle kam es zu einer Verbesserung durch die Behandlung, die bei über 80 Prozent der Patienten auch Jahre nach Therapie weiter anhält. 84 Prozent sind von der Therapie überzeugt und würden sie jederzeit anderen Betroffenen weiterempfehlen.

Da es laut deutschem Wetterdienst in den letzten zehn Jahren keine Abnahme oder starke Schwankungen des Pollenflugs gab, kommt ein geringerer Allergenkontakt nicht als Grund für die Befindensverbesserung in Frage. Außerdem gibt es kaum Unterschiede in der Wirkung zwischen verschiedenen Allergenen.

Somit beweist unsere Studie die Langzeitwirkung der sublingualen Immuntherapie bei Kindern und Erwachsenen, sowohl für saisonale als auch für ganzjährig auftretende Allergene, auch noch Jahre über das Behandlungsende hinaus.

## 6 Zusammenfassung

### Einleitung:

Allergische Erkrankungen, wie Heuschnupfen und Asthma, gehören in Deutschland zu den Volkskrankheiten, Tendenz weiter steigend. In den letzten drei Jahrzehnten hat sich die Zahl der Betroffenen nahezu verdreifacht, vor allem in den Industrieländern nimmt die Prävalenz dramatisch zu. Über die Ursachen der Allergieentstehung wird immer noch diskutiert. Die spezifische Immuntherapie mit Allergenen (SIT) ist neben der Allergenkarenz die einzige kausale und präventive Möglichkeit zur Behandlung IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen. Neben der bereits etablierten und routinemäßig eingesetzten subkutanen Applikation, zog in den letzten Jahren vor allem die sublinguale Immuntherapie (SLIT) das Interesse der Fachwelt auf sich. Wirksamkeit und Verträglichkeit werden bereits in zahlreichen Studien belegt und von der WHO bestätigt, die Datenlage zum Langzeiteffekt dagegen ist noch spärlich.

### Material und Methoden:

Der Datenerfassung dienten Patienteninterviews per Telefon auf Grundlage eines standardisierten Fragebogens. So sollte mit Hilfe subjektiver Angaben zu Symptombeginn, Art der Allergie, Therapiedurchführung, Befinden und Medikamentenverbrauch vor Therapie, bei Therapieende und zum Befragungszeitpunkt die Wirksamkeit und Verträglichkeit der SLIT bewertet werden. Die Studie umfasst insgesamt 233 Patienten mit nachgewiesener Sensibilisierung gegen, Baum-, Kräuter- und Gräserpollen sowie Schimmelpilze, Nahrungsmittel, Tierepithelien und Hausstaubmilben, die eine sublinguale Immuntherapie mit den Medikamenten SUBLIVAC® B.E.S.T., B.U. Pangramin SLIT® oder Oralvac® plus durchführten.

### Ergebnisse:

Die Datenauswertung lieferte sehr gute Ergebnisse. So gaben die Patienten ihr Befinden vor Therapie noch zu 18% mit „sehr schlecht“, 39% mit „schlecht“, 31% mit „mäßig“, 11% mit „befriedigend“ und nur zu 1% mit „gut“ an. Bei Therapieende bewerteten dann bereits 20% ihr Allgemeinbefinden mit „sehr gut“, 44% mit „gut“, 21% mit „befriedigend“, 12% mit „mäßig“ und nur noch 2% mit „schlecht“, zwei Patienten (1%) wählten immer noch die Kategorie „sehr schlecht“, allerdings war hier eine Noncompliance während der Therapie zu verzeichnen. Zum Befragungszeitraum, also bis zu zehn Jahren nach Therapieende, war eine weitere Verbesserung des Befindens eingetreten. 27%

beurteilten dieses nun mit „sehr gut“, 40% mit „gut“ und 15% mit „befriedigend“. Nur noch 9% ordneten sich bei „mäßig“ und 3% bei „schlecht“ ein, 14 Patienten befanden sich zum Befragungszeitpunkt noch in Therapie.

26% der Befragten bezeichneten ihr Befinden zum Zeitpunkt der Befragung, also durchschnittlich zweieinhalb Jahre nach Therapie, als „beschwerdefrei“, 37% als „sehr verbessert“ und 26% als „verbessert“. Bei 9% war es „unverändert“ und bei nur 2% trat nach eigenen Angaben eine Verschlechterung ein.

Auch der Medikamentenverbrauch konnte deutlich reduziert werden. 39% der Patienten benötigten zum Befragungszeitpunkt überhaupt keine Medikamente mehr. Bei 21% hat sich der Konsum verringert, bei weiteren 29% sogar erheblich. Nur drei Patienten (1%) gaben an, nun mehr Medikamente einzunehmen.

Durch die SLIT kommt es also zu einer hoch signifikanten Verbesserung des Allgemeinbefindens sowie zur deutlichen Reduktion des Medikamentenverbrauchs auch noch Jahre nach Abschluss der Therapie.

Dabei bewerteten 93% der Befragten die Verträglichkeit der Medikamente mit „sehr gut“ oder „gut“. In keinem der Fälle trat eine unerwünschte systemische Reaktion auf, einige Patienten berichten lediglich von einem leichten Zungenbrennen nach sublingualer Applikation.

84% der Patienten würden die sublinguale Immuntherapie unbedingt weiterempfehlen.

#### Diskussion:

Die spezifische Immuntherapie mit Allergenen ist der einzige kausale Therapieansatz zur Behandlung IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen. Die sublinguale Applikationsform ist nicht invasiv und sehr gut verträglich, ihre Wirksamkeit in zahlreichen Studien belegt und von der WHO bestätigt. Der Langzeittherapieeffekt, mit dem sich unsere Studie beschäftigt, wurde bisher nur vereinzelt untersucht und belegt. Wir verzeichneten eine überaus gute, bis zu zehn Jahre nach Abschluss der Behandlung anhaltende Wirkung der sublingualen Immuntherapie.

#### Schlussfolgerungen:

Anhand unserer Datenlage ist die SLIT in Bezug auf Wirksamkeit, Verträglichkeit und Langzeittherapieerfolg äußerst positiv zu bewerten. Natürlich sind zur endgültigen Etablierung dieser Therapieform weitere, vor allem klinische Studien und Langzeituntersuchungen erforderlich.

## Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Abramson M., Puy R., Weiner J.: Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD001186
2. Abramson M., Puy R., Weiner J.: Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999; 54: 1022–1041
3. Akdis C.A., Blaser K.: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2000; 55: 522–530
4. Akdis C.A., Blesken T., Akdis M., Wüthrich B., Blaser K.: Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998; 102:98-106
5. Bachert C., Borchard U., Wedi B., Klimek L., Rasp G., Riechelmann H., Schulze-Werninghausen G.: Allergische Rhinokonjunktivitis, *Allergo J* 2003; 12: 182-94
6. Back J.H.: The oral administration of pollen. *J Lab Clin* 1927; 12: 1156
7. Bagnasco M., Passalacqua G., Villa G., Augeri C., Flamigni G., Borini E., Falagiani P., Mistrello G., Canonica G.W., Mariani G.: Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31(1): 54-60
8. Bellinghausen I., Metz G., Enk A.H., Christmann S., Knop J., Saloga J.: Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. *Eur J Immunol* 1997; 27: 1131–1139
9. Berdel D., Forster J., Gappa M., Kiosz D., Leupold W., Pfeiffer-Kascha D., Rietschel E., Schuster A., Sitter H., Spindler T., Wahlen W.: Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter. Leitlinie. 2006. Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie
10. Bergmann K.C.: Efficacy and safety of sublingual immunotherapie – a detailed analysis. *Pneumologie* 2006; 60 (4): 241-247
11. Bergmann K.C.: Spezifische Immuntherapie bei allergischem Asthma bronchiale. *Pneumologie* 2003; 57: 84-90
12. Blainey A.D., Philips M.J., Ollier R.J., Davies R.J.: Hyposensitization with a tyrosine adsorbed extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in adults with perennial rhinitis. *Allergy* 1984; 39:521-8

13. Blinkert B.: MS I-WS 2000/2001
14. Bonsmann U., Bachert C., Delank K.W., Rhodewald P.: Presence of fluticasone propionate on human nasal mucosal surface and in human Nasal tissue over a period of 24 h after intranasal application. *Allergy* 2001; 56: 532-5
15. Bortz J.: Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. Berlin, Heidelberg: Springer 2005; 143-160
16. Bortz J., Döring N.: Forschungsmethoden und Evaluation für Human und Sozialwissenschaftler. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1984, 1995, 2002; 241-241
17. Bousquet J., Becker W.M., Hejjaoui A., Chanal I., Lebel B., Dhivert H., Michel F.B.: Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple-pollen species. Efficacy of a double-blind, placebo-controlled, specific immunotherapy with standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 43-53
18. Bousquet J., Czarlewski W., Cougnard J., Danzig M., Michel FB.: Changes in skin-test reactivity do not correlate with clinical efficacy of H1-blockers in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1998; 53: 579-585
19. Bousquet J., Lockey R., Malling H.J., Alvarez-Cuesta E., Canonica G.W., Chapman M.D., Creticos P.J., Dayer J.M., Durham S.R., Demoly P., Goldstein R.J., Ishikawa T., Ito K., Kraft D., Lambert P.H., Lowenstein H., Muller U., Norman P.S., Reisman R.E., Valenta R., Valovirta E., Yssel H.: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 401-405
20. Bousquet J., Lockey R.F., Malling H.J.: Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. WHO Position paper. *Allergy* 1998; 53 (Suppl. 44): 1-42
21. Bousquet J., Michel F.B.: Safety considerations in assessing the role of immunotherapy in allergic disorders. *Drug Saf* 1994; 10: 5-17
22. Bousquet J., Van Gauwenberge P., Khaltaev N., Ario Work Shop Group, World Health Organisation.: Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 147-334
23. Bousquet J., Van Gauwenberge P., Bachert C., Canonica G.W., Demoly P., Durham S.R., Fokkens W., Lockey R., Meltzer E.O., Mullol J., Naclerio R.M., Price D., Simons F.E., Vignola A.M., Warner J.O.: Requirements for medica-

- tions commonly used in the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2003 ; 58: 192-7
24. Bousquet J., van Gauwenberge P.: Allergic rhinitis and its impact on asthma (Aria). WHO position paper. *J. Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5, Part 2): 147-334
  25. Bousquet J., Scheinmann P., Guinépain M.T. et al.: Sublingual swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house dust mites: a double blind placebo controlled study. *Allergy* 1999; 54: 249-60
  26. Bucur J, Dreborg S., Einarsson R.: Immunotherapy with dog and cat allergen preparations in dog-sensitive and cat-sensitive asthmatics. *Ann Allergy* 1989; 62: 355-61
  27. Canonica G.W., Passalacqua G.: Non-injection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 437-484
  28. Coombs R.R.A., Gell P.G.H.: The classification of allergic reactions underlying disease. In: "Clinical aspects of immunology", Gell, P.G.H, Coombs, R.R.A, (Eds.), Davis, Philadelphia 1963; 317
  29. Corey J.P., Adham R.E., Abbass A.H., Seligman I. The role of IgE-mediated hypersensitivity in otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol.* 1994; 15: 138-44
  30. Corren J.: Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Feb; 99(2): 781-6
  31. Craig T.J., Teets S., Lehmann E.B., Chinchilli V.M., Zwillich C.: Nasal congestion secondary to allergic rhinitis as a cause of sleep disturbance and daytime fatigue and the response to topical nasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 101: 633-7
  32. Dahl R.: Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006; 61: 185-190
  33. Darsow U, Forer I, Ring J.: Spezifische Hyposensibilisierung bei atopischem Ekzem. *Allergologie* 2005; 28: 53-61
  34. Des Roches A., Paradis L., Knani J., Hejjaoui A., Dhivert H., Chanez P., Bousquet J.: Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitization in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450-453
  35. Deutscher Wetterdienst

[http://www.dwd.de/de/wir/Geschaeftsfelder/Medizin/Leistungen/p\\_form.htm](http://www.dwd.de/de/wir/Geschaeftsfelder/Medizin/Leistungen/p_form.htm)

36. Di Rienzo et al.: *Clinical and Experimental Allergy*, 2003, 33: 206-210
37. Di Rienzo V., Marcucci F., Puccinelli P., Parmiani S., Frati F., Sensi L., Canonica G.W., Passalacqua G.: Longlasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 206–210
38. Di Rienzo V., Pagani A., Parmiani S., Passalacqua G., Canonica G.W.: Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in children. *Allergy* 1999;54: 10-3
39. Dolen W.K.: Asthma as an inflammatory disease: implications for management. *J Am Board Fam Pract* 1996; 9: 182-190
40. Donahue J.G., Greineder D.K., Connor-Lacke L., Canning C.F., Platt R.: Utilization and cost of immunotherapy for allergic asthma and rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82: 339-47
41. Dreborg S., Agrell B., Foucard T., Kjellman N.I., Koivikko A., Nilsson S.: A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. Clinical results. *Allergy* 1986; 41: 131-40
42. Durham S.R., Walker S.M., Varga E.M., Jacobson M.R., O'Brien F., Noble W., Till S.J., Hamid Q.A., Nouri-Aria K.T.: Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468-475
43. EAACI: EAACI Position paper. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55: 116-134
44. Ebner C.: Immunological mechanisms operative in allergen-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999; 119(1): 1-5
45. Ellis A.K., Day J.H.: Clinical reactivity to insect stings. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 5: 349-354
46. Eng P.A., Reinhold M., Gnehm H.P.E.: Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002; 57: 306-312.
47. Ewan P.W., Alexander M.M., Snape C., Ind P.W., Agrell B., Dreborg S.: Effective hyposensitization in allergic rhinitis using a potent partially purified extract of house dust mite. *Clin Allergy* 1988; 18: 501-8
48. Falkenberg M.: Therapie von Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis – Leukotrienantagonist schafft beide. *Der Allgemeinarzt* 4-2005: 61

49. Fokkens W.J., Godthelp T., Holm A.F., Blom H., Klein-Jan A.: Allergic rhinitis and inflammation: the effect of nasal corticosteroid therapy. *Allergy* 1997; 52 Suppl 36: 29-32
50. Forster J., Schäfer T., Behrendt H., Koller U.: Allergien – Zahlen und Begriffe. FLUGS (Fachinformationsdienst, Lebenswissenschaften, Umwelt und Gesundheit) 2003
51. Frew A.J., Smith H.E.: Sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 441-444
52. Fuchs T.H., Klimek L.: Die allergenspezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) Teil 2. Orale, sublinguale und nasale Applikation. *HNO* 2000, 48: 158-164
53. Galobardes B., Sunyer J., Anto J.M., Castellsague J., Soriano J.B., Tobias A.: Effect of the method of administration, mail or telephone, on the validity and reliability of a respiratory health questionnaire. The Spanish Centers of the European Asthma Study. *J Clin Epidemiol.* 1998; 51(10): 875-81
54. Graft D.F.: Allergic and nonallergic rhinitis. Directing medical therapy at specific symptoms. *Postgrad Med* 1996; 100: 64-69
55. Grammer L.C., Shaughnessy M.A., Suszko I.M., Shaughnessy J.J., Patterson R.: A double-blind histamine placebo-controlled trial of polymerized whole grass for immunotherapy of grass allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 448-53
56. Hammilton R.G., Kagey-Sobotka A.: In vitro diagnostic tests of IgE-mediated diseases. *Clin Allergy Immunol* 2000; 15: 89-110
57. Hegenbarth M.: Studie zur Langzeitwirkung Sublingualer Immuntherapie bei Allergikern. Dissertation. 2007; Jena: Friedrich-Schiller-Universität
58. Heppt W., Renz H., Röcken M.: Allergologie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1998
59. Horst M., Hejjaoui A., Horst V., Michel F.-B., Bousquet J.: Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 460-72
60. Janeway C. A. jr., Trevers P., Walporth M., Shlomchik M.J.: Immunologie 5. Auflage Spektrum Akademischer Verlag GMBH Heidelberg Berlin 2001, Kapitel 12 , 506



61. Jutel M., Akdis M., Budak F., Aebischer-Casaulta C., Wrzyszczyk M., Blaser K., Akdis C.A.: IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1205-14
62. Kägi M.K., Wüthrich B.: Different methods of local allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2002; 57: 379-388
63. Kägi M.K., Wüthrich B.: Die orale Hyposensibilisierung und andere Formen der lokalen Immuntherapie. In: Fuchs E, Schulz KH (Hrsg) *Manuale allergologicum VII, 3.3, 1-2, Erg Lfg 1997/1998*. Dustri, München-Deisenhofen
64. Kesarwala H.H., Maccia C., Amaram N., Szep R., Papageorgiu P. (1984) Suppressor T cells and soluble suppressor factors in allergy: effect of immunotherapy. *Clin Allergy* 14: 519-524
65. Kleine-Tebbe J., Bergmann K.C., Friedrichs F., Fuchs T., Jung K., Klimek L., Kühr J., Lässig W., Lepp U., Niggemann B., Rakoski J., Rebien W., Renz H., Saloga J., Simon J., Sitter H., Virchow C., Worm M.: Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J* 2006; 15: 56-74
66. Kleine-Tebbe J., Lepp U., Niggemann B., Saloga J., Vieluf I., Vieths S., Werfel T., Zuberbier T., Jäger L.: in vitro Diagnostik bei Nahrungsmittelallergien. Positionspapier der deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie und des Ärzteverbandes deutscher Allergologen. *Allergo J* 2001; 10: 333-339
67. Kleine-Tebbe J., Fuchs T., Klimek L., Kühr J., Kunkel G., Lepp U., Niggemann B., Rakoski J., Renz H., Saloga J., Simon J.: Spezifische Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Atemwegserkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt*. Jg.100. Heft 6. 2-2003
68. Klimek L., Stuck B., Hörmann K.: Allergiediagnostik in der Praxis – Haut-Tests richtig einsetzen. *Der Allgemeinarzt* 4-2005: 22-25
69. Klimek L.: Die allergenspezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung). Teil 1. Grundlagen und subkutane Applikation. *HNO* 2000; 48: 59-67
70. Klimek L.: Spezifische Immuntherapie bei allergischer Rhinitis. *Hautnah Dermatologie* 2008; 2: 73-76
71. Kolles H.: *Statistische Auswertungen in der Medizin*. München: Jungjohann Verlagsgesellschaft Neckarsulm. 1989; 49-50

72. Krentz H.: Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin. Band 2: Schließende statistische Analysen. Aachen: Shaker Verlag. 2005; 16-23
73. Lack G.: Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(1): 9-15
74. Langbein B., Steiner L., Engel T., Zwacka G., Markert U.R.: Langzeitwirkung der sublingualen Immuntherapie bei Allergien – Eine Langzeitstudie mittels Telefoninterviews. *Haut* 2007; 18: 81-84
75. La Rosa M., Ranno C., Andre C., Carat F., Tosca M.A., Canonica G.W.: Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 425-432
76. Lindberg M., Ahler J., Ekström T., Möller M.: Patient questionnaires in primary health care. Validation of items used in asthma care. *International Journal for Quality in Health Care* 2000; 12(1): 19-24
77. Marogna M., Falagiani P., Bruno M., Massolo A., Riva G.: The Allergic March in Pollinosis: Natural History and Therapeutic Implications Results of a Long-Term Parallel Controlled Observational Study. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135: 336-342
78. Malling H.J.: Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998; 53: 461-472
79. Malling H.J.: Is sublingual immunotherapy clinically effective? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 523-31
80. Malling H.J., Abreu-Nogueira J., Alvarez-Cuesta E. et al.: Local immunotherapy (position paper). *Allergy* 1998; 53: 933-944
81. Malling H.J., Dreborg S., Weeke B.: Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. V. Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with *Cladosporium herbarum*. *Allergy* 1986; 41: 507-19
82. Malling H.J., Weeke B.: Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy (EAACI)* 1993; 48 Suppl 14: 9-35
83. Markert U.R.: Local Immunotherapy in Allergy: Prospects for the future. *Chem Immunol Allergy* 2003; 82: 127-135

84. Markert U.R., Niess J.H., Bär C., Bach C., Hunold K., Zwacka G.: Therapeutische Erfahrungen und Untersuchungen zur Wirkungsweise der sublingualen Immuntherapie im Kindesalter. *Allergologie* 1999; 22 (suppl): 6-10
85. Marktforschung. de 2008, [http://www.marktforschung.de/de/ihr\\_portal\\_zur\\_marktforschung\\_im\\_internet/wiki\\_lexikon/telefonbefragung](http://www.marktforschung.de/de/ihr_portal_zur_marktforschung_im_internet/wiki_lexikon/telefonbefragung)
86. May S, Haustein D. Die individuelle Rezeptur in der spezifischen Immuntherapie. Notwendigkeit und Fehlerquellen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2001; 44: 719-23
87. McColley S.A., Carroll J.L., Curtis S., Loughlin G.M., Sampson H.A.: High prevalence of allergic sensitization in children with habitual snoring and obstructive sleep apnea. *Chest*. 1997; 111: 170-3
88. McHugh S.M., Ewan P.W.: Reduction of increased serum neutrophil chemotactic activity following effective hyposensitization in house dust mite allergy. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 327-34
89. Meltzer E.O.: The pharmacological basis for the treatment of perennial allergic rhinitis and non-allergic rhinitis with topical corticosteroids. *Allergy* 1997; 52 Suppl 36: 33-40
90. Moller C., Drehborg S., Ferdousi H., Halken S., Host A. Jacobsen L., Koivikko A., Koller D., Niggemann B., Norberg L. Urbanek R., Valovirta E., Wahn U.: Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study) *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; 109: 251-6
91. Müller U., Helbling A., Berchtold E.: Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 529-35
92. Müller U., Mosbech H.: Position paper: Immunotherapy with Hymenoptera venom. *Allergy* 1993; 48: 7-46
93. Noon L.: Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572-1573
94. Ott H., Sieber J., Baron J., Merk H.: ECRIT study: Safety and Efficacy of coseasonal SLIT in patients with grass pollen allergy. Abstract 1685, EAACI congress 2006

95. Pajno G.B., Barberio G., Luca F., Morabito L., Parmiani S.: Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1392-1397
96. Pajno G.B., Morabito L., Barberio G., Parmiani S.: Clinical and immunological effects of longterm sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mite : a double blind study. *Allergy* 2000; 55: 842-849
97. Piquet.: C.v. *Allergie. Munch Med Wschr.* 1906; 30: 1457-1458
98. Pradalier A., Basset D., Claudel A.: Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 1999; 54: 819-828
99. Przybilla B., Ruëff F., Fuchs T., Pfeiffer C., Rakoski J., Stolz W., Vieluf D.: Insektengiftallergie – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI). *Allergo J* 2004; 13: 186-190
100. Purello-D'Ambrosio F., Gangemi S., Merendino R.A., Isola S., Puccinelli P., Parmiani S., Ricciardi L.: Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1295-1302
101. Riffelmann F.: Therapeutische Möglichkeiten bei allergischen Erkrankungen. *Notabene Medici* 1-2/2006: 1253-1261
102. Ross R.N., Nelson H.S., Finegold I.: Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebocontrolled studies. *Clin Ther* 2000; 22: 342-350
103. Ross R.N., Nelson H.S., Finegold I.: Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of hymenoptera venom hypersensitivity: a meta-analysis. *Clin Ther* 2000; 22: 351-358
104. Ruëff F., Przybilla B., Muller U., Mosbech H.: The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1996; 51: 216-25
105. Ruoppi P., Seppa J., Nuutinen J.: Acute frontal sinusitis: etiological factors and treatment outcome. *Acta Otolaryngol.* 1993; 113: 201-205

106. Schlaud M., Atzpodien K., Thierfelder, W.: Allergische Erkrankungen. Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KIGGS). Bundesgesundheitsblatt 2007; 50: 701-710
107. Sennekamp J., Fuchs T., Hornung B.: Empfehlungen zur praktischen Durchführung der spezifischen Immuntherapie mit Allergenen (Hyposensibilisierung). Allergo J 2002; 11: 332-338
108. Soter N.A.: Urticaria: current therapy. J Allergy Clin Immunol 1990; 86: 1009-1014
109. SPSS 14.0 Base Benutzerhandbuch. ISBN 1-56827-682-6
110. Stangel W.: 1997 <http://arbeitsblaetter.stangl-taller.at/FORSCHUNGSMETHODEN>
111. Steen C.J., Janninger C.K., Schutzer S.E., Schwartz R.A.: Insect sting reactions to bees, wasps and ants. Int. J. Dermatol. 2005; 44: 91-94
112. Steiner L.: Studie zur Langzeitwirkung Sublingualer Immuntherapie bei Allergikern. Dissertation. 2006; Jena: Friedrich-Schiller-Universität
113. Strachan D., Sibbald B., Weiland S., Ait-Khaled N., Anabwani G., Anderson H.R., Asher M.I., Beasley R., Bjorksten B., Burr M., Clayton T., Crane J., Ellwood P., Keil U., Lai C., Mallol J., Martinez F., Mitchell E., Montefort S., Pearce N., Robertson C., Shah J., Stewart A., von Mutius E., Williams H.: Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Pediatr Allergy Immunol 1997; 8 (4): 161-176
114. Till S.J., Durham S.R.: Immunological responses to allergen immunotherapy. Clin Allergy Immunol. 2004; 18: 85-104
115. Tschopp J.M., Sistek D., Schindler C., Leuenberger P., Perruchoud A.P., Wuthrich B., Brutsche M., Zellweger J.P., Karrer W., Brandli O.: Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Allergy 1998; 53: 608-613
116. Varney V.A., Gaga M., Frew A.J., Aber V.R., Kay A.B., Durham S.R.: Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. Br Med J 1991; 302: 265-269

117. Vuurman E.F., van Veggel L.M., Uiterwijk M.M., Leutner D., O'Hanlon J.F.: Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy*. 1993; 71: 121-126
118. Wahn U.: [www.journalMED.de](http://www.journalMED.de) – Rhinitis, Asthma, Atopie: Systemerkrankung Allergie. 2003
119. Wedi B., Kapp A.: Spezifische Immuntherapie. *Der Hautarzt* 2004; 55: 399-409
120. Weyer A., Donat N., Heritier C. L', Juilliard F., Pauli G., Soufflet B., David B.: Grass pollen hyposensitization versus placebo therapy. I. Clinical effectiveness and methodological aspects of a pre-seasonal course of desensitization with a four-grass pollen extract. *Allergy* 1981; 36: 309-317
121. WHO Position Paper: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 Suppl 44: 1-42
122. Wickmann M.: When allergies complicate allergies. *Allergy* 2005; 60 (Suppl. 79): 14–18
123. Wilson D.R., Lima M.T., Durham S.R.: Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2005; 60(1): 4-12
124. Wilson D.R., Lima M.T., Durham S.R.: Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford
125. Wilson D.R., Torres L.I., Durham S.R.: Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD002893
126. Wuthrich B., Joller-Jemelka H., Kagi M.K.: Levels of soluble ICAM-1 in atopic dermatitis. A new marker for monitoring the clinical activity? *Allergy* 1995; 50: 88-89
127. Yazdanbakhsh M.: Parasites and the hygiene hypothesis: regulating the immune system? *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 26: 15-24
128. Zenner H.P., Baumgarten C., Rasp G., Fuchs T., Kunkel G., Hauswald B., Ring J., Effendy I., Behrendt W., Frosch P.J., Przybilla B., Brunner F.X., Merk H.F., Kapp A., Schnitker J., Wolf H.: Short-term immunotherapy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of molecular standardized grass and rye allergens in patients with grass pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 23-9

129. Zwacka G., Markert U.R.: Therapeutic procedures of sublingual immunotherapy in clinical practice. *Chem Immunol. Allergy* 2003; 82: 44-52

## Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abb. 1: Häufigkeit der IgE-vermittelten Sensibilisierungen .....	4
Abb. 2: Skin-Pricktest .....	7
Abb. 3: Atopie-Patch-Test .....	7
Abb. 4: Geschlecht der Patienten (n=233) .....	15
Abb. 5: Verteilung der Medikamente (n=233) .....	15
Abb. 6: Verteilung der Patienten auf die erfragten Allergene (Mehrfachantworten waren möglich).....	16
Abb. 7: Zeit zwischen Therapieende und Befragung (n=233) .....	16
Abb. 8: Dosierschema ORALVAC .....	18
Abb. 9: Dosierschema SUBLIVAC.....	18
Abb. 10: Dosierschema PANGRAMIN .....	19
Abb. 11: zusätzliche Erkrankungen.....	22
Abb. 12: vorherige Immuntherapie .....	22
Abb. 13: Beschwerdezeitraum (Mehrfachnennungen waren möglich) (n=233) .....	23
Abb. 14: Allgemeinbefinden (n=233) .....	24
Abb. 15: Änderung des Allgemeinbefindens von vor Therapie bis Therapieende (n=233) .....	25
Abb. 16: Änderung des Allgemeinbefindens von Therapieende bis zum Befragungszeitpunkt (n=233).....	25
Abb. 17: Änderung des Allgemeinbefindens von vor Therapie bis zum Befragungszeitpunkt (n=233).....	26
Abb. 18: Anteil der Patienten mit ganzjährig, ganzjährig mit saisonaler Verstärkung und saisonal vorkommender allergischer Konjunktivitis (n=179) .....	26
Abb. 19: Notwendigkeit symptomatischer Medikamenteneinnahme bei saisonal vorkommender Konjunktivitis (n=104).....	27
Abb. 20: Befinden bei saisonal vorkommender Konjunktivitis (n=104) .....	28
Abb. 21: Notwendigkeit symptomatischer Medikamenteneinnahme bei ganzjährig vorkommender Konjunktivitis (n=75).....	28
Abb. 22: Befinden bei ganzjährig vorkommender Konjunktivitis (n=75) .....	29
Abb. 23: Anteil der Patienten mit ganzjährig, ganzjährig mit saisonaler Verstärkung und saisonal vorkommender allergischer Rhinitis (n=202).....	29



---

Abb. 24: Notwendigkeit symptomatischer Medikamenteneinnahme bei saisonal vorkommender Rhinitis (n=108) .....	30
Abb. 25: Befinden bei saisonal vorkommender Rhinitis (n=108).....	31
Abb. 26: Notwendigkeit symptomatischer Medikamenteneinnahme bei ganzjährig vorkommender Rhinitis (n=94) .....	31
Abb. 27: Befinden bei ganzjährig vorkommender Rhinitis (n=94).....	32
Abb. 28: Anteil der Patienten mit ganzjährig, ganzjährig mit saisonaler Verstärkung und saisonal vorkommendem allergischen Asthma bronchiale (n=143) .....	32
Abb. 29: Notwendigkeit symptomatischer Medikamenteneinnahme bei saisonal vorkommendem Asthma (n=65).....	33
Abb. 30: Befinden bei saisonal vorkommendem Asthma (n=65) .....	33
Abb. 31: Notwendigkeit symptomatischer Medikamenteneinnahme bei ganzjährig vorkommendem Asthma (n=78).....	34
Abb. 32: Befinden bei ganzjährig vorkommendem Asthma (n=78) .....	34
Abb. 33: Anteil der Patienten mit ganzjährig, ganzjährig mit saisonaler Verstärkung und saisonal vorkommender atopischer Dermatitis (n=89).....	35
Abb. 34: Notwendigkeit symptomatischer Medikamenteneinnahme bei saisonal vorkommender Dermatitis (n=30) .....	36
Abb. 35: Befinden bei saisonal vorkommender Dermatitis (n=30) .....	36
Abb. 36: Notwendigkeit symptomatischer Medikamenteneinnahme bei ganzjährig vorkommender Dermatitis (n=59) .....	37
Abb. 37: Befinden bei ganzjährig vorkommender Dermatitis (n=59) .....	37
Abb. 38: Allgemeinbefinden männliche Patienten (n=137).....	38
Abb. 39: Allgemeinbefinden weibliche Patienten (n=96).....	38
Abb. 40: Allgemeinbefinden der zu Therapiebeginn Vier- bis Zehnjährigen (n=102)..	40
Abb. 41: Allgemeinbefinden der zu Therapiebeginn Elf- bis 18 Jährigen Patienten (n=91) .....	40
Abb. 42: Allgemeinbefinden der zu Therapiebeginn über 18 Jährigen.....	41
Abb. 43: Patientenbefinden zu Befragungszeitpunkt im Vergleich zu vor Behandlung (n=109) .....	42
Abb. 44: Veränderung des Medikamentenkonsums von vor Therapie bis zum Befragungszeitpunkt (n=233).....	42
Abb. 45: Therapieende (n=233) .....	43
Abb. 46: Beurteilung der Verträglichkeit der Therapie (n=233).....	43

---

Abb. 47: Auftreten neuer Allergien nach Therapie .....	43
Abb. 48: Notwendigkeit der Nachbehandlung (n=233) .....	44
Abb. 49: Weiterempfehlung der Therapie (n=233).....	44
Tabelle 1: Überblick über die verwendeten Produkte .....	17
Tabelle 2: Die gebräuchlichsten Signifikanzniveaus.....	21

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. habil. Udo Markert für die freundliche Überlassung des Themas, die gute Zusammenarbeit, Beratung und wissenschaftliche Betreuung sowie das Interesse am stetigen Fortgang meiner Arbeit.

Für die klinische Betreuung der Patienten und die Bereitstellung der Patientendaten bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. habil. Zwacka, bei Frau Dr. Licht, Dr. Jablonski, Dr. Rahmel und Dr. Paix.

Außerdem danke ich Dr. Liane Steiner, Dr. Maria Hegenbarth und Betty Langbein für die Bereitstellung ihrer Daten zur weiteren Auswertung.

Die Durchführung der Arbeit wurde freundlich unterstützt von den Firmen HAL-Allergie GmbH, ALK-SCHERAX Arzneimittel GmbH und Bencard Allergie GmbH.

Mein größter Dank gebührt meiner Familie für ihre Geduld und Unterstützung.

## Lebenslauf

Name:	Peterseim	
Vorname:	Frances	
Geburtsdatum:	18.06.1983	
Geburtsort:	Leinefelde	
Ausbildung:	1990-1994	Goethe-Grundschule Heyerode
	1994-2002	Staatliches Gymnasium Oberdorla
	2002	Abitur
	2002-2008	Studium der Zahnmedizin, Friedrich-Schiller-Universität Jena
	2005	Physikum
	2008	Staatsexamen
	Seit April 2007	Doktorand an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena
	Seit 01.06.2008	Assistenz Zahnärztin in Jena

### Publikationen/Vorträge:

Markert UR, Peterseim F, Hegenbarth F, Langbein B, Steiner L, Engel T.: Meta-Analyse von 3 Telefon-Interview basierten Studien zur Langzeitwirkung der sublingualen Immuntherapie. 2. Gemeinsamer Deutscher Allergie-Kongress, September 2007; Lübeck, Germany. Allergo J 2007; 16: 92-93. Vortrag / Preis für das beste Poster

Peterseim F, Hegenbarth M, Langbein B, Steiner L, Engel T, Markert UR.: Meta-analysis of 3 phone interview-based studies on long-term efficacy of sublingual immunotherapy. XXVI Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, EAACI, June 2007, Göteborg, Sweden. Allergy 2007, 62 (Suppl 83): 243-44. Poster/Präsentation

## Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Person bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt hat: Herr PD Dr. med. habil. Udo Markert,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnlich oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers