

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Verträglichkeit und Effektivität  
verschiedener Hyposensibilisierungsschemata  
bei Patienten mit Soforttypallergien gegenüber Inhalationsallergenen**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*  
**der Medizinischen Fakultät**  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2011

vorgelegt von: Kirsten Jöricke

geb. am: 14.09.1972 in Mülheim an der Ruhr

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Zusammenfassung; Summary.....	1
2. Einleitung; eigene Fragestellung.....	3
2.1    Einleitung.....	3
2.2    Eigene Fragestellung.....	4
3. Grundlagen der Immunabwehr; Pathophysiologie, Krankheitsbilder und Therapieoptionen der Typ I-Allergie; allergologische Diagnostik.....	5
3.1    Grundlagen der Immunabwehr.....	5
3.2    Pathophysiologie der Typ I-Reaktion.....	6
3.3    Krankheitsbilder der Typ I-Allergie.....	7
3.3.1    Allergische Rhinitis / Rhinokonjunktivitis.....	9
3.3.2    Allergisches Asthma bronchiale.....	10
3.4    Allergologische Diagnostik.....	11
3.4.1    Anamnese.....	12
3.4.2    Hauttests.....	13
3.4.2.1    Pricktest.....	14
3.4.2.2    Scratchtest.....	15
3.4.2.3    Intrakutantest.....	16
3.4.2.4    Reibetest.....	16
3.4.3 <i>in-vitro</i> -Diagnostik.....	17
3.4.3.1    Serologische Tests.....	17
3.4.3.1.1    Gesamt-IgE.....	17
3.4.3.1.2    Spezifisches IgE.....	18
3.4.3.2    Zelluläre Testverfahren.....	18
3.4.3.2.1    Eosinophilenzählung.....	18
3.4.3.2.2    Histamin-Freisetzungstest.....	19
3.4.3.2.3    Mediatornachweis.....	19
3.4.3.2.4    Zellulärer Allergen- Stimulationstest.....	19
3.4.4    Provokationstests.....	19

3.5	Therapieoptionen der Typ I-Allergie.....	20
3.5.1	Allergenkarenz.....	21
3.5.2	Pharmakotherapie allergischer Erkrankungen.....	23
3.5.2.1	Antihistaminika.....	23
3.5.2.2	Mastzellstabilisatoren.....	26
3.5.2.3	Bronchodilatoren.....	26
3.5.2.3.1	β <sub>2</sub> -Sympathomimetika.....	26
3.5.2.3.2	Methylxanthine.....	27
3.5.2.4	Glukokortikoide.....	28
3.5.2.4.1	Topische Anwendung.....	29
3.5.2.4.2	Systemische Anwendung.....	30
3.5.3	Spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung).....	31
3.5.3.1	Formen der Hyposensibilisierung.....	33
3.5.3.1.1	Subcutane Hyposensibilisierung.....	33
3.5.3.1.2	Sublinguale Hyposensibilisierung.....	33
3.5.3.1.3	Weitere Hyposensibilisierungsformen.....	34
3.5.3.2	Formen von Allergenextrakten.....	34
3.5.3.2.1	Wässrige Extrakte.....	34
3.5.3.2.2	Depot- und modifizierte Extrakte; Adjuvanzien.....	34
3.5.3.2.3	Kommerziell erhältliche Allergenextrakte und ihre Hersteller.....	36
3.6	Hyposensibilisierung: Praktisches Vorgehen.....	38
3.6.1	Dosierungsempfehlungen.....	40
3.6.2	Hinweise zur Begleitmedikation.....	41
3.6.3	Überwachung des Patienten und Verhaltensempfehlungen.....	42

3.6.4	Unerwünschte Wirkungen	42
3.6.4.1	Lokalreaktionen	42
3.6.4.2	Allgemeinreaktionen	43
3.6.5	Indikationen und Kontraindikationen	46
3.6.6	Überprüfung des Therapieerfolgs	47
4.	Material und Methodik	48
4.1	Datenerhebung nach Aktenlage	48
4.2	Datenerhebung mittels Fragebogen	49
4.3	Beschreibung des Fragebogens und und Erläuterung seiner Auswertung	50
4.3.1	Symptomscore	51
4.3.2	Medikationsscore	53
4.3.3	Unerwünschte Wirkungen und Lebensqualität	56
4.4	Beschreibung von Test- und Kontrollgruppe nach Aktenlage	58
4.4.1	Geschlechts- und Altersverteilung	58
4.4.2	Relevante Allergene	60
4.4.3	Verwendete Präparate	63
4.4.4	Dauer der Hyposensibilisierung	64
4.4.5	Schweregrad der allergischen Reaktionen vor Therapiebeginn	66
4.5	Beurteilung der Vergleichbarkeit von Test- und Kontrollgruppe	69
5.	Ergebnisse	71
5.1	Symptomscore	71
5.2	Medikationsscore	73
5.3	Patientenbefinden	75
5.4	Unerwünschte Wirkungen	77
6.	Diskussion	79
7.	Literaturverzeichnis	87
8.	Danksagung	92
9.	Lebenslauf	93
10.	Anhang	95

## 1. Zusammenfassung

Die spezifische Immuntherapie (SIT) ist neben der Allergenkenz die einzige kausale Therapie der Rhinoconjunctivitis allergica (RCA) und des Asthma bronchiale allergicum. Neben ganzjährigen SIT-Schemata existieren präseasonale Kurzzeitschemata. Ziel der vorgestellten Studie war ein Vergleich zwischen verschiedenen SIT-Präparaten bzw. -schemata im Hinblick auf Effektivität und Verträglichkeit.

Initial wurden 52 Patienten mit Sensibilisierungen gegenüber Frühblühern, Gräsern / Roggen, Beifuß oder Milben untersucht. Effektivität und Verträglichkeit der SIT wurden anhand eines Fragebogens überprüft. Von 42 Patienten (m=17, f=25) lagen ausreichende Daten für die Auswertung vor. Diese Patienten wurden zwei Gruppen zugeordnet: 16 Patienten hatten das Präparat Pollinex Quattro (Testgruppe) erhalten, 26 Patienten andere Präparate (Kontrollgruppe).

Wir konnten zeigen, dass in beiden Gruppen durch die SIT eine deutliche Besserung der Beschwerden zu verzeichnen war. Die Testgruppe zeigte einen geringeren Symptomrückgang als die Kontrollgruppe im Hinblick auf die Parameter „Asthma“ und „Beschwerderückgang allgemein“ (p jeweils < 0,05). Für die Parameter „Rhinitis“ und „Konjunctivitis“ bestand kein statistisch signifikanter Unterschied. Für beide Gruppen war ein Rückgang im Medikamentenverbrauch zu beobachten, ebenfalls ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Das subjektive Gesamtbefinden besserte sich bei 38% der Patienten in der Test- und bei 80% der Patienten in der Kontrollgruppe. Keine Veränderung gaben 56% der Test- und 12% der Kontrollgruppe an. Das Nebenwirkungsprofil war in beiden Gruppen bezogen auf starke Lokal- sowie leichte und ausgeprägte Allgemeinreaktionen gleich, in der Testgruppe zeigten sich dreimal häufiger starke Allgemeinreaktionen.

Zusammenfassend konnten wir die Wirksamkeit der SIT für beide Gruppen bestätigen. Inwieweit die gefundenen Unterschiede zwischen der Test- und Kontrollgruppe für ein größeres Kollektiv gelten, müssen prospektive Studien zeigen.

## Summary

Specific immunotherapy (SIT) is considered as the only causal treatment of IgE-mediated allergies such as rhinoconjunctivitis allergica (RCA) or asthma bronchiale allergicum apart from allergen avoidance. SIT can be applied as all-season long-term or presaisonal short-term immunotherapy. In this retrospective study, efficacy and tolerability of a presaisonal short-term immunotherapy with 4 injections were evaluated and compared to efficacy and tolerability of all-season long-term immunotherapies.

Initially, 52 patients with clinically relevant seasonal allergic rhinitis, conjunctivitis and/or asthma sensitised to birch/alder/hazel pollen, grass/rye pollen, mugwort pollen or acarians were enrolled. Efficacy and tolerability of therapy were explored by mail questionnaires. Symptom and medication scores served as primary endpoints to evaluate efficacy. Tolerability was judged by the incidence of local and systemic reactions.

Sufficient information was received by 42 patients (m=17, f=25) who were divided into two groups: The test group received 4 injections of "Pollinex Quattro", a presaisonal short-term immunotherapy with allergoids and the adjuvant monophosphoryl lipid A (n=16), the control group received all-season long-term immunotherapy (n=26, different preparations). In both groups a clear reduction of allergic symptoms could be shown. In regard to the endpoints "asthma" and "reduction of allergic symptoms in general", there was a significant advantage in favour of the long-term treatment ( $p < 0.05$ ). As for the endpoints "rhinitis" and "conjunctivitis", there was no statistically significant difference between both groups. During therapy patients of both groups documented a decreased consumption of anti-allergic medication, also without statistically significant difference between the groups. 38% of the patients in the test group and 80% of the patients in the control group reported an advanced state of health. 56% of the test group and 12% of the control group did not notice any change of their state of health. There was no difference in tolerability of therapies regarding local as well as mild and distinctive systemic reactions. In the test group strong systemic reactions occurred 3 times more often.

In conclusion we can confirm efficacy and tolerability of SIT for both groups. To which extent the differences between test- and control group are valid for population, however, has yet to be proven by further prospective studies.

## **2. Einleitung; eigene Fragestellung**

### **2.1 Einleitung**

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Inhalationsallergenen und der spezifischen Immuntherapie (SIT) als Langzeittherapieform. Es sollen Verträglichkeit und Effektivität verschiedener SIT-Formen untersucht und verglichen werden.

Die SIT wird seit fast 100 Jahren in der klinischen Allergologie eingesetzt. Obwohl ihr genauer Wirkmechanismus teilweise noch ungeklärt ist, ist ihre Wirksamkeit eindeutig bewiesen [CALDERÓN et al., 2011; FUJIMURA und OKAMOTO, 2010; MAGGI, 2010; NAGATA und NAKAGOME, 2010; O' MAHONY et al., 2010; RING, 2004].

Mit Prävalenzen von 10 bis 20% bzw. 8 bis 10% stellen die allergische Rhinitis / Rhinokonjunktivitis und das allergische Asthma bronchiale als typische Krankheitsbilder der Typ I-Sensibilisierung keine seltenen Phänomene dar [KAPP et al., 2002; MÜLLER, 2006]. Manche Betroffenen haben nur geringe Beschwerden, das Allgemeinbefinden der Patienten kann jedoch auch erheblich eingeschränkt sein. Im schlimmsten Fall kommt es zum lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock [MÜLLER, 2006].

Deshalb sind konsequente Diagnostik und Therapie sowie die Aufklärung der betroffenen Patienten unerlässlich.

## 2.2 Eigene Fragestellung

Den Schwerpunkt der Studie bildet die Frage, ob eine präseasonale Kurzzeit-SIT mit dem Präparat „Pollinex Quattro“ effektiv und verträglich ist und inwieweit diese Zielgrößen mit Effektivität und Verträglichkeit herkömmlicher Langzeit-SIT-Schemata verglichen werden können.

„Pollinex Quattro“, ein Präparat des Unternehmens Bencard Allergie GmbH, wird präseasonal mit 4 Injektionen pro Jahr verabreicht. Die kurze Therapiedauer wird ermöglicht durch Verwendung von L-Tyrosin-adsorbierten Allergoiden und dem Adjuvans Monophosphoryl-Lipid A (MPL).

Übliche Langzeit-SIT-Schemata hingegen werden ganzjährig verabreicht, nach Erreichen der Erhaltungsdosis i.d.R. alle vier bis sechs Wochen.

Um Effektivität und Verträglichkeit der verschiedenen Therapieformen beurteilen und vergleichen zu können, wird anhand eines Patientenkollektivs beider Therapieformen überprüft, ob sich die allergischen Beschwerden der Patienten durch die SIT besserten (Symptomscore) und ob ihr Verbrauch an anti-allergischen Pharmaka gesenkt werden konnte (Medikationsscore). Ferner wird evaluiert, ob und welche unerwünschten Wirkungen während der Therapie auftraten und ob sich das Gesamtbefinden der Patienten durch die Therapie besserte.

In der vorliegenden Arbeit soll auch gezeigt werden, ob sich die Ergebnisse bei dem untersuchten Patientengut mit den Ergebnissen anderer Studien decken.

### **3. Grundlagen der Immunabwehr; Pathophysiologie, Krankheitsbilder und Therapieoptionen der Typ I-Allergie; allergologische Diagnostik**

Unter Soforttypallergien gegenüber Inhalationsallergenen versteht man die allergische Sofortreaktion (IgE-vermittelte Typ I-Reaktion nach Coombs und Gell) auf Allergene, die in der Regel über die Atemwege in den menschlichen Körper gelangen.

#### **3.1 Grundlagen der Immunabwehr**

Der Erstkontakt mit einem Antigen wird als Sensibilisierungsphase bezeichnet. Das Antigen wird vom Immunsystem als körperfremd erkannt und von Antigen-präsentierenden Zellen (APC), z.B. Makrophagen, naiven T-Lymphozyten ( $T_{H0}$ ), aufbereitet in Form von Peptidfragmenten und gebunden an MHC-Klasse II-Moleküle, dargeboten. Nach Erkennung des Hapten-Trägerproteinkomplexes durch den T-Zell-Rezeptor einerseits und Bindung des B7-Proteins auf der APC an das CD28-Protein der T-Zelle andererseits (Costimulierungssignal) [SILBERNAGL und DESPOPOULOS, 2003] kommt es zur Expression von Interleukin-2 (IL-2) durch den T-Lymphozyten. IL-2 als Kommunikationsprotein der Immunregulation stimuliert die T-Zell-Proliferation und -Differenzierung zu T-Helferzellen vom Typ 1 ( $T_{H1}$ ), T-Helferzellen vom Typ 2 ( $T_{H2}$ ) oder T-Regulatorzellen ( $T_{reg}$ ) mit klonaler Expansion. Die Differenzierungsrichtung wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst: Die Anwesenheit von Interleukin-4 (IL-4) im Mikromilieu und niedrige Antigendosen fördern die Bildung von  $T_{H2}$ , Interleukin-12 (IL-12), produziert durch APC, und hohe Antigendosen die von  $T_{H1}$ -Zellen.  $T_{H1}$ - und  $T_{H2}$ -Reaktionen beeinflussen sich dabei gegenseitig: Interferon  $\gamma$  ( $IFN\gamma$ ), von  $T_{H1}$ -Zellen gebildet, hemmt  $T_{H2}$ -Zellen, während IL-4, von  $T_{H2}$ -Zellen ausgeschüttet, die Proliferation von  $T_{H1}$ -Zellen vermindert. Ferner wird durch IL-4 die Ausschüttung von IL-12 durch APC herabgesetzt, was wiederum eine Differenzierung zu  $T_{H2}$ -Zellen begünstigt [RING, 2004]. Auf die Differenzierung naiver T- zu zytotoxischen T-Zellen wird in dieser Arbeit nicht eingegangen, da dieser Reaktionsweg durch intrazelluläre Organismen, Tumorzellen oder Zellen transplantiert Organe ausgelöst wird und für die klassische Typ I-Reaktion von untergeordneter Bedeutung ist.

Im Rahmen der Sensibilisierungsphase haben auch naive B-Zellen Antigenkontakt. Über an ihrer Oberfläche verankerte IgG-Moleküle und IgM-Monomere stellen sie Verbindung zum Antigen her. Fest gebunden wird das Antigen jeweils durch mehrere Antikörper, die durch die gemeinsame Adhäsion vernetzt werden. Diese Komplexbildung führt zu einer Internalisierung des gesamten Antigen-Antikörperkomplexes durch die B-Zelle, die daraufhin ebenfalls Antigen-Peptidfragmente, gebunden an MHC-Klasse II-Moleküle, auf ihrer Oberfläche präsentiert.

Auf diese Weise aktivierte B-Zellen können nun mit den für ihr Antigen spezifischen T-Helferzellen in Kontakt treten. Dabei bindet der T-Zell-Rezeptorkomplex an das auf der B-Zelle präsentierte Antigen. Erkennt die T-Zelle den Antigen-MHC-II-Komplex, exprimiert sie auf ihrer Oberfläche weitere Liganden, im Falle der  $T_{H2}$ -Zelle den CD40-Liganden, die an Oberflächenmoleküle der B-Zelle binden und als Costimulierungssignal die klonale Selektion der B-Zelle und die Differenzierung zu Plasmazellen auslösen. Plasmazellen produzieren je nach Klassenwechsel spezifische humorale Antikörper.

Handelt es sich bei den beteiligten T-Lymphozyten um  $T_{H1}$ -Zellen, schütten diese IL-2 und  $IFN\gamma$  aus. Diese Zytokine stimulieren die Bildung von IgG-, in geringerem Maß auch von IgA-Antikörpern, und aktivieren Makrophagen. Im Falle einer  $T_{H2}$ -Reaktion werden proinflammatorische Zytokine, vor allem IL-4 und IL-14, sezerniert, die in einer Mastzellaktivierung, Eosinophilie und IgE-Produktion münden [MÜLLER, 2006].

Eine Sonderstellung nehmen die  $T_{reg}$ -Zellen ein. Sie können sowohl  $T_{H1}$ -, als auch  $T_{H2}$ -Zellen inhibieren. Die von ihnen gebildeten Zytokine IL-10 und Transforming Growth Factor beta (TGF- $\beta$ ) hemmen die IgE-Antwort und wirken indirekt inhibitorisch auf Entzündungszellen.

### **3.2 Pathophysiologie der Typ I-Reaktion**

Eine Allergie tritt auf, wenn der Kontakt mit einem Allergen nicht zu einer normalen Immunisierung und somit zur Toleranz, sondern zu einer überschießenden Immunreaktion führt [MÜLLER, 2006].

Typ I-Reaktionen vom Soforttyp werden durch IgE-Antikörper vermittelt und verlaufen in zwei Phasen, der Sensibilisierungs- und der Effektorphase [WEßBECHER und VOIGTLÄNDER, 2005]

In der Sensibilisierungsphase lösen als körperfremd erkannte Allergene, z.B. Pollen, die oben beschriebenen Abläufe des Immunsystems über den T<sub>H2</sub>-Weg aus. Die aktivierten Plasmazellen werden zur Bildung von IgE-Antikörpern stimuliert.

Diese spezifischen und sensibilisierten IgE-Antikörper können über ihren Fc-Anteil an den hochaffinen Fcε-R1-Rezeptor von Mastzellen und basophilen Granulozyten binden oder frei im Plasma zirkulieren. Zwischen zirkulierendem und zellgebundenem IgE stellt sich ein Gleichgewicht ein.

Bei erneuter Allergenexposition, der Effektorphase, kommt es zur spezifischen Bindung zwischen IgE-Antikörpern und Allergen. Die klassische allergische Immunreaktion entsteht durch Quervernetzung zwischen dem Allergen und mindestens zwei IgE-Molekülen auf der Oberfläche der Mastzellen bzw. basophilen Granulozyten. Die Quervernetzung („bridging“) benachbarter IgE-Moleküle führt über eine Kaskade enzymatischer Reaktionen zur Kontraktion von Mikrotubuli und dadurch zur Freisetzung zahlreicher, präformierter Mediatoren wie Histamin, Proteoglycanen, Proteasen, Interleukinen und Tumornekrosefaktor α (TNF-α) [MÜLLER, 2006; RING, 2004], welche das typische klinische Erscheinungsbild der Typ I-Reaktion hervorrufen. Zeitgleich werden weitere Mediatoren wie Leukotriene, Prostaglandine und plättchenaktivierender Faktor (PAF) neu gebildet [RING, 2004].

Die klinischen Reaktionen der Typ I-Reaktion treten innerhalb kurzer Zeit, meist innerhalb von 30 Minuten, auf (Frühreaktion). Eine verzögerte Freisetzung oder Neubildung von Mediatoren kann jedoch eine Latenz von sechs bis zwölf Stunden bewirken und erst verzögert zu klinischen Symptomen führen (Spätreaktion) [WEBBECHER und VOIGTLÄNDER, 2005].

### **3.3 Krankheitsbilder der Typ I-Allergie**

Das klinische Erscheinungsbild der allergischen Typ I-Sofortreaktion ist vielfältig. Allergische Rhinitis / Rhinokonjunktivitis, allergisches Asthma und Urtikaria sind typische Beschwerden. Der anaphylaktische Schock stellt die lebensbedrohliche Maximalvariante dar, dessen Symptome durch die Wirkung der Mediatoren innerhalb von Sekunden bis Minuten an den Erfolgsorganen Haut (Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem), Abdomen (Nausea, Krämpfe, Erbrechen, Defäkation), Respirationstrakt (Rhinorrhoe, Heiserkeit,

Dyspnoe, Larynxödem, Bronchospasmus, Zyanose, Atemstillstand) und Herz-Kreislauf-System (Tachykardie, Hypotension, Arrhythmie, Schock, Kreislaufstillstand) ausgelöst werden [WEBBECHER und VOIGTLÄNDER, 2005].

Die Schweregrade einer anaphylaktischen Typ I-Sensibilisierung können nach *Ring* und *Meßmer* eingeteilt werden (Tabelle 1) [RING, 2004]:

<b>Grad</b>	<b>Haut</b>	<b>Abdomen</b>	<b>Respirationstrakt</b>	<b>Herz-Kreislauf</b>
I	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	---	---	---
II	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem (nicht obligat)	Nausea Krämpfe	Rhinorrhoe Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie (Anstieg $\geq 20$ /min) Hypotension (Abfall $\geq 20$ mmHg systolisch) Arrhythmie
III	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem (nicht obligat)	Erbrechen Defäkation	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	Schock
IV	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem (nicht obligat)	Erbrechen Defäkation	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

Tab. 1: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen nach *Ring* und *Meßmer* [RING, 2004]

In diesem Abschnitt werden die durch eine spezifische Immuntherapie positiv zu beeinflussenden Krankheitsbilder besprochen. Hierzu gehören die allergische Rhinokonjunktivitis sowie das allergische Asthma bronchiale. Auf die Insektengiftallergie als lebensbedrohliche Form der Typ I-Allergie mit Indikation zur Hyposensibilisierung wird nicht näher eingegangen, da die Gifte der Hymenopteren nicht der Gruppe der Inhalationsallergene zuzuordnen und somit nicht Gegenstand dieser Arbeit sind.

### 3.3.1 Allergische Rhinitis / Rhinokonjunktivitis

Die allergische Rhinitis / Rhinokonjunktivitis gehört mit der atopischen Dermatitis und dem allergischen Asthma bronchiale zu den Erkrankungen des atopischen Formenkreises. Die Prävalenz beträgt 10 bis 20%, ist in den letzten Jahren generell angestiegen und variiert regional erheblich, bedingt durch Lebensstil (u.a. Infektionsrate im frühen Kindesalter) und unterschiedliche Allergen- und Schadstoffbelastung [KAPP et al., 2002]. Erbliche Disposition begünstigt eine Erkrankung. Betroffen sind insbesondere Jugendliche und junge Erwachsene, mit zunehmendem Alter klingen die Beschwerden meist ab. Etwa die Hälfte der betroffenen Patienten entwickelt nach 8 Jahren auch ein Asthma bronchiale [MÜLLER, 2006], was man als Etagenwechsel bezeichnet [KAPP et al., 2002].

Die allergische Rhinitis / Rhinokonjunktivitis kann saisonal oder perennial auftreten. Niesen, Juckreiz, wässrige Rhinorrhoe und Schwellung der Nasenschleimhaut sind die Leitsymptome der allergischen Rhinitis und führen zu Störung des Geruchs- und Geschmacksempfindens, nasaler Stimme und behinderter Nasenatmung. Die Spätphase der allergischen Reaktion wird von der nasalen Obstruktion dominiert, ist aber im Gegensatz zur bronchialen Spätreaktion schwächer ausgeprägt und oft nicht von der Frühreaktion zu unterscheiden. Komplikationen und Folgen einer chronischen Rhinitis sind Sinusitiden, Schlafapnoe, Tubenventilationsstörungen, chronische Otitis media, allgemeine Infektneigung der Atemwege sowie häufigeres Auftreten von Rezidiven einer Polyposis nasi nach operativer Entfernung als bei Nicht-Allergikern [KAPP et al., 2002].

Bei der allergischen Konjunktivitis sind Juckreiz der Konjunktiven, konjunktivale Hyperämie, Chemosis der Augen, vermehrte Schleimabsonderung und Photophobie zu beobachten. Die Symptome sind bei warmem und trockenem Wetter meist ausgeprägter [MÜLLER, 2006].

Die saisonale Rhinokonjunktivitis wird im Allgemeinen durch Pollenflug ausgelöst. Relativ häufig kommt es bei den betroffenen Patienten zu Kreuzallergien mit Pollen-assoziierten Nahrungsmitteln im Sinne eines oralen Allergiesyndroms. Dabei treten Schwellungen, Juckreiz und Parästhesien im Mund-Rachenraum beim Verzehr kreuzreaktiver Nahrungsmittel auf. Die Beschwerden können in seltenen Fällen bis zum Laryngospasmus und einer lebensbedrohlichen Symptomatik reichen. Der Pollen-assoziierten Nahrungsmittelallergie liegen Antigengemeinschaften von Pollenproteinen und homologen

Proteinen in Gemüse oder Früchten zugrunde. So bestehen beispielsweise Homologien zwischen Bet v1, dem Hauptallergen der Birkenpollen und Proteinen in Äpfeln (Mal d1), Sellerie (Api g1) sowie Hauptallergenen in Kirschen, Birnen, Karotten und Haselnüssen. Es handelt sich dabei meist um thermolabile Allergene, so dass Allergiker in der Regel nur auf rohe, nicht aber auf gekochte Früchte und Gemüse Symptome entwickeln [BALLMER-WEBER, 2008; KREFT et al., 1995].

Bei der perennialen allergischen Rhinokonjunktivitis wird die Symptomatik meist durch Hausstaubmilben, Tierepithelien oder Schimmelpilze verursacht. Dominierendes Krankheitszeichen ist die Obstruktion, Patienten berichten häufig über einen morgendlichen Stockschnupfen. Kreuzallergien mit Nahrungsmitteln treten deutlich seltener auf als bei Patienten mit Pollensensibilisierung [KAPP et al., 2002].

### **3.3.2 Allergisches Asthma bronchiale**

Die Prävalenz des Asthma bronchiale steigt weltweit an, in der Bundesrepublik Deutschland beträgt sie etwa 8 bis 10%. Im Kindes- und Jugendalter dominiert das allergische (extrinsic), bei Erwachsenen das nichtallergische (intrinsic) Asthma, 80% der Betroffenen leiden jedoch an Mischformen aus beiden [MÜLLER, 2006]. Die steigende und regional unterschiedliche Prävalenz wird auf die Änderung von Umweltfaktoren wie erhöhte Luftschadstoff- und Zigarettenrauchexposition und die Zunahme von sog. „Indoor-Allergenen“ wie Hausstaubmilben, Schimmelpilze und Tierepithelien zurückgeführt.

Allergisches Asthma bronchiale gehört zu den Erkrankungen des atopischen Formenkreises und tritt familiär gehäuft auf. Es ist gekennzeichnet durch eine polygen vererbte, autosomal dominante Anlage zur überschießenden IgE-Bildung. Nur ein Teil der Anlageträger erkrankt. Leiden beide Elternteile an allergischem Asthma, haben deren Kinder ein Erkrankungsrisiko von 60 bis 80%, bei einem kranken Elternteil halbiert sich diese Zahl. Das mutierte Gen CC 16 Mutationsvariante 38A scheint bei der Disposition zu Asthma bedeutsam zu sein [HEROLD und RANDEATH, 2007; MÜLLER, 2006].

Die Beschwerden können analog zur allergischen Rhinitis / Rhinokonjunktivitis saisonal oder perennial auftreten. Der Verlauf ist im Erwachsenenalter meist chronisch, bei Kindern oft selbstlimitierend.

Das allergische Asthma bronchiale ist durch bronchiale Obstruktion infolge entzündlicher Infiltration der Schleimhaut, Dyskrie und bronchiale Hyperreaktivität gekennzeichnet, die Beschwerden sind initial reversibel. Leitsymptom ist die mit expiratorischem Stridor und verlängertem Expirium einhergehende anfallsartige Atemnot. Ebenfalls charakteristisch ist trockener Husten mit Produktion eines zähen, glasigen Sputums. Asthmaanfälle treten oft nachts oder in den frühen Morgenstunden auf, vornehmlich nach Allergenexposition, Anstrengung oder Reizung der bronchialen Schleimhaut durch kalte Atemluft oder scharfe Speisen. Nach einem Anfall besteht eine verstärkte bronchiale Hyperreaktivität. Auf die Frühreaktion folgt in 50 bis 80% der Fälle eine Spätphase-Reaktion, die oft stärker ausgeprägt ist als die Frühreaktion.

Besteht die Symptomatik trotz Therapie länger als 24 Stunden, spricht man von einem Status asthmaticus. Dabei handelt es sich um einen über Stunden und Tage anhaltenden schweren Asthmaanfall mit vitaler Bedrohung [MÜLLER, 2006].

Chronisches Asthma schädigt das Bronchialgewebe, es kommt zu Desquamation des Bronchialepithels, Verdickung der bronchialen Basalmembran, Hyperplasie und Hypertrophie der glatten Muskulatur und infolgedessen zu Verengung der Atemwege und Reduktion der Verformbarkeit. Die Atemwegsresistance nimmt zu, die Reversibilität der Obstruktion der Atemwege durch Medikamente ab, und die Lungenfunktion sinkt progressiv.

Weitere Komplikationen sind obstruktives Lungenemphysem, pulmonale Hypertonie mit Cor pulmonale, respiratorische Insuffizienz und Besiedelung mit pathogenen Keimen [WEßBECHER und VOIGTLÄNDER, 2005].

Allergisches Asthma wird meist durch Inhalationsallergene, seltener durch Nahrungsmittelallergene ausgelöst. Typische Aeroallergene sind Pilzsporen, Pollen und Hausstaubmilben.

### **3.4 Allergologische Diagnostik**

Die allergologische Diagnostik der Typ I-Reaktion gegenüber Inhalationsallergenen umfasst vier Elemente: Anamnese, Hauttestung, *in-vitro*-Diagnostik und ggf. Provokationstests. Diese diagnostischen Maßnahmen liefern wichtige Hinweise auf das auslösende Agens sowie den Schweregrad der allergischen Reaktion. Eine ausführliche Anamnese ist

obligatorischer erster Bestandteil der allergologischen Abklärung. Hauttestungen und *in-vitro*-Diagnostik können bei anamnestischem Verdacht eine Allergie verifizieren. Erlauben Anamnese, Hauttestung und *in-vitro*-Diagnostik keine eindeutige Diagnose, kommen Provokationstests zum Einsatz.

### **3.4.1 Anamnese**

Die Anamnese beinhaltet ein ausführliches ärztliches Gespräch und kann durch Fragebögen ergänzt werden. Besondere Beachtung verdienen Hinweise auf örtliche und zeitliche Umstände der Beschwerden. Bei der Pollinosis können diese Angaben mit dem Pollenflugkalender verglichen werden. Ganzjährige Beschwerden deuten auf häusliche Allergene hin (Hausstaubmilben, Schimmelpilze). Die Frage nach einer eventuellen Medikamenteneinnahme sowie die Erhebung der Familienanamnese sind obligat [RING, 2004]. Im akuten Stadium können bei der körperlichen Untersuchung charakteristische Befunde erhoben werden [MÜLLER, 2006].

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Bestandteile der allergologischen Anamnese (modifiziert nach [MÜLLER, 2006] und [RING, 2004]):

<b>Symptome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Art der Beschwerden</li> <li>• Beginn (Erstauftreten, akute Beschwerden)</li> <li>• Dauer</li> <li>• zeitlicher Ablauf (zirkadian, Jahresrhythmus)</li> <li>• Intensität (Schweregrad)</li> <li>• Häufigkeit</li> <li>• Ansprechen auf Therapie</li> <li>• Krankenhausaufenthalte</li> </ul>
<b>Begleiterkrankungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eigenanamnese (Atopie)</li> <li>• Familienanamnese (Atopie)</li> <li>• andere (z.B. Haut- oder Lungenerkrankungen)</li> </ul>
<b>Auslösefaktoren und Begleitung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jahreszeit</li> <li>• örtliche Gegebenheiten (Innenraum, Außenluft)</li> <li>• Beruf</li> <li>• Hobbys</li> <li>• Medikamente</li> <li>• Nahrungsmittel</li> <li>• Anstrengung</li> <li>• Stress, emotionale Belastung</li> </ul>
<b>Lebensgewohnheiten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hausstaubmilben-, Schimmelpilzbelastung</li> <li>• Pflanzen</li> <li>• Tabakrauch (aktiv, passiv)</li> </ul>

Tab. 2: Bestandteile der allergologischen Anamnese

### 3.4.2 Hauttests

Hauttestungen haben in der allergologischen Diagnostik einen hohen Stellenwert. Der Hauttest entspricht einer kutanen Provokation und erlaubt Aussagen über das Vorhandensein einer spezifischen kutanen Immunantwort. Erläutert werden im Folgenden die zur Diagnosestellung einer IgE-vermittelten Sensibilisierung geeigneten Testverfahren. Welches Verfahren zum Einsatz kommt, hängt vom Allergen, von der vermuteten Schwere der Sensibilisierung und der Potenz des Allergens ab.

Man unterscheidet perkutane Tests (Prick-, Scratch-, Intrakutantest) und den Reibetest als epikutanes Verfahren. Allen Testverfahren ist gemein, dass die zu überprüfenden Aller-

gene in Kontakt zu Mastzellen der Epidermis gebracht werden. Dies führt zu einer Mastzelldegranulation, falls spezifisches IgE auf der Oberfläche dieser Zellen gebunden ist. Die Sensitivität des Reibe-, Scratch-, Prick- und Intrakutantests nimmt in der Reihenfolge der Aufzählung zu, die Spezifität jedoch ab. Ebenso steigt das Risiko einer systemischen anaphylaktischen Reaktion. Diese kann auftreten, wenn Allergene über die Haut in den Kreislauf gelangen. Der Patient ist daher über die Risiken aufzuklären, und die Tests sollten nur in Anwesenheit geschulten Personals in Notfallbereitschaft und ggf. bei liegendem intravenösem Zugang durchgeführt werden [KAPP et al., 2002]. Besondere Vorsicht ist bei anamnestischer Anaphylaxie geboten, ggf. ist eine stationäre Testung indiziert. Patienten unter Behandlung mit  $\beta$ -Blockern haben ein erhöhtes Anaphylaxierisiko [RING, 2004].  $\beta$ -Blocker gelten aus diesem Grund als Kontraindikation für die Durchführung von sog. „Risikotestungen“, wie z.B. bei Verdacht auf Insektengiftallergie oder anaphylaktische Medikamentenreaktion.

Die Testungen werden in der Regel am Unterarm durchgeführt, um im Fall der anaphylaktischen Reaktion durch Unterspritzen mit Adrenalin oder Abbinden der Extremität eine weitere Aufnahme der Allergene in die Zirkulation zu verhindern. Vor dem Auftragen der Testlösungen werden die Haut mit Alkohol oder Seife gereinigt und die Testareale markiert. Zur Beurteilung der Ergebnisse sind stets positive (Histaminchlorid) und negative (physiologische Kochsalzlösung) Kontrolllösungen mitzuführen. Eine positive NaCl-Kontrolle deutet auf urtikariellen Dermographismus bzw. eine Urticaria factitia hin, eine negative Histaminkontrolle ggf. auf die Einnahme von Pharmaka, die die Sofortreaktion unterdrücken können. Hierzu gehören in erster Linie Antihistaminika, Psychopharmaka und hochdosierte Glukokortikosteroide [RING, 2004]. In beiden Fällen ist der Hauttest nicht auswertbar.

#### **3.4.2.1 Pricktest**

Der Pricktest ist die Methode der Wahl und die am häufigsten angewandte Hauttestmethode in der Allergologie [WEßBECHER und VOIGTLÄNDER, 2005]. Er ist einfach, schnell durchführbar, billig und hat eine hohe Spezifität. Die eingebrachte Allergenmenge ist so gering, dass ein anaphylaktischer Schock nur selten auftritt [MÜLLER, 2006].

Zur Testung werden vorher definierte Allergene auf der Innenseite des Unterarms in ein oder zwei Reihen in 3 bis 5 cm Abstand aufgetragen. Dann werden mit einer Lanzette kleine Hautdefekte durch die Tropfen hindurch gesetzt, so dass die Allergene in die Epidermis eindringen können. Dabei sollte kein Blut austreten [MÜLLER, 2006].

Für den Pricktest stehen meist standardisierte Extraktlösungen zur Verfügung. Gut standardisierte Nahrungsmittlextrakte sind dagegen kaum erhältlich, so dass bei der Diagnostik der Nahrungsmittelallergien häufig native Allergene verwendet werden müssen. Dabei wird beim sog. „Prick-zu-Prick-Test“ die Lanzette vor dem Setzen der Hautdefekte zunächst in das zu testende Nahrungsmittel gestochen [KAPP et al., 2002]. Die Entfernung der Testsubstanzen und die Ablesung erfolgen nach 15 bis 20 Minuten [WEßBECHER und VOIGTLÄNDER, 2005]. Zu diesem Zeitpunkt ist in den meisten Fällen das Maximum der Reaktion zu sehen. Die Beurteilung erfolgt anhand des Durchmessers der entstandenen Quaddel und des Erythems (vgl. Tab. 3). Ausläufer der Quaddeln (Pseudopodien) weisen auf eine hochgradige Sensibilisierung hin. Eine weitere Ablesung kann nach sechs Stunden durchgeführt werden, da eine Spätphase-Reaktion möglich ist [KAPP et al., 2002].

#### **3.4.2.2 Scratchtest**

Beim Scratchtest wird die Haut oberflächlich mit einer Lanzette über eine Länge von 1 cm eingeritzt, ohne eine Blutung zu provozieren. Anschließend werden die Allergene aufgetragen. Es kann eine größere Menge Allergen in die Haut eindringen als beim Pricktest, somit ist dieser Test sensitiver. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass auch native und pulverisierte Allergene aufgebracht werden können [WEßBECHER und VOIGTLÄNDER, 2005]. Nachteilig sind die fehlende Standardisierbarkeit und schlechte Reproduzierbarkeit. Ferner sind aufgrund der schwer zu kontrollierenden Allergenaufnahme häufiger anaphylaktische Reaktionen möglich als beim Pricktest [MÜLLER, 2006]. Der Scratchtest gehört daher nicht zu den Routinetestverfahren.

Die Ablesung erfolgt nach 20 Minuten. Beurteilt werden Erythem- und Quaddelreaktion in Analogie zum Pricktest (vgl. Tab. 3).

### 3.4.2.3 Intrakutantest

Intrakutantests werden meist dann durchgeführt, wenn der Verdacht auf eine Sensibilisierung besteht, der Pricktest jedoch negativ ausgefallen ist. Es werden sehr geringe Allergenmengen (Verdünnung i.d.R. 1:100 im Verhältnis zur Pricktestlösung) mit einer Tuberkulinspritze in die Epidermis appliziert. Dadurch entsteht eine Quaddel. Man beginnt mit der niedrigsten Allergenkonzentration, die man schrittweise steigert. Der Intrakutantest ist sensitiver als der Pricktest, wird aber wegen des höheren Aufwands seltener praktiziert. Die Ablesung erfolgt nach 20 Minuten, ggf. nach 6 Stunden zur Beurteilung der Spätreaktion. Die Auswertung erfolgt wie beim Pricktest anhand des Durchmessers der entstandenen Quaddel und des Erythems (vgl. Tabelle 3). Häufig treten irritative Reaktionen auf, was bei der Interpretation der Testergebnisse zu berücksichtigen ist [KAPP et al., 2002].

Bewertung	Pricktest (mm Ø)		Intrakutantest (mm Ø)	
	Quaddel	Erythem	Quaddel	Erythem
-	< 2	< 3	< 3	< 5
+	2-3	3-5	3-5	5-10
++	3	6-10	6-10	11-20
+++	4-6	11-20	11-15	21-40
++++	> 6 Pseudopodien	> 20	> 15 Pseudopodien	> 40

Tab. 3: Beurteilung von Prick- und Intrakutantestreaktionen  
(modifiziert nach [KAPP et al., 2002])

### 3.4.2.4 Reibetest

Der Reibetest dient dem Nachweis einer Sensibilisierung bei vermutetem hohem Sensibilisierungsgrad. Natives Allergenmaterial wird, evtl. nach vorherigem Abriss des Stratum corneum mit Pflasterstreifen („stripping“), mit mäßigem Druck ca. 10 Mal über ein 5 x 5 cm großes Testareal gerieben. Die Resorption der Allergene erfolgt perkutan über die Haarfollikel [WEßBECHER und VOIGTLÄNDER, 2005].

Abgelesen wird nach 15 bis 20 Minuten. Perifollikuläre Urticae sind als positive Reaktion zu werten [KAPP et al., 2002]. Ein negativer Reibetest schließt eine Sensibilisierung jedoch nicht aus [WEßBECHER und VOIGTLÄNDER, 2005].

### **3.4.3 *in-vitro*-Diagnostik**

Neben den Hauttests existiert eine Reihe von Laboruntersuchungen, die bei der Diagnose einer Allergie hilfreich sein können. Am häufigsten wird das gesamte oder spezifische IgE gemessen. Indiziert ist die *in-vitro*-Diagnostik bei der Testung von Allergenen, die nicht in standardisierter Form erhältlich sind, bei Einnahme von Hauttests beeinflussenden Medikamenten, bekannter Anaphylaxie, hochgradiger Sensibilisierung gegenüber dem zu testenden Allergen sowie widersprüchlichen Aussagen von Anamnese und Hauttest. Die Labordiagnostik ist risikolos, jedoch kostenintensiv [KAPP et al., 2002]. Man unterscheidet serologische Tests (Nachweis von Gesamt- und spezifischem IgE) von zellulären Testverfahren (Eosinophilenzählung, Histamin-Freisetzungstest, Mediatornachweis, zellulärer Allergen-Stimulationstest).

#### **3.4.3.1 Serologische Tests**

Der Nachweis von IgE-Antikörpern im Serum erfolgt i.d.R. Enzym-immunologisch oder radioimmunologisch. Gebräuchlich sind vor allem die Enzym-immunologischen Verfahren, die Bezeichnung „RAST“ (Radio-Allergo-Sorbent-Test) wird aber aus traditionellen Gründen häufig für beide Methoden verwendet [KAPP et al., 2002].

##### **3.4.3.1.1 Gesamt-IgE**

Das Gesamt-IgE im Serum wird im Allgemeinen mittels eines ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) bestimmt. Es wird üblicherweise in den Einheiten kU/l oder U/ml angegeben, 1 kU entspricht nach der WHO 2,47 ng/ml [RING, 2004].

Ein erhöhtes Gesamt-IgE kann als Hinweis auf eine allergische Erkrankung gewertet werden, jedoch ist zu beachten, dass auch eine Reihe nicht-atopischer Erkrankungen mit erhöhten IgE-Spiegeln einhergehen, z.B. Parasitosen oder entzündliche Dermatosen wie Urtikaria und Psoriasis. Werte von über 400 kU/l weisen jedoch i.d.R. auf eine atopische Erkrankung oder Parasitose hin [MÜLLER, 2006].

#### **3.4.3.1.2 Spezifisches IgE**

Zur Bestimmung des allergenspezifischen IgE ist das CAP-FEIA-System (FEIA = fluorescence enzyme immuno assay) heute am gebräuchlichsten [KAPP et al., 2002]. Die Ergebnisse des Tests werden üblicherweise semiquantitativ nach der Höhe der spezifischen IgE-Spiegel angegeben, das CAP-System unterscheidet die Klassen 0 bis 6: 0=negativ, 1=schwach positiv, 2-6=positiv, mit steigender Intensität [RING, 2004]. Bei der Beurteilung des Sensibilisierungsgrades sollte die Höhe des Gesamt-IgE berücksichtigt und der relative Anteil des spezifischen IgE abgeschätzt werden. Die Übereinstimmung mit dem Hauttest-Ergebnis liegt bei 60 bis 100% [KAPP et al., 2002].

#### **3.4.3.2 Zelluläre Testverfahren**

Bei negativem Ergebnis der serologischen Methoden, aber eindeutig positiver Anamnese können zelluläre Testverfahren zum Einsatz kommen. Sie beinhalten *in-vitro*-Tests, die insbesondere die Reaktion der basophilen Leukozyten erfassen [RING, 2004]. Zelluläre Testungen erfordern jedoch einen hohen labortechnischen Aufwand und werden daher nicht routinemäßig durchgeführt [KAPP et al., 2002].

##### **3.4.3.2.1 Eosinophilenzählung**

Eine Eosinophilenzählung kann Hinweise auf den Schweregrad einer allergischen Entzündung geben und zur Therapie-Verlaufskontrolle herangezogen werden. Die Zahl der Eosinophilen ist zur Schwere der Entzündung und zur Größe des beteiligten Organs direkt proportional. Differentialdiagnostisch muss jedoch an andere Erkrankungen mit Bluteosinophilie gedacht werden (z.B. M. Hodgkin und viele dermatologische Erkrankungen) [MÜLLER, 2006].

#### **3.4.3.2.2 Histamin-Freisetzungstest**

Ein weiteres Verfahren ist die Bestimmung der Histaminfreisetzung. Diese Untersuchung kann mit gewaschenen Leukozyten, aber auch mit Vollblut durchgeführt werden. Liegt eine Sensibilisierung vor, kommt es bei Inkubation mit den entsprechenden Allergenen zu einer Degranulation von Mastzellen und Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Das freigesetzte Histamin kann radioimmunologisch oder fluorimetrisch im Überstand gemessen und als relativer Anteil des in den Leukozyten enthaltenen Histamins ausgedrückt werden (% Histaminfreisetzung). So kann auch die Reaktionsfreudigkeit der Mastzellen („releasability“) bestimmt werden. Des Weiteren lässt sich der Hauptmediator von Histamin, Methylhistamin, gut im Urin nachweisen [MÜLLER, 2006].

#### **3.4.3.2.3 Mediatornachweis**

Neben Histamin können auch weitere Mediatoren der allergischen Entzündung in Serum, Urin und Körpersekreten (z.B. Lavagen, Sputum) gemessen werden. Für die Diagnostik bedeutsame Mediatoren sind Tryptase (aus Mastzellen und Basophilen), eosinophiles kationisches Protein (engl. eosinophil cationic protein, ECP) und eosinophil Protein X (EPX, aus eosinophilen Granulozyten) [KAPP et al., 2002].

#### **3.4.3.2.4 Zellulärer Allergen-Stimulationstest**

Beim zellulären Allergen-Stimulationstest (CAST) werden Leukozyten nach Präaktivierung mit IL-3 mit dem entsprechenden Allergen inkubiert. Mit Hilfe eines ELISA können neusynthetisierte Sulfido-Leukotriene im Überstand bestimmt werden [KAPP et al., 2002].

#### **3.4.4 Provokationstests**

Unter einem Provokationstest versteht man, dass ein betroffenes Organ dem fraglichen Allergen ausgesetzt wird. Die wichtigsten Provokationstests für die Typ I-Allergie sind konjunktivale, nasale und bronchiale Provokation. Die Untersuchungen erfolgen unter kontrollierten Bedingungen, da sie ein nicht geringes Risiko für den Patienten beinhalten.

Sie sollten nur nach sorgfältiger Indikationsstellung und im erscheinungsfreien Intervall durchgeführt werden, wenn die anderen diagnostischen Parameter Anamnese, Hauttest und *in-vitro*-Untersuchung keine eindeutige Diagnose erlauben [RING, 2004].

### **3.5 Therapieoptionen der Typ I-Allergie**

Aus den Kenntnissen über die Pathophysiologie allergischer Reaktionen vom Soforttyp lassen sich verschiedene therapeutische Optionen ableiten. Die Allergenkarenz, also das vollständige Meiden des krankheitsauslösenden Agens, stellt die einzige absolut kausale Therapiemöglichkeit dar. In Bezug auf Inhalationsallergene ist eine vollständige Karenz in der Regel jedoch nicht durchführbar. Eine Therapieoption ist die spezifische Immuntherapie (SIT, Hyposensibilisierung), die neben der Allergenkarenz als einziger kausaler Therapieansatz gilt [KAPP et al., 2002]. Die Hyposensibilisierung ist wirksam bei saisonaler Pollenallergie, Insektengiftallergie sowie Hausstaub- und Schimmelpilzallergie. Die Erfolgsquote liegt bei über 75%, ist jedoch vom Allergen und weiteren Faktoren (z.B. weitere Typ I-Sensibilisierungen, Dauer der Erkrankung) abhängig. [MÜLLER, 2006; ULLRICH et al., 2007]. Symptomatisch lassen sich allergische Beschwerden durch verschiedene Pharmaka behandeln. Von Bedeutung sind dabei vor allem Antihistaminika, Mastzellstabilisatoren, Bronchodilatoren und Glukokortikoide [MÜLLER, 2006].

Einen Überblick über das Behandlungskonzept der Typ I-Allergie gibt Tabelle 4 (modifiziert nach [MÜLLER, 2006]):

<u>Angriffspunkt</u>	<u>Maßnahme</u>
Allergenzufuhr	Karenz
Immunreaktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyposensibilisierung</li> <li>• Immunsuppression</li> </ul>
Hemmung der Mediatorfreisetzung	Mastzellstabilisatoren
Hemmung der Entzündung	Glukokortikoide
Rezeptorantagonisten / -agonisten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histamin</li> <li>• Leukotriene</li> <li>• Endorgan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antihistaminika</li> <li>• Leukotrienantagonisten</li> <li>• z.B. Bronchodilatation, Sekretolyse</li> </ul>

Tab. 4: Behandlungskonzept von Allergien

### 3.5.1 Allergenkarenz

Die Allergenkarenz ist die wirksamste Methode im Gesamtkonzept der Allergiebehandlung, gestaltet sich jedoch bei inhalativen Allergenen oft schwierig. Sie umfasst die Meidung ubiquitärer und lokalisiert vorkommender Allergene.

Pollenallergene sind für 10 bis 20% aller allergischen Atemwegserkrankungen verantwortlich. Die Pollenbelastung ist von verschiedenen Faktoren abhängig: Der Pollentransport wird durch eine geringe Luftfeuchtigkeit begünstigt, wohingegen Regen zur Reinigung der Luft von Aeroallergenen führt. Bei Windstille findet kein Pollenflug statt, schwache bis mäßige Winde resultieren in hohen Pollenkonzentrationen, wohingegen starke Windverhältnisse einen Verdünnungseffekt bewirken. Die Pollenbelastung hängt ferner von der Tageszeit ab: Die höchsten Pollenkonzentrationen finden sich 2 bis 3 Stunden nach Sonnenaufgang und am späten Nachmittag [MÜLLER, 2006].

Die Pollenexposition löst beim Sensibilisierten nicht nur die entsprechende Symptomatik aus, sondern verschlimmert auch den Schweregrad der Erkrankung. In den Frühlings- und Sommermonaten kommen Pollen nahezu ubiquitär vor, im Hochgebirge besteht eine verminderte Konzentration. Karenzmaßnahmen zur Verminderung der Pollenexposition sind:

- Meiden von Allergenquellen wie blühende Felder oder Wiesen,
- Vermeidung des Aufenthalts im Freien am Morgen und am Abend,
- Schließen von Fenstern und Türen zu Zeiten des größten Pollenflugs,
- Anbringen von Pollenschutzfolien vor den Fenstern,
- häufiges Wischen und Staubsaugen in der Pollenflugsaison,
- Trocknen von Textilien in Innenräumen,
- Einbau von Pollenfiltern in Klimaanlage, Fahrzeugen und Staubsaugern sowie
- Berücksichtigung der Pollenflugzeiten bei der Urlaubsplanung.

Hausstaub- (*Dermatophagoides pteronyssinus*) und Mehlmilben (*D. farinae*) sind im Wesentlichen für Hausstauballergien verantwortlich und die häufigsten Allergenträger in Innenräumen. Ihr Kot kann Monate bis Jahre in Reservoiren persistieren. Ziel der Karenzmaßnahmen sollte es sein, die Milbenzahl zu reduzieren und ein ungünstiges Milieu für die verbleibenden Milben zu schaffen. Übliche Reinigungsmaßnahmen wie Staubsaugen mindern die Allergenkonzentration kaum, die Hausstaubmilbenexposition lässt sich jedoch durch verschiedene Maßnahmen deutlich vermindern (Tabelle 5):

<u>Methoden zur Verminderung der Hausstaubmilbenexposition</u>	
Reservoir	Entfernung von Staubfängern
Expositionsreduktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ersatz alter Matratzen</li> <li>• Matratzenumhüllungen (Encasings)</li> </ul>
Veränderung des Innenraumklimas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Feuchtigkeitsreduktion</li> <li>• Temperaturreduktion</li> <li>• häufiges Lüften</li> </ul>
Wohnraumsanierung	Ersatz von Teppichen durch wischbare Böden
Abtöten lebender Milben	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemikalien (z.B. Benzylbenzoat)</li> <li>• Kälte (Gefriertruhe für mehrere Stunden)</li> <li>• heißes Waschen (&gt; 60 °C) kleinerer Textilien</li> <li>• Sonnenlicht</li> </ul>

Tab. 5: Methoden zur Verminderung der Hausstaubmilbenexposition (modifiziert nach [MÜLLER, 2006])

Bei stark befallenen älteren Wohnräumen ist ggf. ein Wohnungswechsel die einzige Lösung.

Schimmelpilze können in intramurale (indoor) und extramurale (outdoor) Pilze eingeteilt werden. Intramurale Pilze wie *Mucor spec.* oder *Penicillium spec.* erfordern Karenzmaßnahmen, die denjenigen der Milbensanierung entsprechen. Schimmelpilze bevorzugen ein feuchtwarmes Milieu (Luftfeuchtigkeit von 80% und Temperaturen um 20°C), daher werden sie häufig in Badezimmern, Kühlschränken, Duschvorhängen und gepolsterten Möbeln gefunden. Eine wärme- und lärmhemmende Bauweise begünstigt das Pilzwachstum, da eine kontinuierliche Frischluftzufuhr verhindert wird, so dass es zu einem erhöhten Feuchtigkeitsgehalt der Luft und zu Kondenswasserbildung kommt. Zur Verhinderung eines Befalls mit intramuralen Schimmelpilzen sollte demnach die Innenraumluftfeuchtigkeit gesenkt und eine ausreichende Luftaustauschrate erzielt werden. Schimmelpilze können mit zahlreichen Produkten (z.B. Ammoniumchloridlösungen) abgetötet werden. Bei extremem Pilzbefall sind u.U. umfangreiche bauliche Maßnahmen an feuchten Decken und Wänden erforderlich.

Im Gegensatz zu den intramuralen Pilzen schwankt die Sporenkonzentration der extramuralen Schimmelpilze wie *Cladosporium* oder *Alternaria* mit den Jahreszeiten, wobei Topfpflanzen und Hydrokulturen zu perennialen Beschwerden führen können. Als Karenzmaßnahmen sind daher Methoden ähnlich wie bei den Pollenallergenen hilfreich.

### **3.5.2 Pharmakotherapie allergischer Erkrankungen**

Die Pharmakotherapie allergischer Erkrankungen stützt sich im Wesentlichen auf vier Wirkstoffgruppen: Antihistaminika, Mastzellstabilisatoren, Bronchodilatoren und Glukokortikoide. Diese Gruppen von Pharmaka wurden daher auch im Patientenfragebogen dieser Studie aufgegriffen und werden im Folgenden näher erläutert. Wegen ihrer untergeordneten Bedeutung werden weitere Präparatgruppen wie z.B.  $\alpha$ -Adrenergika an dieser Stelle nicht näher beschrieben.

#### **3.5.2.1 Antihistaminika**

Klassische Antihistaminika oder H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten sind die am häufigsten verschriebenen Medikamente bei allergischen Erkrankungen. Sie antagonisieren reversibel die physiologischen Histaminwirkungen. Dabei wirken sie durch ihre Strukturähnlichkeit

mit Histamin als kompetitive Antagonisten, d.h., sie verdrängen Histamin vom Rezeptor. Die Histaminbildung und -freisetzung wird hingegen nicht beeinflusst, daher resultieren auch keine Effekte am H<sub>2</sub>-Rezeptor [MÜLLER, 2006].

Folgende Histaminwirkungen können durch Antihistaminika gemindert oder unterdrückt werden (Tabelle 6):

<u>Organ</u>	<u>Physiologische Histaminwirkung</u>
Haut	Erythem- und Quaddelbildung
Blutgefäße	Vasodilatation, Permeabilitätserhöhung, Flüssigkeitsaustritt, Ödembildung
Lunge	Kontraktion der glatten Muskulatur
Konjunktiven	Vasodilatation, Pruritus
Nase	Pruritus, Niesen, Rhinorrhoe

Tab. 6: Wirkungen von Histamin (modifiziert nach [MÜLLER, 2006])

Antihistaminika der ersten Generation überwinden die Blut-Hirn-Schranke und wirken auf H<sub>1</sub>-Rezeptoren im Gehirn, was zu Sedierung führt. Ferner werden H<sub>1</sub>-Rezeptoren im Brechzentrum antagonisiert, es entsteht ein antiemetischer Effekt. Die seit den 80er Jahren existierende zweite Generation der Antihistaminika kann aufgrund reduzierter Lipophilie die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren und somit keine signifikante Sedierung hervorrufen. Für die antiallergische Therapie sind neuere Präparate daher zu bevorzugen.

Antihistaminika werden oral gut resorbiert, können aber auch intravenös, rektal und lokal verabreicht werden. Die Halbwertszeit beträgt oft 12 Stunden und länger, eine einmalige Gabe am Tag kann daher oft ausreichend sein. Erfolgt diese am frühen Abend, führt dies zu einer beschränkten Sedierung während der Nacht und erwünschten antihistaminischen Wirkung tagsüber. Die Dosiseinstellung sollte langsam steigernd erfolgen, bei Langzeittherapie kann der antihistaminische Effekt nachlassen. Generell empfiehlt sich der Einsatz vor Allergenexposition, um die allergischen Beschwerden frühzeitig zu unterbinden [KAROW und LANG-ROTH, 2009].

Antihistaminika sind neben der Behandlung von anaphylaktischen Schocks und Reaktionen auf Nahrungsmittel bei folgenden allergischen Beschwerden angezeigt [MÜLLER, 2006]:

- Chronische Urtikaria und Angioödem,
- allergische Rhinitis und Rhinokonjunktivitis, ggf. in Kombination mit  $\alpha$ -Mimetika zur Behandlung der nasalen Obstruktion,
- Pruritus,
- Asthma bronchiale  
(geringer therapeutischer Effekt, da vor allem durch Leukotriene verursacht).

In schweren Fällen von chronischer Urtikaria oder zur Prophylaxe anaphylaktischer Reaktionen kann die kombinierte Gabe von H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Antagonisten indiziert sein [RING, 2004].

Die gravierendste Nebenwirkung der Antihistaminika der 1. Generation ist die Sedierung. Diese wird durch Alkohol oder andere Hypnotika verstärkt, so dass es zu einer erheblichen Einschränkung von Aufmerksamkeit und Aktivität kommen kann. Die Gabe ist deshalb bei Personen, die am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen müssen, kontraindiziert. Bei längerfristiger Anwendung können extrapyramidal-motorische Störungen auftreten. Kinder sind besonders empfindlich für H<sub>1</sub>-Blocker, Krämpfe und Fieber können schon bei leichter Überdosierung auftreten [MÜLLER, 2006]. Die meisten Antihistaminika sind des Weiteren nicht völlig spezifisch, d.h., sie weisen auch antagonistische Wirkungen an anderen Rezeptoren auf: Seh-, Miktionsstörung, trockener Mund (anticholinerge Wirkung), Übelkeit, Erbrechen (antiadrenerge Wirkung), Diarrhoe, Obstipation (Serotoninantagonismus) sowie epigastrische Beschwerden (Adrenalinantagonismus) sind die Folge [KAROW und LANG-ROTH, 2009]. Eine topische Anwendung reduziert unerwünschte Wirkungen. Bei Intoxikation mit ZNS-gängigen H<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten überwiegt die anticholinerge Wirkung; es kommt zu Krämpfen und Mydriasis, auch kardiotoxische Wirkungen wurden beobachtet. Aufgrund der anticholinergen Wirksamkeit bestehen für manche Antihistaminika Kontraindikationen bei Glaukom, Harnverhalt sowie Therapie mit Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern [RING, 2004].

### **3.5.2.2 Mastzellstabilisatoren**

Mastzellstabilisatoren haben die größte Bedeutung unter den prophylaktisch verwendeten Medikamenten. Sie inhibieren sowohl die IgE-vermittelte als auch die nicht-immunologisch verursachte Mastzelldegranulation [MÜLLER, 2006]. Sie hemmen auf der Oberfläche von Mastzellen und basophilen Leukozyten – wahrscheinlich durch Blockade eines Kalziumkanals – die Mediatorfreisetzung.

Bekanntester Vertreter ist Dinatrium cromoglicicum, neuer und stärker wirkend ist Nedocromil [RING, 2004].

Indikationen für den Einsatz von Mastzellstabilisatoren sind allergisches Asthma bronchiale sowie allergische Rhinitis und Konjunktivitis.

Da Mastzellstabilisatoren ihre volle Wirksamkeit erst nach 1 bis 2 Wochen entfalten, sind sie für die Akuttherapie ungeeignet. Sie können als Augentropfen, Aerosol oder Nasenspray eingesetzt werden, werden jedoch weder über die Haut noch den Gastrointestinaltrakt resorbiert. Sie haben somit wenig unerwünschte systemische Nebenwirkungen, sind aber für die topische Hautbehandlung und eine systemische Therapie ungeeignet [MÜLLER, 2006]. Lediglich Mastzellblocker, die auch antihistaminerge Eigenschaften haben, werden oral resorbiert. Hierzu gehört z.B. Ketotifen [RING, 2004].

### **3.5.2.3 Bronchodilatoren**

#### **3.5.2.3.1 $\beta_2$ -Sympathomimetika**

$\beta_2$ -Sympathomimetika binden aufgrund ihrer Strukturähnlichkeit zum physiologischen Transmitter an den  $\beta_2$ -Rezeptor und stimulieren die intrazelluläre cAMP-Bildung. Dadurch wirken sie stark bronchodilatatorisch. Daneben besitzen sie einen mastzellblockierenden Effekt, vermindern die Ödembildung durch Hemmung der Plasmaexsudation postkapillärer Venolen, fördern den mukoziliären Transport und verringern das Infektionsrisiko [RING, 2004].

$\beta_2$ -Mimetika sind bei allen Formen reversibler Bronchialobstruktion indiziert, auf dem Gebiet der allergischen Erkrankungen z.B. bei Asthma bronchiale und im anaphylaktischem Schock.

Man unterscheidet kurz und lang wirksame  $\beta_2$ -Agonisten. Der Effekt der kurz wirksamen Präparate setzt bereits nach etwa 20 Sekunden ein und hält 4 bis 6 Stunden an. Diese Gruppe der  $\beta_2$ -Mimetika wird bedarfsorientiert in der Akuttherapie verwendet und ist vor allem als Dosieraerosol zur Bronchospasmyse hoch wirksam [MÜLLER, 2006].

Die Wirkung der lang wirksamen  $\beta_2$ -Agonisten entfaltet sich nach etwa 10 bis 20 Minuten (schneller nur bei Formoterol). Die Wirkdauer beträgt ungefähr 12 Stunden. Für die Akuttherapie sind diese Präparate aufgrund des verzögerten Wirkungseintritts nicht geeignet, sie werden jedoch als Dauermedikation ab Stufe 3 des Asthma bronchiale eingesetzt. Bei richtiger Anwendung kommt es auch bei längerer Gabe nicht zur Toleranzentwicklung. Kontraindikationen sind Hypertonie, Tachykardie, Arteriosklerose, KHK und erhöhte Katecholaminsensibilität.

Die meisten Substanzen sind sowohl inhalativ als auch oral verfügbar. Reproterol und Terbutalin können überdies subcutan oder intravenös verabreicht werden.

In hohen Dosen stimulieren  $\beta_2$ -Sympathomimetika auch  $\beta_1$ -Rezeptoren und lösen so unerwünschte Wirkungen wie Kopfschmerzen, Tremor und Tachykardie aus [KAROW und LANG-ROTH, 2009].

### **3.5.2.3.2 Methylxanthine**

Methylxanthine sind Purine mit Xanthin als Muttersubstanz. Sie wirken durch kompetitive Hemmung erregender und hemmender Adenosinrezeptoren in vielen Geweben. In hohen Konzentrationen hemmen sie die intrazelluläre Phosphodiesterase, somit wird cAMP nicht abgebaut, und der cAMP-Spiegel steigt [MÜLLER, 2006].

Methylxanthine wirken bronchodilatatorisch, steigern die mukoziliäre Clearance sowie die Atemmuskelkontraktibilität, vermindern eine erhöhte Kapillarpermeabilität und senken den Druck im Lungenkreislauf. Des Weiteren bewirken sie eine zentrale Atemstimulation und hemmen nach neuen Erkenntnissen die Mediatorfreisetzung, haben somit auch eine antiinflammatorische Komponente [KAROW und LANG-ROTH, 2009].

Bekanntester Vertreter der Methylxanthine ist Theophyllin. Dieses Präparat kann oral oder parenteral verabreicht werden. Aufgrund einer geringen therapeutischen Breite ist jedoch die Kontrolle der Therapie durch regelmäßige Bestimmung des Plasmaspiegels obligat.

Indiziert ist Theophyllin bei Asthma bronchiale und im Status asthmaticus. Kontraindikationen sind akuter Myokardinfarkt und Tachyarrhythmie. Vorsicht ist geboten bei Magen-Darm-Ulzera, zerebralen Krampfanfällen und in der Schwangerschaft.

Die Nebenwirkungen einer Theophyllin-Behandlung hängen vom Plasmaspiegel ab (therapeutischer Bereich: 10 bis 20 mg/ml) [MÜLLER, 2006]:

- 20 bis 30 mg/ml: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit
- 30 bis 40 mg/ml: Tremor, Sinustachykardie, Konfusion, Agitation, Hyperventilation, Arrhythmien, Hypokaliämie, Hypoglycämie
- > 40 mg/ml: Hämatemesis, Krämpfe, Tod

#### **3.5.2.4 Glukokortikoide**

Glukokortikoide nehmen eine zentrale Stellung in der Allergietherapie ein, da sie nahezu alle allergisch-entzündlichen Reaktionen hemmen können. Sie dringen passiv in Zellen ein und binden im Zytoplasma an Glukokortikoid-Rezeptoren. Der Komplex aus Glukokortikoid und Rezeptor bindet im Zellkern spezifisch an die DNA und bewirkt allgemein eine gesteigerte Transkriptionsleistung (katabole Wirkung). Basis der entzündungshemmenden und erwünschten Effekte in der Allergietherapie ist jedoch die gleichzeitige Bindung an intrazelluläre Transkriptionsfaktoren und somit eine Hemmung der Transkription bestimmter Gene. Betroffen sind dabei vor allem Entzündungsmediatoren [MÜLLER, 2006].

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Regulation der Gen-Transkription durch Glukokortikoide:

<u>Gesteigerte Transkription</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta_2</math>-Adrenozeptor</li> <li>• IL-1-Rezeptor-Antagonist</li> </ul>
<u>Hemmung der Transkription</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zytokine (z.B. IL-1 bis 6, IL-11, IL-13, TNF<math>\alpha</math>)</li> <li>• Chemokine (z.B. IL-8)</li> <li>• Cyclooxygenase (COX)1 und COX2</li> <li>• Phospholipase A2</li> </ul>

Tab. 7: Glukokortikoide und Gen-Transkription (modifiziert nach [RING, 2004])

Somit lassen sich alle entzündlichen und allergischen Geschehen mit einer Latenzzeit von 6 bis 20 Stunden durch Glukokortikoide dämpfen [MÜLLER, 2006].

Von diesem Späteeffekt zu unterscheiden ist der Glukokortikoid-Rezeptor-unabhängige Früheffekt der Glukokortikoide bei hochdosierter Gabe: Die antiallergische und antientzündliche Wirkung wird bei hochdosierter Gabe, z.B. 500-1000 mg Prednison(äquivalent), über Membranrezeptoren erzielt und führt zu einer Zellmembranstabilisierung [KAROW und LANG-ROTH, 2009].

Glukokortikoide können topisch oder systemisch angewendet werden.

#### **3.5.2.4.1 Topische Anwendung**

Glukokortikoide können bei Asthma inhalativ gegeben werden und bieten die potenteste Langzeitkontrolle. Sie verbessern Lungenfunktion und Lebensqualität. Die inhalative Anwendung hat kaum systemische Wirkungen, da oral aufgenommene Bestandteile durch einen ausgeprägten First-Pass-Metabolismus zum Großteil inaktiviert werden. Nebenwirkungen von inhalativ wirkenden Glukokortikoiden umfassen Heiserkeit, oropharyngeale Candidose sowie Stimmveränderungen. Intranasal angewandt helfen sie bei perennialer und saisonaler Rhinitis, wobei sie effektiver gegen die nasale Obstruktion wirken als Antihistaminika. Seltene lokale Nebenwirkungen sind blutige Krusten und Epistaxis [RING, 2004].

### 3.5.2.4.2 Systemische Anwendung

Im allergischen Formenkreis sind systemische Glukokortikoide nur für eine kurze Anwendungsdauer (bis zwei Wochen) bei schwerem Asthma bronchiale, schwerer Rhinitis und chronischer Urtikaria indiziert. Nach langer systemischer Therapie kann es zu gravierenden unerwünschten Wirkungen kommen (Tabelle 8):

<u>Stoffwechsel</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• katabol</li> <li>• diabetogen</li> <li>• Hyperlipidämie, Fettumverteilung</li> </ul>
<u>Bewegungsapparat</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myopathie, Muskelatrophie</li> <li>• Osteoporose, Wachstumshemmung</li> </ul>
<u>Elektrolyte</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Natriumretention, dadurch Steigerung des Blutvolumens, Blutdruckerhöhung</li> <li>• Kaliumausscheidung</li> </ul>
<u>Hämatologie</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• erhöhte Thromboseneigung</li> </ul>
<u>Immunsystem</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• geminderte Infektionsabwehr, erhöhte Infektneigung</li> </ul>
<u>Entzündung</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionsverschleierung</li> <li>• Wundheilungsstörungen</li> <li>• Gefahr der Ulcusperforation ohne Symptomatik</li> </ul>
<u>Haut</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrophie, Wundheilungsstörungen</li> </ul>
<u>Magen/Darm</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulcusneigung</li> </ul>
<u>Auge</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Katarakt, Glaukom</li> </ul>
<u>ZNS</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysphorie</li> </ul>
<u>Kreislauf</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertonie</li> </ul>

Tab. 8: Übersicht Glukokortikoidnebenwirkungen (modifiziert nach [KAROW und LANG-ROTH, 2009])

Generell ist zu beachten, dass Glukokortikoide bei längerfristiger Anwendung unterhalb der Cushing-Schwellendosis (Tagesdosis eines Glukokortikoids, die über längere Zeit gegeben ein Cushing-Syndrom auslöst) dosiert werden sollten. Bei langfristiger Anwendung oberhalb der Cushing-Schwellendosis kommt es zur verminderten Stimulierbarkeit und später auch zur Atrophie der Nebennierenrinde, der Regelkreis Hypothalamus – Hypophyse – Nebennierenrinde wird supprimiert. Daher muss das Absetzen einer Langzeittherapie vorsichtig erfolgen, um eine Nebennierenrindeninsuffizienz zu vermeiden [KAROW und LANG-ROTH, 2009].

### 3.5.3 Spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung)

Unter Hyposensibilisierung versteht man die wiederholte Applikation zunehmender Mengen des spezifischen Allergens, bis eine sog. Erhaltungsdosis bzw. Symptombefreiheit erreicht wird. Unter der Erhaltungsdosis wird entweder die Dosis verstanden, die Symptombefreiheit oder deutliche Besserung bringt, oder diejenige Dosis, die vom Patienten über einen längeren Zeitraum ohne systemische Nebenwirkungen vertragen wird [RING, 2004]. Die Behandlung zielt auf eine Beeinflussung des Immunsystems ab: Die allergische Reaktion soll in Richtung einer normalen Immunität gegen ein Allergen verschoben werden.

Die Hyposensibilisierung wird seit fast 100 Jahren in der klinischen Allergologie eingesetzt. Sie ist stets gegen ein spezifisches Allergen gerichtet und stellt keine Behandlung eines atopischen Zustands dar. Ihre Wirksamkeit ist eindeutig bewiesen [CALDERÓN et al., 2007; KLEINE-TEBBE et al., 2009; MARTÍN, 2009; PIPET et al., 2009], jedoch ist ein Placeboeffekt von 30 bis 40% bekannt. Besonders effektiv ist die Hyposensibilisierung bei jungen Patienten, deren Erkrankung noch nicht jahrelang besteht [RING, 2004] sowie mono-/oligosensibilisierten Patienten. Nur die Allergene, die die Hauptsymptome des Patienten verursachen, sollten in der Behandlung eingesetzt werden [KAPP et al., 2002].

Der genaue Wirkmechanismus der Hyposensibilisierung ist noch unbekannt. Es werden verschiedene Hypothesen, v.a. T-Zell- und antikörpervermittelte Mechanismen, diskutiert.

Der bestimmende Effekt der Therapie scheint in der Verschiebung der Immunantwort von einer beim Allergiker dominierenden  $T_{H2}$ -vermittelten Immunantwort zu einer normalen  $T_{H1}$ -Immunantwort zu bestehen (vgl. Kap. 3.1), was sich durch Messung unterschiedlicher Parameter (Zytokine, IgG-Antikörper) erfassen lässt. Dabei spielen Allergendosis und immunologisches Milieu eine entscheidende Rolle: Geringe Dosen führen bevorzugt zur IL-4- und  $T_{H2}$ -Reaktivität mit IgE-Bildung, während hohe Dosen, wie sie bei der Hyposensibilisierung verabreicht werden, zur Bildung von spezifischem IgG und zu einem  $T_{H1}$ -Muster führen (vgl. Kap. 3.1). Des Weiteren vermindert die Hyposensibilisierung die „Releasability“ (Freisetzungsfähigkeit) von Mastzellen und Basophilen, es werden deutlich weniger Mediatoren freigesetzt [FREW, 2010; RING, 2004; ROSEWICH et al., 2010; VALENZA et al., 2010].

Zu Beginn einer Hyposensibilisierung wird die IgG-Bildung durch B-Zellen stimuliert. IgG-Antikörper sind in der Lage, die allergische Reaktion zu hemmen. Zu Behandlungsbeginn wird auch die IgE-Bildung gesteigert, diese nimmt mit der Behandlungsdauer jedoch wieder ab.

Bei erfolgreicher Hyposensibilisierung erlangen sowohl Haut als auch Atemwege eine geringere Sensibilität. Früh- und Spätreaktion werden gehemmt, und die bronchiale Hyperreaktivität nimmt ab.

Auch die Abschwächung einer Reaktion nach wiederholter Applikation des auslösenden Stimulus als pharmakologisches Phänomen kann in der Praxis der Hyposensibilisierung eine Rolle spielen, insbesondere am Anfang der Schnellhyposensibilisierung [RING, 2004]. Zur Herstellung der in der Hyposensibilisierung verwendeten Allergenextrakte werden spezifisch angereicherte Allergene mit unterschiedlichen Extraktionsflüssigkeiten zu einer Stammlösung extrahiert. Diese wird dann weiter verdünnt. Ein Hauptproblem besteht in der Standardisierung der Allergenextrakte, durch die Einführung moderner immunologischer Techniken konnte diese jedoch deutlich verbessert werden [RING, 2004]. Die Standardisierung basiert vorwiegend auf dem quantitativen Nachweis von Allergenen durch spezifische IgE-Antikörper. Durch Hauttestungen ist es möglich, die Aktivität des Allergenextrakts in biologischen Units anzugeben. Je nach Hersteller und Land werden aber unterschiedliche Einheiten verwendet, z.B.

- BU = biologic units,
- BAU = bioequivalent allergy units,
- IU = international units,
- SU = standardized units,
- TU = therapeutic units,
- IR = index of reactivity.

Durch neuere Technologien der DNA- und Proteinanalyse wird es zunehmend möglich, die Allergenextrakte bzgl. ihres Majorallergengehalts (in ng oder µg) zu deklarieren [KAPP et al., 2002].

Es stehen verschiedene Formen von Allergenextrakten für die spezifische Immuntherapie zur Verfügung: Wässrige, Depot- und modifizierte sowie mit Adjuvantien versetzte Extrakte (vgl. Kapitel 3.5.3.2).

### **3.5.3.1 Formen der Hyposensibilisierung**

#### **3.5.3.1.1 Subcutane Hyposensibilisierung**

Die subcutane Hyposensibilisierung ist die konventionelle Applikationsart in der spezifischen Immuntherapie. Eine intracutane, -muskuläre oder -vasale Verabreichung muss dabei sorgfältig vermieden werden. Lyophilisierte Extrakte sollten komplett aufgelöst sein, und Lagerung, Handhabung und Applikation müssen nach Herstelleranweisung durchgeführt werden. Der Gummistopfen des Glasbehältnisses sollte desinfiziert und die Injektionslösung mit einer anderen Kanüle als der Injektionskanüle aufgezogen werden. Eine 1-ml-Tuberkulinspritze ist empfehlenswert, um eine exakte Justierung der Injektionsdosis zu ermöglichen.

Vor der Applikation sollten Vor- und Nachname des Patienten, Zusammensetzung und richtige Stärke des Allergenextrakt-Fläschchens sowie Haltbarkeitsdatum des Extraktes überprüft werden. Die Injektion erfolgt streng subcutan und extravasal dorsal am Oberarm an der Grenze mittleres/distales Drittel etwa eine Handbreit oberhalb des Olecranon unter Abheben einer Hautfalte in einem 40° Winkel. Vor und während der Injektion sollte mehrfach vorsichtig aspiriert werden, ggf. auch unter vorsichtigem Drehen der Nadel, um eine versehentliche intravasale Injektion auszuschließen [KAPP et al., 2002].

#### **3.5.3.1.2 Sublinguale Hyposensibilisierung**

Bei der sublingualen spezifischen Immuntherapie wird das in Form von Tropfen, Kapseln oder Tabletten für wenige Minuten sublingual deponierte Allergenextrakt entweder geschluckt (SLIT) oder ausgespuckt (SPIT). Aufgrund des Aktivitätsverlusts von oral und sublingual applizierten Extrakten übertrifft die kumulative Dosis bei dieser Hyposensibilisierungsform diejenige der subcutanen um ein Vielfaches (bis zu 100fach).

### **3.5.3.1.3 Weitere Hyposensibilisierungsformen**

Auf die nasale Hyposensibilisierung sowie Substanzen in der Entwicklung wie monoklonale Anti-IgE-Antikörper (rhuMAb-E25), Zytokin- und Zytokinrezeptor-Therapie und Genterapie wird an dieser Stelle nicht näher eingegangen.

### **3.5.3.2 Formen von Allergenextrakten**

Die Auswahl des spezifischen Allergenextraktes richtet sich nach den individuellen Diagnostikergebnissen. Es sollten möglichst wenig Allergene (ein bis zwei) und standardisierte Extrakte mit bekannter Potenz zum Einsatz kommen. Neben individuellen Rezepturen, die der Arzt formuliert und rezeptiert, bieten viele Hersteller vorgefertigte, fixe Allergenmischungen an. Man unterscheidet wässrige, physikalisch und chemisch modifizierte Extrakte, die in ansteigenden Konzentrationen angeboten werden.

#### **3.5.3.2.1 Wässrige Extrakte**

Wässrige Extrakte (lyophilisiert und rekonstituiert) werden vornehmlich für die Einleitungsphase der Hyposensibilisierungsbehandlung eingesetzt. Vorteilhaft ist die absehbare Wirkdauer durch schnelle Allergenfreisetzung, nachteilig die schnelle Degradierung und das häufigere Auftreten von unerwünschten Wirkungen. Die Nebenwirkungen treten i.d.R. innerhalb von 30 Minuten nach Injektion auf, wenn der Patient sich noch unter ärztlicher Aufsicht befindet [KAPP et al., 2002].

#### **3.5.3.2.2 Depot- und modifizierte Extrakte; Adjuvanzien**

Weniger Injektionen erfordert die Hyposensibilisierung mit (Semi-)Depot-Extrakten; das geforderte Intervall beträgt hier sieben bis 14 Tage. Eine noch geringere Anzahl von Injektionen wird durch Allergoide und den Zusatz von neuen Adjuvanzien ermöglicht [RING, 2004]. Depotpräparate, Allergoide und Adjuvanzien wurden entwickelt, um die Immuntherapie effektiver zu gestalten und die Nebenwirkungsrate zu verringern. Modifikationen von Allergenen werden physikalisch (Adsorbate) und/oder chemisch

(Allergoide) vorgenommen. Für jede Modifikation muss die dosisabhängige klinische Wirksamkeit und die Nebenwirkungsrate vom Hersteller neu etabliert werden [KAPP et al., 2002].

Physikalische Modifikationen betreffen (Semi-)Depotpräparate, die adsorbiert oder eingeschlossen werden. Beispiele für entsprechende Träger sind Aluminiumhydroxid, Kalziumphosphat, L-Tyrosin und Liposome. Man bewirkt dadurch eine verzögerte Freisetzung des Allergens und damit eine verlängerte Antigen-Stimulation des Immunsystems.

Allergoide sind Allergenabkömmlinge mit verminderter allergener Aktivität bei gleichzeitig erhaltener immunogener Wirkung. Sie zeichnen sich durch eine minimale IgE-Bindungsaktivität und damit geringere Aktivierung von Effektorzellen bei erhaltener Immunogenität aus. Der Vorteil der Allergoide ist, dass im Vergleich zu nativen Allergenen höhere Dosierungen appliziert werden können, so dass die Höchstdosis schneller erreicht wird. Auch kombinierte, chemisch und physikalisch modifizierte Extrakte werden eingesetzt [KAPP et al., 2002].

Verschiedene Adjuvanzen setzen die Immunogenität und somit die Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie deutlich herauf. Beispiel für ein derartiges Adjuvanz ist Monophosphoryl-Lipid A, ein Lipopolysaccharid-Derivat. Es entstammt der Zellwand Gram-negativer Bakterien (*Salmonella minnesota*) und wird durch Hydrolyse dahingehend chemisch modifiziert, dass die toxischen Effekte des nativen Lipopolysaccharids ausgeschaltet werden, das immunogene Potenzial jedoch erhalten bleibt. Seine Wirkung beruht auf der Induktion eines Shifts vom  $T_{H2}$ - zum  $T_{H1}$ -Zytokinmuster. Vorteil ist die deutliche Verringerung der Injektionshäufigkeit auf lediglich vier präseasonale Injektionen innerhalb von 3 Wochen [KAPP et al., 2002].

Tabelle 9 fasst die verschiedenen Hyposensibilisierungsformen, ihre Steuerbarkeit und Applikationsintervalle zusammen:

<u>Applikationsart</u>	<u>Steuerbarkeit</u>	<u>Intervall</u>
<b>Subcutan</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wässrige Extrakte (klassisch)</li> </ul>	sehr gut	3 bis 5 Tage, in der Einleitungsphase ggf. auch kürzer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wässrige Extrakte (Schnell-SIT)</li> </ul>	sehr gut	Stunden
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semidepot-Extrakte</li> </ul>	gut	7 bis 14 Tage
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergoide</li> </ul>	mittel	7 bis 14 Tage
<b>Oral / sublingual</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wässrige Extrakte, Tabletten</li> <li>• Kapseln?</li> </ul>	schwierig im Versuchsstadium	tägliche Einnahme
<b>Nasal</b>	im Versuchsstadium	

Tab. 9: Arten der Hyposensibilisierung (nach [MÜLLER, 2006] und [RING, 2004])

### 3.5.3.2.3 Kommerziell erhältliche Allergenextrakte und ihre Hersteller

Von den meisten Herstellern werden fertige Mischungen geliefert, die mit Konservierungsmitteln stabilisiert sind, jedoch eine begrenzte Haltbarkeit aufweisen. Wichtig ist daher die korrekte Lagerung bei 4°C, um Einbußen der biologischen Aktivität zu vermeiden.

Tabelle 10 gibt einen Überblick über gängige, kommerziell erhältliche Allergenextrakte und ihre Hersteller:

<b>Präparat</b>	<b>Hersteller</b>
<u>Allergene: wässrig</u> ALK-lyophilisiert SQ ALK-Specific wässrig N	ALK-Abelló ALK-Abelló
<u>Allergene: Semidepot</u> Aluminiumhydroxid ALK <sup>7</sup> ALK-depot SQ ALK-Specific BU/N AVANZ® Depot-HAL F.I.T.® Novo-Helisen® Depot Alustal Tyrosin Tyrosin TU t.o.p. Kalziumphosphat Phostal	ALK-Abelló ALK-Abelló ALK-Abelló ALK-Abelló HAL Allergopharma Stallergènes Bencard Stallergènes
<u>Allergoide</u> Formaldehyd-modifiziert + Aluminiumhydroxid Allergovit® Glutaraldehyd-modifiziert + Tyrosin TA Bäume top TA Gräser top TA MIX top Glutaraldehyd-modifiziert + Tyrosin + Monophosphoryl-Lipid A (MPL) POLLINEX® Quattro Glutaraldehyd-modifiziert + Aluminiumhydroxid Purethal® DEPIGOID® Depiquick™	Allergopharma Bencard Bencard Bencard Bencard Bencard HAL LETI/Novartis Pharma LETI/Novartis Pharma
<u>Zur oralen/sublingualen Hyposensibilisierung</u> GRAZAX® SLITone® Novo-Helisen® oral ORALVAC® Compact SUBLIVAC®/-FIX Staloral ORALAIR® TOL SL	ALK-Abelló ALK-Abelló Allergopharma Bencard HAL Stallergènes Stallergènes LETI/Novartis Pharma

Tab: 10: Kommerziell erhältliche Allergenextrakte und ihre Hersteller

### 3.6 Hyposensibilisierung: Praktisches Vorgehen

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die subcutane Hyposensibilisierung von Erwachsenen mit Soforttypallergien gegenüber Inhalationsallergenen entsprechend dem Patientenkollektiv, das für diese Arbeit herangezogen wurde.

Die spezifische Immuntherapie gliedert sich in zwei Phasen: Eine Aufbau- oder Einleitungsphase mit kontinuierlich ansteigenden Allergenkonzentrationen bis zum Erreichen einer Erhaltungsdosis und eine Erhaltungsphase, bei der diese Erhaltungsdosis in regelmäßigen Abständen appliziert wird.

Allergenextrakte können perennial oder präseasonal verabreicht werden. Die perenniale Applikation stellt die „klassische“ Therapieform dar. Hierbei werden Injektionen ganzjährig in unterschiedlichen Intervallen (vgl. Kap. 3.6.1) über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren verabreicht. Seit der Entwicklung von Allergoiden und Adjuvanzien ist es möglich, die Hyposensibilisierung bei saisonalen Allergenen auch präseasonal als Kurzzeit-Immuntherapie durchzuführen. Diese Behandlung erfolgt präseasonal in drei aufeinanderfolgenden Jahren und sollte jeweils zwei bis drei Wochen vor dem zu erwartenden Beschwerdebeginn / Beginn des Pollenflugs abgeschlossen sein. Durch Verwendung von Monophosphoryl-Lipid A als Adjuvans (vgl. Kapitel 3.5.3.2.2) stehen Extrakte zur Verfügung, die in lediglich vier Injektionen verabreicht werden können [KAPP et al., 2002].

Es besteht noch keine Einigkeit über die Dauer einer Hyposensibilisierungsbehandlung. Grundsätzlich steigen die Therapieerfolgsraten mit steigender Behandlungsdauer an. Daher sollte die Therapie über mindestens drei Jahre fortgeführt werden, im individuellen Fall auch länger. Anhaltspunkte für den erfolgreichen Abschluss einer Hyposensibilisierung können aus dem klinischen Bild, den Befunden spezifischer Provokationstestungen sowie aus *in-vitro*-Untersuchungen gewonnen werden. Die Dauer der Therapie liegt normalerweise bei drei bis fünf Jahren. Der Therapieerfolg hängt außerdem von der individuellen Erhaltungsdosis und dem verwendeten Allergen ab [RING, 2004].

Die optimale Erhaltungsdosis ist definiert als die Dosis des Allergenextraktes, die einen klinisch relevanten Effekt bei der Mehrzahl der Patienten induziert, ohne inakzeptable Nebenwirkungen auszulösen. Sie sollte für alle Patienten angestrebt werden [KAPP et al., 2002] und variiert bei Aeroallergenen zwischen 5 und 20 µg [MÜLLER, 2006]. Von den

meisten Patienten wird diese Dosis toleriert, im Einzelfall können aber niedrigere oder höhere Dosierungen erforderlich sein [KAPP et al., 2002]. Wird die Erhaltungsdosis zu hoch gewählt, besteht die Gefahr schwerer Nebenwirkungen. Ist sie zu niedrig, bleibt die Wirksamkeit gering.

Vor jeder Injektion ist eine Kurzanamnese zur Verträglichkeit der letzten Allergengabe (Lokal-/Allgemeinreaktionen) sowie zum allgemeinen Befinden des Patienten (Infekte, Überanstrengung, Allergenexposition, usw.) und zur Begleitmedikation (z.B.  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer) zu erheben [RING, 2004]. Darüber hinaus sollte überprüft werden, ob sich relative bzw. absolute Kontraindikationen entwickelt haben (vgl. Kapitel 3.6.5). Frauen sollten nach einer Schwangerschaft befragt werden. Hilfreich ist ggf. ein Patiententagebuch zur Dokumentation der allergischen Beschwerden in den letzten vier bis sieben Tagen [KAPP et al., 2002].

Appliziertes Allergen und individuell verabreichte Dosis müssen zusammen mit Datum und Uhrzeit sowie Lokalisation der Applikation vermerkt werden, um eventuelle Nebenwirkungen zuordnen zu können. Werden zwei Einzelallergene verabreicht, sollte der Injektionsabstand 15 bis 30 Minuten betragen und die Injektionen an verschiedenen Oberarmen durchgeführt werden [KAPP et al., 2002].

Dosisanpassungen können aus verschiedenen Gründen erforderlich sein. Sie sollten stets individuell dem verwendeten Allergen, der Patientenreaktivität und dem allergischen Status angepasst sein (vgl. hierzu auch Tab. 14).

Verschoben werden muss eine Injektion bei folgenden Ereignissen [KAPP et al., 2002]:

- Infekt des Respirationstrakts innerhalb der letzten Woche,
- Auftreten einer Erkrankung mit systemischen Symptomen innerhalb der letzten drei bis vier Tage,
- operative Eingriffe,
- Impfungen,
- Peak-flow reduziert um 20% gegenüber üblichen Werten,
- kürzliche Verschlechterung eines bekannten Asthmas,
- akute Exazerbation einer atopischen Dermatitis,
- zwischenzeitliche Behandlung mit  $\beta$ -Blockern, ACE-Hemmern.

Die Dosis sollte nicht gesteigert oder sogar reduziert werden, wenn Folgendes zutrifft [KAPP et al., 2002]:

- subjektive Symptome wie Parästhesien, Juckreiz, Müdigkeit und Kopfschmerzen,
- zu langes Intervall zwischen den Injektionen,
- systemische Reaktion (sofort oder verzögert),
- verstärkte Umweltexposition gegenüber Allergenen (z.B. Pollenflug),
- Wechsel zu einem neuen Allergenextrakt.

Bei starker Lokalreaktion muss keine Dosisreduktion erfolgen, ggf. kann prophylaktisch mit Antihistaminika behandelt werden, welche die Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie nicht beeinträchtigen. Bei systemischen Reaktionen sollte bedacht werden, dass ein entsprechender Schutz durch Antihistaminika vermutlich nicht erreicht wird, dafür aber u.U. eine Maskierung von Frühsymptomen erfolgt [KAPP et al., 2002].

### 3.6.1 Dosierungsempfehlungen

Die Dosissteigerung bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis erfolgt bei der perennialen Hyposensibilisierung mit Pollenallergenen meist in ein- bis zweiwöchigen Intervallen. In der Regel wird vom Hersteller zur Steigerung eine Verdoppelung der letzten Dosis empfohlen. Die Erhaltungsdosis wird in den meisten Fällen in vier- bis achtwöchentlichen Abständen verabreicht.

In Tabelle 11 ist ein Beispiel für eine präseasonale Hyposensibilisierung mit L-Tyrosin adsorbierten Pollenallergoiden und dem Adjuvans Monophosphoryl-Lipid A dargestellt:

<u>Woche</u>	<u>Flasche Nr.</u>	<u>Volumen (ml)</u>	<u>SU</u>
1	1	1,0	300
2	2	1,0	800
3	3	1,0	2000
4	3	1,0	2000

Tab. 11: Dosierschema Pollinex Quattro im 1. Jahr  
[Informationsbroschüre der Firma Bencard Allergie GmbH]

Die Dosissteigerung bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis erfolgt bei Milbenextrakten in ein- bis zweiwöchigen Intervallen. Meistens wird zur Steigerung eine Verdoppelung der letzten Dosis vom Hersteller empfohlen. Die Erhaltungsdosis wird in vier- bis achtwöchentlichen Abständen verabreicht. In Tabelle 12 ist ein exemplarisches Schema für eine Grund- und Fortsetzungsbehandlung einer perennialen Hyposensibilisierung mit L-Tyrosin-adsorbierten Allergenextrakten aus Hausstaubmilben dargestellt:

	<u>Woche</u>	<u>Flasche Nr.</u>	<u>Volumen (ml)</u>
<b>Grundbehandlung</b>	1	1	0,1
	2		0,2
	3		0,3
	4		0,5
	5		0,7
	6		1,0
	7	2	0,1
	8		0,2
	9		0,3
	10		0,5
	11		0,7
	12		1,0
<b>Fortsetzungsbehandlung</b>	14	2	1,0
	18 (-20) <sup>1</sup>		1,0

<sup>1</sup>weitere Injektionen alle 4 bis 6 Wochen über 2 bis 3 Jahre

Tab. 12: Beispiel einer perennialen Hyposensibilisierung mit L-Tyrosin-adsorbierten Allergenextrakten aus Hausstaubmilben [KAPP et al., 2002]

Die Dosissteigerung bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis erfolgt bei Schimmelpilz-Extrakten ebenso wie bei anderen perennialen Allergenen in den meisten Fällen in ein- bis zweiwöchigen Intervallen. Meistens wird zur Steigerung von den Herstellern eine Verdoppelung der letzten Dosis empfohlen. Die Erhaltungsdosis wird in vier- bis achtwöchigen Abständen verabreicht [KAPP et al., 2002].

### 3.6.2 Hinweise zur Begleitmedikation

Die Hyposensibilisierung kann bei bestehenden allergischen Beschwerden in Kombination mit einer antiallergischen Pharmakotherapie (vgl. Kap. 3.5.2) durchgeführt werden, damit der Patient schnellstmöglich symptomfrei wird. Auch andere, regelmäßig einzunehmende Medikamente (Ausnahme:  $\beta$ -Blocker und ACE-Hemmer) sollten selbstverständlich am

Tag der Hyposensibilisierung wie üblich verabreicht werden. Impfungen sollten möglichst mit einwöchigem Abstand zur Behandlung durchgeführt werden [KAPP et al., 2002].

### **3.6.3 Überwachung des Patienten und Verhaltensempfehlungen**

Der Patient sollte nach einer subcutanen Behandlung stets mindestens 30 Minuten beaufsichtigt werden. Er muss instruiert werden, über sofort auftretende Symptome während der Überwachungszeit zu berichten. Bei Auftreten einer starken Spätreaktion sollte der Patient auf jeden Fall einen Arzt aufsuchen.

Das wichtigste Therapieprinzip allergischer Erkrankungen ist das konsequente Meiden des Allergenkontakts. Dies sollte vor, während und nach der spezifischen Hyposensibilisierungsbehandlung so konsequent wie möglich durchgeführt werden. Der Patient sollte darüber informiert werden, dass eine starke Allergenexposition seine Reaktionsbereitschaft im Rahmen der spezifischen Immuntherapie stark erhöhen kann, ebenso Erkrankungen wie grippale Infekte.

Am Tag der Injektion und den ersten Tagen danach sollten bei Verwendung von Depotpräparaten keine schweren körperlichen Tätigkeiten oder intensiver Sport durchgeführt werden, um ein vorzeitiges Freisetzen des Präparates aus dem Depot zu vermeiden. Auch Alkohol, schwere Mahlzeiten sowie lange heiße Bäder sollten am Injektionstag vermieden werden. Zur Vermeidung stärkerer Lokalreaktionen sollte am Tag der Injektion lokal gekühlt werden.

### **3.6.4 Unerwünschte Wirkungen**

#### **3.6.4.1 Lokalreaktionen**

Lokale Reaktionen mit Schwellung, Rötung und Juckreiz an der Einstichstelle sind nicht vermeidbar, treten häufig auf und dienen sogar als Therapieindikator. Sie können mitunter auch 5 bis 10 cm Durchmesser überschreiten. Darüber hinaus können bei 20 bis 30% der Patienten benigne Granulombildungen an der Injektionsstelle entstehen, meist bei Aluminiumhydroxid-adsorbierten Extrakten und zu oberflächlicher Injektionstechnik, die in seltenen Fällen in Pseudolymphome übergehen [RING, 2004].

### 3.6.4.2 Allgemeinreaktionen

Die Häufigkeit systemischer Nebenwirkungen liegt zwischen 1 und 15% pro Patient bzw. 0,1 bis 1% bei Aeroallergenen. Hochsensibilisierte Patienten und Patienten mit schwerem Asthma haben ein höheres Risiko, systemisch unerwünschte Nebenwirkungen zu erleiden. Über den Nutzen einer prophylaktischen Antihistamingabe wird diskutiert. Orale Kortikosteroide mindern das Risiko unerwünschter Spätreaktionen [RING, 2004].

Zu schweren Allgemeinreaktionen kann es beispielsweise nach versehentlicher Applikation einer höheren Dosis als geplant kommen, nach Applikation einer für die aktuelle individuelle Reaktionsbereitschaft des Patienten zu hohen Dosis (z.B. in der Pollenflugzeit) oder wenn die Injektion versehentlich intravasal erfolgte.

Systemische Reaktionen kommen häufiger in den Einleitungsphasen der Hyposensibilisierungsbehandlung mit Dosissteigerung vor als beim Verabreichen der Erhaltungsdosis. Kommt es während der Einleitungsphase zu häufigen systemischen Allgemeinreaktionen, sollten Begleitsensibilisierungen, Fokalinfekte, Schilddrüsenerkrankungen und Mastozytose sowie nicht zulässige Medikamente ( $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer) erneut ausgeschlossen werden.

Das Risiko der SIT ist der anaphylaktische Schock. Dieser kann u.U. innerhalb weniger Minuten zum Tod führen. Frühzeichen sind z.B. palmoplantarer Juckreiz, starke Rötung der gesamten Haut, konjunktivale Injektion und Husten. Angio- oder Larynxödem, schweres Asthma, Hypotension und Schock können rasch folgen. Die meisten schweren systemischen Reaktionen treten innerhalb von 30 Minuten nach Applikation auf. Trotzdem können verzögerte Symptome auch innerhalb der ersten Tage auftreten, insbesondere unter Verwendung von Depotpräparaten. Das Risiko eines anaphylaktischen Schocks ist bei älteren Patienten aufgrund eventueller begleitender kardiovaskulärer Erkrankungen höher, deshalb sollte eine Immuntherapie sorgfältig abgewogen werden.

Sämtliche unter einer Hyposensibilisierung auftretenden unerwünschten Wirkungen müssen unter Angabe des Zeitintervalls nach Applikation des Allergens, Dauer, Art und Schwere, ggf. Behandlungsart und -erfolg schriftlich dokumentiert werden. Hilfreich sind standardisierte Dokumentationsbögen [KAPP et al., 2002].

Einen Überblick über mögliche Nebenwirkungen sowie deren Behandlung bei Erwachsenen gibt Tabelle 13:

<u>Stadium</u>	<u>Reaktion</u>	<u>Behandlung</u>
0	starke Lokalreaktion: > 12 cm innerhalb von 30 Minuten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antihistaminika oral, kühlen mit 50 bis 70%igem Ethanol, topische Steroide</li> <li>• beobachten für 60 Minuten</li> </ul>
1	leichte Allgemeinreaktion: Rhinitis, Konjunktivitis, allgemeine Hautrötung, milde Urtikaria, leichtes Angioödem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antihistaminika oral oder i.v.</li> <li>• ggf. Glukokortikoide oral oder i.v. (50 bis 125 mg Prednisolon-Äquivalent)</li> <li>• beobachten für mind. 60 Minuten</li> </ul>
2	ausgeprägte Allgemeinreaktion: Kreislaufdysregulation, leichte Dyspnoe, beginnender Bronchospasmus, Stuhl- bzw. Urindrang, Angstgefühl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei pulmonaler Reaktion: <math>\beta_2</math>-Mimetikum inhalativ oder Adrenalin-Spray</li> <li>• bei Progredienz: Adrenalin fraktioniert i.v. (ca. 0,1 mg/min)</li> <li>• bei kardiovaskulärer Reaktion: Ringer-Laktat-Lösung &gt; 500 ml i.v.</li> <li>• außerdem: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antihistaminikum i.v.</li> <li>- Glukokortikoide 250 bis 500 mg i.v.</li> </ul> </li> <li>• ggf. stationäre Überwachung</li> </ul>
3	starke Allgemeinreaktion: Schock, Bronchospasmus mit bedrohlicher Dyspnoe, Bewusstseinsintrübung oder -verlust, ggf. mit Stuhl- bzw. Urinabgang	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei pulmonaler Reaktion: wie Stadium 2, ggf. zusätzlich Theophyllin initial 5 mg/kg Körpergewicht langsam i.v.</li> <li>• bei kardiovaskulärer Reaktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ringer-Lactat-Lösung &gt; 2000 ml i.v., Kolloide</li> <li>- Adrenalin 1 mg fraktioniert i.v. oder Dopamin 2,5 – 5 mg/70kg/min i.v.</li> </ul> </li> <li>• bei Progredienz nach etwa 1 mg Adrenalin <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Noradrenalin 0,05 – 1 mg/min</li> <li>2. H1- und H2-Antagonist i.v.</li> </ol> </li> <li>• anschließend: 1000 mg Prednisolon-Äquivalent i.v.</li> <li>• stationäre Überwachung</li> </ul>
4	Organversagen: Atem-/Kreislaufstillstand	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reanimation (Intubation, Beatmung, externe Herzdruckmassage)</li> <li>• Adrenalin (+ Dopamin + Noradrenalin)</li> <li>• weitere Volumen substitution</li> </ul>
	allgemeine Maßnahmen	sofortige Unterbrechung der Allergen Zufuhr (z.B. durch Staubbinde proximal der Injektionsstelle), ggf. subcutane Um-/Unterspritzung der Injektionsstelle mit 0,3 – 0,5 ml Adrenalin 1/1000
	zusätzliche Maßnahmen	Sauerstoffzufuhr, großlumigen i.v.-Zugang legen, Flach- oder Trendelenburg-Lagerung (Ausnahme: Lungenödem), Überwachung des Patienten (Blutdruck- und Pulskontrolle)

Tab. 13: Mögliche Nebenwirkungen der Hyposensibilisierung und ihre Behandlung (modifiziert nach [KAPP et al., 2002])

Nach lokalen oder systemischen Reaktionen geht man wie folgt vor (Tabelle 14):

<u>Stadium</u>	<u>Reaktion</u>	<u>Dosisanpassung, weiteres Vorgehen</u>
0 starke Lokalreaktion	Durchmesser der Schwellung <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 8 cm</li> <li>• 8 bis 12 cm</li> <li>• 12 bis 20 cm</li> <li>• &gt; 20 cm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kann gesteigert werden</li> <li>• Wiederholung der Dosis</li> <li>• Reduktion um 1 Schritt</li> <li>• Reduktion um 2 Schritte</li> </ul>
1 leichte Allgemeinreaktion	Rhinitis, Konjunktivitis, allgemeine Hautrötung, milde Urtikaria, leichtes Angioödem	Reduktion um 2 bis 3 Schritte, langsamere Dosissteigerung
2 ausgeprägte Allgemeinreaktion	Kreislaufdysregulation, leichte Dyspnoe, beginnender Bronchospasmus, Stuhl- bzw. Urindrang, Angstgefühl	Reduktion um 3 bis 5 Schritte, langsamere Dosissteigerung
3 starke Allgemeinreaktion	Schock, Bronchospasmus mit bedrohlicher Dyspnoe, Bewusstseinsintrübung oder -verlust, ggf. mit Stuhl- bzw. Urinabgang	Eignung des Patienten für eine spezifische Immuntherapie generell überprüfen. Im Fall der Weiterbehandlung sicherheitshalber wieder von vorne mit Flasche 1 beginnen.
4 Organversagen	Atem-/Kreislaufstillstand	Eignung des Patienten für eine spezifische Immuntherapie generell überprüfen. Im Fall der Weiterbehandlung sicherheitshalber wieder von vorne mit Flasche 1 beginnen.

Tab. 14: Vorgehen nach lokalen oder systemischen Reaktionen  
(modifiziert nach [KAPP et al., 2002])

Eine Beziehung zum Auftreten entzündlicher Gefäßerkrankungen (Vaskulitis allergica) ist nicht bewiesen. Nebenwirkungen im Sinne einer Serumkrankheit, die mit Gelenkschmerzen, Fieber, Urtikaria, evtl. auch Nephritis einhergehen, sind ein Zeichen für eine zu hohe Erhaltungsdosis und einen Überschuss an IgG-Antikörpern mit Immunkomplexzirkulation. Hier muss immer auch an die Manifestation einer latent vorliegenden Autoimmunerkrankung gedacht werden [RING, 2004].

### 3.6.5 Indikationen und Kontraindikationen

Eine spezifische Hyposensibilisierung ist indiziert bei entsprechender

- Schwere des Krankheitsbildes,
- Unmöglichkeit der Allergenkarenz,
- nachgewiesener IgE-vermittelter, relevanter Sensibilisierung,
- einem einzelnen Allergen oder einer Gruppe nahe verwandter Allergene.

Wahrscheinlich gewinnt in Zukunft der Präventionsaspekt (Etagenwechsel, Allergenausweitung) weiter an Bedeutung.

Absolute Kontraindikationen zur Hyposensibilisierung sind

- akute und chronische Infektionskrankheit,
- Autoimmunerkrankungen,
- Immundefekte,
- sekundäre Schäden am Reaktionsorgan,
- Zustände mit kontraindizierter Adrenalingabe (z.B. schwere Herzerkrankung,  $\beta$ -Blocker-Therapie),
- Malignome,
- fehlende Compliance [RING, 2004].

Bei Störungen des Tyrosin-Stoffwechsels, vor allem bei erhöhten Tyrosin-Blutspiegeln (Tyrosinämie) und Störung des Aminosäure-Stoffwechsels (Alkaptonurie) sollten Tyrosin-adsorbierte Präparate nicht angewendet werden [KAPP et al., 2002].

Eine Schwangerschaft stellt keine absolute Kontraindikation dar, da bisher keine Anhaltspunkte für die Teratogenität einer SIT gefunden wurden. Trotzdem sollte die Behandlung nicht in der Schwangerschaft begonnen werden, da das Risiko eines anaphylaktischen Schocks mit eventuellem Abort oder fetalen Störungen während der Dosissteigerung nicht ausgeschlossen werden kann. Hyposensibilisierungsbehandlungen, die bereits vor der Schwangerschaft begonnen und problemlos vertragen wurden, können jedoch fortgeführt werden [KAPP et al., 2002].

Besonders zu diskutieren ist die Indikation bei Patienten mit atopischem Ekzem, da es zur Verschlechterung der ekzematösen Hautveränderungen kommen kann, wenn die Dosissteigerung zu schnell erfolgt [RING, 2004]. In einigen Arbeiten sind jedoch auch Besserungsraten beschrieben [MÜLLER, 2006]. Eine prinzipielle Kontraindikation ist somit nicht gegeben, allerdings sollte besonders vorsichtig vorgegangen und ggf. niedriger dosiert werden [RING, 2004].

### **3.6.6 Überprüfung des Therapieerfolgs**

Anhaltspunkte für eine erfolgreiche Hyposensibilisierungsbehandlung sind neben dem klinischen Bild *in-vitro*-Untersuchungen zum Nachweis sog. blockierender IgG-Antikörper und des Rückgangs oder Verschwindens spezifischer IgE-Antikörper. Bei den Laborparametern ist zu beachten, dass die allergenspezifischen IgE-Antikörper in den ersten Behandlungsmonaten häufig ansteigen, während Schockorgan- und Hautreaktivität deutlich abnehmen. Im Rahmen der Langzeitbehandlung fällt das spezifische IgE dann ab [KAPP et al., 2002].

Weitere Zeichen für einen Therapieerfolg sind das Negativ-Werden zuvor positiver Hautpricktestungen, verbesserte Ergebnisse in Provokationstestungen sowie bei täglichen Peak-flow-Messungen bei allergischem Asthma.

Eine Hyposensibilisierungsbehandlung kann beendet werden, wenn die Patienten symptomfrei geworden sind oder für wenigstens ein bis zwei Jahre eine drastische Symptomreduktion aufweisen. Die Evaluierung des Therapieerfolgs sollte etwa einmal jährlich erfolgen, möglichst zur gleichen Jahreszeit wie zu Behandlungsbeginn. Bei Patienten, die nach einer einjährigen Hyposensibilisierung mit der optimalen Erhaltungsdosis keinerlei Therapieerfolg aufweisen, sollte die Therapie überdacht werden [KAPP et al., 2002].

## **4. Material und Methodik**

### **4.1 Datenerhebung nach Aktenlage**

Die Erfassung der Patientendaten erfolgte in der allergologischen Ambulanz der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg. Es wurden dazu sowohl alle aktuellen, als auch alle bereits archivierten Patientenakten von Personen gesichtet, bei denen eine Hyposensibilisierung durchgeführt wurde oder durchgeführt worden war. Unter „aktuellen“ Patientenakten werden die Daten derjenigen Patienten subsumiert, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung in o.g. Einrichtung eine spezifische Immuntherapie durchführten und regelmäßig zur Behandlung anwesend waren. In den archivierten Akten befanden sich Daten zu den Patienten, die ihre Hyposensibilisierung bereits abgeschlossen hatten, diese in einer anderen Einrichtung, z.B. beim Hausarzt, fortführten oder die Behandlung abgebrochen hatten.

In diese Studie aufgenommen wurden alle Patienten, die eine spezifische Immuntherapie bei Typ I-Sensibilisierung gegenüber Inhalationsallergenen (Pollen, Milben und Schimmelpilze) durchgeführt hatten und / oder –führen. Nicht erfasst wurden Personen mit Sensibilisierungen gegenüber anderen Allergenen, z.B. Hymenopterengiften. Die Einschlusskriterien erfüllten 52 Patienten.

Neben Angaben zur Person wie Name, Geburtsdatum, Alter und Anschrift (vgl. Anhang, Tabellen 23 und 34) wurden für alle Patienten folgende Daten erhoben:

- Art und Dauer der Beschwerden,
- Kreuzallergien (sofern vorhanden),
- Allergen, mit dem der Patient hyposensibilisiert wurde/wird,
- verwendetes Präparat sowie
- Beginn und Dauer der spezifischen Immuntherapie

(vgl. Anhang, Tabellen 33 und 44).

Sofern vor Behandlungsbeginn ein Pricktest erfolgte, wurden dessen Testergebnisse erfasst. Dies war in 27 Fällen möglich. Neben dem Datum des Tests wurde die Stärke der Reaktionen der Patienten auf

- Gräserpollen,
- Baumpollen,
- Kräuterpollen,
- Dermatophagoides pteronyssinus (pter.) und
- Dermatophagoides farinae (far.).

dokumentiert (vgl. Anhang, Tabellen 29 und 40).

Für 23 Patienten waren Laborwerte verfügbar. Erfasst wurden neben dem Datum der Blutentnahme und dem Gesamt-IgE (U/ml) das spezifische IgE (kU/l) sowie die entsprechende CAP-Klasse gegenüber

- Gräserpollenmischung (Frühblüher),
- Gräserpollenmischung (Spätblüher),
- Bäume-pollenmischung (Frühblüher),
- Bäume-pollenmischung (Spätblüher),
- Birkenpollen,
- Kräuterpollenmischung,
- Dermatophagoides pter.,
- Dermatophagoides far. sowie
- Hausstaubmischung

(vgl. Anhang, Tabellen 30 bis 32 sowie 41 bis 43).

#### **4.2 Datenerhebung mittels Fragebogen**

Um den Therapieerfolg der Hyposensibilisierungsbehandlung anhand der Parameter

- Rückgang der allergischen Beschwerden,
- Reduktion des Medikamentenverbrauchs,
- unerwünschte Wirkungen im Rahmen der Behandlung und
- Besserung des Gesamtbefindens

beurteilen zu können, wurde an alle Patienten ein Fragebogen versandt. Von den 52 erfassten Personen antworteten nach zwei Anschreiben 42 Patienten (80,8% Rücklauf). Die Patienten, die keine Rückmeldung gaben, wurden von der weiteren Untersuchung ausgenommen. Von den verbliebenen 42 Personen entfielen 16 auf die Testgruppe (Behandlung mit Pollinex Quattro) und 26 auf die Kontrollgruppe (Behandlung mit anderen Präparaten).

Der Aufbau des Fragebogens sowie die Auswertung und Gewichtung seiner Bestandteile wird in Kapitel 4.3 erläutert.

Die tabellarische Aufstellung aller für die 42 Patienten erfassten Daten befindet sich im Anhang (Testgruppe: Tabellen 23 bis 33, Kontrollgruppe: Tabellen 34 bis 44). Alle Angaben wurden mittels Excel erfasst und in das Statistikprogramm SPSS importiert, um statistische Kennzahlen zu ermitteln.

#### **4.3 Beschreibung des Fragebogens und Erläuterung seiner Auswertung**

Um die qualitativen Kriterien

- Beschwerderückgang durch die Hyposensibilisierung,
- Reduktion des Medikamentenverbrauchs durch die Hyposensibilisierung,
- unerwünschte Wirkungen der spezifischen Immuntherapie und
- Änderung des Gesamtbefindens durch die Therapie

erfassen und quantifizieren zu können, wurde ein dreiseitiger Fragebogen erstellt, der an alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, versandt wurde.

Die Beurteilung des Therapieerfolges wurde anhand des Rückganges der Symptomatik und des Medikamentenverbrauchs (primäre Zielparameter) ermittelt. Als sekundäre Zielparameter wurden unerwünschte Wirkungen der Therapie und Änderung der Lebensqualität betrachtet. Dabei sollte die Verträglichkeit der verwendeten Präparate verglichen werden. Da ferner die Auswirkungen einer Typ I-Sensibilisierung weit über das hinausgehen können, was über einen Symptomscore abgefragt werden kann, wurde

abschließend eine Frage zur Änderung des Gesamtbefindens aufgenommen, um den Allgemeinzustand des Patienten bewerten zu können.

Im Folgenden werden Aufbau des Fragebogens und seine Auswertung erläutert:

#### **4.3.1 Symptomscore**

Seite 1 des Fragebogens befasst sich mit der Frage nach den Beschwerden der Patienten vor und während/nach der Therapie:

## Beschwerden

Bitte stufen Sie Ihre Beschwerden vor und nach der Hyposensibilisierung nach folgendem Schema ein:

- 0: keine Beschwerden
- 1: milde Beschwerden (Symptome sind zwar vorhanden, beeinträchtigen aber nicht)
- 2: moderate Beschwerden (Symptome treten regelmäßig auf, beeinträchtigen aber nicht die Tagesaktivität oder das Schlafverhalten)
- 3: schwere Beschwerden (symptombedingte Minderung der Tagesaktivität und des Schlafverhaltens)

### 1. Rhinitis

	vor Therapie				während / nach Therapie			
Nasenatmungsbehinderung	0 O	1 O	2 O	3 O	0 O	1 O	2 O	3 O
Niesreiz	0 O	1 O	2 O	3 O	0 O	1 O	2 O	3 O
Nasenjuckreiz	0 O	1 O	2 O	3 O	0 O	1 O	2 O	3 O
Nasenlaufen	0 O	1 O	2 O	3 O	0 O	1 O	2 O	3 O

### 2. Konjunktivitis

	vor Therapie				während / nach Therapie			
Augenjucken	0 O	1 O	2 O	3 O	0 O	1 O	2 O	3 O
Augentränen	0 O	1 O	2 O	3 O	0 O	1 O	2 O	3 O
Rötung der Augen	0 O	1 O	2 O	3 O	0 O	1 O	2 O	3 O

### 3. Allergisches Asthma bronchiale

	vor Therapie				während / nach Therapie			
Husten	0 O	1 O	2 O	3 O	0 O	1 O	2 O	3 O
Atemwegeinengung	0 O	1 O	2 O	3 O	0 O	1 O	2 O	3 O
Kurzatmigkeit	0 O	1 O	2 O	3 O	0 O	1 O	2 O	3 O
Anfallsartige Atemnot	0 O	1 O	2 O	3 O	0 O	1 O	2 O	3 O

Die allergischen Beschwerden werden in die drei Hauptgruppen „Rhinitis“, „Konjunktivitis“ und „allergisches Asthma bronchiale“ eingeteilt, wobei jede der Gruppen drei bzw. vier Einzelsymptome enthält. Diese Aufteilung entspricht den typischen Krankheitsbildern bei Patienten mit Typ I-Sensibilisierungen (vgl. Kap. 3.3).

Die Patienten wurden gebeten, ihre Symptome sowohl vor, als auch während/nach der Therapie gemäß angegebenem 4-Punkte-Score einzustufen und zu dokumentieren. So lässt sich für jede Symptomgruppe ein Gesamtsummenscore berechnen, für „Rhinitis“ kann dieser vor Therapie beispielsweise zwischen 0 und 12 Punkte betragen (entsprechend nach Therapie). Auf diese Weise können für alle drei Symptomgruppen Gesamtsummenscores vor und während/nach Therapie berechnet und verglichen werden. Es lässt sich aus den Ergebnissen ableiten und quantifizieren, ob und in welcher Höhe ein Rückgang der Symptomatik durch die Therapie erzielt wurde.

#### **4.3.2 Medikationsscore**

Seite 2 des Fragebogens erfasst den Medikamentenverbrauch vor sowie während/nach der Therapie:

## Medikamente

Benutzten oder benutzen Sie regelmäßig Medikamente, um Ihre Beschwerden zu lindern?  
Bitte markieren Sie, wie häufig Sie die genannten Medikamente durchschnittlich eingenommen haben.

### 1. Antihistaminika

(z.B. Ebastel, Allergodil, Zyrtec, Tavegil, Acrius, Vomex, Fenistil, Emesan, Telfast, Zaditen, Xusal, Lisino, Lorano, Paremesein, Atosil, Hisfedin)

vor Therapie

- nie
- < 1 x pro Woche
- mehrmals wöchentlich
- täglich
- mehrmals täglich

während / nach Therapie

- nie
- < 1 x pro Woche
- mehrmals wöchentlich
- täglich
- mehrmals täglich

### 2. Mastzellstabilisatoren

(z.B. Zaditen, Ketof, Intal)

vor Therapie

- nie
- < 1 x pro Woche
- mehrmals wöchentlich
- täglich
- mehrmals täglich

während / nach Therapie

- nie
- < 1 x pro Woche
- mehrmals wöchentlich
- täglich
- mehrmals täglich

### 3. Atemwegserweiternde Medikamente (Bronchodilatoren, Sympathomimetika)

(z.B. Berotec, Bronchospasmin, Sultanol, Bricanyl, Foradil, Serevent, Spiropent)

vor Therapie

- nie
- < 1 x pro Woche
- mehrmals wöchentlich
- täglich
- mehrmals täglich

während / nach Therapie

- nie
- < 1 x pro Woche
- mehrmals wöchentlich
- täglich
- mehrmals täglich

### 4. Glukokortikoide (inhalativ, nasal)

(z.B. Sanasthmax, Pulmicort, Inhaacort, Flutide)

vor Therapie

- nie
- < 1 x pro Woche
- mehrmals wöchentlich
- täglich
- mehrmals täglich

während / nach Therapie

- nie
- < 1 x pro Woche
- mehrmals wöchentlich
- täglich
- mehrmals täglich

### 5. Glukokortikoide (oral)

(z.B. Hydrocortison, Cortison-Ciba, Decortin, Decortin H, Ultracorten, Ultracorten H, Urbason, Ultralan, Volon, Monocortin, Celestan, Fortecortin)

vor Therapie

- nie
- < 1 x pro Woche
- mehrmals wöchentlich
- täglich
- mehrmals täglich

während / nach Therapie

- nie
- < 1 x pro Woche
- mehrmals wöchentlich
- täglich
- mehrmals täglich

Die Patienten wurden gebeten, ihren Medikamentenverbrauch vor und während/nach der spezifischen Immuntherapie zu dokumentieren.

Entsprechend den Empfehlungen der World Allergy Organization (WAO) [CANONICA et al., 2007] werden folgende Medikamentengruppen erfasst:

- Antihistaminika,
- Sympathomimetika,
- Glukokortikoide topisch,
- Glukokortikoide oral

und um die Gruppe „Mastzellstabilisatoren“ ergänzt.

Um den Patienten die Klassifizierung ihrer Bedarfsmedikation zu erleichtern, werden gängige Präparatnamen hinzugefügt.

Die angegebene Skala wird wie folgt quantifiziert:

- |                        |          |
|------------------------|----------|
| • nie                  | 0 Punkte |
| • < 1 x pro Woche      | 1 Punkt  |
| • mehrmals wöchentlich | 2 Punkte |
| • täglich              | 3 Punkte |
| • mehrmals täglich     | 4 Punkte |

Auf diese Weise können für jede Medikamentengruppe Gesamtsummenscores ermittelt und wiederum vor und während/nach der Therapie verglichen werden.

Gemäß den Empfehlungen der WAO [CANONICA et al., 2007] wird die Stärke der verschiedenen antiallergischen Medikamente gewichtet: Antihistaminika und Sympathomimetika mit 1 Punkt, topische Glukokortikoide mit 2 Punkten und die tägliche Einnahme von oralen Glukokortikoiden mit 3 Punkten. So fließen die Gesamtsummenscores für Antihistaminika, Mastzellstabilisatoren und Sympathomimetika ohne Anpassung in die Auswertung ein, die Gesamtsummenscores für topische Glukokortikoide werden mit 2 multipliziert, ebenso die Gesamtsummenscores für orale Glukokortikoide, sofern sie nicht täglich eingenommen werden. Die tägliche Einnahme oraler Glukokortikoide wird mit dem Faktor 3 vervielfältigt.

### **4.3.3 Unerwünschte Wirkungen und Lebensqualität**

Diese sekundären Zielparameter werden auf Seite 3 des Fragebogens erfragt:

## Unerwünschte Wirkungen und Gesamtbefinden

Wie haben Sie die Hyposensibilisierung vertragen?

Sind bei Ihnen unerwünschte Wirkungen aufgetreten? Wenn ja, welche?

(Bitte beachten Sie, dass eine leichte Lokalreaktion mit Schwellung, Rötung und Juckreiz nicht vermeidbar ist und auch als Therapie-Indikator dient.)

- Ich habe die Hyposensibilisierung gut vertragen.
- Bei mir sind unerwünschte Wirkungen aufgetreten, und zwar folgende:
  - schwere Lokalreaktion: Schwellung > 12 cm innerhalb von 30 Minuten
  - Nasenlaufen, Nasenjucken, Niesreiz, Nasenatmungsbehinderung
  - Augenjucken, Augentränen, Rötung der Augen
  - allgemeine Hautrötung
  - milder Juckreiz an anderen Körperstellen als der Einstichstelle, milde Nesselsucht
  - schmerzhafte, mehrere Tage anhaltende Schwellung der Haut an der Einstichstelle
  - Schwindel
  - leichte Atemnot
  - Angstgefühl
  - Stuhl- oder Urindrang
  - schwere Atemnot
  - Bewusstseinsbeeinträchtigung oder -verlust
  - Schock
  - Atem-/Kreislaufstillstand
  - Sonstiges: \_\_\_\_\_

- Ich hatte o.g. unerwünschte Wirkungen
- nur nach einer Injektion
  - mehrfach, und zwar ca. \_\_\_mal nach einer Injektion

Mein Gesamtbefinden hat sich durch die Therapie

- gebessert
- nicht geändert
- verschlechtert

Die Patienten wurden gebeten, etwaige unerwünschte Wirkungen zu erfassen. Hierzu wird eine Liste möglicher unerwünschter Nebenwirkungen vorgegeben mit der Möglichkeit, unter „Sonstiges“ weitere Punkte zu ergänzen.

Die vorgegebenen unerwünschten Wirkungen spiegeln typische Nebenwirkungen der Stufen 0 (starke Lokalreaktion) bis 4 (Organversagen) wider (vgl. Kap. 3.6.4.2, Tab. 13) und erlauben somit eine Einstufung der jeweils aufgetretenen unerwünschten Wirkung in die entsprechende Nebenwirkungsklasse.

Ferner sollen die Patienten Angaben zur Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen machen (Anzahl der Injektionen).

Der Fragebogen schließt mit der Frage nach dem Gesamtbefinden der Patienten. Auf eine Erfassung der Lebensqualität mittels krankheitsspezifischer oder generischer (krankheitsunspezifischer) Fragebögen [PFAAR und KLIMEK, 2007] wird bewusst verzichtet, um den Umfang des Fragebogens in überschaubarem Rahmen zu halten und einen möglichst hohen Rücklauf zu erzielen. Auf diese Weise werden zwar keine unterschiedlichen Befindlichkeiten erfasst, jedoch erlaubt die Auswertung der Abschlussfrage eine allgemeine Einstufung der Änderung der Lebensqualität durch die Therapie.

#### **4.4 Beschreibung von Test- und Kontrollgruppe nach Aktenlage**

##### **4.4.1 Geschlechts- und Altersverteilung**

In der Testgruppe, die mit dem Präparat „Pollinex Quattro“ behandelt wurde, befinden sich 16 Patienten (m=6, w=10) mit einem medianen Alter von 41 Jahren (range 18 bis 64 Jahre). In der Kontrollgruppe, die mit verschiedenen Hyposensibilisierungspräparaten – außer Pollinex Quattro – therapiert wurde, befinden sich 26 Patienten (m=11, w=15) mit einem medianen Alter von 44 Jahren (range 21 bis 62 Jahre).

Einen Überblick über die Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten beider Gruppen geben Tabellen 15 und 16 sowie Abbildungen 1 und 2:

<b>Geschlecht</b>	Testgruppe		Kontrollgruppe	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
männlich	6	37,5	11	42,3
weiblich	10	62,5	15	57,7
gesamt	16	100,0	26	100,0

Tab. 15: Geschlechtsverteilung in Test- und Kontrollgruppe

<b>Alter</b>	Testgruppe		Kontrollgruppe	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
<= 20	1	6,2	0	0,0
21 bis 30	4	25,0	4	15,4
31 bis 40	3	18,8	6	23,1
41 bis 50	4	25,0	10	38,5
51 bis 60	2	12,5	5	19,2
> 60	2	12,5	1	3,8
gesamt	16	100,0	26	100,0
Mittelwert	40,9		42,5	

Tab. 16: Altersverteilung in Test- und Kontrollgruppe

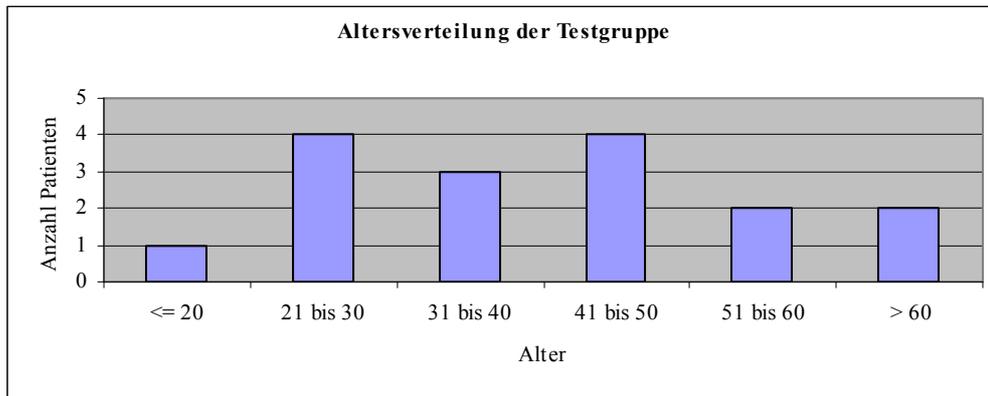


Abb. 1: Altersverteilung der Testgruppe

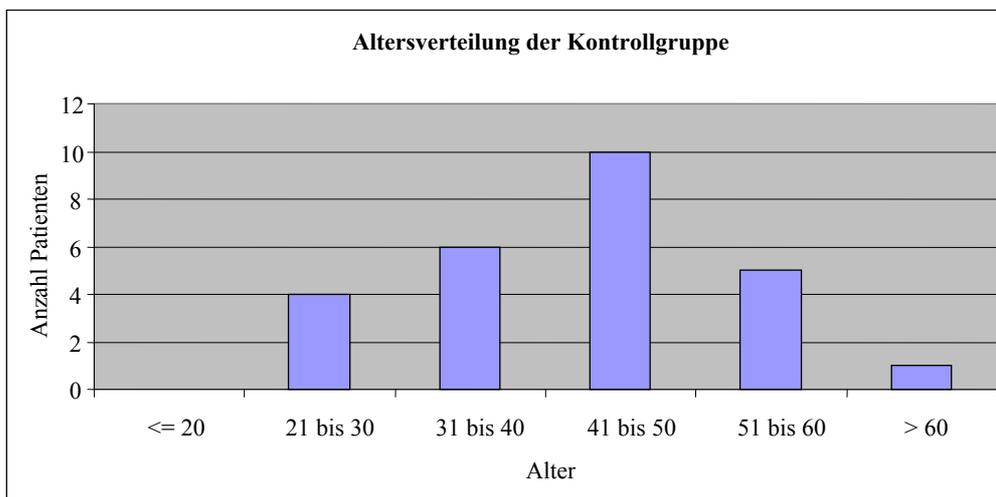


Abb. 2: Altersverteilung der Kontrollgruppe

#### 4.4.2 Relevante Allergene

Die Hyposensibilisierungsbehandlungen in der Testgruppe wurden lediglich mit zwei Allergenen durchgeführt:

- Frühblüher (Birke/Erle/Hasel; n=10) sowie
- Gräser/Roggen (n=6).

In der Kontrollgruppe erfolgte die spezifische Immuntherapie mit folgenden vier Allergenen:

- Frühblüher (Birke/Erle/Hasel; n=13),
- Gräser/Roggen (n=6),
- Milben (n=6) sowie
- Traubenkraut/Beifuß (n=1).

Tabelle 17 sowie Abbildungen 3 und 4 visualisieren die in Test- und Kontrollgruppe zur Hyposensibilisierung verwendeten Allergene:

<b>Allergen</b>	Testgruppe		Kontrollgruppe	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Frühblüher	10	62,5	13	50,0
Gräser/Roggen	6	37,5	6	23,1
Milben	0	0,0	6	23,1
Traubenkraut/Beifuß	0	0,0	1	3,8
gesamt	16	100,0	26	100,0

Tab. 17: Allergene in Test- und Kontrollgruppe

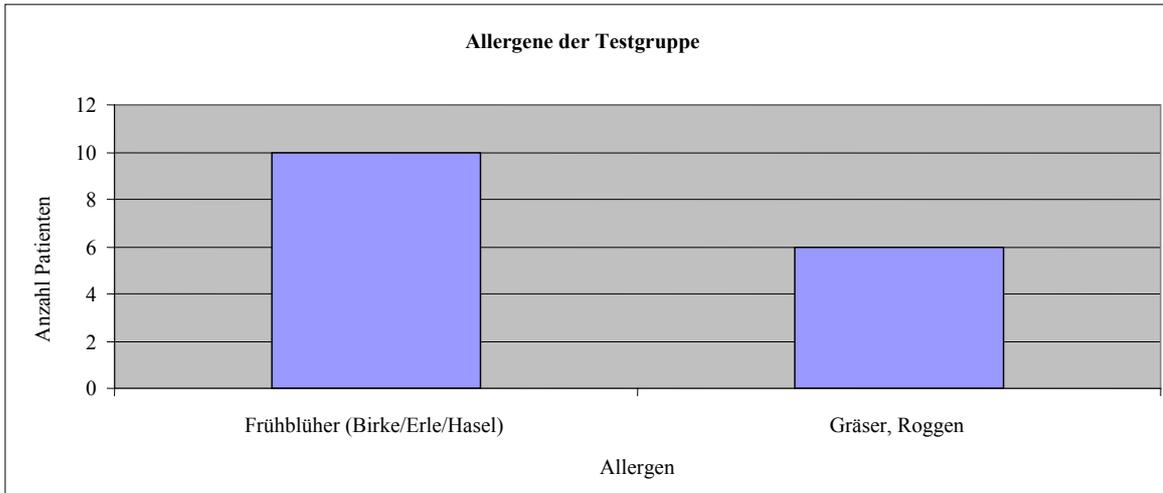


Abb. 3: Allergene der Testgruppe

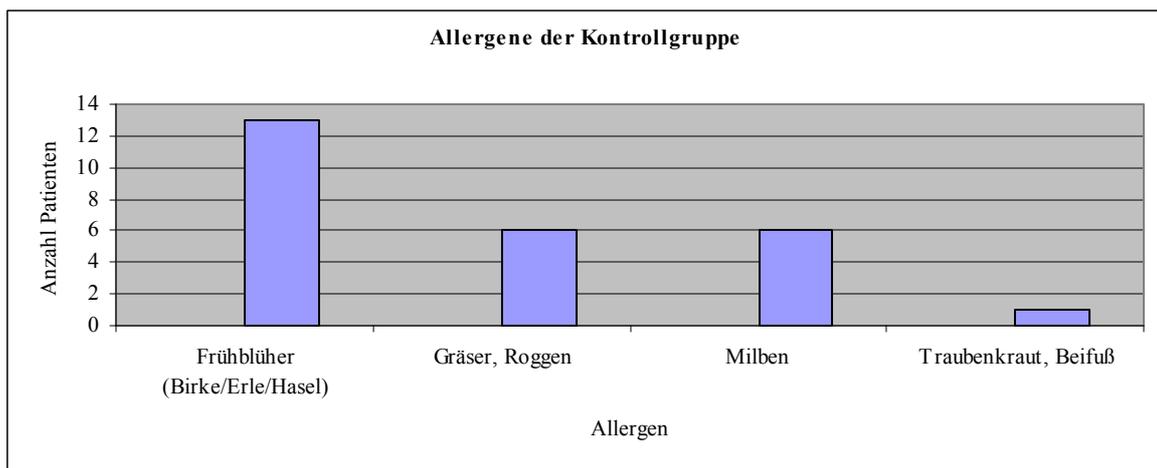


Abb. 4: Allergene der Kontrollgruppe

Mit den Allergenen „Milben“ und „Traubenkraut/Beifuß“ wurde nur in der Kontrollgruppe hyposensibilisiert, nicht jedoch in der Testgruppe. Dass die spezifische Immuntherapie in der Testgruppe lediglich mit den Allergenen „Frühblüher“ und „Gräser/Roggen“ erfolgte, resultiert daraus, dass das Präparat Pollinex Quattro in folgender Allergenzusammensetzung eingesetzt werden kann:

- Birke,
- Birke/Erle/Hasel,
- Gräser/Roggen,

- Beifuß,
- Gänsefuß,
- Wegerich,
- Ragweed (Traubenkraut).

Für das Allergen „Milben“ steht Pollinex Quattro somit nicht zur Verfügung. Eine Hyposensibilisierung mit „Traubenkraut“ und/oder „Beifuß“ wäre mit Pollinex Quattro prinzipiell möglich, jedoch wurde sie im Patientenkollektiv der Testgruppe nicht durchgeführt, in der Kontrollgruppe bei nur einem Patienten (3,8%).

#### 4.4.3 Verwendete Präparate

Im Gegensatz zur Testgruppe, deren Patienten ausschließlich mit dem Präparat „Pollinex Quattro“ behandelt wurden, wurden in der Kontrollgruppe fünf verschiedene Präparate verwendet:

- ALK depot (n=18; 69,3%),
- Purethal (n=3; 11,5%),
- Allergovit (n=2; 7,7%),
- Depigoid (n=2; 7,7%) und
- Tyrosin TU top (n=1; 3,8%).

Das Präparat „ALK depot“ nimmt dabei eine Sonderstellung ein, da es besonders häufig eingesetzt wurde. Tabelle 18 sowie Abbildung 5 geben einen Überblick über die in der Kontrollgruppe verwendeten Präparate:

Präparat	Häufigkeit	Prozent
ALK depot	18	69,3
Purethal	3	11,5
Allergovit	2	7,7
Depigoid	2	7,7
Tyrosin TU top	1	3,8
gesamt	26	100,00

Tab. 18: Präparate in der Kontrollgruppe

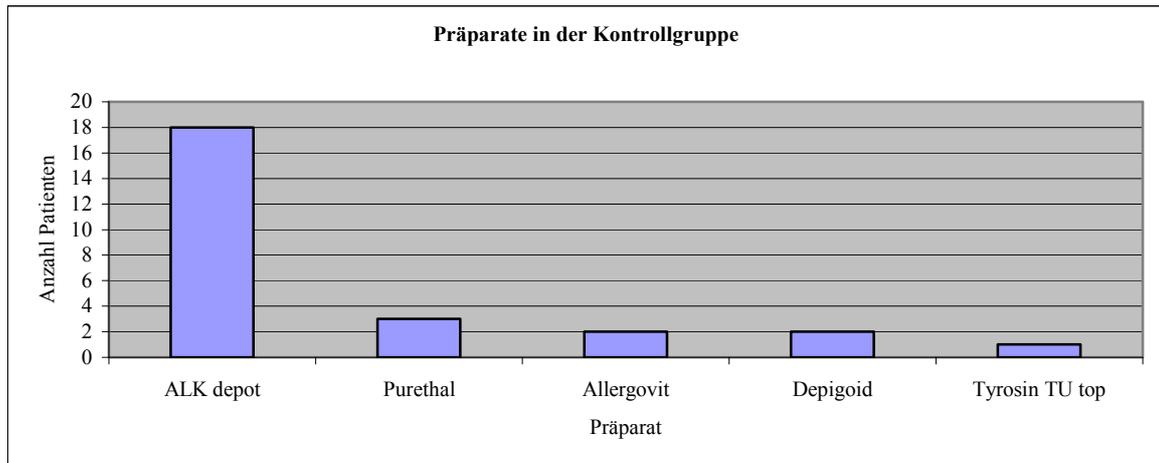


Abb. 5: Präparate in der Kontrollgruppe

Um ein ausreichendes Patientenkollektiv zu erhalten, wurden alle in der Kontrollgruppe eingesetzten Präparate in die Studie einbezogen und in einer Gruppe zusammengefasst.

#### 4.4.4 Dauer der Hyposensibilisierung

In der Testgruppe hatten zum Zeitpunkt der Datenerfassung 11 der 16 Patienten (68,75%) erst einen Behandlungszyklus durchgeführt, 2 Patienten (12,5%) hatten zwei Zyklen abgeschlossen. Drei oder mehr Zyklen wurden jeweils nur von einem Patienten vollendet (jeweils 6,25%), für einen weiteren Patienten gab es keine Angabe (6,25%; vgl. Tabelle 19 sowie Abbildung 6):

Anzahl der Zyklen	Häufigkeit	Prozent
1	11	68,75
2	2	12,50
3	1	6,25
4	1	6,25
keine Angabe	1	6,25
gesamt	16	100,00

Tab. 19: Anzahl durchgeführter Pollinex-Zyklen in der Testgruppe

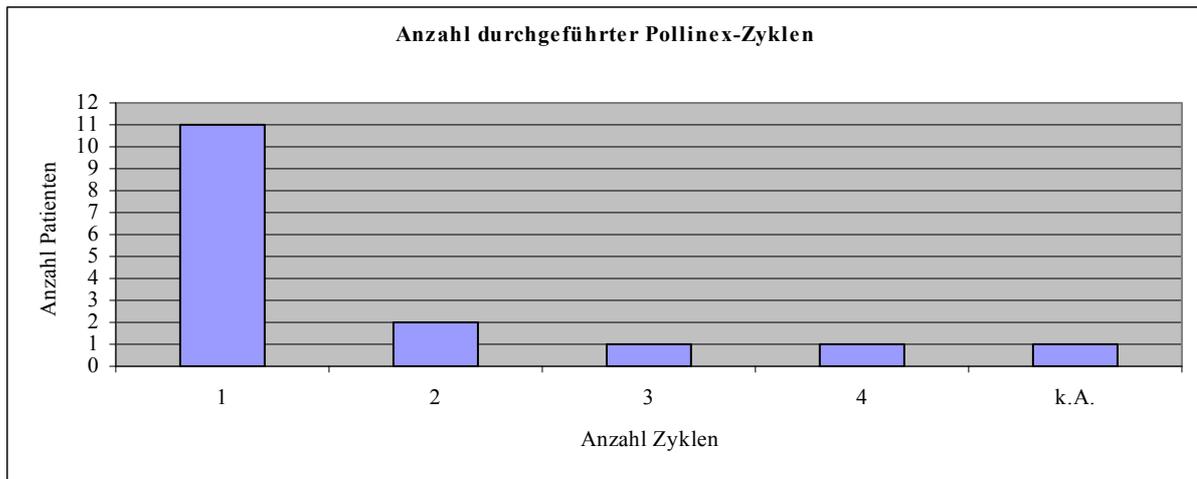


Abb. 6: Anzahl durchgeführter Pollinex-Zyklen in der Testgruppe

Von den 11 Patienten, die bisher erst einen Behandlungszyklus durchgeführt haben, werden voraussichtlich 3 Probanden die Behandlung nicht fortführen, da die jeweiligen Behandlungszyklen länger zurückliegen: Januar 2006 (2 Patienten) und Dezember 2007 (1 Patient). Aus den Patientenakten ergab sich kein Anhalt auf Fortführung der Therapie. Auch in der Kontrollgruppe führte die Mehrzahl der Patienten die spezifische Immuntherapie erst seit weniger als einem Jahr durch (12 von 24 Patienten; 50%). Eine Behandlungsdauer über 4 Jahre erreichte nur 1 Patient (4,2%; vgl. Tabelle 20 sowie Abbildung 7):

Dauer der Hyposensibilisierung	Häufigkeit	Prozent
< 1 Jahr	12	50,0
1 bis < 2 Jahre	3	12,5
2 bis < 3 Jahre	3	12,5
3 bis < 4 Jahre	5	20,8
> 4 Jahre	1	4,2
gesamt	24	100,0

Tab. 20: Dauer der Hyposensibilisierung in der Kontrollgruppe

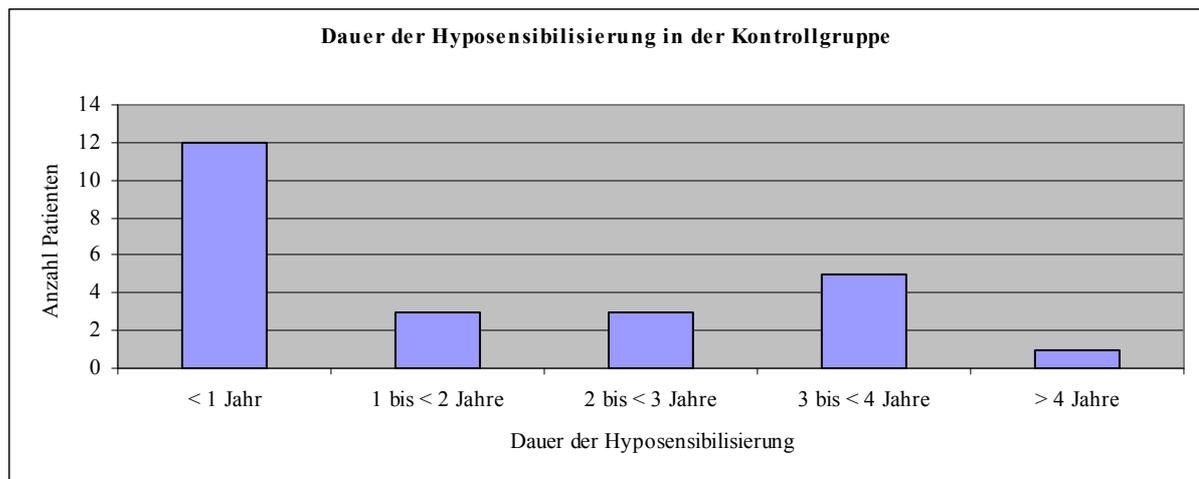


Abb. 7: Dauer der Hyposensibilisierung in der Kontrollgruppe

Aus den Akteneinträgen war nicht ersichtlich, wie viele der Patienten die Behandlung weiter fortsetzen werden. Einige Aktenvermerke dokumentieren eine Fortführung der Behandlung beim Hausarzt, weitere Daten liegen jedoch nicht vor.

#### 4.4.5 Schweregrad der allergischen Reaktionen vor Therapiebeginn

In der Testgruppe wurde bei 9 Patienten vor Behandlungsbeginn ein Pricktest durchgeführt. Von den 9 Patienten reagierten dabei 6 dreifach positiv auf das auslösende Agens (66,7%), 3 Patienten zweifach positiv (33,3%).

In der Kontrollgruppe erhielten 12 Patienten vor der Therapie einen Pricktest. Dabei reagierten 5 Patienten dreifach positiv auf das auslösende Agens (41,7%), 7 Patienten zweifach positiv (58,3%).

Bei 8 Patienten in der Test- und 9 Patienten in der Kontrollgruppe wurde das Gesamt-IgE im Serum bestimmt. Die ermittelten Laborwerte spiegeln die Pricktestergebnisse wider: Während in der Testgruppe 4 von 8 (50%) der Patienten ein Gesamt-IgE von über 300 U/ml aufwiesen, waren es in der Kontrollgruppe lediglich 1 von 9 (11,1%). Bei 2 von 8 (25%) der Patienten der Testgruppe lagen die Gesamt-IgE-Werte unter 100 U/ml, in der Kontrollgruppe waren es 4 von 9 (44,4%; vgl. Tabelle 21 sowie Abbildungen 8 und 9):

Gesamt-IgE	Testgruppe		Kontrollgruppe	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
< 100	2	25,0	4	44,4
101 bis 200	1	12,5	1	11,1
201 bis 300	1	12,5	3	33,4
> 300	4	50,0	1	11,1
gesamt	8	100,0	9	100,0

Tab. 21: Gesamt-IgE in Test- und Kontrollgruppe

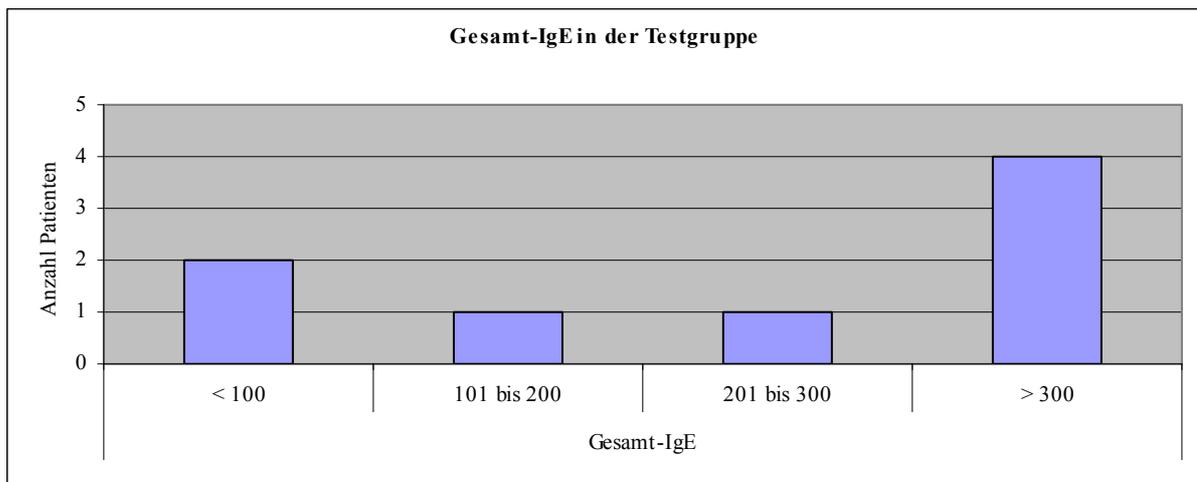


Abb. 8: Gesamt-IgE in der Testgruppe

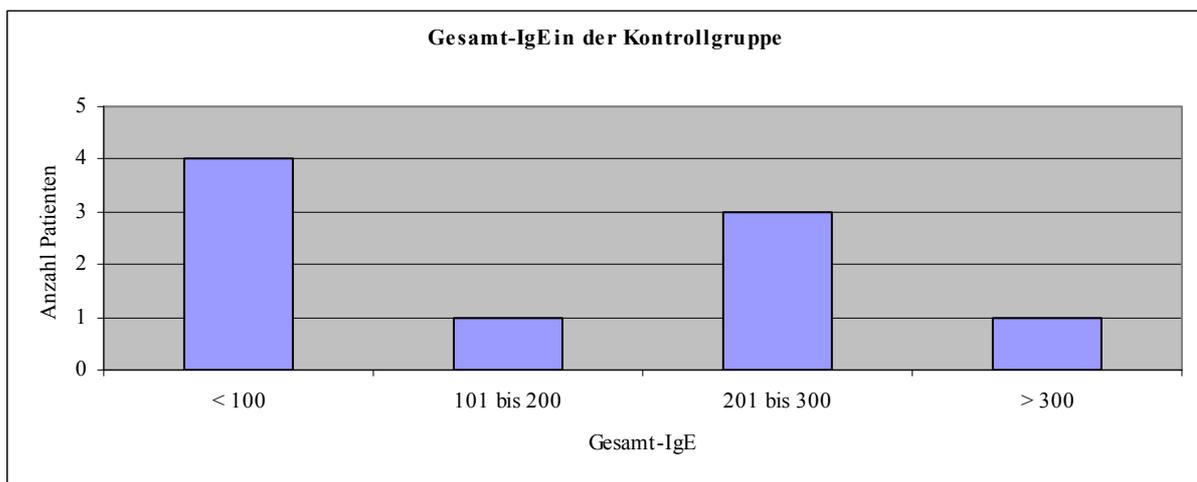


Abb. 9: Gesamt-IgE in der Kontrollgruppe

In der Testgruppe wurde für 6, in der Kontrollgruppe für 7 Patienten die Höhe der spezifischen IgE-Antikörper für das Hauptallergen (gemessen in CAP-Klassen) bestimmt. Dabei

waren in beiden Gruppen nahezu alle CAP-Klassen vertreten und ähnlich verteilt (vgl. Tabelle 22 sowie Abbildungen 10 und 11):

CAP-Klasse	Testgruppe		Kontrollgruppe	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
0	0	0,0	1	14,3
1	0	0,0	0	0,0
2	2	33,3	1	14,3
3	2	33,3	2	28,6
4	1	16,7	2	28,6
5	0	0,0	0	0,0
6	1	16,7	1	14,2
gesamt	6	100,0	7	100,0

Tab. 22: CAP-Klassen in Test- und Kontrollgruppe

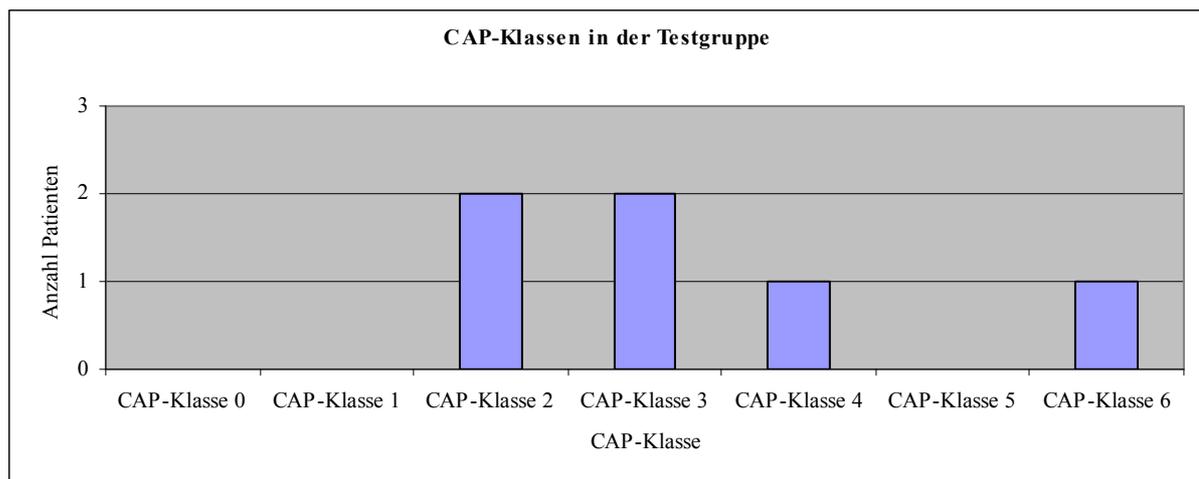


Abb. 10: CAP-Klassen in der Testgruppe

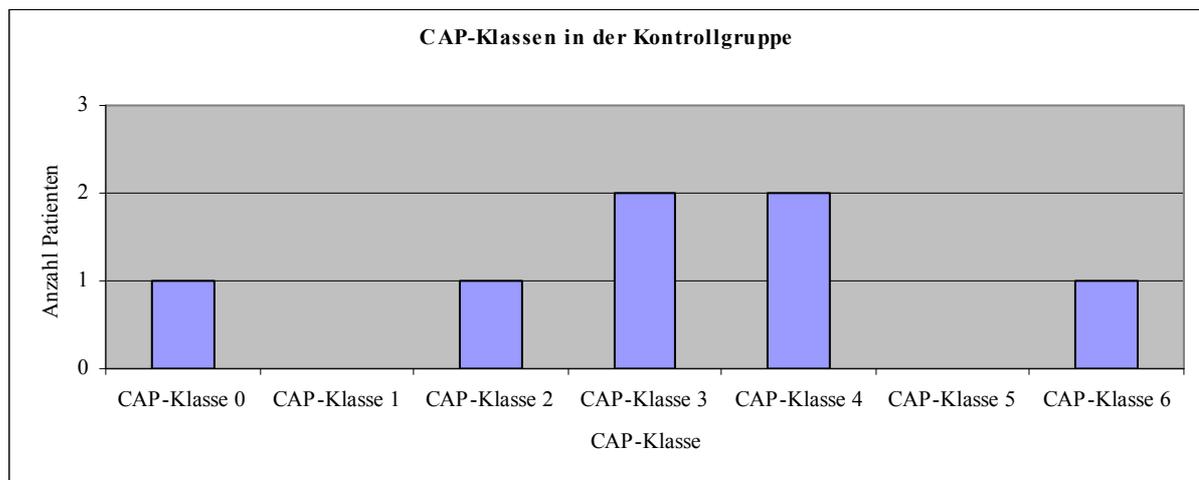


Abb. 11: CAP-Klassen in der Kontrollgruppe

In der Testgruppe gaben drei Patienten in der Anamnese Kreuzallergien mit Lebensmitteln an (18,8%), in der Kontrollgruppe waren dies 6 Patienten (23,1%).

#### 4.5 Beurteilung der Vergleichbarkeit von Test- und Kontrollgruppe

Geschlechts- und Altersverteilung sind in Test- und Kontrollgruppe nahezu identisch. Auch die Dauer der Hyposensibilisierung betreffend ähneln sich die Gruppen: Sowohl in der Test-, als auch in der Kontrollgruppe hatte die Mehrzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerfassung erst eine Therapiedauer von bis zu einem Jahr absolviert.

Schwieriger wird der Gruppenvergleich bei den Kriterien „relevante Allergene“ und „Schweregrad der allergischen Reaktion vor Therapiebeginn“. Während in der Testgruppe nur mit zwei Allergenen hyposensibilisiert wurde, erfolgte die spezifische Immuntherapie in der Kontrollgruppe mit vier Allergenen (zur Begründung vgl. Kap. 4.4.2).

Eine Beurteilung der Vergleichbarkeit beider Gruppen hinsichtlich des Schweregrades der allergischen Reaktionen vor Therapiebeginn ist ebenfalls nur eingeschränkt möglich, da klinische Angaben zum Ausmaß der Beschwerden, etwa in Form eines Patiententagebuches vor Therapiebeginn, nicht erhoben wurden. Pricktest- und Laborergebnisse waren nur für wenige Patienten verfügbar.

Aus den genannten Gründen kann eine vollständige Vergleichbarkeit der Gruppen nicht belegt werden, bei den weiteren Ausführungen wird jedoch von einer hinreichenden Übereinstimmung ausgegangen.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Symptomscore

Sowohl Test-, als auch Kontrollgruppe verzeichneten einen Beschwerderückgang in allen im Patientenfragebogen betrachteten Kategorien (Rhinitis, Konjunktivitis, Asthma und Beschwerderückgang insgesamt). Die Kontrollgruppe schnitt dabei besser, jedoch nur teilweise statistisch signifikant unterschiedlich ab. Für die Parameter „Asthma“ und „Beschwerderückgang insgesamt“ zeigte der T-Test bei unabhängigen Stichproben jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p < 0,05$ ):

- Asthma: Testgruppe -9%, Kontrollgruppe -43% ( $p=0,011$ ),
- Beschwerderückgang gesamt: Testgruppe -28%, Kontrollgruppe -45% ( $p=0,019$ ).

Für die Kategorien „Rhinitis“ und „Konjunktivitis“ war die ermittelte Differenz zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant:

- Rhinitis: Testgruppe -31%, Kontrollgruppe -44% ( $p=0,224$ ),
- Konjunktivitis: Testgruppe -36%, Kontrollgruppe -48% ( $p=0,051$ ).

Abbildungen 12 und 13 visualisieren den prozentualen Beschwerderückgang in beiden Gruppen:

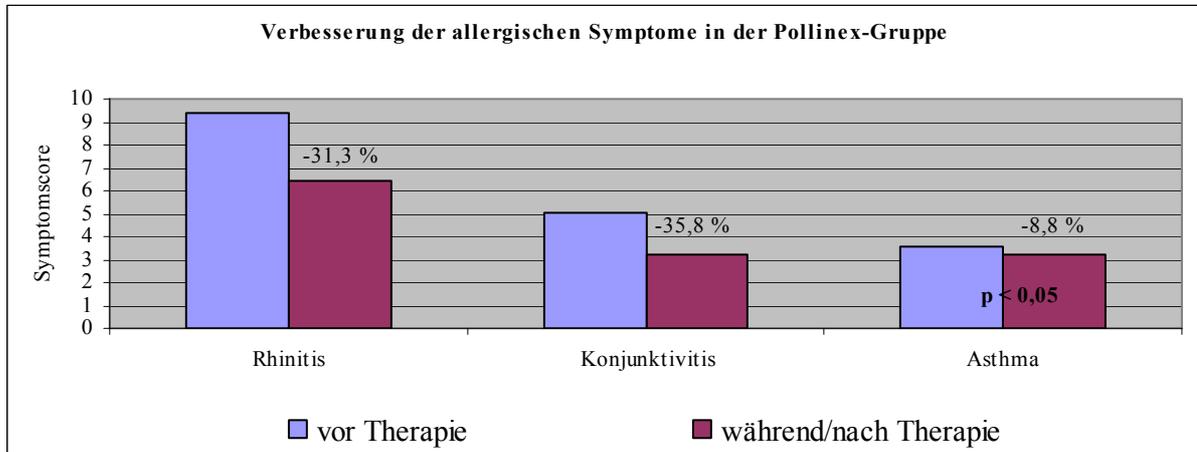


Abb. 12: Prozentuale Verbesserung der allergischen Symptome in der Pollinex-Gruppe

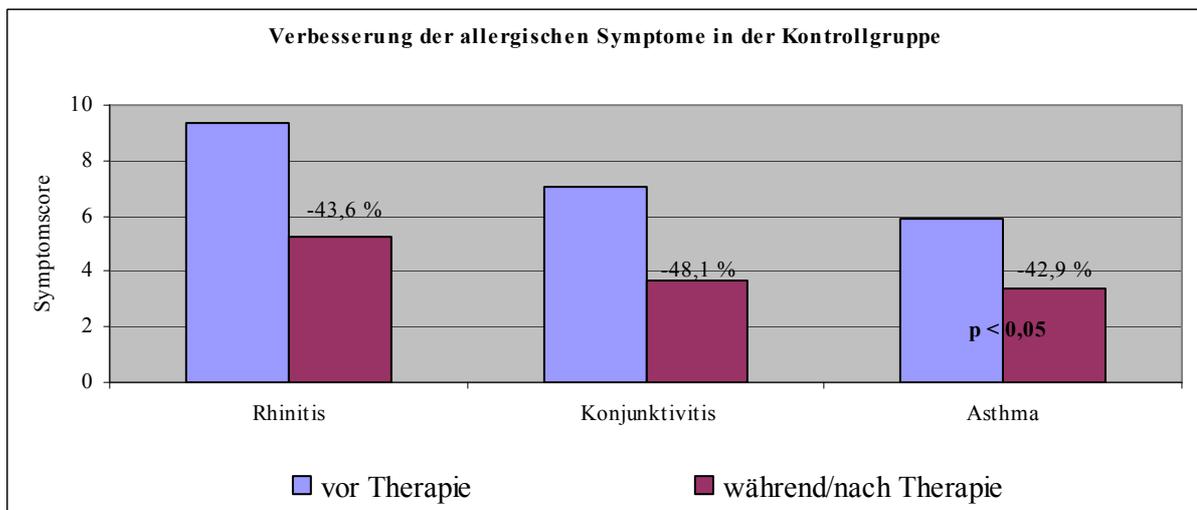


Abb. 13: Prozentuale Verbesserung der allergischen Symptome in der Kontrollgruppe

## 5.2 Medikationsscore

In beiden Gruppen war ein Rückgang des Verbrauchs an antiallergischen Medikamenten zu verzeichnen. Lediglich in den Kategorien „Sympathomimetika“ und „Glukokortikoide topisch“ nahm der Bedarf in der Testgruppe zu. Hinsichtlich folgender Medikamentengruppen sank die Medikamenteneinnahme in der Kontrollgruppe stärker als in der Testgruppe, wobei die Unterschiede jeweils nicht statistisch signifikant waren:

- Antihistaminika: Testgruppe -11%, Kontrollgruppe -25% (p=0,363),
- Mastzellstabilisatoren: Testgruppe -50%, Kontrollgruppe -67% (p=0,449),
- Sympathomimetika: Testgruppe +11%, Kontrollgruppe -52% (p=0,077),
- Glukokortikoide topisch: Testgruppe +9%, Kontrollgruppe -28% (p=0,276).

In der Kategorie „Glukokortikoide oral“ schnitt die Testgruppe (-42,86%) besser ab als die Kontrollgruppe (-36,36%; p=0,867). Der T-Test bei unabhängigen Stichproben für die Mittelwertgleichheit ergab in keiner der Kategorien einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Der saisonale Pollenflug sowie die Pollenmenge pro m<sup>3</sup> Luft konnten aufgrund des retrospektiven Designs der Studie nicht in der Auswertung berücksichtigt werden.

Abbildungen 14 und 15 visualisieren die relative Änderung des Medikamentenverbrauchs in Test- und Kontrollgruppe:

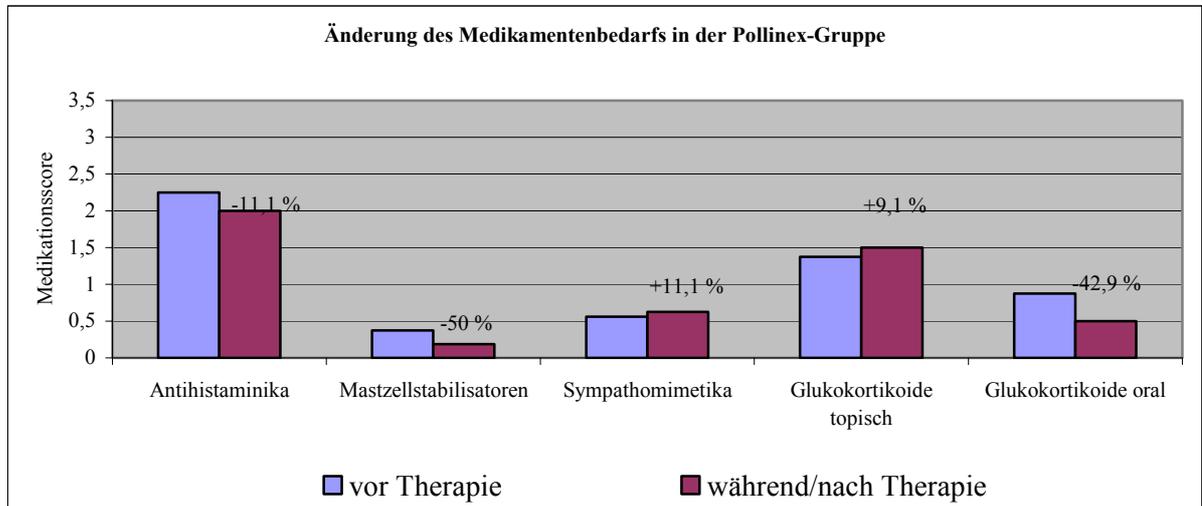


Abb. 14: Relative Änderung des Medikamentenbedarfs in der Testgruppe

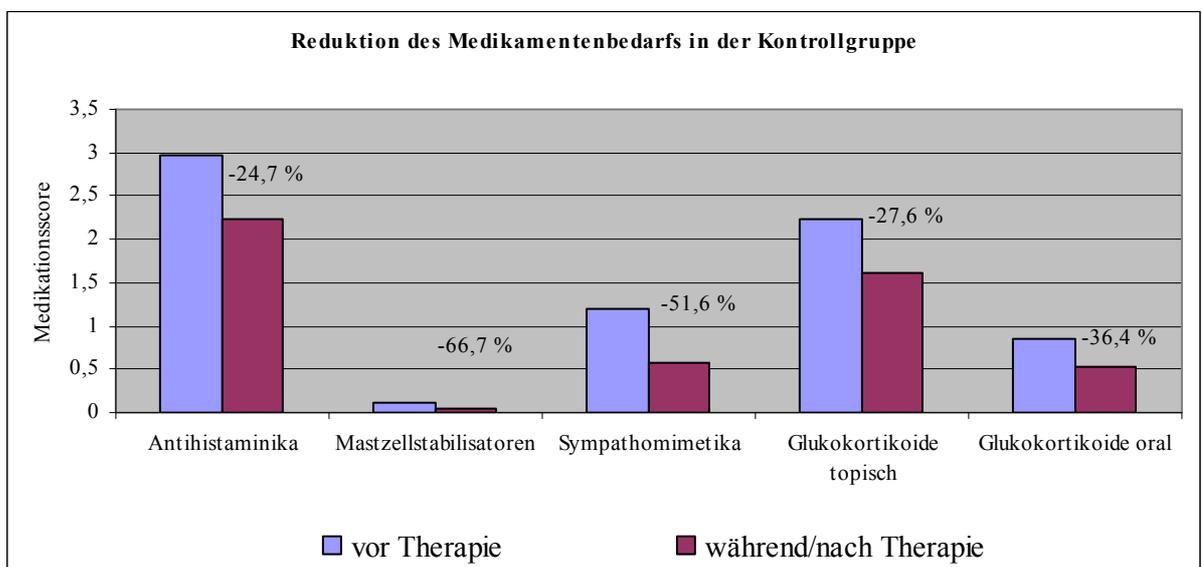


Abb. 15: Relative Reduktion des Medikamentenbedarfs in der Kontrollgruppe

### 5.3 Patientenbefinden

6 von 16 Patienten der Testgruppe (38%) und 21 von 26 Patienten der Kontrollgruppe (80%) gaben an, ihr Befinden habe sich durch die Hyposensibilisierung verbessert. Keine Veränderung gaben 9 von 16 Patienten (56%) der Test- und 3 von 26 Patienten (12%) der Kontrollgruppe an. Über ein verschlechtertes Gesamtbefinden klagten 1 von 16 Patienten (6%) der Test- und 2 von 26 Patienten (8%) der Kontrollgruppe. Das Gesamtbefinden wird somit in der Kontrollgruppe positiver bewertet als in der Testgruppe.

Hinsichtlich der Einordnung des Patientenbefindens zeigte der exakte Test nach Fisher einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,004$ ).

Abbildungen 16 und 17 visualisieren dieses Ergebnis:

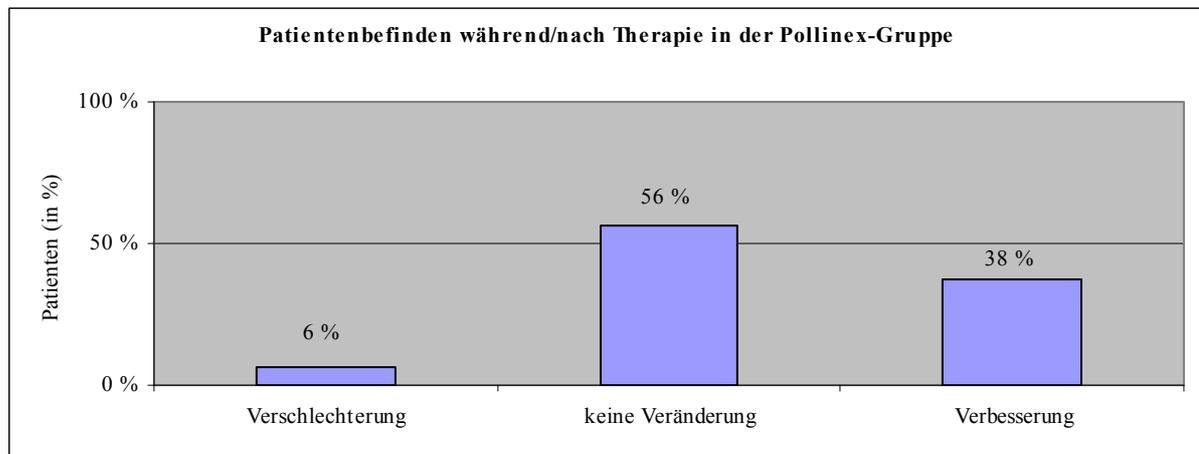


Abb. 16: Gesamtbefinden während/nach Therapie in der Testgruppe

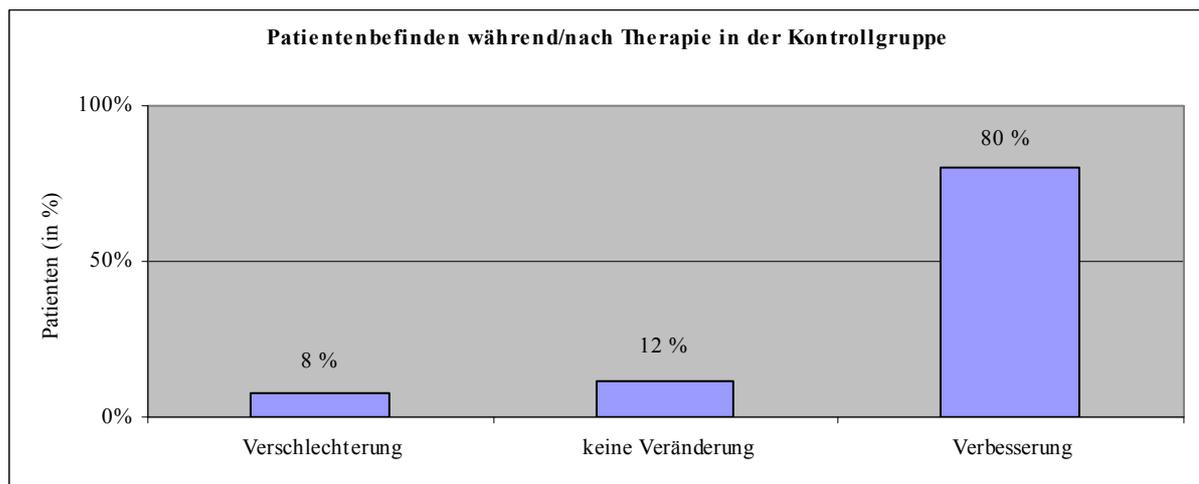


Abb. 17: Gesamtbefinden während/nach Therapie in der Kontrollgruppe

## 5.4 Unerwünschte Wirkungen

Bei der Auswertung des Sicherheitsprofils wurde jeweils der höchste Grad an unerwünschten Wirkungen je Patient berücksichtigt, auch wenn dieser nur nach einer Injektion auftrat, da die Gesamtzahl der Injektionen mit unerwünschten Wirkungen aufgrund fehlender Angaben aus den Fragebögen nicht eruiert werden konnte.

Die meisten Injektionen wurden in beiden Gruppen gut vertragen (Testgruppe: 7 von 16 Patienten (44%), Kontrollgruppe: 12 von 26 Patienten (46%)). Sowohl in der Test-, als auch in der Kontrollgruppe berichteten 31% der Patienten über Allgemeinreaktionen vom Grad 1 (Testgruppe: 5 von 16 Patienten, Kontrollgruppe: 8 von 26 Patienten). Allgemeinreaktionen 2. Grades traten bei 2 von 16 Patienten (13%) der Test- und 5 von 26 Patienten (19%) der Kontrollgruppe auf. Systemische Reaktionen 3. Grades waren in der Testgruppe dreimal häufiger zu verzeichnen als in der Kontrollgruppe (Testgruppe: 2 von 16 Patienten (12%), Kontrollgruppe: 1 von 26 Patienten (4%)).

Die Verträglichkeit der verwendeten Präparate ist in Bezug auf fehlende unerwünschte Wirkungen sowie Allgemeinreaktionen 1. und 2. Grades vergleichbar. Für Allgemeinreaktionen vom Grad 3 ergibt sich ein Vorteil für die Kontrollgruppe, der exakte Test nach Fisher zeigte für die Differenzen zwischen Test- und Kontrollgruppe hinsichtlich unerwünschter Wirkungen jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,8$ ).

Abbildungen 18 und 19 visualisieren dieses Ergebnis:

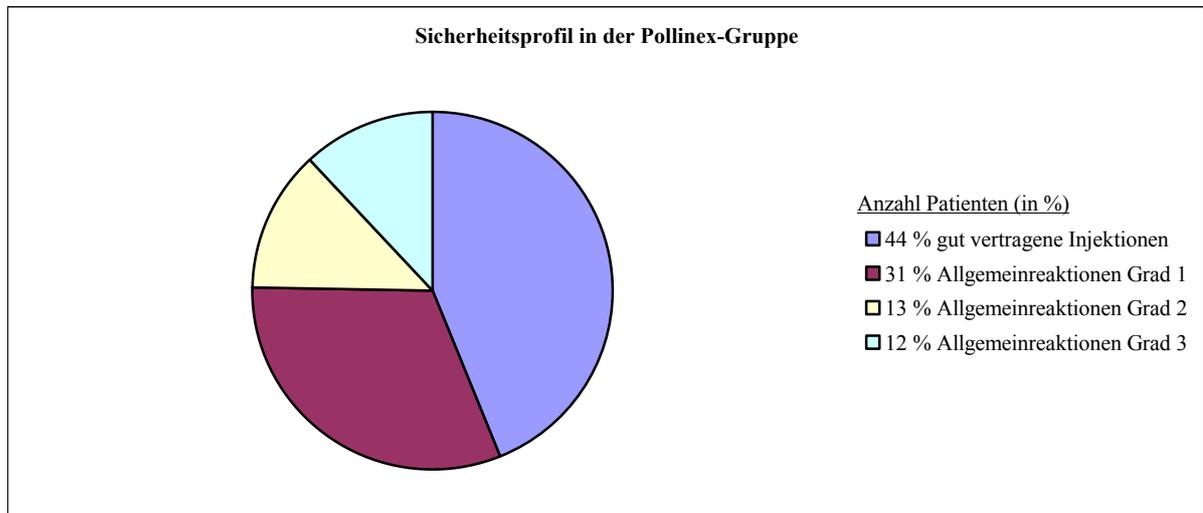


Abb. 18: Unerwünschte Wirkungen in der Testgruppe

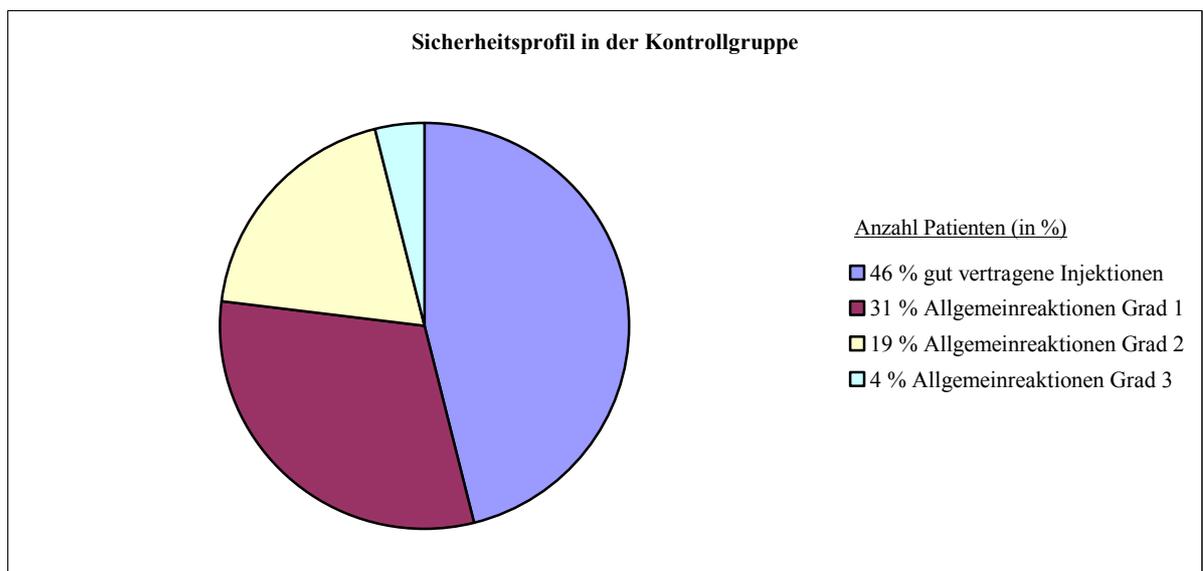


Abb. 19: Unerwünschte Wirkungen in der Kontrollgruppe

## 6. Diskussion

Ziel der vorliegenden retrospektiven Untersuchung war der Vergleich von Effektivität und Verträglichkeit verschiedener SIT-Schemata bei Patienten mit Soforttypallergien gegenüber Inhalationsallergenen. Gegenübergestellt wurden die präseasonale Kurzzeit-Hyposensibilisierung mit dem Präparat Pollinex Quattro (Testgruppe) und fünf ganzjährige SIT-Schemata (Kontrollgruppe). Zielgrößen des Vergleichs waren Symptomrückgang durch die Therapie, Rückgang des Medikamentenverbrauchs, Änderung des Gesamtbefindens der Patienten sowie unerwünschte Wirkungen der Behandlung. Wirksamkeit und Verträglichkeit konnten für beide Therapieregimes bestätigt werden, wobei die Kontrollgruppe bei einigen Zielgrößen bessere Ergebnisse erzielte, in den meisten Fällen jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (vgl. Kap. 5).

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pollinex Quattro wurden bereits in anderen Studiendesigns untersucht, die im Folgenden dargestellt werden.

Gemäß Empfehlungen der WAO [CANONICA et al., 2007] kann von einer klinischen Wirksamkeit eines Hyposensibilisierungspräparates in plazebo-kontrollierten Studien dann ausgegangen werden, wenn die einzelnen Symptom- und Medikationsscores oder der kombinierte Symptom-Medikationsscore der aktiv behandelten Gruppe im Vergleich zur Plazebo-Gruppe um mind. 20% und signifikant verbessert sind. Zwei Studien erfüllen diese Kriterien.

In einer plazebo-kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Multicenter-Studie mit 141 Patienten, die unter RCA gegenüber Gräserpollen litten [DRACHENBERG et al., 2001], zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Pollinex- gegenüber der Plazebo-Gruppe im Hinblick auf den Beschwerderückgang in den Bereichen Rhinitis, Konjunktivitis sowie im kombinierten Symptom-Medikationsscore (-24% gegenüber Plazebo) bei guter Verträglichkeit.

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam eine plazebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Multicenter-Studie des Folgejahres [DRACHENBERG et al., 2002]. Eingeschlossen wurden 84 Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis, Konjunktivitis und/oder Asthma bei Typ I-Sensibilisierung gegenüber Baumpollen (Birke/Erle/Hasel). Auch hier ergab sich

eine signifikante Überlegenheit der Pollinex-Gruppe im kombinierten Symptom-Medikationsscore bei guter Verträglichkeit des Präparates.

Weitere, nachfolgend dargestellte Studien erfüllen zwar nicht die Kriterien der WAO, belegen jedoch ebenfalls die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pollinex Quattro. Verglichen mit der perennialen Hyposensibilisierung wurde Pollinex Quattro in einer multizentrischen Studie mit 209 Patienten mit Baumpollen- und Graspollen-bedingter Rhinokonjunktivitis mit oder ohne Asthma, von denen 192 Patienten die Behandlung beendeten [STOLLEWERK et al., 2008]. Eine Verringerung der allergischen Symptome wurde für beide Therapieregimes in der ersten Saison nach der Verabreichung beobachtet. Der Nutzen der Kurzzeit-Immuntherapie war dem der konventionellen Hyposensibilisierung hinsichtlich aller Symptomarten außer Graspollen-bedingten respiratorischen Symptomen gleichwertig, wobei der Anteil der Graspollenallergiker in der Kurzzeit-SIT-Gruppe höher war als in der Gruppe der konventionellen SIT. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu einer reduzierten Anwendung der symptomatischen Medikation bei allergischer Rhinitis. Die Anzahl unerwünschter lokaler Ereignisse war gering und in beiden Gruppen vergleichbar. Die Anzahl systemischer Ereignisse war ebenfalls niedrig, und keines dieser Ereignisse war schwerwiegend.

Verglichen mit anderen Präparaten für die Kurzzeit-Immuntherapie wurde Pollinex Quattro in einer Studie mit 119 Baum- bzw. Gräserpollenallergikern [STOLLEWERK und NIEBECKER, 2006]. Gegenübergestellt wurden Pollinex Quattro sowie zwei weitere präseasonale Kurzzeit-Immuntherapien mit jeweils sieben Injektionen. Ein Präparat enthielt native Allergene, das andere Allergoide, beide physikalisch modifiziert durch Adsorption an Aluminiumhydroxid. Es ergab sich eine signifikante Überlegenheit der Pollinex-Gruppe im kombinierten Symptom-Medikationsscore sowie im Rückgang des Medikamentenverbrauchs. Lokalreaktionen traten in der Pollinex-Gruppe häufiger auf, systemische unerwünschte Wirkungen jedoch nicht.

Eine offene Multicenter-Studie mit 90 Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren [DRACHENBERG et al., 2003] zeigte einen signifikanten Beschwerderückgang sowie eine signifikante Reduktion des Medikamentenverbrauchs nach präseasonaler Behandlung mit Polli-

nex Quattro im Vergleich zum Vorjahresstatus ohne vorherige Therapie bei ebenfalls guter Verträglichkeit.

In einer prospektiven, offenen Praxisstudie (Anwendungsbeobachtung) wurden in 963 allergologischen Praxen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pollinex Quattro über einen Zeitraum von drei Jahren untersucht [ZIELEN et al., 2007]. Nach dreijähriger Therapie besserten sich die Symptome bei mehr als 93% der 3.114 Patienten, 75% berichteten über eine Reduktion des Medikamentenverbrauchs. Verträglichkeit und Effektivität der Therapie steigerten sich dabei in den drei aufeinanderfolgenden Jahren stetig. Anaphylaktische Reaktionen und schwerwiegende unerwünschte Wirkungen wurden nicht beschrieben. Langzeitergebnisse einer offenen Praxisstudie [FIEDLER, 2002] mit 277 Patienten im Alter von 8 bis 86 Jahren und rhinokonjunktivalen Beschwerden und/oder Asthma ergaben nach dreijähriger Behandlung mit Pollinex Quattro einen Rückgang der allergischen Beschwerden sowie eine Reduktion des Medikamentenbedarfs.

In der doppelblinden, plazebo-kontrollierten und randomisierten G301-Studie [FREW, 2008], die an 94 Zentren in den USA, in Kanada und in Europa mit insgesamt 1.028 Patienten mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von mehr als 20 Jahren während der Pollenflugsaison 2007 durchgeführt wurde, wurde der kombinierte Symptom-Medikationsscore zwischen Pollinex- und Plazebo-Gruppe verglichen. Die Untersuchung zeigte eine signifikante Verbesserung des kombinierten Symptom-Medikationsscores für die Pollinex-Gruppe bei guter Verträglichkeit und hoher Compliance-Rate (95,7%) aufgrund der einfachen und schnellen Anwendung sowie eine um 13,4% bessere Wirksamkeit während der vier Wochen mit der stärksten Pollenbelastung innerhalb der Saison bei der Intent-to-treat-Population gegenüber dem Plazebo. In der Untergruppe, die vier Injektionen erhielt und für die komplette Datensätze zur Analyse zur Verfügung standen, bestand eine Verum-Plazebo-Differenz von 26,9%.

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pollinex Quattro wurden sowohl in o.g. Studien, als auch in der vorliegenden Untersuchung bestätigt.

Zu diskutieren ist, warum in unserer Untersuchung die in der Kontrollgruppe verwendeten Präparate zu einer stärkeren Verbesserung des Symptom- und Medikationsscores führten

als Pollinex Quattro, wenngleich die Unterschiede nur in zwei Fällen statistisch signifikant waren, und ob dieses Ergebnis repräsentativ für die Grundgesamtheit ist. Mehrere Faktoren nehmen Einfluss auf das in dieser Arbeit erzielte Ergebnis und werden im Folgenden diskutiert.

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine rein retrospektive Studie. Die Aussagekraft des Gruppenvergleichs kann dabei durch verschiedene Faktoren herabgesetzt werden. Ein Nachteil retrospektiver Studien liegt in der Unvollständigkeit der Daten: nicht bei allen Patienten werden sämtliche - nachträglich als erforderlich erkannten - Untersuchungen in dem vereinbarten Zeitraster durchgeführt und dokumentiert (eingeschränkte Beobachtungsqualität). In dieser Arbeit betrifft dies v.a. Labordokumentationen (Gesamt-IgE, spezifisches IgE, CAP-Klassen) und Pricktestergebnisse (Grad der Hautreaktion auf das auslösende Agens). Diese Daten waren zum Zeitpunkt der Datenerfassung nicht für alle Patienten verfügbar, was eine objektive Einstufung vor Therapiebeginn bei einem Teil des Patientenkollektivs verhinderte.

Ein weiterer Mangel der vorliegenden Studie liegt in der unzureichenden Möglichkeit, den saisonalen Pollenflug und die Pollenmenge pro m<sup>3</sup> Luft in die Auswertung einzubeziehen. Eine retrospektive Zuordnung der Schwere der allergischen Symptome zu den jeweils aktuellen meteorologischen Gegebenheiten konnte nicht erfolgen, da keine Patiententagebücher oder ähnliche Aufzeichnungen verfügbar waren, die diese Zuordnung erlaubten. Der Pollenflug sowie die Pollenmenge pro m<sup>3</sup> Luft als entscheidende Einflussfaktoren auf den Grad allergischer Beschwerden konnten somit nicht berücksichtigt werden. Damit bestand keine Möglichkeit, Patientenangaben, die sich auf unterschiedliche saisonale Gegebenheiten bezogen, zu vergleichen und gegenüberzustellen.

Da man bei retrospektiven Studien auf die Erinnerung des Patienten und alte Unterlagen angewiesen ist, sind diese anfällig für Fehler. Hat der Patient vielleicht relevante Ereignisse vergessen oder die Reihenfolge durcheinander gebracht? So vergessen Patienten etwas, das sie nicht in einen ursächlichen Zusammenhang mit ihrer Erkrankung bringen, eher, beziehungsweise erinnern sich nicht so gut daran (Recall Bias). In dieser Untersuchung wurden die Patientenangaben über Fragebögen erfasst. Es kann daher nicht ausgeschlossen

werden, dass die Patienten – insbesondere diejenigen, bei denen die Behandlung schon länger zurücklag – unwissentlich Fehler bei ihren Angaben gemacht haben.

Aufgrund der methodischen Mängel retrospektiver Studien bedarf es hoher Fallzahlen, um zu validen Aussagen zu gelangen. In die vorliegende Untersuchung wurden jedoch lediglich 42 Patienten aufgenommen, da keine großen Patientenzahlen mit den untersuchten Präparaten behandelt wurden. Die Zusammensetzung der Test- und Kontrollgruppe war neben der geringen Probandenzahl sehr heterogen, insbesondere in der Kontrollgruppe wurde mit unterschiedlichen Allergenen behandelt. Optimaler wäre sicherlich ein Vergleich zwischen zwei Gruppen gewesen, die mit dem gleichen Allergen (z.B. nur Gräserpollen) behandelt worden wären.

Zudem fanden die Parameter „Anzahl der Typ I-Sensibilisierungen“ und „Dauer der Beschwerden“ aufgrund der geringen Gruppengröße keinen Eingang in die weitere Auswertung. Da beide Parameter einen entscheidenden Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie besitzen [RING, 2004], sind die Ergebnisse einer retrospektiven Studie auch von der Zusammensetzung der untersuchten Gruppen abhängig. Möglicherweise hat eine inhomogene Zusammensetzung beider zu vergleichenden Gruppen vorgelegen, was jedoch aufgrund der geringen Größe beider Gruppen statistisch nicht weiter zugänglich war. Der Ausgleich einer möglichen Inhomogenität wäre nur durch eine deutliche Vergrößerung der Patientenzahl in Test- und Kontrollgruppe möglich gewesen.

Rückschlüsse auf die Effizienz unterschiedlicher therapeutischer Verfahren sind bei retrospektiven Studien nur in Ausnahmefällen möglich. Die Schlüsse gehen immer von beobachtenden Wirkungen aus und zielen dann auf deren mögliche Ursachen (z. B. die therapeutischen Maßnahmen). Die Bedeutung vergleichender retrospektiver Analysen liegt in der Generierung von Hypothesen im Vorfeld kontrollierter Studien und in der Abschätzung der zu erwartenden Therapieeffekte, auf Grund derer eine Stichprobenplanung erfolgen kann.

Wirksamkeit und Verträglichkeit der Hyposensibilisierung werden durch die vorliegende Studie für alle untersuchten Präparate bestätigt bei leichtem, jedoch nur in zwei Aspekten signifikantem Vorteil der Kontrollgruppe.

Ein großer Vorzug der Hyposensibilisierung mit präseasonalen Kurzzeit-Hyposensibilisierungstherapien, wie z.B. mit Pollinex Quattro, liegt in der geringen Anzahl an erforderlichen Injektionen im Vergleich zu Schemata, die ganzjährig verabreicht werden.

Die Wirksamkeit der Kurzzeit-Hyposensibilisierungsschemata wird vor allem durch den Zusatz von Adjuvanzen zu den Allergenextrakten gewährleistet (vgl. Kap. 3.5.3.2.2). Adjuvanzen setzen die Immunogenität und somit die Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie deutlich herauf. Das in Pollinex Quattro enthaltene Adjuvanz ist Monophosphoryl-Lipid A (MPL), ein Lipopolysaccharid-Derivat. Es entstammt der Zellwand Gram-negativer Bakterien (*Salmonella Minnesota*) und wird durch Hydrolyse dahingehend chemisch modifiziert, dass die toxischen Effekte des nativen Polysaccharids ausgeschaltet werden, das immunogene Potenzial jedoch erhalten bleibt. MPL entfaltet seine immunogene Wirkung als wesentlicher Promotor für den Switch von einer  $T_{H2}$ -gerichteten Immunantwort (mit IgE-Induktion) zu einer  $T_{H1}$ -gerichteten Immunantwort (mit IgG-Induktion; vgl. Kap. 3.1) [PUGGIONI et al., 2005; STUCK et al., 2004; VON BAEHR et al., 2005].

Geprüft und bestätigt wurde die adjuvante Wirkung von MPL bereits in verschiedenen Studien.

Untersucht wurde der Einfluss von MPL in Zusammensetzung mit einem Allergenextrakt auf mononukleäre Zellen im Gegensatz zur Wirkung des reinen Allergenextrakts [PUGGIONI et al., 2005]. Gewonnen wurden die Zellen von 13 Patienten mit Typ I-Sensibilisierungen gegenüber Gräserpollen. Dabei zeigte sich eine signifikant höhere Produktion von  $IFN\gamma$  sowie eine signifikant verminderte Produktion von IL-5 in den Zellkulturen, die zusätzlich mit MPL beimpft wurden gegenüber den Kulturen, die lediglich das Allergenextrakt erhielten. Somit induziert MPL ein Zytokinmuster, das die  $T_{H1}$ -gerichtete Immunantwort bei Allergikern verstärkt (vgl. Kap. 3.1).

Zu vergleichbaren Ergebnissen kam eine multizentrische, plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie [STUCK et al., 2004], in der 14 Birkenpollenallergiker präseasonal mit Pollinex Quattro (n=9) oder Plazebo (n=5) therapiert wurden. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurden den Patienten Blutproben entnommen und daraus T-Zellen isoliert. Diese wurden mit Birkenpollenextrakt stimuliert, danach wurden die gebildeten Zytokine gemessen. In den Kulturen der mit Pollinex Quattro behandelten Patienten zeigte sich eine signifikant höhere Produktion von IFN $\gamma$  gegenüber der Plazebo-Gruppe.

In weiteren Studien wurden über die Veränderung des Zytokinmusters hinausgehende Wirkungen von MPL beschrieben. So induziert MPL auch Allergen-spezifische Antikörper, die die Histamin-Freisetzung aus basophilen Granulozyten nach Allergenkontakt signifikant reduzieren [MOTHES et al., 2003]. Ferner fördert MPL die allergenspezifische Aktivierung von T-Lymphozyten [VON BAEHR et al., 2005].

Es kann davon ausgegangen werden, dass die kurze Behandlungsdauer, die durch den Zusatz und die Wirkungen von MPL ermöglicht wird, die Akzeptanz der spezifischen Immuntherapie und die Compliance der Patienten erhöhen wird. Eine derartige Therapie ist somit insbesondere für Patienten geeignet, die aus beruflichen oder privaten Gründen nicht über einen langen Zeitraum regelmäßig eine Hyposensibilisierung durchführen können, wie dies bei perennial verabreichten Präparaten notwendig wäre.

Die Therapieerfolgsraten der Hyposensibilisierung steigen mit steigender Behandlungsdauer an, daher liegt die Dauer der Therapie normalerweise bei drei bis fünf Jahren [RING, 2004]. Auch aus o.g. dreijähriger Praxisstudie [ZIELEN et al., 2007] ist bekannt, dass sich Effektivität und Verträglichkeit von Pollinex Quattro mit der Dauer der Therapie verbesserten. 69% der Patienten der Testgruppe aus der hier vorliegenden Untersuchung hatten zum Zeitpunkt der Datenerfassung jedoch erst einen Behandlungszyklus durchgeführt. Es ist daher zu erwarten, dass sich die Ergebnisse der Testgruppe nach weiteren Behandlungszyklen verbessern werden. Um dies zu überprüfen, müsste eine erneute Evaluierung des untersuchten Kollektivs mit dem gleichen Fragebogen im Abstand von einem bis drei Jahren erfolgen.

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung die Wirksamkeit einer spezifischen Immuntherapie unabhängig vom verwendeten Präparat und Schema. Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs und der zuvor diskutierten methodischen Nachteile retrospektiver Studien kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit die gefundenen Unterschiede zwischen Test- und Kontrollgruppe auch für die Grundgesamtheit gelten. Dies muss durch weitere, vorzugsweise prospektive, Studien mit möglichst großem Patientenkollektiv untersucht werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Ballmer-Weber BK (2008) Pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien. Ernährung 2: 10-15
2. Bencard Allergie GmbH (2005) Pollinex Quattro. Die innovative Allergie-Impfung. Informationsbroschüre der Bencard Allergie GmbH. Bencard, München, Wien
3. Calderón MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S (2007) Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev: CD001936
4. Calderón MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P (2011) Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. The journal of allergy and clinical immunology 127: 30-38
5. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling H-J, Passalacqua G, Potter P, Valovirta E (2007) Recommendations for standardization of clinical trials with allergen specific immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) task force. Allergy 62: 317-324
6. Drachenberg KJ, Wheeler AW, Stuebner P, Horak F (2001) A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four preseasonal injections. Allergy 56: 498-505

7. Drachenberg KJ, Heinzkill M, Urban E (2002) Kurzzeit-Immuntherapie mit Baumpollen-Allergoiden und dem Adjuvans Monophosphoryl-Lipid A. *Allergologie* 25: 466-474
8. Drachenberg KJ, Heinzkill M, Urban E, Woroniecki SR (2003) Efficacy and tolerability of short-term specific immunotherapy with pollen allergoids adjuvanted by monophosphoryl lipid A (MPL<sup>®</sup>) for children and adolescents. *Allergol et Immunopathol* 31: 270-277
9. Fiedler G (2002) Die Anwendung einer Kurzzeit-Immuntherapie mit Pollenallergoiden und dem Adjuvans MPL<sup>®</sup>. Langzeitergebnisse aus einer dermatologischen Praxis. Sonderausgabe *Allergo Journal* 11: Poster
10. Frew AJ (2008) Leistungsprofil und klinische Relevanz von Pollinex<sup>®</sup> Quattro Grass. *Allergo Journal* 17: 94-95
11. Frew AJ (2010) Allergen immunotherapy. *The Journal of allergy and clinical immunology* 125: 306-313
12. Fujimura T, Okamoto Y (2010) Antigen-specific immunotherapy against allergic rhinitis: the state of the art. *Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology* 59: 21-31
13. Herold G, Randerath W (2007) Pneumologie. In: Herold G (Hrsg.) *Innere Medizin*. Herold Verlag, Köln, 291-382
14. Kapp A (Hrsg.), Wedi B, Breuer K, Petering H (2002) *Hyposensibilisierung in Klinik und Praxis*. ComMed Verlag, Basel
15. Karow T, Lang-Roth R (2009) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 17. Auflage. Karow Verlag, Pulheim

16. Kleine-Tebbe J, Bufe A, Ebner C, Eigenmann P, Friedrichs F, Fuchs T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp M, Lässig W, Merk H, Niggemann B, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Sitter H, Virchow J-C, Wagenmann M, Wedi B, Worm M (2009) Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. S2-Leitlinie von DGAKI, ÄDA, GPA, ÖGAI und SGAI. *Allergo Journal* 18: 508-537
17. Kreft D, Bauer R, Goerlich R (1995) *Nahrungsmittelallergene. Charakteristika und Wirkungsweisen.* De Gruyter Verlag, Berlin
18. Maggi E (2010) T-cell responses induced by allergen-specific immunotherapy. *Clinical and experimental immunology* 161: 10-18
19. Martín JP (2009) Subcutaneous allergen-specific immunotherapy in patients with asthma and allergic rhinitis. 21st century. *Revista alergía México* 56: 27-29
20. Mothes N, Heinzkill M, Drachenberg KJ, Sperr WR, Krauth MT, Majlesi Y, Semper H, Valent P, Niederberger V, Kraft D, Valenta R (2003) Allergen-specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvant vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophil histamin release by therapy-induced blocking antibodies. *Clinical and Experimental Allergy* 33: 1198-1208
21. Müller A (2006) *Allergologie.* Urban & Fischer Verlag, München, Jena
22. Nagata M, Nakagome K (2010) Allergen immunotherapy in asthma: current status and future perspectives. *Allergology international: official journal of the Japanese Society of allergology* 59: 15-19

23. O'Mahoney L, Akdis M, Cramer R, Akdis CA (2010) Novel immunotherapeutic approaches for allergy and asthma. *Cellular and molecular immunology* 43: 493-503
24. Pfaar O, Klimek L (2007) Klinische Erfolgsparameter bei der spezifischen Immuntherapie. *Allergo Journal* 16: 576-581
25. Pipet A, Botturi K, Pinot D, Vervloet D, Magnan A (2009) Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy. *Respiratory Medicine* 103: 800-812
26. Puggioni F, Durham SL, Francis JN (2005) Monophosphoryl lipid A (MPL<sup>®</sup>): In vitro effects on human T-cell proliferation and cytokine production. *Allergy* 60: 678-684
27. Ring J (2004) *Angewandte Allergologie*. 3. Auflage. Urban & Vogel Verlag, München
28. Rosewich M, Schulze J, Eickmeier O, Telles T, Rose MA, Schubert R, Zielen S (2010) Tolerance induction after specific immunotherapy with pollen allergoids adjuvanted by monophosphoryl lipid a in children. *Clinical and experimental immunology* 160: 403-410
29. Silbernagl S, Despopoulos A (2003) *Taschenatlas der Physiologie*. 6. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
30. Stollewerk D, Niebecker M (2006) Vergleich dreier Therapieregimes zur präseasonalen Kurzzeit-Immuntherapie. *MedReport* 26: 11

31. Stollewerk D, Reiber R, Greving J, van Braam R, Neise U, Aufm Kampe A, Hegemann-Gärtner U, Ginko T, Walter S, Stölzer K (2008) Vergleich von 3 Therapieregimes in der spezifischen Immuntherapie (SIT) mit Pollen. Poster Allergie-Kongress Erfurt
32. Stuck BA, Schneider-Gene S, Schafer D, Klimek L, Harmann K (2004) Short-term preseasonal immunotherapy with birch pollen allergoid plus monophosphoryl lipid A (MPL<sup>®</sup>): influence on cytokine production of peripheral T-cells in patients with allergic rhinitis. *Allergy & Clinical Immunology International – Journal of the World Allergy Organization* 16: 60-64
33. Ullrich D, Thum-Oltmer S, Mussler S, Jaeschke B (2007) Successful specific subcutaneous immunotherapy (SCIT) with non-modified semi-depot pollen and mite preparations. Results of a post-marketing surveillance study. *Allergo Journal* 16: 193-198
34. Valenta R, Ferreira F, Focke-Tejkl M, Linhart B, Niederberger V, Swoboda I, Vrtala S (2010) From allergen genes to allergy vaccines. *Annual review of immunology* 28: 211-241
35. von Baehr V, Hermes A, von Baehr R, Scherf HP, Volk HD, Fischer von Weikersthal-Drachenberg KJ, Woroniecki S (2005) Allergoid-specific T-cell reaction as a measure of the immunological response to specific immunotherapy with a Th1-adjuvanted allergy vaccine. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 15: 234-241
36. Weißbecher R, Voigtländer V (2005) Allergische Krankheiten. In: Moll I (Hrsg.) *Dermatologie*. 6. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 110-157
37. Zielen S, Metz D, Sommer E, Scherf H-P (2007) Kurzzeit-Immuntherapie mit Allergoiden und dem Adjuvans Monophosphoryl-Lipid A. *Allergologie* 30: 1-8

## **8. Danksagung**

An erster Stelle danke ich herzlich meiner Doktormutter, PD Dr. Claudia Pföhler, die die vorliegende Arbeit durch vielfältige Anregungen und ihre beständige Förderung in vielfacher Hinsicht unterstützt hat.

Auch möchte ich dem gesamten Personal der Universitäts-Hautklinik für die administrative Unterstützung im Rahmen der Datenerfassung danken.

PD Dr. Stefan Gräber danke ich für seine Hilfsbereitschaft bei der statistischen Datenauswertung und –interpretation.

Mein besonderer Dank gilt Frank Jöricke und meinen Eltern, ohne deren liebevolle Unterstützung und Geduld dieses Studium und diese Doktorarbeit niemals möglich gewesen wären.

Moritz und Wolfgang, ohne Euch wäre diese Arbeit niemals fertiggestellt worden.

## 9. Lebenslauf

Kirsten Jöricke  
Neuwiese 7  
54317 Kasel  
Tel. 0651 – 751 68 16  
0151 – 212 40 968



### Angaben zur Person

Name	Kirsten Jöricke, geb. Gakat
Geburtsdatum	14.09.1972
Geburtsort	Mülheim an der Ruhr
Familienstand	geschieden, ein Sohn
Staatsangehörigkeit	deutsch

### Bildungsgang

1979 – 1983	Gemeinschaftsgrundschule an der Heinrichstraße, Mülheim an der Ruhr
1983 – 1992	Otto-Pankok-Gymnasium, Mülheim an der Ruhr Abschluss: Allgemeine Hochschulreife Gesamtnote: 1,9
09/1992 – 09/1995	Studium der Betriebswirtschaftslehre an der Berufsakademie Mannheim  Ausbildungsbetrieb: Mannesmann Anlagenbau AG, Düsseldorf  Abschluss als Diplom-Betriebswirt Gesamtnote: 1,9
04/1999 – 05/2000	Studium „Corporate Real Estate Management“ an der European Business School, Oestrich-Winkel  Abschluss als Corporate Real Estate Manager (ebs) Gesamtnote: 1,2

seit 10/2003

Studium der Humanmedizin

Vorklinik: Ruhr-Universität Bochum  
09/2005: 1. Staatsexamen  
Gesamtnote: 2,5

Klinik: Universität des Saarlandes

Praktisches Jahr: seit 08/2010  
im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Trier,  
Lehrkrankenhaus der Universität Mainz

### Beruflicher Werdegang

10/1995 – 07/2000

Mitarbeiterin in der Hauptabteilung Real Estate  
bei der Mannesmann AG, Düsseldorf

09/2000 – 12/2001

Mitarbeiterin im Bereich Real Estate  
bei der Ernst & Young  
Deutsche Allgemeine Treuhand AG, München

01/2002 – 09/2003

Freiberufliche Projektmitarbeiterin

Auftraggeber: Vodafone Holding GmbH  
Ernst & Young  
Deutsche Allgemeine Treuhand AG

seit 2003

Dozentin für Investitionsrechnung und  
Internationale Immobilienbewertung an der  
Berufsakademie Mannheim,  
Fachrichtung Immobilienwirtschaft

Leitung von Wochenendseminaren  
in Kooperation mit der Berufsakademie Mannheim

### Sonstige Qualifikationen

EDV-Kenntnisse

MS Office

Sprachkenntnisse

Englisch und Französisch (in Wort und Schrift)

Ausbildereignungsprüfung vor der IHK Rhein-Neckar

Intermediate Level-Prüfung vor der London Chamber of Commerce and Industry

## 10. Anhang

### Datenerfassung und Fragebogenauswertung der Testgruppe

Lfd. Nr.	Name	Alter	Allergie gegen
1	A-T	64	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)
2	B-M	45	Gräser, Roggen
3	D-P	25	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)
4	D-S	53	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)
5	D-LM	18	Gräser, Roggen
6	G-C	27	Gräser, Roggen
7	G-K	27	Gräser, Roggen
8	G-H	46	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)
9	H-I	59	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)
10	K-N	30	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)
11	K-M	47	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)
12	K-B	43	Gräser, Roggen
13	M-S	64	Gräser, Roggen
14	M-M	39	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)
15	R-A	37	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)
16	S-S	39	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)

Tab. 23: Patienten der Testgruppe (Name, Alter, relevante Allergien)

Lfd. Nr.	Rhinitis							
	Nasenatmungsbehinderung		Niesreiz		Nasenjuckreiz		Nasenlaufen	
	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT
1	3	2	3	2	3	2	3	2
2	1	0	3	1	2	0	3	0
3	3	3	2	2	2	2	2	2
4	3	3	1	1	0	0	1	1
5	3	1	3	1	3	2	3	2
6	2	2	3	3	3	3	3	3
7	3	1	3	1	3	1	3	1
8	3	1	3	1	3	1	3	1
9	0	0	1	1	0	0	1	1
10	3	1	3	1	3	1	3	1
11	3	3	3	2	3	2	3	3
12	2	2	2	2	2	2	1	1
13	3	3	2	2	0	0	0	0
14	2	2	3	2	3	2	3	2
15	2	2	2	2	0	0	3	3
16	3	3	3	3	3	3	3	3

Tab. 24: Auswertung des Fragebogens: Rhinitis

Lfd. Nr.	Konjunktivitis					
	Augenjucken		Augentränen		Rötung der Augen	
	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT
1	3	2	3	2	3	2
2	1	0	0	0	0	0
3	2	2	0	0	1	1
4	1	1	0	0	1	1
5	3	1	0	0	2	0
6	1	1	1	1	0	0
7	3	2	1	1	2	1
8	3	1	3	1	3	1
9	0	0	0	0	2	2
10	3	1	3	0	1	0
11	3	1	2	1	2	1
12	2	2	2	2	1	1
13	0	0	0	0	2	2
14	3	2	3	2	3	2
15	1	1	1	1	1	1
16	3	3	3	3	3	3

Tab. 25: Auswertung des Fragebogens: Konjunktivitis

Lfd. Nr.	Asthma							
	Husten		Atemwegs- einengung		Kurzatmigkei t		Atemnot	
	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT
1	3	2	3	2	3	2	0	0
2	2	1	1	0	1	1	1	1
3	1	1	1	1	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0
6	2	3	1	2	1	2	0	0
7	1	1	2	1	2	1	0	0
8	2	0	0	0	0	0	2	0
9	0	0	0	0	0	0	3	3
10	0	1	0	1	0	0	0	1
11	2	1	3	2	1	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	2	3	2	2	1	3
14	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	1	1	1	1	0	0
16	3	3	3	3	3	3	3	3

Tab. 26: Auswertung des Fragebogens: Asthma

Lfd. Nr.	Änderung des Medikamentenverbrauchs									
	Anti- histaminika		Mastzell- stabilisatoren		Broncho- dilatatoren		Glukokortikoide topisch		Glukokortikoide oral	
	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT
1	4	3	0	0	4	3	0	0	0	0
2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	3	0	0	0	0	0	3	0	0
5	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0
6	3	3	0	0	0	2	0	0	0	0
7	3	3	2	0	0	0	3	3	3	0
8	3	0	0	0	1	0	0	0	1	0
9	2	2	0	0	0	0	2	2	0	1
10	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	4	3	4	3	4	3	4	3	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	3	4	0	0	0	2	0	0	3	3
14	3	3	0	0	0	0	2	1	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0

Tab. 27: Auswertung des Fragebogens: Änderung des Medikamentenverbrauchs

Lfd. Nr.	NW Stufe	nach wie vielen Injektionen	Gesamtbefinden		
			verbessert	verschlechtert	keine Änderung
1	1	1	X		
2	0		X		
3	1	mehrfach			X
4	0				X
5	0		X		
6	0			X	
7	0		X		
8	1				X
9	1,2	mehrfach			X
10	1,2	1	X		
11	1	4	X		
12	0				X
13	2,3	1			X
14	0				X
15	1				X
16	3				X

Tab. 28: Auswertung des Fragebogens: Unerwünschte Wirkungen, Gesamtbefinden

Lfd. Nr.	Pricktest vom	Baum-pollen	Gräser-pollen	Kräuter-pollen	Dermatopha-goides pter.	Dermatopha-goides far.
1	10.04.2007	1	3	1	1	1
2	13.11.2008	2			2	2
3	25.11.2008		3	3	3	2
4						
5	26.01.2006	2	2	1	1	2
6	19.09.2008	3	2	2	3	3
7	25.10.2007	3	2	1	2	2
8	06.12.2005		2		1	
9						
10						
11	09.01.2006	3	3	2		
12						
13						
14						
15	26.09.2008	2	3		3	3
16						

Tab. 29: Pricktestergebnisse

Lfd. Nr.	Labor vom	Ges.IgE (U/ml)	Spezifisches IgE					
			Gräserpollenmischung (Frühblüher)		Gräserpollenmischung (Spätblüher)		Bäumpollenmischung (Frühblüher)	
			absolut (KU/l)	CAP-Klasse	absolut (KU/l)	CAP-Klasse	absolut (KU/l)	CAP-Klasse
1	09.02.2009	12	0,66	1	0,66	1	2,12	2
2								
3								
4								
5	06.01.2006	916	>100	6	>100	6	26	4
6								
7								
8	27.09.2005	356						
9	26.08.2008	240	0,02	0	0,02	0	2,4	2
10								
11	11.02.2009	500	7,34	3	7,42	3	31,8	4
12	23.02.1999	118						
13								
14								
15	19.09.2008	356	10,1	3	8,86	3	5,6	3
16	06.03.2007	95	0,06	0	0,05	0	14,7	3

Tab. 30: Gesamt-IgE, spezifisches IgE (1)

Spezifisches IgE						
Bäumpollen- mischung (Spätblüher)			Birken- pollen		Kräuterpollen- mischung	
Lfd. Nr.	absolut (KU/l)	CAP- Klasse	absolut (KU/l)	CAP- Klasse	absolut (KU/l)	CAP- Klasse
1	1,71	2			0,04	0
2						
3						
4						
5	26	4			12	3
6						
7						
8						
9	3,1	2			0,04	0
10						
11	28	4			2,18	2
12						
13						
14						
15	5,5	3	9,9	3	0,06	0
16	10,5	3			0,08	0

Tab. 31: Spezifisches IgE (2)

Spezifisches IgE						
Lfd. Nr.	Dermatophagoides pter.		Dermatophagoides far.		Hausstaubmischung	
	absolut (KU/l)	CAP-Klasse	absolut (KU/l)	CAP-Klasse	absolut (KU/l)	CAP-Klasse
1					0,23	0
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9	0,03	0	0,02	0	0,02	0
10						
11					2,59	2
12						
13						
14						
15	26,8	4	16,5	3	21,8	4
16	0,04	0	0,01	0	0,03	0

Tab. 32: Spezifisches IgE (3)

<b>Beschwerden</b>				
<b>Lfd. Nr.</b>	<b>RCA perennialis</b>	<b>RCA saisonalis</b>	<b>Kreuzallergien</b>	<b>Pollinex-Zyklen</b>
1				2
2				1
3		Frühjahr		1
4				1
5				4
6		März bis September		1
7		Frühsommer		1
8		Januar bis Mai	Äpfel, Karotten	1
9	X		Pfeffer weiß, Curry, Anis	1
10		X		1
11	Frühjahr und Sommer			3
12		X		1
13				
14				1
15		X		1
16			Roggenbrot	2

Tab. 33: Beschwerden, Anzahl der Pollinex-Zyklen

## Datenerfassung und Fragebogenauswertung der Kontrollgruppe

Lfd. Nr.	Name	Alter	Allergie gegen
1	B-F1	40	Gräser, Roggen
2	B-G	62	Milben
3	B-F2	58	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)
4	B-E	59	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)
5	D-A	33	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)
6	G-H	56	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)
7	F-T	23	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)
8	G-S	50	Gräser, Roggen
9	H-M	21	Milben
10	H-C	39	Gräser, Roggen
11	H-K	55	Gräser, Roggen
12	H-B	34	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)
13	J-F	43	Gräser, Roggen
14	K-U	44	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)
15	K-P	45	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)
16	K-R	46	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)
17	L-I	48	Milben
18	L-A1	24	Gräser, Roggen
19	L-A2	41	Milben
20	M-C	25	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)
21	M-J	51	Milben
22	M-ML	60	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)
23	O-A	44	Milben
24	RS-A	35	Traubenkraut, Beifuß
25	S-BM	35	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)
26	S-P	48	Frühblüher (Birke/Erle/Hasel)

Tab. 34: Patienten der Kontrollgruppe (Name, Alter, relevante Allergien)

Lfd. Nr.	Rhinitis							
	Nasenatmungs- behinderung		Niesreiz		Nasenjuckreiz		Nasenlaufen	
	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT
1	3	1	3	2	3	2	3	2
2	2	2	1	1	1	1	2	2
3	3	2	3	1	3	2	3	2
4	1	1	3	3	2	2	3	3
5	2	1	2	1	2	1	1	0
6	2	1	1	0	1	0	2	1
7	3	1	2	2	2	1	2	1
8	3	1	3	1	2	0	3	0
9	0	0	2	1	0	0	0	0
10	2	1	3	1	2	1	3	2
11	0	0	3	2	3	2	2	1
12	3	2	3	1	3	1	3	1
13	2	1	3	1	3	1	3	1
14	2	0	2	1	2	0	3	1
15	1	0	2	0	2	1	2	0
16	3	2	3	2	3	2	3	2
17	3	1	3	1	3	1	3	1
18	3	2	3	2	3	2	3	2
19	3	2	3	2	3	3	3	2
20	1	0	3	1	2	1	2	1
21	2	1	2	1	2	0	3	1
22	3	3	3	3	3	3	3	3
23	1	1	3	2	3	2	3	2
24	3	2	2	2	2	2	2	2
25	3	3	3	2	1	0	3	3
26	0	0	2	1	2	1	2	1

Tab. 35: Auswertung des Fragebogens: Rhinitis

Lfd. Nr.	Konjunktivitis					
	Augenjucken		Augentränen		Rötung der Augen	
	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT
1	3	1	3	1	3	1
2	3	3	3	3	3	3
3	3	1	1	1	2	1
4	3	3	3	3	3	3
5	3	2	2	2	2	2
6	3	1	3	1	3	1
7	3	3	2	2	3	3
8	3	1	3	0	2	0
9	2	0	0	0	0	0
10	2	1	1	0	1	0
11	3	2	3	2	3	2
12	3	0	3	0	3	0
13	3	2	3	1	3	1
14	3	0	2	0	2	0
15	2	1	2	1	2	1
16	2	1	2	1	2	1
17	3	1	3	1	3	1
18	3	3	3	3	3	3
19	2	1	2	1	2	1
20	3	1	1	0	3	0
21	0	0	2	0	2	1
22	3	2	3	2	3	2
23	2	2	2	1	1	0
24	0	0	0	0	0	0
25	3	3	2	1	3	3
26	3	1	3	1	3	1

Tab. 36: Auswertung des Fragebogens: Konjunktivitis

Asthma								
Lfd. Nr.	Husten		Atemwegs- einengung		Kurzatmigkeit		Atemnot	
	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT
1	2	0	2	0	2	0	2	0
2	1	2	2	3	2	2	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	2	2	2	2	2	2	2	2
5	2	1	2	1	0	0	0	0
6	2	0	2	0	1	0	1	0
7	2	0	3	2	2	2	0	0
8	2	0	1	0	3	1	0	0
9	3	1	2	0	0	0	0	0
10	1	1	1	1	0	0	0	0
11	3	1	3	1	3	1	3	1
12	1	2	1	2	1	1	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	2	0	3	1	2	0
15	1	0	3	2	1	0	2	1
16	3	3	3	3	3	3	3	3
17	1	0	1	0	2	0	0	0
18	3	3	3	2	3	2	0	0
19	3	2	3	3	3	2	3	2
20	1	0	1	0	1	0	0	0
21	1	0	0	0	1	0	0	0
22	3	1	1	1	3	2	1	1
23	0	0	1	1	0	0	0	0
24	0	0	2	2	2	2	1	1
25	3	3	3	3	2	2	2	2
26	3	1	2	0	2	0	1	0

Tab. 37: Auswertung des Fragebogens: Asthma

Änderung des Medikamentenverbrauchs										
Lfd. Nr.	Anti-histaminika		Mastzell-stabilisatoren		Broncho-dilatatoren		Glukokortikoide topisch		Glukokortikoide oral	
	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT	vor SIT	nach SIT
1	3	0	0	0	2	0	3	0	0	0
2	2	4	0	0	2	2	0	0	0	0
3	4	3	0	0	0	0	0	0	2	0
4	3	4	0	0	2	2	0	3	0	0
5	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
6	4	3	0	0	1	0	0	0	0	0
7	4	4	0	0	3	0	3	1	0	0
8	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
9	3	0	0	0	4	0	3	0	0	0
10	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0
11	2	1	0	0	1	0	3	1	0	0
12	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0
13	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
14	3	1	0	0	3	0	0	0	0	0
15	3	2	0	0	0	0	4	3	0	0
16	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0
17	3	0	3	1	3	0	3	3	0	0
18	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0
19	3	3	0	0	3	2	4	4	1	0
20	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
21	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
22	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
23	3	1	0	0	0	0	0	0	2	1
24	4	4	0	0	2	2	1	1	0	0
25	3	4	0	0	3	3	3	3	4	4
26	3	3	0	0	2	2	2	2	0	0

Tab. 38: Auswertung des Fragebogens: Änderung des Medikamentenverbrauchs

Lfd. Nr.	NW Stufe	nach wie vielen Injektionen	Gesamtbefinden		
			verbessert	verschlechtert	keine Änderung
1	0		X		
2	1,2	mehrfach			X
3	0		X		
4	1	1		X	
5	0		X		
6	0		X		
7	0		X		
8	1	1	X		
9	2	1	X		
10	0		X		
11	2	2	X		
12	2	1	X		
13	0		X		
14	1	1	X		
15	0		X		
16	1	1	X		
17	1		X		
18	0				X
19	1,2,3		X		
20	0		X		
21	1,2	4	X		
22	1		X		
23	1	mehrfach	X		
24	0		X		
25	1	1		X	
26	0				X

Tab. 39: Auswertung des Fragebogens: Unerwünschte Wirkungen, Gesamtbefinden

<b>Lfd. Nr.</b>	<b>Pricktest vom</b>	<b>Baum-pollen</b>	<b>Gräser-pollen</b>	<b>Kräuter-pollen</b>	<b>Dermatopha-goides pter.</b>	<b>Dermatopha-goides far.</b>
1	11.12.2002	3	3	3	3	3
2	30.01.2008				2	2
3						
4	19.01.2007	2	3	3		
5						
6	13.03.2008		3	1		
7						
8						
9						
10	08.10.2004	2	2	2	3	3
11						
12						
13						
14						
15	09.02.2006	2	2	1	1	
16						
17	02.03.2006	1	1		2	1
18	03.04.2006	3	3		3	1
19						
20	10.08.2006	2	2	1	1	1
21						
22	12.07.2007	3	2	2		
23						
24	22.01.2007	3	3	3	3	3
25						
26	01.03.2007	1	2	3	1	1

Tab. 40: Pricktestergebnisse

Lfd. Nr.	Labor vom	Ges.IgE (U/ml)	Spezifisches IgE					
			Gräserpollenmischung (Frühblüher)		Gräserpollenmischung (Spätblüher)		Bäumpollenmischung (Frühblüher)	
			absolut (KU/l)	CAP-Klasse	absolut (KU/l)	CAP-Klasse	absolut (KU/l)	CAP-Klasse
1								
2	30.01.2008	20						
3								
4								
5								
6	05.02.2008	24	0,06	0	0,05	0	5,6	3
7								
8								
9	18.03.2009	207	0,22	0	0,22	0	0,11	0
10								
11								
12								
13	20.11.2006	1.150						
14								
15	11.02.2009	137	21,4	4	20,8	4	10,2	3
16								
17	08.02.2006		15,2	3				
18								
19	29.10.2004	99						
20	25.07.2006	226	29,4	4	26,2	4	44,7	4
21								
22	31.05.2007		49,8	4	52,2	5	0,03	0
23								
24	12.12.2006	223						
25	03.03.2008	19						
26								

Tab. 41: Gesamt-IgE, spezifisches IgE (1)

Spezifisches IgE						
Bäüepollen- mischung (Spätblüher)		Birken- pollen		Kräüterpollen- mischung		
Lfd. Nr.	absolut (KU/l)	CAP- Klasse	absolut (KU/l)	CAP- Klasse	absolut (KU/l)	CAP- Klasse
1						
2						
3						
4						
5						
6	5,6	3	8,5	3	0,07	0
7						
8						
9	0,11	0			0,09	0
10						
11						
12						
13						
14						
15	8,97	3			0,26	0
16						
17			39,9	4		
18						
19						
20	45,9	4			12,7	3
21						
22	0,04	0			0,21	0
23						
24						
25						
26						

Tab. 42: Spezifisches IgE (2)

Spezifisches IgE						
Lfd. Nr.	Dermato- phagoides pter.		Dermato- phagoides far.		Hausstaub- mischung	
	absolut (KU/l)	CAP- Klasse	absolut (KU/l)	CAP- Klasse	absolut (KU/l)	CAP- Klasse
1						
2					3,4	2
3						
4						
5						
6					0,03	0
7						
8						
9					26,6	4
10						
11						
12						
13						
14						
15					0,52	1
16						
17	>100	6	>100	6		
18						
19						
20					2,7	2
21						
22	0,06	0	0,03	0	0,05	0
23						
24						
25						
26						

Tab. 43: Spezifisches IgE (3)

<b>Beschwerden</b>					
<b>Lfd. Nr.</b>	<b>RCA perennialis</b>	<b>RCA saisonalis</b>	<b>Kreuz-allergien</b>	<b>Präparat</b>	<b>SIT-Dauer (Jahre)</b>
1		März bis Juli		ALK depot Gräsermischung und Roggen, ALK depot Frühblühermischung	3,8
2				Purethal D.pter./D.farinae	0,9
3		Februar bis Mai	Nüsse, Äpfel, Steinobst	ALK depot Frühblühermischung	3,2
4				ALK depot Frühblühermischung	5,1
5		März bis Mai	Obst, Karotten	ALK depot Frühblühermischung	2,0
6				ALK depot Frühblühermischung	0,6
7				Purethal	1,3
8				ALK depot Gräsermischung und Roggen	1,8
9				ALK depot Milbenmischung	0,7
10				ALK depot Gräsermischung und Roggen, ALK depot Milbenmischung, ALK depot Frühblühermischung	3,4
11				ALK depot Gräser- mischung und Roggen	3,3
12		X		Tyrosin TU t.o.p Birke	0,5
13		X		Allergovit	?
14		März bis Mai		ALK depot Frühblühermischung	3,3
15		X		ALK depot Frühblühermischung	2,3
16				ALK depot Frühblühermischung	0,1
17	X			Depigoid	0,8
18		X		ALK depot Gräser- mischung und Roggen	1,1
19		X		ALK depot Milbenmischung	0,3
20		Frühjahr	Steinobst und Äpfel	ALK depot Frühblühermischung	2,4
21		X		ALK Scherax	0,1
22		X	Kiwis, Tomaten	ALK depot Frühblühermischung	?
23	X			Depigoid	0,3
24		X	Steinobst, Nüsse, Karotten	ALK specific Traubenkraut 50%, Beifuß 50%	0,7
25		X	Curry, Gewürze, Heidelbeeren	Allerquit	0,1
26		X		Purethal	0,1

Tab. 44: Beschwerden, Präparate, Dauer der SIT