

Aus der  
Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Anwendungsbezogener, direkter Vergleich der sublingualen Immuntherapie (SLIT)  
mit der subcutanen Immuntherapie (SCIT) unter besonderer Berücksichtigung der  
sublingual behandelten Patienten

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von  
Reinhard Anthes

aus Ludwigshafen/Rhein

Mainz, 2020



Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>Verzeichnisse</b>	<b>I</b>
Abkürzungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1    Geschichte der spezifischen Immuntherapie	4
1.2    Allergologische Grundlagen	7
1.3    Allergische Rhinitis (allergische Rhino-Konjunktivitis)	9
1.3.1    Definition	10
1.3.2    Einteilung der allergischen Rhinitis	10
1.3.3    Klinik	11
1.3.4    Diagnostik	12
1.4    Therapie	13
1.4.1    Spezifische Immuntherapie (SIT)	13
1.4.1.1    Sublinguale Immuntherapie (SLIT)	16
1.4.1.2    Subcutane Immuntherapie	18
<b>2. Zielstellung der Arbeit</b>	<b>19</b>
2.1    Zielkriterien	19
2.2    Hypothesen	19
<b>3. Literaturdiskussion</b>	<b>20</b>
<b>4. Material und Methoden</b>	<b>25</b>
4.1    Studiendesign	25

4.2.	Rekrutierung und Stichprobenmerkmale der Patientengruppen	29
4.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	30
4.3	Präparate und Darreichungsformen	32
4.3.1	GRAZAX®	32
4.3.2	POLLINEX® Quattro Gräser	32
4.4	Pollenflugmessung und statistische Methodik	34
<b>5.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>37</b>
5.1.	Ergebnisse der GRAZAX®-Gruppe	37
5.2.	Ergebnisse der POLLINEX® Quattro Gräser Gruppe	45
5.2.1	Vergleich der Gruppen	47
<b>6.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>50</b>
6.1	Diskussion der Methoden	50
6.2	Diskussion der Ergebnisse	53
6.2.1	Pollenflug und beeinflussende Parameter des Pollenflugs	53
6.2.2	Diskussion der Ergebnisse der Vorsaison (GRAZAX®-Gruppe)	55
6.2.3	Diskussion der Ergebnisse der GRAZAX®-Gruppe im Beobachtungszeitraum	56
6.2.4	Diskussion der Ergebnisse der Vorsaison und des Beobachtungszeitraumes im Vergleich (GRAZAX®-Gruppe).	59
6.2.5	Vergleich der Präparate GRAZAX® und POLLINEX® Quattro Gräser in Bezug auf die Wirksamkeit nach präseasonaler Anwendung auf die Symptomreduktion und den Medikamentenverbrauch in der darauf folgenden Saison	62
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>68</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>70</b>

## **9. Anhang**

### 9.1 Deskriptive Statistiken

## **Danksagung**

## **Lebenslauf**

# Verzeichnisse

## Abkürzungsverzeichnis

ABDA	Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände e.V.
AIT	Allergen-Immuntherapie
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
APZ	Antigenpräsentierende Zellen
ATC 3	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation (Indikationsgebiete)
CpGs	Cytosin-Phosphate-Guanosin
CSMS	Combined symptom medication score
DBPC-RCT	Double-blind placebo-controlled randomized trial
DBPS	Doppelblind, placebokontrolliert
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DGAKI	Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
ECARF	European Centre for Allergy Research Foundation
EFA	European Federation of Allergy and Airways Diseases
EH	Packungseinheiten
EMA	European Medicines Agency
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GA <sup>2</sup> LEN	Global Allergy and Asthma European Network
GAP	GRAZAX <sup>®</sup> Asthma Präventionsstudie
IgE	Immunglobulin E
(I)	Niesen
(II)	Juckende Nase
(III)	Laufende Nase
(IV)	Verstopfte Nase
(V)	Juckende Augen

(VI)	Tränende Augen
IL	Interleukin
ILIT	Intralymphatische Immuntherapie
IPCRG	International Primary Care Respiratory Group
MAR	Zufälliges Fehlen von Daten (missing at random)
MPL	Monophosphoryl-Lipid A
MW	Mittelwert
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PID	Pollen-Informationen-Dienst
QoL	Lebensqualität (quality of life)
rAVP	realer Apothekenverkaufspreis
RAST	Radio-Allergo-Sorbens-Test
RTSS	Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score
R06A	Antihistamines for systemic use
SD	Standardabweichung
SIT	(Allergen-) Spezifische Immuntherapie
SCIT	Subcutane Immuntherapie
SLIT	Sublinguale Immuntherapie
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SQ-T	Standardisierte Qualitätseinheiten-Tablette
SPT	Skin-Prick-Test
STABW	Standardabweichung
SU	Standardised Units (Standardisierte Einheiten, d.h. Stärke des Arzneimittels POLLINEX® Quattro Gräser)
RMS	Rhinokonjunktivitis Medikationsscore
RWD	Real World Data
TGF-β	Transforming Growth Factor - beta
VS	Vorsaison
WAO	World Allergy Organization

## Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Absatz von systemischen Antihistaminika bezogen auf Packungsabsatz und Umsatz in Apotheken 2014-2017
- Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien
- Tabelle 3: Deskriptive Beschreibung der GRAZAX®- Gruppe
- Tabelle 4: Deskriptive Beschreibung der POLLINEX® Quattro Gräser - Gruppe
- Tabelle 5: Nennung von Symptomen in der Vorsaison
- Tabelle 6: EM-Schätzung für Tage mit fehlenden Werten
- Tabelle 7: Reduktion der Symptome Vorsaison vs. Saison in Prozent (GRAZAX®-Gruppe)
- Tabelle 8: Ergebnisse der Unterschiedsprüfung der Einzelsymptome der Vorsaison mittels Levene-Tests und des T-Tests für unabhängige Stichproben
- Tabelle 9: Ergebnisse Kolmogorov-Smirnov Test
- Tabelle 10: Unstandardisierte Residuen

## Abbildungsverzeichnis

- Abb.1: Allergische Reaktion Typ1
- Abb.2: Einteilung der allergischen Rhinitis nach Zeitraum und Schweregrad der Symptomatik (1)
- Abb.3: Symptome der allergischen Rhinitis
- Abb.4: Allergische Immunantwort und Entzündung
- Abb.5: GRAZAX® - Entwicklungsprogramm
- Abb.6: Patiententagebuch
- Abb.7: Zeitlicher Ablauf der Studie
- Abb.8: Therapieschema POLLINEX® Quattro Gräser
- Abb.9: Gräser-Pollenflugbelastung der Vorsaison (2008)
- Abb.10: Gräserpollenflug im Dokumentationszeitraum (2009).
- Abb.11: Tagesgenaue Symptomausprägung der GRAZAX® - Patienten im Beobachtungszeitraum 2009
- Abb.12: Zusätzliche, symptomatische Medikation/Tag in der GRAZAX® - Gruppierung im beobachteten Zeitraum
- Abb.13: Gesamt-Symptom-Score des GRAZAX® - Studienarms im beobachteten Zeitraum in Bezug auf die Pollenbelastung
- Abb.14: Verteilung der Residuen (Mittelwert und Standardabweichung) für den GRAZAX® - Studienarm
- Abb.15: Symptomatik der GRAZAX® - Gruppe in der Vorsaison
- Abb.16: Ranking der Symptome in der Vorsaison
- Abb.17: Symptomatik der GRAZAX® - Gruppe in der Saison (Gesamtscore und Einzelscores)
- Abb.18: Verteilung der Residuen (Mittelwert und Standardabweichung) der POLLINEX® Quattro Gräser - Gruppe
- Abb.19: Medikation in der POLLINEX® Quattro Gräser - Gruppierung im beobachteten Zeitraum
- Abb.20: Gesamt-Symptom-Score der POLLINEX® Quattro Gräser - Gruppierung im beobachteten Zeitraum
- Abb.21: Darstellung des Gesamtsymptomscores und der Einzelscores der Vorsaison im Gruppenvergleich

- Abb.22: Durchschnittstemperaturen in Deutschland im Untersuchungszeitraum Mai-August in den Jahren 2008/2009
- Abb.23: Gesamt-Symptom-Score des GRAZAX® - Studienarms in Bezug auf die Pollenbelastung im beobachteten Zeitraum (01. Mai 2009 bis 04. August 2009)
- Abb.24: Darstellung der Medikamenteneinnahme in Abhängigkeit von der Symptomatik im Beobachtungszeitraum (GRAZAX® - Gruppe)
- Abb.25: Vergleich Gesamtscore Vorsaison und Saison GRAZAX® - Gruppe
- Abb.26: Darstellung des Gesamtscores der Vorsaison im Vergleich mit den Scores an den Tagen des stärksten Gräserpollenflugs (GRAZAX® - Gruppe)
- Abb.27: Vergleich des Gesamtscores der Vorsaison mit dem Durchschnitt der Tagesscores an den Tagen des stärksten Pollenflugs (GRAZAX® -Gruppe)
- Abb.28: Vergleich der Symptomausprägung der GRAZAX®- und POLLINEX® Quattro Gräser - Gruppe in Bezug auf den Pollenflug und den Medikamentenverbrauch im Beobachtungszeitraum

# 1. Einleitung

Wenn man derzeit den Begriff Allergie in eine Suchmaschine eingibt, erhält man unzählige Treffer und es wird bei genauerer Sichtung schnell klar, dass es sich dabei um ein Volksleiden handelt. Etwa ein Drittel aller Erwachsenen sind laut einer Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) an einer Allergie erkrankt - Tendenz leicht rückläufig (2). Davon leiden die meisten Menschen an einer Pollenallergie. Die sozioökonomischen Kosten sind enorm und liegen für Europa zwischen 55 und 151 Mrd. Euro/Jahr (3). Die Folgekosten für eine Einzeltherapie von leichtem bis schwerem Asthma werden auf Summen zwischen 1670 und 6000 €/Jahr beziffert (4). Die Häufigkeit der Erkrankung hat nach Angaben des Robert-Koch-Institutes seit den 70er Jahren deutlich zugenommen, wobei immer wieder die „Verwestlichung“ des Lebensstils als Ursache in Betracht gezogen wurde. Zuletzt wurde dies 1999 und 2000 durch eine vergleichende Studie von Hermann-Kunz eindrücklich bewiesen (5). Im Prinzip fußt die Behandlung der Allergien heute auf drei Säulen: der Allergenkenz, der symptomatischen und/oder kausalen Therapie.

Verständlicherweise ist eine ausreichende Allergenkenz bei den ubiquitär vorkommenden Allergenen, wie z.B. Gräserpollen, im Prinzip ausgeschlossen.

Der symptomatischen Therapie ist eine durchaus schnell eintretende Symptomreduktion zuzuschreiben. Der Umsatz mit sogenannten „Over the counter“ Präparaten (OTC), zu denen z.B. orale und topische Antihistaminika zählen, beläuft sich nicht zuletzt aus diesem Grund, bezogen auf die systemischen Antihistaminika, auf 75 Mio. € allein im Jahr 2017 (Tabelle 1).

Tabelle 1: Absatz von systemischen Antihistaminika bezogen auf Packungsabsatz und Umsatz in Apotheken 2014-2017

ATC3	J 2014 Abverkauf (EH)	J 2015 Abverkauf (EH)	J 2016 Abverkauf (EH)	J 2017 Abverkauf (EH)
R06A Antihistamine, systemisch	12.400.000	12.200.000	12.200.000	11.200.000

ATC3	J 2014 Abverkauf (rAVP) €	J 2015 Abverkauf (rAVP) €	J 2016 Abverkauf (rAVP) €	J 2017 Abverkauf (rAVP) €
R06A Antihistamine, systemisch	84.000.000	82.500.000	82.100.000	75.000.000

(Quelle: ABDA / Insight Health)

EH stellt hierbei den Absatz in Packungen dar, rAVP den Umsatz zum realen Apothekenverkaufspreis in Euro.

Es steht jedoch außer Frage und ist auch durch hinreichend viele Studien nachgewiesen, dass sich nur durch eine kausale Therapie in Form einer Allergen-Immuntherapie (AIT), die Folgekosten einer rein symptomatischen Therapie durch die nachhaltige Reduktion des Symptomscores und des Medikamentenverbrauchs deutlich senken lässt (6). Es ist also von einem erheblichen sozio-ökonomischen Nutzen, Allergien rechtzeitig und suffizient durch eine spezifische Immuntherapie zu behandeln.

Sowohl die sublinguale als auch die subcutane Anwendungsform wurde in großen multizentrischen, zum Teil longitudinalen, biphasischen, placebokontrollierten (DBPC-RCT) Studien auf ihre Wirksamkeit hin untersucht. Hierbei ergaben sich einzeln betrachtet keine großen Wirksamkeitsunterschiede. Hier ist v.a. die systematische Übersichtsanalyse von Erekosima zur Wirksamkeit der subcutanen Immuntherapie und die Vergleichsstudie von Chelladurai hervorzuheben (7, 8). Einen Überblick über die derzeitige Studienlage findet man in der aktuellen S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) (6).

Ein direkter Vergleich der Wirksamkeit einer Gräserimpftablette gegenüber der herkömmlichen, subcutanen Therapie ist bisher jedoch weder von Seiten der Hersteller noch von Seiten der Anwender durchgeführt worden, da Hochrechnungen ergaben,

dass man für eine solche Studie 5.000 - 20.000 Patienten in eine doppel-verblindete, placebokontrollierte Studie einschließen müsste. Dies würde jedoch schätzungsweise 30 Millionen Euro kosten (9). Man beschränkt sich darum im Wesentlichen auf den Vergleich einer spezifischen Anwendungsform mit Placebo. Bisher ging man wegen der zahlreichen vorliegenden, positiven Langzeitergebnisse zur SCIT von einer grundsätzlichen Überlegenheit der subcutanen Immuntherapie gegenüber der sublingualen Applikationsform aus. 2003 wurde jedoch in einer Studie von Khinchi (10) erstmals die Wirksamkeit einer perennialen SCIT mit der SLIT anhand von Baumpollenallergikern direkt verglichen. Die Ergebnisse bezogen sich auf ausschließlich ganzjährig verabreichte Immuntherapeutika. Die Ergebnisse maßen sich an dem Therapieerfolg verglichen mit einer Symptombaseline. Es konnte gezeigt werden, dass es bezüglich der Wirksamkeit in beiden Treatmentgruppen keine signifikanten Unterschiede gab.

Die bisherigen persönlichen Beobachtungen in der Praxis lassen jedoch eine Überlegenheit der sublingualen Immuntherapie in Bezug auf die Gräserpollenallergiker, u.a. in Hinblick auf den für die Compliance wichtigen Zeitraum des ersten Jahres, vermuten.

Bis heute gibt es zudem keinen Konsens bei der Einführung gemeinschaftlicher Einheiten der verwendeten Allergendosen der verschiedenen Hersteller, sodass eine direkte Vergleichbarkeit der Wirksamkeit nahezu unmöglich erscheint. Selbst in den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wird festgestellt, dass: „Allergenkonzentrationen und Produkte zur SCIT oder SLIT aufgrund ihrer heterogenen Zusammensetzung und unterschiedlicher Messmethoden ihrer wirksamen Inhaltsstoffe derzeit nicht vergleichbar“ sind. Man muss sich also auf die Aussagen der Patienten bzgl. Symptomreduktion und Minderung des Medikamentenverbrauches verlassen, um hieraus Schlüsse bzgl. des Therapieerfolges zu ziehen.

Da, wie oben angeführt, direkte Vergleiche zwischen der SLIT und der SCIT bisher fehlen und zunehmend „real-world“ Beobachtungen bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikamentes wichtig werden, ist es sinnvoll, einen direkten Vergleich unter Praxisbedingungen stattfinden zu lassen. Ziel dieser Arbeit ist es nun, trotz o.g. Einschränkungen, die Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie mit der subcutanen Immuntherapie anhand zweier Gräserpollenpräparate (POLLINEX® Quattro Gräser, Firma Bencard, Allergy Therapeutics, Dominion Way, Worthing, West Sussex, BN 148 SA, United Kingdom) und GRAZAX® (Firma ALK-Abelló Nordic A/S, Bøge Allé 6-8, DK-

2970 Hørsholm, Dänemark) vor dem Hintergrund des Praxisalltags zu vergleichen, und zwar auch in Hinblick auf einen unvermittelten Wirkungseintritt, da klinische Beobachtungen immer wieder vermuten lassen, dass sich ein therapeutischer Effekt schon nach der ersten Einnahme bzw. Verabreichung einstellt.

Es wurde GRAZAX® als das am häufigsten verordnete Präparat bei den Gräsertabletten und POLLINEX® Quattro Gräser, das auf Grund der nur vier Injektionen/Jahr oft als SCIT Präparat eingesetzt wird, ausgewählt. Beide Präparate sind die auf dem Markt am häufigsten rezeptierten spezifischen Immuntherapeutika für Gräserallergiker.

Das Patientenkollektiv, welches von einer HNO-Einzelpraxis ausgewählt werden kann, ist naturgemäß nicht sehr groß, da beim klinischen Anwender sowohl die zur Verfügung stehenden Rekrutierungsmöglichkeiten als auch die entstehenden Kosten im Auge zu behalten sind. Entsprechende statistische Verfahren lassen jedoch auch hier valide Aussagen zu. Auf die Anwendung solcher Methoden wird im Weiteren noch näher eingegangen.

Die Leitlinien empfehlen, dass man bei der Auswahl der spezifischen Immuntherapie produktspezifisch vorgehen sollte. Das begründet, warum in der vorliegenden Arbeit genau zwei Präparate für eine Indikation (Gräserpollenallergie) und nicht mehrere verschiedene SCIT und SLIT miteinander verglichen werden.

## **1.1 Geschichte der spezifischen Immuntherapie**

Allergien werden seit jeher als Geißel der Menschheit betrachtet. Erste Überlieferungen stammen aus dem alten Ägypten. So wird vermutet, dass Pharao Sahura im ägyptischen Altertum derart an „Erkrankungen der Nase“ litt, dass er die Erinnerung an seinen Leib-Nasenarzt Sekhet-n-ankh in Stein meißeln ließ (11). Ob es sich bei seiner Erkrankung um allergisch bedingte Rhinitiden handelte, bleibt allerdings offen. Wahrscheinlicher ist hingegen der Tod des Pharaos Menes durch einen Wespenstich im Rahmen einer Nilkreuzfahrt, so dass man vermutlich in seinem Fall vom ersten überlieferten Allergietoten sprechen kann (12). Dass es sich schon damals um ein globales Problem handelte, zeigen die Bemühungen des Kaisers Shen Nung aus China um 2500 v. Chr. Er empfahl zur Behandlung des allergischen Asthmas die Einnahme eines ephedrinhaltigen Fichtenextrakts. All dies zeigte bereits frühzeitig die Notwendigkeit

einer adäquaten Behandlung, die jedoch erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts nach Entdeckung der Gräserpollen als auslösendes Agens des Heuschnupfens durch den Homöopathen Charles Harrison Blackley ihren zögerlichen Anfang nahm, um gegen Ende des Jahrhunderts in der Entwicklung immer feinerer Applikationsformen wie der sublingualen Immuntherapie zu gipfeln.

Anfang des 20. Jahrhunderts dachte man noch, Gräserpollen würden ein Gift enthalten und deshalb Allergien auslösen. Dennoch beschrieb H. Holbrook Curtis 1899 die erste erfolgreiche Behandlung von Allergien mittels injizierten und oral applizierten Pollenextrakten (13). Im Prinzip wurde hier die sublinguale Immuntherapie geboren.

Clemens von Pirquet, Freiherr von Cesenatico, erläuterte schließlich in einem Artikel 1906 einen Zusammenhang zwischen Immunität, Überempfindlichkeit und Anaphylaxie. Er untersuchte die Veränderungen in Pferdeseren nach Pockenimpfung und postulierte, dass Immunität und Überempfindlichkeit eng miteinander verknüpft seien. Er formte den Begriff Allergie, den er von dem griechischen Begriff *allos* „ein veränderter Zustand“ ableitete. Nach anfänglicher Begriffsverwirrung hat sich der Begriff Allergie bis heute weltweit etabliert. Pirquet vermutete, dass Heuschnupfen und Infektionen ganz ähnlich in ihrer Entstehung seien. Er folgerte daraus, dass auch eine Impfung gegenüber Heuschnupfen möglich sein müsste. Also injizierte er Tieren Pollen und benutzte ein daraus gewonnenes Serum zur Impfung von Patienten. Dies erwies sich jedoch als Fehlschlag.

Dr. Leonard Noon aus England störte sich nicht daran und verfolgte 1911 diese Idee weiter, indem er Patienten direkt Pollenextrakte spritzte und damit die konjunktival provozierten Symptome deutlich reduzierte (14). Da er bald darauf starb, führte sein Freund und Kollege John Freeman die Untersuchungen weiter. Er beobachtete hierbei eine signifikante Besserung des Symptomscores. Als ursächlichen Mechanismus vermutete er eine Gift-Gegengift Reaktion wie bei herkömmlichen Infektionen (15). Dies wurde erst 1925 nach der Entdeckung der Immunglobuline durch Coca und Grove widerlegt (16). Bereits 1921 beschrieben Prausnitz und Kustner einen Serumfaktor, der bei Übertragung auf andere Patienten Quaddeln und Rötung der Haut bei Allergenexposition hervorrief. Durch Eyermann wurde 1927 erstmals ein Zusammenhang zwischen einer allergischen Sensibilisierung und dem vermehrten Auftreten von Eosinophilen in der Nasenschleimhaut beschrieben (17). Hansel und Fink untersuchten retrospektiv 1000 Nasennebenhöhlenschleimhäute und bestätigte den Zusammen-

hang zwischen dem Auftreten von Eosinophilen und Allergien (18).

Bereits 1900 beschrieb Curtis die Möglichkeit einer oralen Verabreichung von Antigenen zur Behandlung von Heufieber. Die klinischen Erfahrungen mit dieser Art der Behandlung wurden bereits ein paar Jahre später publiziert (19).

1954 wurde die erste doppelblind-placebokontrollierte Studie zur Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie durch Dr. W. Frankland durchgeführt. Er schloss 200 allergiekranken Patienten in die Studie ein, wobei 79% vom Verum profitierten und nur 33% der Patienten die Placebo erhielten (20). Man nahm an, dass es durch die Injektion des Antigens zum Anstieg der IgG-Konzentration kam, welches schließlich den Zugriff von IgE auf das Antigen verhindere. Heute weiß man, dass es zu einem Anstieg von T1-Helferzellen und regulatorischen T-Zellen und einem Absinken von T2-Helferzellen kommt (21).

In den frühen 60er Jahren des 20. Jahrhunderts erlangte man durch die Forschung Larry Lichtensteins neue Erkenntnisse über die Rolle der menschlichen Basophilen bei Allergien und Entzündungen, welche auch für die weitere Forschung von grundlegender Bedeutung waren (21) (22).

Ein bisher als Reagin bekanntes Eiweiß wurde 1965 von Ishizaka als das für die Entwicklung einer Allergie wichtige IgE (E für Erythem) identifiziert (23). Die Grundlagenforschungen von Lichtenstein und Phil Norman zwischen 1961 und 1965 führten zu einem bis heute grundlegenden Modell, welches die Freisetzung von Histamin aus basophilen Granulozyten beschreibt. So ließen sich erstmals an standardisierten Ragweed-Extrakten die Sensitivität und Antwort der spezifischen Immuntherapie quantifizieren (24). King und Norman gelang es außerdem 1962 zwei Hauptallergene aus Ragweedpflanzen zu isolieren. Sie nannten es Antigen E und Antigen K, wobei letztendlich bis heute das Antigen E die größte Bedeutung hat, da es eine wesentlich höhere allergische Potenz besitzt (25).

Die Geschichte der sublingualen bzw. oralen Immuntherapie geht wahrscheinlich auf Beobachtungen Mithradates VI (131-63 v.Chr.), König von Pontus in Mittelasien, zurück, der, um sich vor Giftanschlägen zu schützen, Enten und sich selbst mit Substanzen fütterte, die für den Menschen potentiell giftig waren. Erstaunlicherweise erkrankten er und die Tiere jedoch nicht, was ihn dazu veranlasste, eben jenes Entenblut zu trinken und sich daraufhin unsterblich zu fühlen. Zuletzt gelang ein Selbstmordversuch mittels Gift tatsächlich nicht, sodass er sich von einem Mitstreiter töten ließ (26).

Wichtige Erkenntnisse sind auch Claudius Galen (130-200 n.Chr.) zu verdanken, der erkannte, dass die orale Einnahme von Schlangengift keine systemische Wirkung aufwies; eine Beobachtung, von der wahrscheinlich v.a. Schlangenbeschwörer des alten Roms profitierten.

Obwohl das Kauen von giftigen Efeublättern Erbrechen und auch Juckreiz um den Anus herum hervorrief, wurde es um 1829 sowohl vorbeugend als auch kurativ gegen die Beschwerden der durch Efeu ausgelösten Kontaktdermatitis eingesetzt. Des Weiteren schützten sich auch die Indianer durch das Kauen junger Efeutriebe vor diesbezüglichen Beschwerden (27). 1890 wurde durch Curtis in der homöopathischen Fachliteratur die erste Anwendung einer oralen Hyposensibilisierung beschrieben. Hierbei wurde eine Ambrosiatinktur zur Einnahme bei Heuschnupfen empfohlen (13, 28).

1891 fütterte Paul Ehrlich Mäusen die systemisch hochgiftigen Gifte Risin und Abrin, die daraufhin auch eine Toleranz gegen diese Gifte entwickelten.

Die ersten theoretischen Erklärungsversuche lieferte Strickler 1918. Obwohl er von der Existenz von Antikörpern nichts ahnte, entwickelte er ein Erklärungsmodell, welches eine „Gewebeimmunität“ als zentrale Kraft sah. In der Folge dieser Überlegung verabreichte Schamberg gegenüber Efeu sensibilisierten Patienten kurz darauf erfolgreich *Rhus toxicodendron* in Tropfenform. Die darauffolgenden Studien konnten jedoch keine eindeutige Wirksamkeit belegen. Erst 1986 wurde die erste randomisierte Studie zu sublingual verabreichten Immuntherapeutika an Hand von Hausstaubmilbenextrakten publiziert (29). Im weiteren Verlauf der Entwicklung zeigte sich, dass die Antigene nicht wie bisher vermutet direkt aufgenommen werden, sondern dass eine Interaktion mit dem Immunsystem der Schleimhaut stattfindet. 2001 fand die SLIT als alternativer Behandlungsweg für Kinder und Erwachsene schließlich in einem ARIA Positionspapier erstmalig Erwähnung (10) und wurde 2008 als therapeutische Methode eindeutig bestätigt.

## **1.2 Allergologische Grundlagen**

Im Laufe der immunologischen Prägung lernt der Körper sich mit Fremdanthigenen auseinanderzusetzen und im Laufe dieses Prozesses die einwirkenden Eiweiße als harmlos einzustufen. Bei der sich entwickelnden Allergie handelt es sich um eine Reduzierung der Immuntoleranz und somit um eine überschießende Immunantwort gegenüber

an sich harmlosen Antigenen. Im Wesentlichen werden die Allergien anhand ihres Reaktionsverhaltens in Früh- und Spättypen eingeteilt. Bei den Frühtypen unterscheidet man nach ihrer Wirkungsweise drei Typen:

Typ I : Soforttyp, anaphylaktischer

Typ II : Zytotoxischer Typ

Typ III : Immunkomplextyp, Arthus-Typ

Bei der Typ IV Allergie (verzögerter Typ) handelt es um einen Spättyp.

Die hier im Besonderen untersuchte Gräserpollenallergie ist dem Soforttyp und damit der häufigsten Allergieform zuzuordnen.

Um den Ansatz der Wirkungsweise der spezifischen Immuntherapie zu verstehen, ist es zunächst bedeutsam, die zu Grunde liegenden funktionellen Aspekte zu erläutern. Bzgl. der Allergensensibilisierung ist es zunächst egal, ob das Fremdeiweiß über die Haut/Schleimhaut, den Magen-Darmtrakt oder wie bei der Gräserpollensensibilisierung vorwiegend über die Lunge aufgenommen wird (30, 31).

In der Sensibilisierungsphase wird bei primärem Antigenkontakt das Fremdeiweiß durch dendritische Zellen aufgenommen und in den lymphatischen Organen wie Lymphknoten, Tonsillen und Milz nach Prozessierung in diverse Peptide, sowie Präsentation mittels ihres Major-Histokompatibilitäts-Komplexes den zunächst undifferenzierten Zellen wie T- und B-Lymphozyten angeboten (32, 33).

Unter dem Einfluss von gleichzeitig abgegebenen Zytokinen differenzieren diese zu aktivierten Th2-Lymphozyten bzw. aktivierten B-Lymphozyten. Um 100-3000 T-Lymphozyten zu aktivieren, ist nur eine dendritische Zelle notwendig (34). Anhand dieser Größenordnung wird klar, welche große Bedeutung den dendritischen Zellen als Schaltstelle zwischen Immunabwehr und Immuntoleranz zukommt. Bei Kontakt dieser beiden Zellarten, die zuvor das gleiche Antigen als fremd erkannt haben, wird die B-Zelle unter dem Einfluss des inzwischen zur T-Helferzelle differenzierten T-Lymphozyten und deren produzierten Interleukinen (besonders IL 4 und IL-13) in der Folge zu einer spezifisch IgE sezernierenden Plasmazelle. Diese Art der Sensibilisierung verläuft zunächst symptomlos und die sezernierten, freien, spezifischen IgE-Antikörper werden von gewebständigen Mastzellen oder im Blut zirkulierenden basophilen Granulozyten aufgenommen und an deren Oberfläche präsentiert. In der Folge kann die Effektorphase der allergischen Sofort-Typ I Reaktion beginnen.

Die IgE-Antikörper haben eine Ypsilonform und sind mit dem Fuß des „Y“ an der Zellmembran der Mastzellen befestigt. Binden zwei Mastzellen oder basophile Granulozyten über ein spezifisches Antigen aneinander, spricht man von Kreuzvernetzung. Dies bedeutet einen Degranulationsreiz, der in der Folge zur sofortigen Ausschüttung von Histamin und Leukotrienen führt, welche als Entzündungsmediatoren in der Frühphase zu den typischen Entzündungsreaktionen wie Rubor, Calor, Dolor (hier: Juckreiz) und Tumor (Schwellung) führen. Durch die gleichzeitig abgegebenen Zytokine werden die T-Lymphozyten schließlich zu ihrer spezifischen Immunantwort angeregt. Sie dienen somit gleichsam als Wachtposten und Alarmgeber des Immunsystems (sentinel cells) (34).

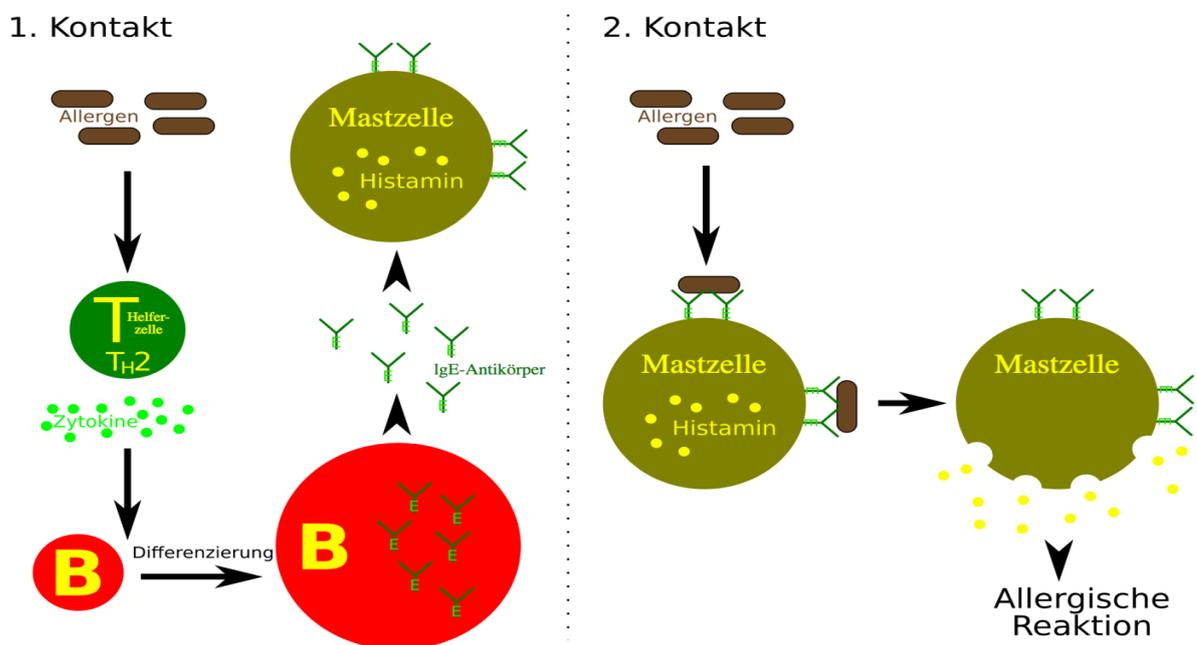


Abb.1: Allergische Reaktion Typ1 (35)

### 1.3 Allergische Rhinitis (allergische Rhino-Konjunktivitis)

Bei der allergischen Rhinitis handelt es sich um das Hauptsymptom der allergischen Rhino-Konjunktivitis. Das Symptom „juckende Augen“, welches in der Untersuchung als Merkmal ebenfalls abgefragt wurde, wird zum Symptombild der allergischen Rhinitis im Sinne einer Begleitkonjunktivitis hinzugezählt. Die Lebenszeitprävalenz der allergischen Rhinitis ist in Deutschland bis 1999 von 8 auf 13 % gestiegen (5, 36) und

lag 2013 bei 14,8% (2, 37). Sie dokumentiert einen deutlichen Anstieg und ist somit auch in der Zukunft als ein bedeutendes, gesundheitliches Problem aufzufassen. Das Auftreten allergischer Rhinitiden ist einer der Hauptgründe, weshalb in westlichen Industrieländern ärztliche Leistungen in Anspruch genommen werden. Die Wichtigkeit der effektiven Behandlung spiegelt sich auch darin, dass 41% der Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis auch unter allergischem Asthma leiden. Umgekehrt liegt die Komorbidität von allergischer Rhinokonjunktivitis bei allergischen Asthmapatienten bei 80% (38, 39).

### **1.3.1 Definition**

Die grundlegende Definition der allergischen Rhinitis wurde 1929 durch F. Hansel formuliert, der das gleichzeitige Auftreten der drei Kardinalsymptome Niesen, Nasenatmungsbehinderung und Rhinorrhoe forderte (40). Die größte Metaanalyse zur Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis (ARIA 2008) (41) beschreibt detailliert die allergische Rhinitis als Entzündung der Nase, welche charakterisiert ist durch nasale Symptome wie anteriore und/oder posteriore Rhinorrhoe, Niesen, Nasenatmungsbehinderung und/oder Jucken der Nase. Diese Symptome müssen an zwei oder mehr aufeinander folgenden Tagen für mindestens eine Stunde bestehen. Es werden außerdem ´milde´, ´mäßige´ und ´schwere´ Symptome unterschieden. Diese müssen nach den ARIA-Guidelines 2017 (42) in unterschiedlicher Ausprägung zu Schlafstörungen, Beeinträchtigung der täglichen Aktivität (Freizeit und/oder Sport), Beeinträchtigung in der Schule oder Arbeit oder sonstigen Symptomen führen.

### **1.3.2 Einteilung der allergischen Rhinitis**

Um der ganzjährigen, unterschiedlichen Ausprägung der Symptomatik gerecht zu werden, wird die allergische Rhinitis heute nicht mehr ausschließlich in ganzjährig oder saisonal unterteilt, sondern gemäß den ARIA Vorschlägen von 2001 in intermittierend /persistierend und anhand des Schweregrads der Symptomatik in gering und mäßig/schwer unterteilt (Abb.2).

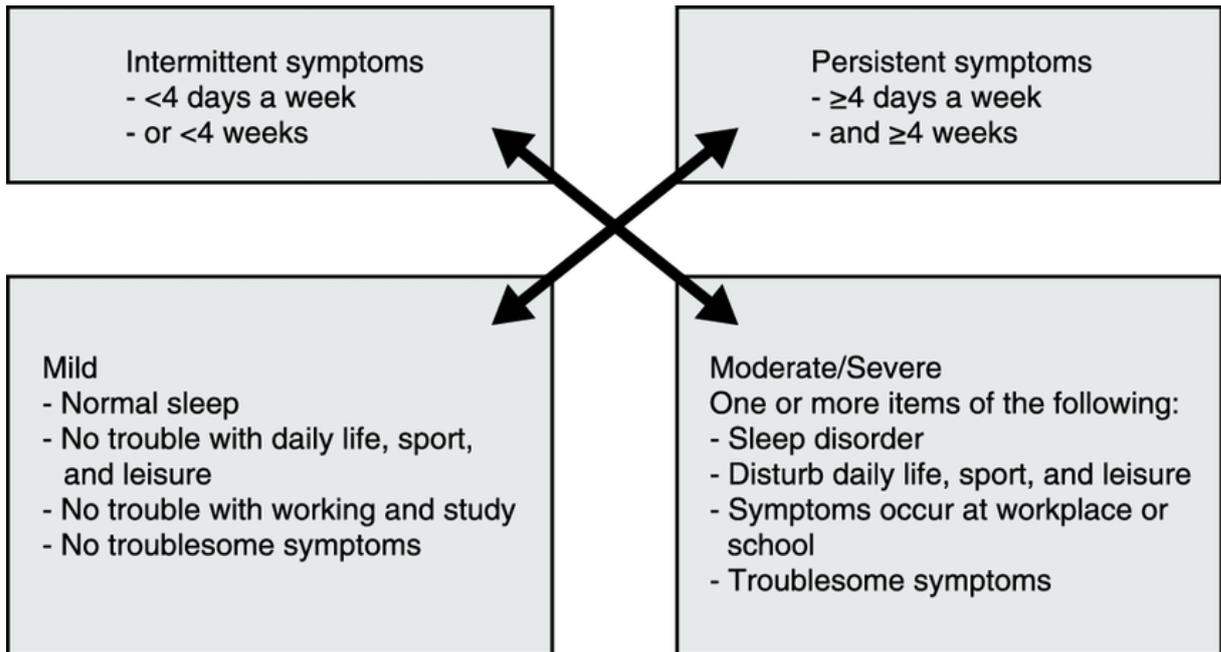


Abb.2: Einteilung der allergischen Rhinitis nach Zeitraum und Schweregrad der Symptomatik (1)

### 1.3.3 Klinik

Klinisch handelt es sich um eine IgE- vermittelte Entzündung der Nasenschleimhaut, die intermittierend oder permanent auftritt und die Lebensqualität in Bezug auf Schlaf, Schule oder Arbeit einschränkt. Die Hauptsymptome sind hierbei wie in Abb.3 beschrieben. Häufig kommt es auch zu einer Begleitkonjunktivitis mit Jucken in den Augen und Augentränen (43) sowie den unter 1.3.1 genannten psychovegetativen Beeinträchtigungen (44-46). Das Risiko eines zusätzlichen Etagenwechsels, d.h. ein Asthma bronchiale zu entwickeln, ist in der Normalbevölkerung um das 3,2-fache erhöht (47)

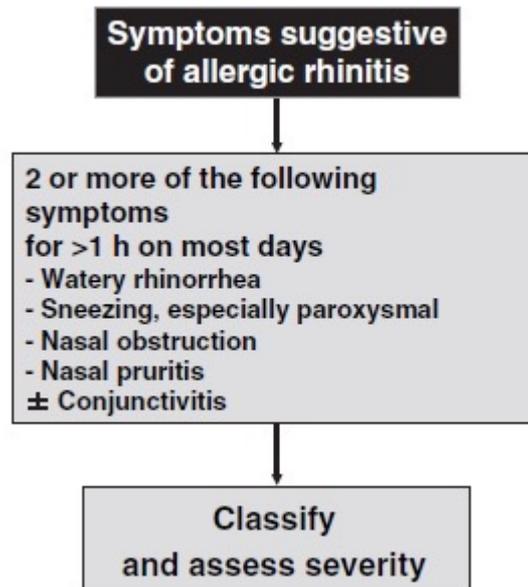


Abb.3: Symptome der allergischen Rhinitis (41)

#### 1.3.4 Diagnostik

Eine umfassende, spezifische Anamnese zur allergischen Symptomatik ist Grundvoraussetzung für die weitere klinische und labormedizinische Diagnostik, da sie bereits konkrete Hinweise auf den Zeitraum der allergischen Beschwerden und die Ausprägung der Symptomatik gibt. Gegebenenfalls sind auch bereits Informationen über wichtige Komorbiditäten wie Asthma, Hauterkrankungen oder psychische Alterationen zu gewinnen. Nach Befragung erfolgt zunächst die Untersuchung des Patienten. Nasenendoskopie und Laryngoskopie sind hierzu obligatorisch. Falls möglich, sollte ebenfalls eine nasale Provokation mit dem Antigen erfolgen. Zur Beurteilung eines Etagenwechsels kann zudem seit Neuestem die Messung von Stickoxyden in der Ausatemluft erfolgen (fraktioniertes, exhalierendes Stickstoffmonoxid, FeNo). Um beurteilen zu können, gegen welches Antigen eine Sensibilisierung vorliegt, wird mit einem Pricktest begonnen. Hierbei werden standardisierte, industriell gefertigte Lösungen in zuvor mittels feiner Lanzetten auf der Innenseite des Unterarms beigebrachter Mikroläsionen getropft. Nach 30 Minuten wird die Hautreaktion abgelesen und mit einer Testquaddel, die mittels Histamins hervorgerufen wurde, verglichen. Eine NaCl Aufbringung dient hierbei als Negativkontrolle.

## 1.4 Therapie

Die wirkungsvollste Behandlung von Typ I Allergien besteht im Wesentlichen in der Allergenkenz. Diese ist, wie bereits angeführt, in vielen Fällen, auf Grund des ubiquitären Vorkommens der Allergene, nicht durchführbar, bzgl. der Erdnussallergie jedoch unabdingbar. Zur symptomatischen Therapie werden vor allem systemisch oder topisch wirksame Glucokorticoesteroiden und nicht sedierende Antihistaminika eingesetzt. Moderne Antihistaminika, die über eine Blockade der H1-Rezeptoren wirken und somit eine Bindung des Histamins am Rezeptor verhindern, sind gut verträglich und auch über längere Zeiträume einzunehmen. In der Regel werden diese in Verbindung mit einem topischen Corticoidspray eingenommen, da Antihistaminika nur eine begrenzte Wirksamkeit auf die Nasenatmung haben (43). Abschwellende Nasentropfen/-sprays, Cromone, und Leukotrienrezeptorantagonisten ergänzen das derzeitige Angebot. Einen vielversprechenden Ansatz liefert derzeit die Anwendung von rekombinant hergestellten, monoklonalen Anti-IgE Antikörpern. Eine ursächliche Behandlung ist derzeit lediglich mit der sublingualen oder subcutanen AIT möglich.

### 1.4.1 Spezifische Immuntherapie (SIT)

In der Literatur ist hinreichend belegt, dass die spezifische Immuntherapie zur Behandlung der allergischen Rhinitis, ob sublingual oder subcutan, derzeit die einzig probate Möglichkeit der kausalen Therapie darstellt. Hierbei steht die Beeinflussung der pathologisch gesteigerten IgE-Produktion gegenüber spezifischen Antigenen im Vordergrund.

Bei der spezifischen Immuntherapie handelt es sich um eine Konfrontationstherapie mit einem spezifischen Antigen und wird bei IgE-vermittelten Typ-I-Allergien eingesetzt. Im Wesentlichen soll durch eine regelmäßige Steigerung der Antigendosis bei bereits an Allergiesymptomen leidenden Patienten eine höhere Immuntoleranz erreicht werden. Man unterscheidet hier vor allem die subcutane und die sublinguale Applikation und im weiteren Sinne auch die transdermale Applikationsform, die sich jedoch noch im Entwicklungsstadium befindet (48). Eine weitere innovative Möglichkeit, die Wirkungsweise der spezifischen Immuntherapie zu steigern, besteht wohl in der direkten, sonographisch gestützten Injektion in einen inguinalen Lymphknoten (in-

tralymphatische Immuntherapie (ILIT). Versuche im Tiermodell und auch erste klinische Anwendungen sollen sehr vielversprechend sein. So soll es möglich sein, bei geringerer Schmerzempfindung die Injektionsdosen um den Faktor 10-100 zu reduzieren und die Anzahl der Injektionen auf 3 zu beschränken (49).

Inhalative Verfahren wurden diskutiert und vereinzelt erprobt, ohne dass sich hier ein vielversprechender Ansatz gezeigt hätte.

Die Laserporation soll der Verabreichung von Medikamenten oder Impfstoffen über Mikroporen in der Haut dienen, befindet sich derzeit jedoch noch im tierexperimentellen Versuchsstadium (50).

Im Rahmen der Überlegung, die Effektivität weiter zu optimieren, koppeln heutzutage alle Anbieter von Therapieallergenen zur spezifischen Immuntherapie ihr Agens an sogenannte Adjuvantien, die einen Depoteffekt erzeugen und die Immunogenität erhöhen. Im Wesentlichen ist dies Aluminiumhydroxid, aber auch die Aminosäure Tyrosin wie bei POLLINEX® Quattro Gräser. Seit Neuestem werden auch Cytosinphosphatidyl-Guanine (CpGs) eingesetzt. Der Effekt beruht vor allem darin, dass hier Bakterienantigene zur Stimulation des Immunsystems eingesetzt werden. Diese DNA-Sequenzen werden in die Antigene eingebaut, sodass diese als „bakteriell“ erscheinen und das Immunsystem zu entsprechend deutlicheren Reaktionen veranlasst (51).

Insgesamt wird die spezifische Immuntherapie derzeit als die einzig kausale Behandlungsform zur Bekämpfung der Ursachen einer allergischen Reaktion aufgefasst.

Bezüglich der immunologischen Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie existieren heute keinerlei Zweifel mehr. Als die Therapie Anfang der 70er Jahre noch in ihren Kinderschuhen steckte, wurde vereinzelt noch von Quacksalberei gesprochen, da man sich vor allem die immunologischen Zusammenhänge nicht erschließen konnte (52).

Die Entwicklung der wissenschaftlichen Forschung auf diesem Gebiet ist heute jedoch enorm, da neue analytische Methoden immer detailliertere Einblicke ermöglichen.

Als Target der SIT gelten die antigenspezifischen T-Lymphozyten. Sie sind für die Entstehung und für die Unterhaltung IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen hauptsächlich.

B-Zellen benötigen zur Produktion von allergenspezifischen IgE-Antikörpern Interleukin-4 (IL-4) und Interleukin-13 (IL-13). Diese Zytokine werden nach Aktivierung durch T-Lymphozyten von T-Helfer-Typ-2- (Th 2-) Zellen freigesetzt. Gleichzeitig wird über die Freisetzung von IL-5 die Entwicklung von eosinophilen Granulozyten angeregt und damit die allergische Immunantwort und bronchiale Entzündung induziert.

Im Rahmen einer allergischen Disposition kommt es durch Veränderung des Gleichgewichts zwischen Th1- und Th2-Zellen zu Gunsten der Th2-Zellen, zu einer Bevorzugung des o.g. Ablaufs.

Eine wichtige Rolle spielen auch die regulatorischen T-Zellen (Tr1). Sie haben einen direkt hemmenden Einfluss auf die Th2-Zellen und helfen, die Balance zwischen Th1 und Th2 aufrechtzuerhalten.

Über die von den Tr1-Zellen freigesetzten inhibitorischen Zytokine Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ ) und Interleukin-10 (IL-10) werden zudem eosinophile und basophile Granulozyten sowie Mastzellen direkt gehemmt. Dieser Vorgang wird durch die SIT nachweislich unterstützt und stellt somit das Drehkreuz der spezifischen Immuntherapie dar. Durch die Produktion von IL-10 wird zudem die Herstellung des Antikörpers Immunglobulin E (IgE) deutlich gehemmt und die Bildung von IgG4 gefördert. Diese Immunglobuline sind entscheidend an der Entwicklung einer Immuntoleranz beteiligt (53). Außerdem wird durch die Stimulation von regulatorischen B-Zellen die Produktion und Ausschüttung von IgG4 veranlasst, welches die Bindung von Fremdeiweißen an IgE Antikörper auf Mastzellen verhindert und somit ebenfalls zur Blockierung der Degranulation von Entzündungsmediatoren beiträgt (53, 54). Daneben wird eine gegenregulatorische Th1-Immunantwort angestoßen:

Durch die Ausschüttung von IL-12 aus antigenpräsentierenden Zellen (APZ) wird die Interferon-Gamma-Produktion (IFN $\gamma$ ) der Th1-Zellen gefördert und hierdurch die (lokale) IgE-Bildung und die Differenzierung von Th- 2-Zellen gehemmt (55). Zudem kommt es zu einer Hemmung der Beteiligung eosinophiler und basophiler Granulozyten (56-58).

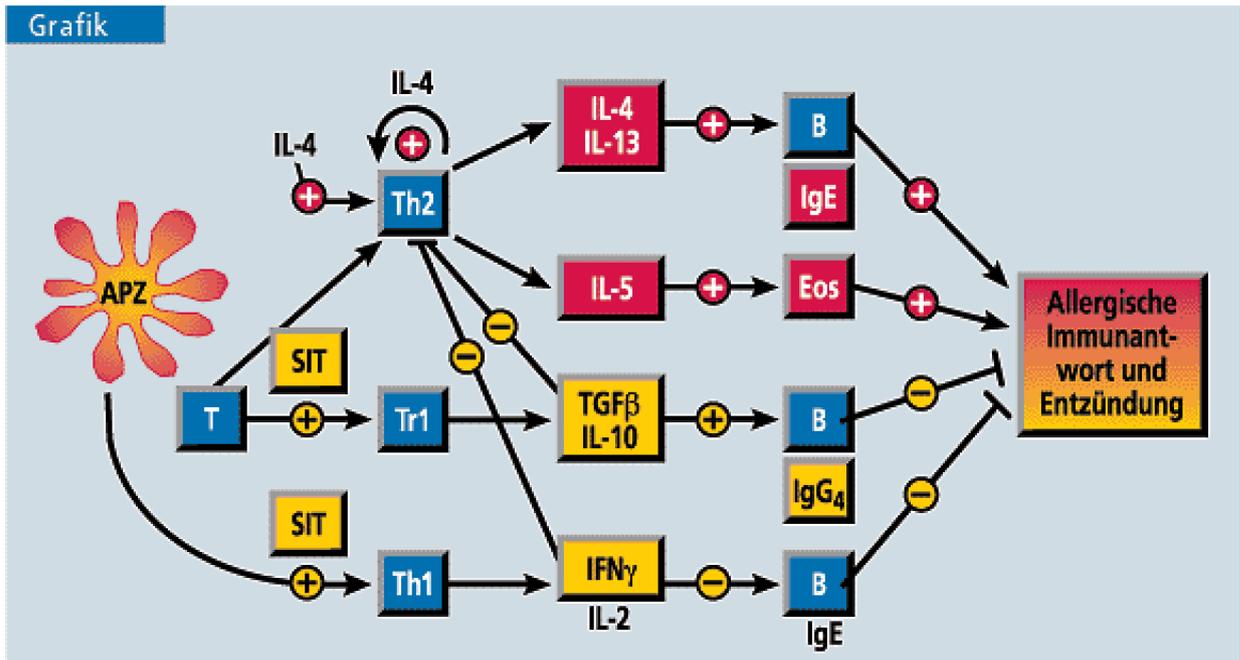


Abb.4: Allergische Immunantwort und Entzündung (52)

Legende: **APZ:** Antigenpräsentierende Zelle; **Eos:** Eosinophiler Granulozyt, **IFN:** Interferon; **IgE:** Immunglobulin E; **IgG4:** Immunglobulin der Subklasse G4; **IL:** Interleukin; **SIT:** Spezifische Immuntherapie mit Soforttypallergenen; **TGF:** transformierender Wachstumsfaktor; **B:** B-Lymphozyt; **T:** T-Lymphozyt; **Th1/Th2:** T-Helfer-Typ 1/Typ 2-Lymphozyt; **Tr1:** regulatorischer T-Typ-1-Lymphozyt; **+**: induziert; **-:** inhibiert; **rote Kodierung:** verstärkte allergische Immunantwort (Soforttypallergie); **gelbe Kodierung:** Reduziert allergische Immunantwort und Entzündung

#### 1.4.1.1 Sublinguale Immuntherapie (SLIT)

Unter einer sublingualen Immuntherapie versteht man die Applikation des Antigens entweder in Form von Schmelztabletten (Lyophilisate) (59, 60) oder Tropfen (61), welche unter die Zunge verabreicht werden. Sie wurde als Alternative zur SCIT entwickelt, da es im Rahmen dieser Anwendung gelegentlich zu deutlichen Nebenwirkungen bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen kommen kann. Außerdem suchte man nach Wegen, die Compliance zu erhöhen und Patienten einen höheren Verabreichungskomfort zu bieten. Dies erschloss in der Folge auch neue Patientengruppen, (z.B. Piloten, Flugbegleiter etc.) die sich nicht an feste Praxistermine binden konnten (62, 63). Ende der

80er Jahre des letzten Jahrhunderts scheiterten erste Versuche mittels oraler Immuntherapie, da die Antigene im Gastrointestinaltrakt schnell inaktiviert wurden (64). Versuche mit encoatings brachten ebenfalls keine besseren Ergebnisse, sodass man sich dazu entschloss, das Antigen möglichst direkt und unvermittelt dem Körper anzubieten.

Im November 2006 wurde nach jahrelanger Forschungsarbeit und unter Aufwendung von ca. 180 Mio. Euro durch die **Allergologischen Laboratorien Kopenhagen** (ALK-Abelló, Dänemark) erstmals eine Gräserimpftablette (GRAZAX®) zur sublingualen Applikation auf dem europäischen Markt etabliert.

Nach Firmenangaben enthält diese 75.000 SQ-T (standardisierte Tabletteneinheiten) des Wiesenlieschgrases *Phleum pratense*, welches eine hohe Kreuzreaktivität zu Süßgräsern und Roggen aufweist. Da sie als Lyophilisat vorliegt, löst sie sich unmittelbar nach Verabreichung unter die Zunge auf, sodass die Mucosa die freigewordenen Antigene aufnehmen kann.

Mittels radioaktiv markierter Allergene gelang der Nachweis, dass sich nach sublingualer Applikation, Allergene 2-20 Stunden in der Mucosa aufhalten (65, 66).

Obwohl die Mucosa permanenten organischen und anorganischen Umwelteinflüssen ausgesetzt ist, scheint ein verhältnismäßig stabiler Schutz vor Erkrankung zu existieren. Durch Erkenntnisse neuerer Untersuchungen weiß man, dass ein ausgewogenes Zusammenspiel von Langerhanszellen, epithelialer Zellen und ortständiger Monozyten eine gewisse Immuntoleranz induziert (67-70). Außerdem vermutet man, dass die genetisch determinierte Ausstattung der Mucosa die Antigentoleranz entscheidend beeinflusst. Möglicherweise wird die Metamorphose zunächst undifferenzierter T-Zellen in antigenspezifische, regulatorische T-Zellen von ortständigen Langerhanszellen induziert.

In der Diskussion steht jedoch auch die Interaktion der allergen-spezifischen Memory TH2-Zellen mit dem Antigen, die eine Umwandlung jener Zellen in undifferenzierte Th1-Zellen bewirkt. Die Herabregulierung des Immunsystems könnte jedoch auch darin beruhen, dass B-Lymphozyten abhängig von der Dosis und der Verabreichungszeit vermehrt IgG4 und IgG statt IgE produzieren, um die Ausprägung von Effektorzellen in der Schleimhaut zu verringern (71). Innerhalb von 3 Wochen kommt es zu einem raschen Anstieg von allergen-spezifischem IgE, während die saisonale IgE Antwort abgeschwächt wird. Hiernach lässt sich ein Anstieg von allergenspezifischem IgG und IgG4 verzeichnen.

In der Gesamtschau scheint jedoch nicht klar, ob es sich bei den beobachteten Veränderungen um die tatsächliche Wirkungsweise handelt oder nur um Beobachtungseffekte (61). Klar scheint jedoch, dass es im Rahmen der sublingualen Immuntherapie, ähnlich der subcutanen Immuntherapie, nach Antigenkontakt zu einer Stimulation von IL-10 produzierenden T-Zellen kommt und es in der Folge wohl auch auf Grund der erhöhten IgG4 Konzentration zu weit geringeren allergischen Reaktionen (72). Des Weiteren soll auch die Bindungsfähigkeit von IgE an deren spezifisches Antigen herabgesetzt werden, bei gleichzeitigem Anstieg von Interferon-gamma und IL-10 (73). Die sublinguale spezifische Immuntherapie und hier im Speziellen die Therapie mittels Gräserimpftablette gilt als eine der sichersten Darreichungsformen. So wurde in Studien eine z.T. um das 13-fach erhöhte Konzentration verabreicht, ohne dass systemische Nebenwirkungen auftraten. Gegebenenfalls ist dieser Effekt durch die geringere Anzahl von proinflammatorischen Zellen wie Mastzellen zu erklären (74).

#### **1.4.1.2 Subcutane Immuntherapie**

Die subcutane Immuntherapie ist eines der ältesten und etabliertesten Verfahren zur kausalen Behandlung von Allergien. Bis heute streiten sich die Gelehrten, wer nun zuerst eine erfolgreiche spezifische Immuntherapie durchgeführt hat. Entscheidend ist jedoch, dass man im Laufe der Jahre den Mechanismus erkannte und somit erstmalig Patienten, die an einer Gräserpollenallergie litten, eine kausale Therapie anbieten konnte.

Die Indikation besteht im Wesentlichen bei Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung durch Pricktestung und ggf. ergänzendem Antikörpernachweis mittels RAST (s. 4.1) und unzweifelhaftem Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik. Es sollten Präparate zur Anwendung kommen, deren Wirksamkeit durch Studien belegt ist und die idealerweise die Zulassung durch das Paul-Ehrlich-Institut erhalten haben.

Bei POLLINEX® Quattro Gräser handelt es sich um ein Präparat, welches präseasonal, vier Wochen vor Beginn des Pollenfluges, subcutan auf der Rückseite des Oberarmes injiziert wird und die oben genannten Kriterien erfüllt. Nach der Injektion ist ein Zeitraum von 30 Minuten zur Überwachung erforderlich.

## **2. Zielstellung der Arbeit**

In dieser Arbeit wird nun untersucht, ob die präseasonal begonnene, sublinguale Einnahme der Gräserimpftablette GRAZAX® bereits in der anschließenden Gräserpollensaison eine geringere, die gleiche oder sogar höhere therapeutische Wirksamkeit aufweist. Abschließend wird dieser Effekt mit der Wirksamkeit des subcutan zu verabreichenden, ausschließlich präseasonal zu applizierenden Präparats POLLINEX® Quattro Gräser verglichen.

### **2.1 Zielkriterien**

Es wurde als Hauptkriterium und primärer Endpunkt der Gesamt-Symptom-Score der Rhinokonjunktivitis (RTSS) (75) ermittelt. Dazu wurden die Beträge der Einzelsymptome addiert und ergaben den RTSS.

Als sekundärer Endpunkt und weiteres Zielkriterium wurde, wie auch unter 4.1 ausführlich beschrieben, die sechs einzelnen Symptomscores in Bezug zur Verträglichkeit und den Verbrauch an symptomatischer Bedarfsmedikation während der Pollenflugzeit gesetzt.

### **2.2 Hypothesen**

Es wurden folgende Hypothesen entwickelt und mit den primären und sekundären Endpunkten verglichen.

1. Eine präseasonale Einnahme der Gräserimpftablette GRAZAX® führt bereits in der ersten Folgesaison zu einer Symptomreduktion.
2. Durch die Einnahme der Gräserimpftablette GRAZAX® ist die Symptombelastung der saisonalen Symptome, verglichen mit POLLINEX® Quattro Gräser, geringer.

### 3. Literaturdiskussion

Während des 19. Jahrhunderts folgte die Ausbreitung der Allergien der Industrialisierung, ohne eine in Bezug auf die damals vorherrschenden Krankheiten wesentliche Relevanz zu erreichen. Erst in den letzten 50 Jahren wird in Abhängigkeit von der zunehmenden Relevanz von Allergien auf unser tägliches Wohlbefinden immer mehr geforscht und veröffentlicht. Hierbei fußen die Publikationen im Wesentlichen auf dem Erscheinen eines Artikels von Noon, welcher bereits 1911 die prophylaktische Einnahme von Pollenextrakten zur Vermeidung von Heuschnupfen empfahl (14). In der Folge wurden bis 2007 zur SCIT etwa 55 randomisierte, kontrollierte Studien veröffentlicht und zur SLIT etwa 40 (76). Ein Großteil der Publikationen zur SLIT bezieht sich hierbei auf das Präparat GRAZAX® (77).

Seitdem auch andere Hersteller sublinguale Präparate auf den Markt brachten (Oralair® , Fa. Stallergènes/Greer, 2008), ist jedoch die Anzahl der Publikationen kaum mehr zu überblicken, da nun auch weltweit sozioökonomische Vorteile der frühzeitigen, suffizienten und bzgl. der Vermeidung von Asthma auch prophylaktischen Behandlung von Allergien erkannt wurden und dazu geführt haben, das Thema als ein menschenbetreffendes zu erkennen und sich damit auch weltweit und fachgruppenübergreifend wissenschaftlich auseinander zu setzen. Dies wird durch die stetige Zunahme von globalen Expertentreffen und die stetige Aktualisierung der Leitlinien eindrucksvoll bewiesen.

Bei genauerer Betrachtung der bisher stattgefundenen Forschung und der Veröffentlichungen befasst man sich in der Allergologie heute eigentlich immer noch mit der Kardinalfrage, ob die Verabreichung von an sich krankmachenden Substanzen bei sensibilisierten Patienten eine nachhaltige Toleranz hervorrufen kann und versucht hier interessanterweise den Glaubenssatz der Homöopathie „*similia similibus curentur*“ auf den Prüfstand stellen zu wollen. Bisher schien jedoch alles eine „Frage der Dosis“.

Bis heute ist die Festlegung der optimalen Wirkstoffkonzentration Gegenstand der Produktforschung. Immer wieder kommt es in Studientestphasen zu Fehlschlägen, da z. T. 4-fach höhere Konzentrationen zu keiner signifikanten Besserung des Symptomscores führen (78). Ein sich im Laufe von einem Jahrhundert entwickeltes, genaueres Verständnis der Wirkungsweise ermöglicht heute eine feinere Abstimmung der verabreichten Medikamente im Hinblick auf einen höheren Therapieerfolg bei gleichzeitiger

Reduktion von Nebenwirkungen.

Durch die mittlerweile globale Industrialisierung und die damit verbundene Zunahme der allergischen Rhinitis geht man weltweit, bei vorsichtiger Schätzung, von 500 Mio. betroffenen Personen aus. Durch entsprechende Forschung ist dementsprechend auch die Zahl der Publikationen deutlich angestiegen. Erst durch die Implementierung eines Expertenkreises im Rahmen des ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) Workshops gelang es 1999 erstmals die gesamte Literatur zu sichten und daraus unter evidenzbasierten Maßstäben sowohl Empfehlungen zu formulieren als auch das Krankheitsbild, vor allem unter dem Gesichtspunkt der Einschränkung der Lebensqualität, neu zu beschreiben.

Auf dieser Basis existieren heute allgemein gültige Ansätze zur Durchführung von Studien wie z.B. die Festlegung eines festen Fragebogeninventars, die definitionsgemäße Beschreibung der zu untersuchenden Erkrankung und diagnostischer Möglichkeiten. Dies macht in der Folge die Vergleichbarkeit der Studien in Metaanalysen um ein Vielfaches einfacher. Dies ist vor allem der Etablierung diverser Task-Forces unter der Schirmherrschaft des EAACI zu verdanken (79).

Es gibt dennoch immer noch eine große Variabilität hinsichtlich Studiendauer, Anzahl der eingeschlossenen Patienten, Beurteilung der Langzeitparameter und die Schaffung einheitlicher primärer und sekundärer Endpunkte. Stets schwankende loco-regionäre Besonderheiten wie Pollenflug und klimatische Bedingungen sind schwer in internationale Vergleichsstudien einzupflegen.

Des Weiteren gibt es Schwierigkeiten bei der Schaffung monovalenter Patientenkollektive, da dies nur für eine geringe Anzahl Patienten zutrifft. Hier ist es umso bedeutender, durch ein standardisiertes Frageninventar bei polyvalenten Allergikern die hauptsächlichsten Antigenen zu identifizieren.

Auch die Frage der Effektivität verschiedener Therapieverfahren wird von vielen Autoren unterschiedlich beurteilt. Das Gros richtet sich nach dem kombinierten Symptom-Medikamenten-Score, wobei die nominelle Grenze der Effektivität nicht definiert wird. Es wird nach Signifikanzniveaus der Statistik beurteilt, ohne dies individuell mit den tatsächlichen Verbesserungen abzugleichen. Hierzu werden in letzter Zeit, wie in dieser Studie dargestellt, zunehmend anwendungsbezogene („Real World“ Studien/Daten) notwendig. Im Allgemeinen wird gefordert, dass der positive Effekt 20% über dem Placeboeffekt liegen soll. Was das jedoch an subjektiver Verbesserung bringt, bleibt fraglich. Bei persönlichen Befragungen von Patienten in der Praxis zeigt sich immer

wieder, dass bei 20% Symptomreduktion noch keine befriedigende Besserung vorliegt.

Die Wirksamkeit der subcutanen und sublingualen Immuntherapie ist vor allem in Bezug auf die intermittierende allergische Rhinitis unbestritten und scheint das einzig probate Mittel, um langfristig einen Etagenwechsel zu vermeiden (80, 81). Auch der Langzeiteffekt nach Beendigung der 3-jährigen Therapie für Gräser ist verbrieft. Auf Grund metaanalytischer Auswertungen wurde mittlerweile die Indikation zur spezifischen Immuntherapie auch hinsichtlich des geringgradigen, persistierenden allergischen Asthmas erweitert und in die neue S2k Leitlinie als Therapieempfehlung aufgenommen (6).

Die sublinguale spezifische Immuntherapie wurde Mitte der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts entwickelt, 1986 im Rahmen einer DBPC-RCT (double-blind placebo-controlled randomized trial) publiziert (29) und 1990 im Markt eingeführt. Man versprach sich eine patientennahe Applikationsform, die bei geringen Nebenwirkungen die gleichen positiven Effekte wie die subcutane Immuntherapie bringen sollte.

Nach annähernd 30 Jahren in der Anwendung hat sich die sublinguale Therapie weltweit etabliert, wenngleich sie 2008/2009 nur von wenigen Firmen angeboten wurde. In Deutschland waren laut Veröffentlichung des Paul-Ehrlich-Institutes bis 2017 nur drei SLIT Produkte zugelassen, wobei sich hierunter zwei sublinguale Tabletten (GRAZAX<sup>®</sup>, ALK-Abelló Arzneimittel GmbH und ORALAIR<sup>®</sup>, Stallergènes S.A.) und eine Lösung zur sublingualen Applikation befanden (STALORAL<sup>®</sup> Birke/Erle/Hasel). Am 08.08.2018 wurde zudem SUBLIVAC<sup>®</sup> Birke (HAL Allergy Benelux B.V., J.H. Oortweg 15-17 2333 CH Leiden, Niederlande) zugelassen. (Ref.: Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Bekanntmachung Nr.449). Aktuell haben sechs Präparate verschiedener Indikationsgebiete (Bäume/Gräser/Getreide/Kräuter und Hausstaubmilben) die Zulassung zur sublingualen Anwendung (82).

Weitere Präparate existieren und befinden sich in der Zulassungsphase oder werden derzeit schlicht ohne Zulassung weiter angeboten. Die Studienlage bzgl. GRAZAX<sup>®</sup> ist sicher und in 24 großen doppelblind, placebo-kontrollierten und randomisierten Untersuchungen verifiziert (77, 83). Da in der Gesamtschau die Wirksamkeit jedoch durchaus kontrovers diskutiert wird, wurde im Januar 2009 ein Meeting organisiert, welches unter Mitarbeit sämtlicher relevanter Organisationen (ARIA; EFA, IPCRG, Interasma,

GA<sup>2</sup>LEN) einen globalen Konsensus entwickelte. Es wurde insbesondere die Bedeutung der präseasonalen Behandlungsdauer für den Therapieerfolg herausgearbeitet (75). In den letzten 10 Jahren wurden sehr große Studien zum Thema Dosisfindung und Wirksamkeit von GRAZAX<sup>®</sup> durchgeführt, die im Ergebnis die Effektivität der sublingualen Therapie bei Erwachsenen und nun auch bei Kindern bestätigt (77).

Durch die durch das PEI geforderten strengeren Zulassungskriterien und die damit verbundenen intensiven und aufwändigen Studien ist GRAZAX<sup>®</sup> eines der am besten dokumentierten Präparate zur spezifischen Immuntherapie. Eine nachhaltige Wirkung, auch 2 Jahre nach Beendigung der Therapie, wurde bewiesen (77). Folgerichtig kam es durch den belegten "Disease-modifying effect" am 25.09.2006 nach Durchführung einer für die Zulassung notwendigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblind-placebokontrollierten Langzeitstudie (GT-08) (59) zu einer europaweiten Zulassung und im November 2006 zur deutschen Markteinführung.

Auch hier wurde zum Nachweis der Wirksamkeit der Rhinokonjunktivitis-Symptom-score zu Grunde gelegt. Es konnte gezeigt werden, dass bereits nach einem Jahr 32% der Probanden weniger Symptome hatten und 55% weniger Medikamente einnahmen als die Placebo-Gruppe.

Zwei Jahre später erhielt GRAZAX<sup>®</sup> nach Arbeiten von Ibañez und Bufe, die die Sicherheit und Wirksamkeit des Präparates für Kinder nachweisen konnten, die Zulassung für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren (84, 85).

Im Frühjahr 2014 wurde unter Berücksichtigung von Studien an Kindern und Erwachsenen (86) die ALK-Gräserimpftablette durch die FDA in den USA zugelassen und wird seither unter dem Namen GRASTEK<sup>®</sup> vertrieben.

Die höhere Anwendungssicherheit bei mindestens gleichwertiger Wirksamkeit gegenüber der subcutanen Immuntherapie wurde in zahlreichen Studien dokumentiert (59, 73, 74, 83, 87). So wurde auch im ersten follow-up Jahr (4 Jahre nach Beginn der Medikamenteneinnahme), obwohl die GRAZAX<sup>®</sup>-Patienten bereits 55% weniger Symptomatika einnahmen, eine weitere Symptomreduktion von 32% erreicht (81), d.h. die Placebogruppe nahm doppelt so viel Symptomatika ein, bei niedrigerem Wohlbefinden gegenüber der GRAZAX<sup>®</sup>-Gruppe.

Im weiteren Verlauf (Beobachtung bis Ende des 2. follow-up Jahres) zeigten die GRAZAX<sup>®</sup>-Patienten weiterhin im kombinierten Medikamenten- und Symptom-score eine Reduktion um 33% im Median. Anhaltende immunologische Effekte wie der Anstieg allergenspezifischer IgG4-Antikörper und die Präsenz des IgE-blockierenden Faktors

waren auch zwei Jahre nach Ende der Therapie noch nachweisbar (81).

Von 2011 bis 2015 wurde die „GRAZAX® Asthma Präventionsstudie“ (GAP) durchgeführt. Hier wurde in einer der bisher größten, pädiatrischen Studien zur spezifischen Immuntherapie dezidiert der präventive Effekt der SLIT auf die Entwicklung von Asthma untersucht (80).

Des Weiteren verringerte sich in der zweijährigen Nachbeobachtungszeit ab dem 2. Behandlungsjahr das Risiko für das Auftreten von Asthmasymptomen oder die Einnahme von Asthmamedikamente um 36-50% (86).

## Klinisches Entwicklungsprogramm GRAZAX®

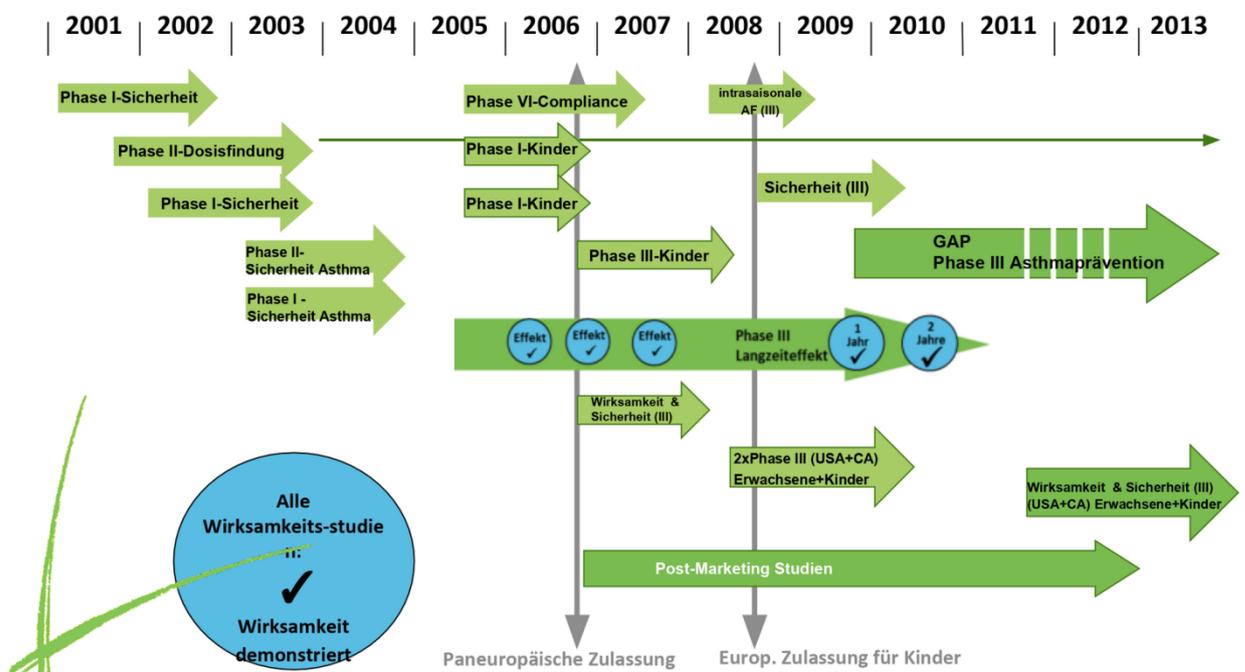


Abb.5: GRAZAX®-Entwicklungsprogramm (ALK-Herstellerangaben).

## 4. Material und Methoden

### 4.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Beobachtungsstudie oder Feldstudie. Die Größenordnung der klinischen Effektivität und Verträglichkeit der therapeutischen Intervention wurde nicht gegen ein Placebo untersucht, da sonst ein doppelblind, Placebo-kontrollierter Ansatz als auch ein Votum der Ethikkommission notwendig gewesen wäre. Unter diesen, vor allem praktischen Erwägungen, schien es sinnvoll, im Praxisalltag eine Betrachtung durch Erfassung von Real-World data vorzunehmen, da bisher weder Placebo-kontrollierte, doppel-verblindete und randomisierte Studien noch einfache vergleichende Studien bezüglich der Wirksamkeit einer präseasonalen SCIT und SLIT in der praktischen Anwendung publiziert wurden. Insofern könnten in der weiteren Betrachtung durch Folgebeobachtungen durch die zusätzlich gewonnen Erkenntnisse Datenlücken geschlossen werden. Im Fall dieser Studie wird die Datengrundlage inklusive Limitationen und die Analysetechnik ausreichend transparent gemacht, um den Verzerrungseffekt gegenüber den randomisierten, kontrollierten Studien zu minimieren.

Es wurden zwei Allergenprodukte zur Kausaltherapie allergiebedingter Beschwerden auf Grund von Pollenflug bzgl. ihrer Wirksamkeit von zwei verschiedenen Ärzten untersucht. Hierfür wurden zwei Gruppen rekrutiert, die von je einem Arzt mit jeweils einem Medikament entweder mit dem SCIT-Produkt POLLINEX® Quattro Gräser oder dem SLIT-Produkt GRAZAX® therapiert wurden. Jede Gruppe sollte aus 12 Patienten bestehen. Es handelt sich somit um eine bizenrische, zweiarmige, nicht Placebo-kontrollierte, nicht randomisierte, prospektive Studie. Die Zuteilung zu den jeweiligen Armen ergab sich durch die räumlich getrennte Rekrutierung und erforderte aus diesem Grund keine Randomisierung. Die Patientenpopulation entsprach dem typischen Patientenkollektiv einer Arztpraxis und somit der Gesamtpopulation. Der Selektionsbias war dementsprechend gering.

Die Auswahl erfolgte über eine standardisierte Skin-Prick Testung (88) ab Ende 2008. Auf einen spezifischen, quantitativen Antikörpernachweis mittels RAST (89) wurde wegen des damals noch nicht in der Praxisroutine etablierten Verfahrens und der damit verbundenen Kosten verzichtet. Bei Erfüllung der Einschlusskriterien (s. 4.2.1 und Ta-

belle 2) und Dokumentation der Beschwerdesymptomatik der Vorsaison an Hand eines standardisierten Fragebogens wurden die Patienten entweder mit dem sublingual zu verabreichenden Präparat GRAZAX® (ALK Bøge Allé 6-8, DK-2970 Hørsholm Denmark) oder der subcutanen Form POLLINEX® Quattro Gräser (Bencard Allergy Therapeutics, Dominion Way, Worthing, West Sussex, BN148SA, United Kingdom) behandelt. Nach Einschluss in die Studie wurde dann mit der jeweiligen Therapie zwischen dem 14. Oktober 2008 und 09. April 2009 (POLLINEX® Quattro Gräser) bzw. ab dem 22. Januar 2009 (GRAZAX®) begonnen.

Vorher wurden die durch die Pollenbelastung der Vorsaison hervorgerufenen Symptome, die sich durch die Merkmale: (I) Niesen, (II) juckende Nase, (III) laufende Nase, (IV) nasale Obstruktion, (V) juckende Augen und (VI) Augentränen manifestierten, abgefragt. Die Schlusseinschätzung war hierbei rein subjektiv und retrospektiv, ohne einen genauen Datumsbereich zu erfassen, bezog sich aber auf den vermuteten Zeitraum des maximalen Gräserpollenflugs (s. Abb.9).

Im Zeitraum 01. Mai 2009 bis 04. August 2009 (96 Tage) wurde dann mittels eines Patiententagebuches die Beschwerdesymptomatik und der Medikamentenverbrauch täglich dokumentiert (s. Abb.6). Die Festlegung der relevanten Symptome (Niesen, laufende Nase, Juckreiz in der Nase, Nasenatmungsbehinderung, tränende Augen und Juckreiz in den Augen) folgte hierbei einer Empfehlung von Pfaar zur Beurteilung der Wirksamkeit spezifischer Immuntherapien (75, 90). Dieser Zeitraum beinhaltete die Zeit des maximalen Gräser-Pollenfluges in der Region. Die Pollenflugzeit und -belastung während der Behandlung wurde anhand des aktuellen regionalen Pollenfluges (Zahlen des deutschen Polleninformationsdienstes (91), Messstation Fulda) ermittelt (s. Abb.10) und mit den erhobenen Daten verglichen. Die Messstation Fulda wurde gewählt, da gegenüber den südlicher liegenden Messstationen in Heidelberg und Mannheim, in denen die Datenlage lückenhaft dokumentiert war, in Fulda mehr Daten zur Verfügung standen. Negativwerte in der Erfassung des Pollenflugs sind dabei als Ausfall der Messgeräte zu interpretieren, also als Missing Data zu behandeln und/oder durch geeignete Verfahren geschätzt worden (s. 6.1).

Die Gabe der Medikamente erfolgte in unterschiedlichen Darreichungsformen. POLLINEX® Quattro Gräser wurde gemäß Fachinformation des Herstellers (Abb.8) prä-saisonal möglichst zeitnah vor dem beginnenden Pollenflug durch wöchentliche subcutane Injektionen über vier Wochen (eine subcutane Injektion/Woche) verabreicht. Die

zwölf Patienten in der vorliegenden Untersuchung wurden im Zeitraum vom 14. Oktober 2008 bis 6. Mai 2009 über jeweils vier Wochen mit dem SCIT-Produkt POLLINEX® Quattro Gräser behandelt. GRAZAX® wird hingegen als Sublingualtablette nach der Ersteinnahme in der Praxis vom Patienten in persönlicher Eigenverantwortung täglich über einen Zeitraum von drei Jahren eingenommen. Ein Patient begann mit der täglichen Gabe am 22. Januar 2009. Beim letzten eingeschlossenen Patienten aus dem GRAZAX® Studienarm fand die Therapieeinleitung am 28. Mai 2009 statt und somit 27 Tage nach dem offiziellen Start des Beobachtungszeitraums für Symptome und Medikation.

Tag    Monat    Jahr    Patient Nr.    Patient-Initialen

		2009			
--	--	------	--	--	--

Traten im Laufe dieses Tages  
**allergische Beschwerden** auf?     **Nein**     **Ja**

▶ <b>Nase</b>	keine	gering	mäßig	stark
Niesen				
Juckende Nase				
Laufende Nase				
Verstopfte Nase				

▶ <b>Augen</b>	keine	gering	mäßig	stark
Juckende Augen				
Feuchte Augen				

Medikamente die zur Behandlung der Allergie eingenommen wurden

▶ <b>Name des Medikaments</b>	Anzahl	Tagesdosis
Telfast®		Tabl. /Tag
Prednisolon 20 mg		Tabl. /Tag
Syntaris® Nasenspray		Hub /Tag
(sonstige)		/Tag
(sonstige)		/Tag
(sonstige)		/Tag
(sonstige)		/Tag

## Patienten- Allergie-Tagebuch

Zur Erfassung allergischer Beschwerden  
während der Pollensaison

**WICHTIG:**

- ▶ Tagebuch **bitte täglich ausfüllen!**
- ▶ Pro Tag ein Blatt, bitte Datum nicht vergessen!
- ▶ Tagebuchseiten bitte zum Kontrolltermin in die Praxis mitbringen!

Name: .....

Straße/Nr.: .....

PLZ/Wohnort: .....

Telefon: .....

Mobil: .....

E-Mail: .....

Abb.6: Patiententagebuch

Abb.6 zeigt das Patiententagebuch zur Dokumentation der nasalen und konjunktivalen Hauptsymptome (keine=0, gering=1, mäßig=2, stark=3) sowie zur Dokumentation des Medikamentenverbrauchs. Die im Patiententagebuch vorgedruckten Medikamente

waren hierbei Vorschläge. Sollten die Patienten andere Substanzen bevorzugt haben, konnten diese zusätzlich eingetragen werden.

Der Symptom-Score beschreibt vier nasale und zwei konjunktivale Symptome und orientiert sich an den Empfehlungen der EFA (European Federation of Allergy and Airways Diseases). Die sechs Tages-Symptome erhalten jeweils 0 bis 3 Punkte (18 maximale Punkte).

Die Ausprägung der einzelnen Merkmale wurde wie folgt gemessen: Keine Symptome: 0; geringe Symptome: 1; mäßige Symptome: 2; starke Symptome: 3 (nach Pfaar (75, 90)).

Im Sinne eines **primären Endpunktes** wurde der Gesamt-Symptom-Score der Rhinokonjunktivitis (RTSS) (75) durch additive ungewichtete Verknüpfung der Einzelsymptommatiken festgelegt, indem die Werte der 6 Einzelsymptome addiert den RTSS ergeben.

Die Verwendung eines einheitlichen Bewertungsmaßstabes ist vor allem wegen der bisher eingeschränkten Vergleichbarkeit der klinischen Erfolgsparameter dringend geboten. Bis zur Novellierung des von Prof. Canonica et al. bereits 2009 erarbeiteten Positionspapiers 2014 war die Festlegung des primären Zielparameters, ein kombinierter Tages-Score aus Symptomen und Medikamenteneinnahme, noch nicht klar genug umrissen. Zu diesem Zweck wurde das maßgebende Positionspapier 2014 grundlegend überarbeitet, um auch den strengeren Zulassungsvorgaben des PEI und der EMA gerecht zu werden (92).

Der **sekundäre Endpunkt** beschreibt die 6 einzelnen Symptomscores untereinander, sowie die Verträglichkeit und den Verbrauch an symptomatischer Bedarfsmedikation während der Pollenflugzeit, der wertemäßig normativ wie folgt festgelegt wurde:

Für Antihistaminika: 5; für nasale oder pulmonale Corticoidsprays: 5; für orale Corticoide der Wert: 10. Der Verbrauch von Bedarfsmedikation beeinflusst durch die Linderung der Beschwerden wesentlich den Symptomscore. Eine einheitliche Einstufung der Beschwerdesymptomatik ist bis heute nicht entwickelt. Aus diesem Grund kommt es auch hier zu Verwerfungen hinsichtlich der Vergleichbarkeit von Studien (75, 93).

Die Festlegung des Medikamentenscores orientiert sich am stufenweisen Konzept der WAO-Task Force Gruppe von 2007.

Die Einzelwerte der symptomatischen Bedarfsmedikation wurden addiert und ergeben den Medikamentenscore. Die Kombination aus RTSS und Medikamentenscore ergibt

additiv verknüpft den kombinierten Symptom-Medikamentenscore (CSMS) und berechnet sich aus der Addition aller Einzelwerte. Dieser wird in Relation zur Hauptpollenflugzeit (01. Mai 2009 bis 04. August 2009) gesetzt.

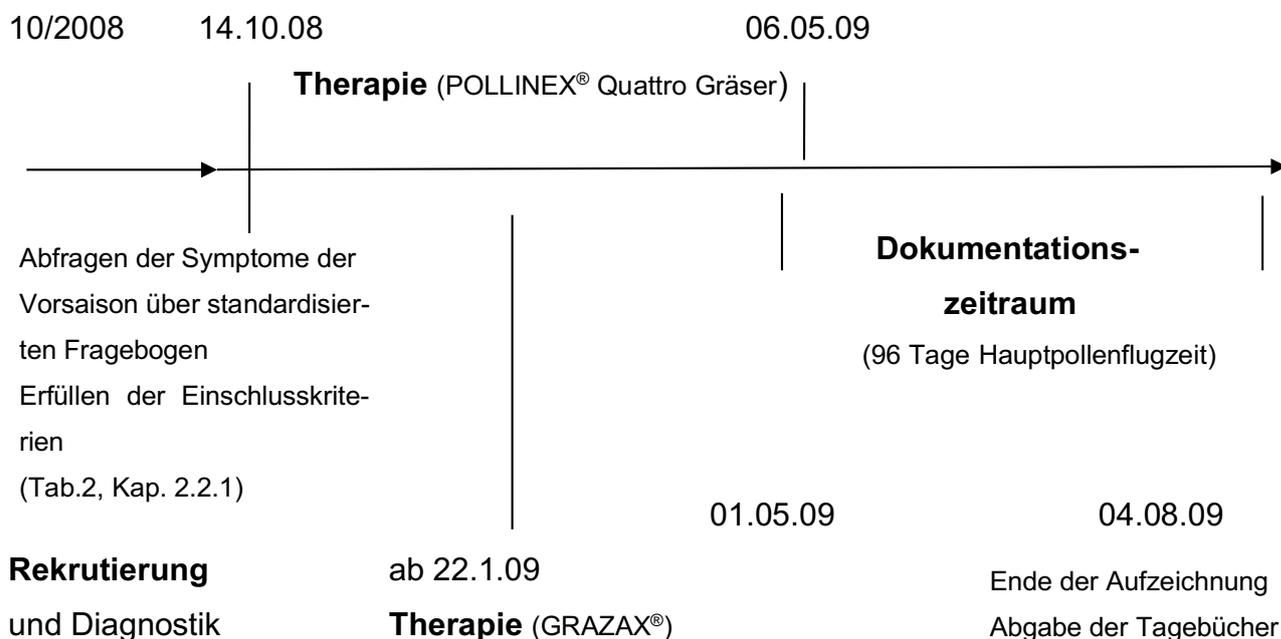


Abb.7: Zeitlicher Ablauf der Studie.

#### 4.2. Rekrutierung und Stichprobenmerkmale der Patientengruppen

Die Rekrutierung der Patienten, die mittels GRAZAX® behandelt wurden, erfolgte durch Reinhard Anthes, niedergelassener Facharzt für HNO, Wilhelmstraße 85-86, 55543 Bad Kreuznach, und der Einschluss der POLLINEX® Quattro Gräser Patienten wurde durch Martin Pautler, in Gemeinschaftspraxis niedergelassener Facharzt für HNO-Heilkunde, Hildegardiskrankenhaus Bingen, Kapuzinerstraße 19, 55411 Bingen am Rhein durchgeführt. Ein schriftliches Einverständnis der Teilnehmer lag zu Behandlungsbeginn vor. Die Praxen befinden sich in unmittelbar benachbarten Landkreisen in Rheinland-Pfalz und liegen nur wenige Kilometer auseinander, sodass während der Erhebung von gleichartiger Pollenflugintensität ausgegangen werden kann.

#### 4.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Nach retrospektiver Evaluierung des Symptomscores und Medikamentenverbrauchs, der im Vorjahr (2008) jeweils über 12 liegen musste, sowie deutlich positivem Skin-Prick Test (SPT) auf Gräser, wurden insgesamt 24 Patienten in die Studie aufgenommen. Hierbei wurden nur Patienten berücksichtigt, deren Hauptbeschwerden in der Hauptblütezeit der Gräser lagen. Ausgenommen waren hingegen Patienten, die an einer perennialen oder polyvalenten Allergie litten, sich bereits einer spezifischen Immuntherapie unterzogen hatten oder wegen anderer Allergien derzeit in Behandlung befanden, schwanger waren oder dies beabsichtigten, wegen anderer Erkrankungen mit Corticoiden behandelt wurden oder allgemeine Kontraindikationen wie Behandlung mit  $\beta$ -Blockern, behandlungsintensives, unkontrolliertes Asthma bronchiale, schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen, Neoplasien, Immundefizienzen und Autoimmunerkrankungen oder eine potentiell schwierige Patientenführung mit zu vermutender mangelhafter Compliance aufwiesen (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Jugendliche, Frauen und Männer im Alter von 14 – 75 Jahren mit einer durch Gräserpollen ausgelösten allergischen Rhinitis mit oder ohne saisonalem, kontrolliertem Asthma bronchiale	Kinder und Jugendliche bis zum Erreichen des 14. Lebensjahres
Score der Symptome und des Medikamentenverbrauchs im Vorjahr >12 (bezogen auf die Gräserpollenflugzeit)	perenniale oder polyvalente Allergie
	Z.n. SLIT oder SCIT oder laufende SIT
deutlich positiver Skin-Prick Test ( $\geq 3$ mm Histaminquaddel)	aktuelle oder in Planung befindliche Schwangerschaft

Einverständniserklärung	Behandlung mittels Kortison oder $\beta$ -Blockern
Hauptbeschwerden in der Hauptblütezeit der Gräser	Nur teilweise kontrolliertes oder unkontrolliertes Asthma oder sonstige schwere Lungenerkrankungen (z.B. Lungenemphysem)
Psychische Gesundheit	schwerwiegende, kardiovaskuläre Erkrankungen
	Neoplasien
	Immundefizienzen oder Autoimmunerkrankungen
	schwierige Patientenführung (mangelnde Compliance)
	Patienten mit Intoleranzen gegenüber der Trägerstoffe
	Floride Tuberkulose oder sonstige schwere akute Erkrankungen
	$\beta$ -Blocker-Therapie oder sonstige Erkrankungen, die die Reanimationsfähigkeit beeinflussen
	Behandlung mittels Biologika
	Suchterkrankungen

## **4.3 Präparate und Darreichungsformen**

### **4.3.1 GRAZAX®**

Bei GRAZAX® 75.000 SQ-T [Standardisierte Qualitätseinheiten-Tablette (SQ-T)] handelt es sich um ein durch Gefriertrocknung hergestelltes Lyophilisat zum Einnehmen, welches ein standardisiertes Allergenextrakt aus Gräserpollen vom Wiesenlieschgras (*Phleum pratense*) mit starker Kreuzreaktivität zu Süßgräsern und Roggen enthält. Es ist zur Verbesserung der durch eine Gräserpollenallergie induzierten Rhinitis und Konjunktivitis bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren, mit klinisch relevanten Symptomen, zusätzlich diagnostiziert durch positiven Pricktest und/oder spezifischen IgE-Test auf Gräserpollen, entwickelt worden. Das Präparat muss mit trockenen Fingern aus dem Blister entnommen und unter die Zunge appliziert werden. Die Ersteinnahme erfolgte in der Praxis unter Aufsicht. Hiernach musste der Patient 30 Minuten in der Praxis verbringen, um die möglichen Nebenwirkungen zu erfassen und ggf. zu behandeln. Schlucken war für etwa 1 Minute zu vermeiden. In den nachfolgenden 5 Minuten durfte nichts gegessen oder getrunken werden. Die Behandlung erfolgte ganzjährig auch während der Pollenflugsaison mit einer Gesamtdauer der Therapie über drei aufeinanderfolgende Jahre. (Ref.: GRAZAX®-Fachinformation)

Als Hilfsstoffe dienten Gelatine (aus Fisch gewonnen), Mannitol und Natriumhydroxid. In mehreren Phase I Studien wurde das Präparat als sicher und gut verträglich eingestuft. Dosisabhängig nahmen die Lokalreaktionen zwar deutlich zu, wobei jedoch auch um das 13-fach höhere Dosierungen gut toleriert wurden. Die Dosisfindung bzgl. Wirkung /Nebenwirkung wurde bei 75 000 SQ-T festgelegt. (73, 74, 94).

### **4.3.2 POLLINEX® Quattro Gräser**

POLLINEX® Quattro Gräser wird von der Firma Bencard (Allergy Therapeutics, Dominion Way, Worthing, West Sussex, BN148SA, United Kingdom) hergestellt und von Bencard Allergie GmbH, München vermarktet.

Es enthält selektiv gereinigte und standardisierte Allergenextrakte der Gräser/Roggenpollen. Die im Produkt enthaltenen Therapieallergene wurden mittels Glutaraldehyds zu Allergoiden modifiziert und sind an das physiologische Depotadjuvans L-Tyrosin

adsorbiert. Zusätzlich ist der immunologische Wirkverstärker MPL (50ug/ml) enthalten. Bei MPL (Monophosphoryl-Lipid A) handelt es sich um ein detoxifiziertes LPS-Derivat aus dem gramnegativen Bakterium *Salmonella minnesota R595*. Es aktiviert den membranständigen Toll-like-Rezeptor 4 auf antigenpräsentierenden Zellen des Immunsystems und induziert die Sekretion proinflammatorischer Zytokine, wodurch der gewünschte TH1-gerichteten Reaktionsweg gefördert wird (Booster).

Die wirksamen Konzentrationen werden in Standardised Units (SU) gemessen. POLLINEX® Quattro Gräser ist für Kinder ab 6 Jahren zugelassen. Man beginnt präseasonal im Intervall von jeweils 1-2 Wochen mit vier, streng subcutanen Injektionen in die Rückseite des Oberarms. Dieses Schema wird in der Folge drei Jahre jeweils 4-6 Wochen präseasonal wiederholt (s. Abb.8). Die Therapiedauer beträgt im Normalfall 3 Jahre, kann nach Herstellerangaben jedoch in Einzelfällen auf 5 Jahre erweitert werden.

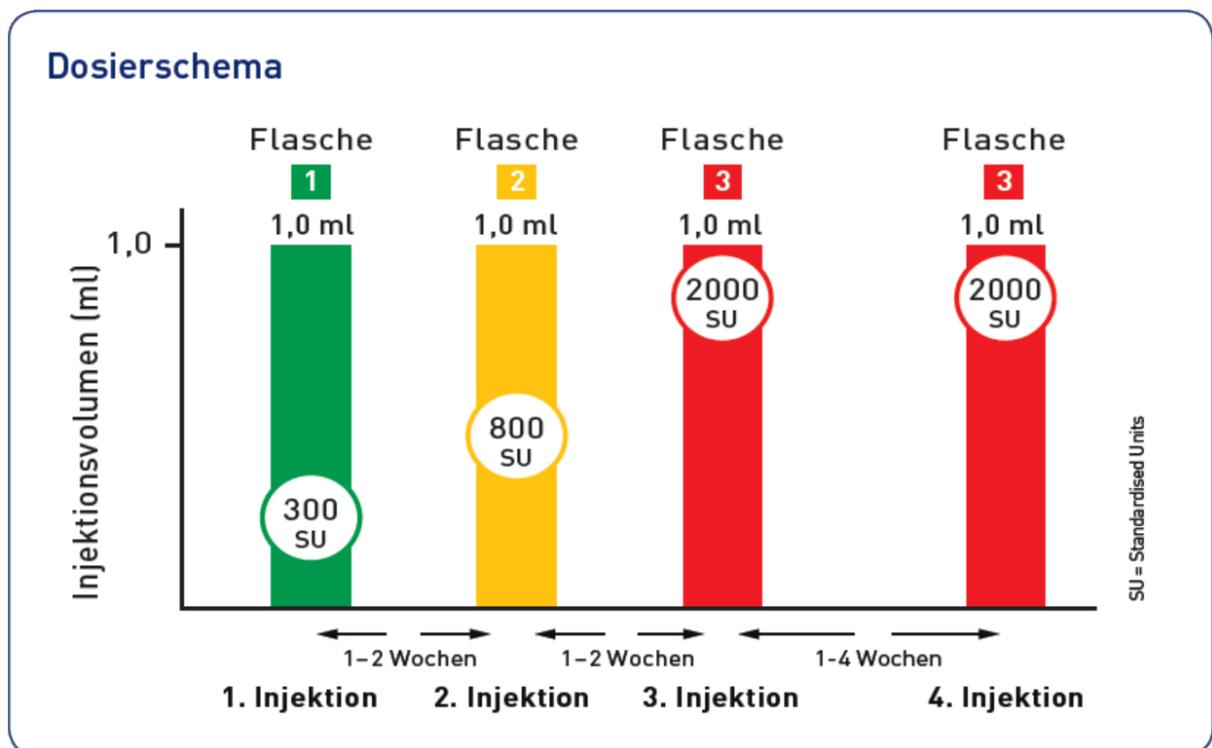


Abb.8: Aufdosierungsschema POLLINEX® Quattro Gräser (Bencard Herstellerangaben).

#### 4.4 Pollenflugmessung und statistische Methodik

Am relevantesten für die Einschätzung des Pollenfluges sind die Daten der „Stiftung Deutscher Polleninformationsdienst (PID)“. Diese betreibt 45 Pollenmessstationen in Deutschland und stellt die Daten u.a. dem „Deutschen Wetterdienst (DWD)“ zur Verfügung. Die Pollen werden, wie europaweit üblich, mit der Burkhard-Pollenfalle gesammelt und die Belastung tageweise ausgewertet.

Da die Belastung durch Pollenflug für alle eingeschlossenen Studienteilnehmer im Studiensetting als äquivalent angenommen werden kann (alle Personen leben in der gleichen Region), wurden die Pollenflugdaten der Messstation Fulda für alle herangezogen.

Aus den Ergebnissen des Messnetzes der Stiftung Deutscher Polleninformationsdienst (PID) lassen sich „klimatologisch konsistent geografische Bereiche mit vergleichbarem saisonalem Verlauf des Pollenflugs besonders für Bäume und Gräser ableiten.“(95).

Die Pollenbelastung wird in  $\text{g}/\text{m}^3$  angegeben (s. Abb.10) und die täglichen Symptomwerte der Probanden werden zwecks Standardisierung und Vergleichbarkeit am mittleren Pollenflug zentriert (s. Abb.13 und 20). Die Kontrolle für den Pollenflug wurde wie folgt vorgenommen:

- Berechnung des Mittelwerts und der Standardabweichung über 96 Zeitpunkte (Tage  $d$ ).
- Standardisierung der Tageswerte  $x_d$  an der Standardabweichung, um den Tageswert  $x_s$  zu ermitteln.
- Individuelle Symptom-Werte werden dann um den standardisierten Tageswert  $x_s$  für den Pollenwert reduziert (Subtraktion), d.h. je größer die Pollenbelastung  $x_d$  am Tag  $d$ , umso stärker werden Symptom-Werte verringert.

In einem weiteren Schritt wird der Einfluss der Einnahme zusätzlicher Medikamente auf den Gesamt-Symptom-Score mittels Regression bestimmt und um die Einflussnahme kontrolliert. Dies wurde im Einzelnen wie folgt berechnet:

Mittels linearer Regression wurde der Einfluss der individuellen Medikation am Tag  $d$  auf die individuellen (kontrollierten) Symptom-Werte bestimmt. Die unstandardisierten Residuen (nicht durch Medikation aufgeklärter Anteil der Symptomwerte) werden ge-

speichert und für die nächsten Analysen verwendet. Es handelt sich hierbei um statistische Fehler, die als unbeobachtbare Zufallsvariablen den vertikalen Abstand zwischen Beobachtungspunkt und wahrer Geraden (Regressionsfunktion der Grundgesamtheit) messen (96). Wenn sich die Residuen eng um die Gerade gruppieren, ist das für die Interpretation verwertbar; unterliegen sie jedoch starken Wellenschwankungen, liegt der Verdacht nahe, dass die unabhängigen Variablen Kollinearität aufweisen, d.h., sie wären nicht unabhängig voneinander interpretierbar.

Um zu prüfen, inwieweit sich GRAZAX® und POLLINEX® Quattro Gräser in ihrer Wirksamkeit unterscheiden, wurde ein empirisches Modell konstruiert.

Das Modell hat als unabhängige Variablen GRAZAX® und POLLINEX® Quattro Gräser und als abhängige Variable den Gesamtbelastungsscore in der Pollensaison. Die Pollenwerte werden für die 90 gemessenen Tage als Kovariat standardisiert. Dies ist notwendig, um bei gegebenem, mathematisch gleich gehaltenem Pollenwert im multiplen Regressionsmodell zu prüfen, ob die Unterschiede in der abhängigen Variablen tatsächlich mit dem verabreichten Medikament bei theoretisch gleichbleibender Pollenbelastung zu tun haben.

Die Abb.14 und 18 zeigen die Verteilung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Residuen getrennt für die beiden Behandlungsgruppen.

Die täglichen Symptomwerte (RTSS) wurden am mittleren Pollenflug zentriert und dann in einem weiteren Schritt der Einfluss zusätzlicher Medikamente (Medikamentenscore) auf den Gesamt-Symptom-Score mittels Regressionsanalyse über die unstandardisierten Residuen bestimmt und so um die Einflussnahme durch zusätzlich Medikamente kontrolliert. Für fünf Teilnehmer aus der GRAZAX® Gruppe konnten fehlende Werte im Zeitverlauf festgestellt werden. Damit diese Personen nicht aus der Analyse ausgeschlossen werden müssen, wurden die fehlenden Werte mittels EM-Schätzung (Expectation-Maximization) geschätzt und für die weitere Analyse gespeichert. Signifikante Unterschiede zwischen den berichteten Gesamt-Symptom-Scores der beiden Behandlungsgruppen, die aufgrund der geschilderten Regressionsanalyse sich nur noch auf die Wirkung der beiden spezifischen Immuntherapeutika GRAZAX® bzw. POLLINEX® Quattro Gräser beziehen können, wurden mit einer Varianzanalyse mit Messwiederholung untersucht, wobei die geringe Anzahl an Fällen pro Gruppe (jeweils

12) bei einer großen Anzahl an Messzeitpunkten zwangsläufig zu einer schlechten Erfüllung der Voraussetzungen für die Berechnung der Varianzanalyse mit Messwiederholung führt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Ergebnisse der GRAZAX®-Gruppe

Alle berichteten Ergebnisse wurden mit IBM SPSS Statistics 23 berechnet. Das Studiendesign und die Ein- und Ausschlusskriterien haben zu folgendem Kollektiv geführt:

Tabelle 3: Deskriptive Beschreibung der GRAZAX®-Gruppe

Stichprobenmerkmale	GRAZAX®
Anzahl	12
Weiblich	4 (33,33%)
Männlich	8 (66,66%)
Alter	29,08 ± 14,20
Symptome Vorsaison (MW und STABW <sup>1</sup> )	13,75 ± 2,14

Tabelle 3 zeigt die Stichprobenmerkmale der GRAZAX®-Gruppe. Die GRAZAX®-Gruppe hat ein mittleres Alter von 29,08 Jahren ( $\pm 14,20$ ) und besteht aus 4 weiblichen und 8 männlichen Personen. Der Gesamt-Symptom-Score der allergischen Rhinokonjunktivitis (RTSS), der, wie oben beschrieben, durch Addition der Symptomausprägungen der Vorsaison in den Einzelbereichen (Niesen, laufende Nase, juckende Nase, Nasenatmungsbehinderung, tränende Augen, juckende Augen) ermittelt wurde, beträgt 13,75 (STABW  $\pm 2,14$ ). Der Gesamtscore der belastenden Symptome wurde somit auf einer Skala von 0-18 als überwiegend belastend beschrieben.

---

<sup>1</sup> gerundet

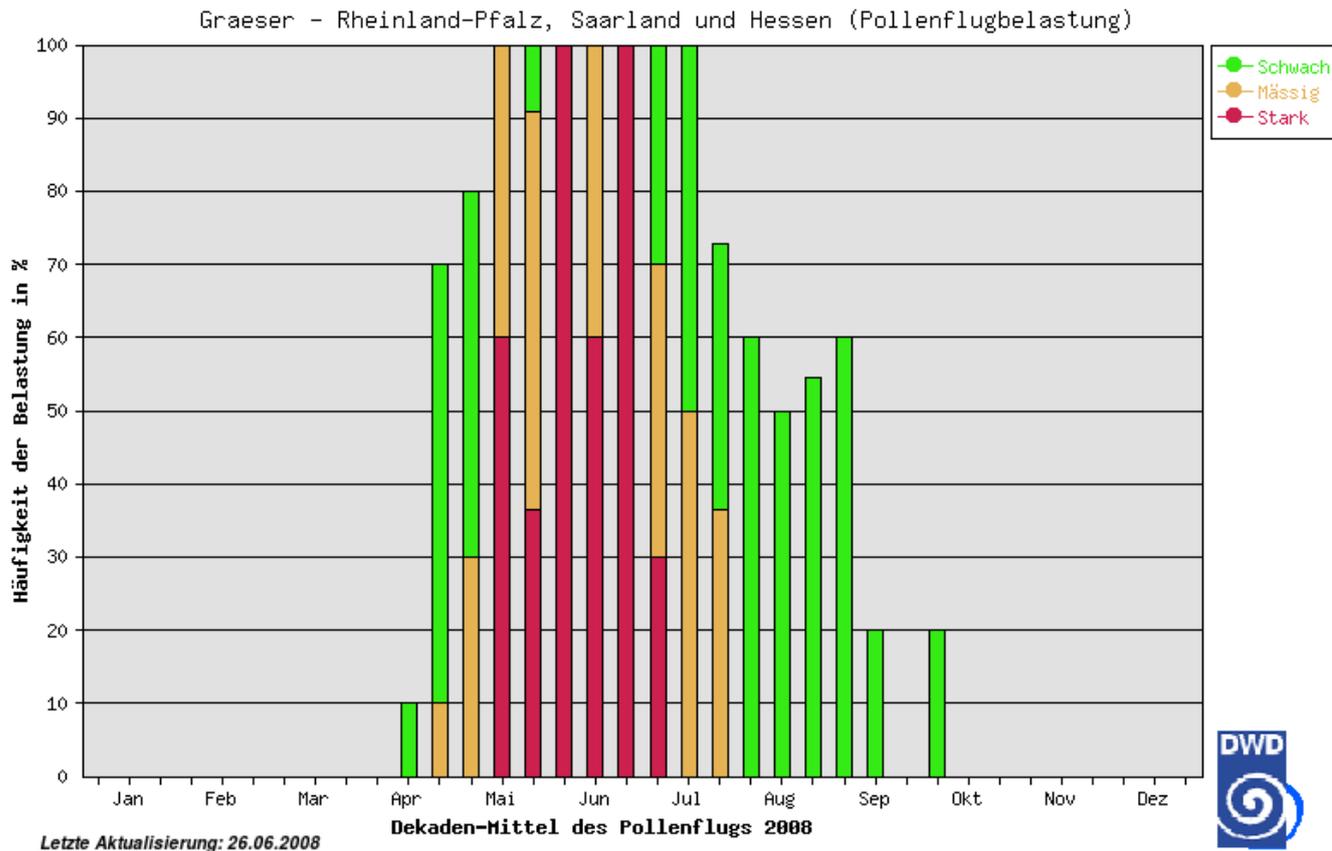


Abb.9: Gräser-Pollenflugbelastung der Vorsaison (2008). Quelle: Deutscher Wetterdienst.

Die Daten der Abb.9 beziehen sich auf Erhebungen der Stiftung Deutscher Pollenfluginformationsdienst (Messdaten des Pollenflugs in Rheinland-Pfalz, Saarland und Hessen). Die Symptome der Vorsaison wurden retrospektiv erhoben und beruhen daher auf einer subjektiven Einschätzung und letztlich dem Erinnerungsvermögen der Patienten. Die Patienten sollten die Tage mit den stärksten Symptomen beschreiben. Graduierungen waren nicht erforderlich, da dieser Wert mit den Tagen des stärksten Pollenflugs verglichen wurde. Die Stärke des Gräserpollenflugs wurde vom DWD für 2008 archiviert. Diese Daten sind online abrufbar.

Man sieht jedoch in Abb.9, dass der Pollenflug wie 2009 bereits Anfang April begann. Ende Mai wurden sowohl 2008 als auch 2009 maximale Pollenbelastungen verzeichnet. Die stärkste Pollenbelastung fand sich 2008 um den 20. Mai und 10. Juni. Der maximale Peak lag 2009 am 1. Juni. und 13. Juni vor. 2008 wurde in dieser Zeit ebenfalls ein starker bis sehr starker Pollenflug aufgezeichnet. Ab Ende Juni nahm der Pollenflug 2008 kontinuierlich ab. 2009 sind hingegen ab dem 13. Juni noch mehrmals leichte

Anstiege zu verzeichnen. Insgesamt ist jedoch zu erkennen, dass sich im Beobachtungszeitraum 2009 drei Peaks abzeichneten - am 25. Mai, 31. Mai und 12. Juni. An dieser Stelle ist zu bemerken, dass Abb.10 den Pollenflug tagesgenau beschreibt und Abb.9 nur alle 10 Tage die Belastung in Prozent erfasst.

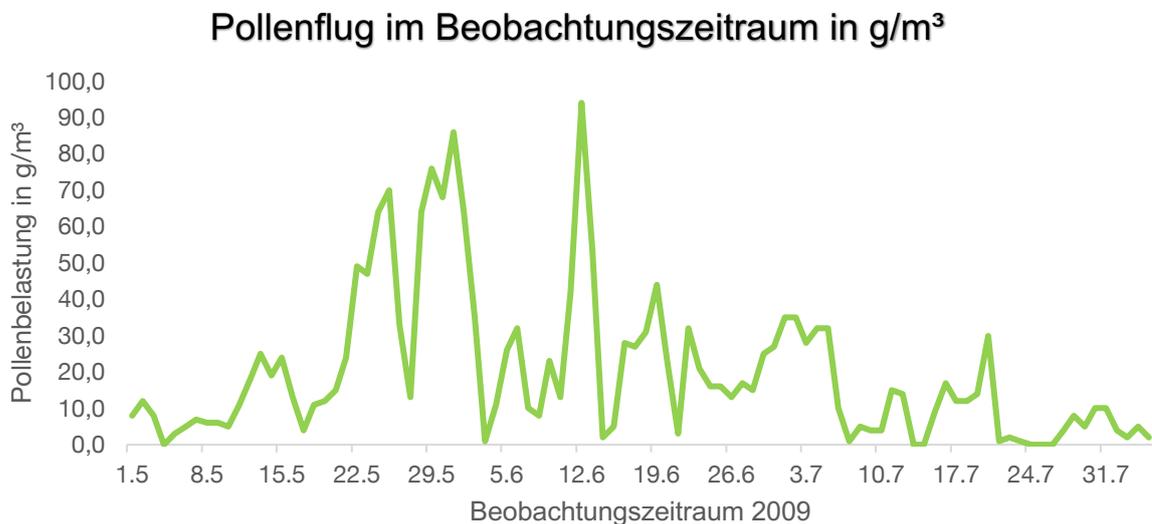


Abb.10: Gräserpollenflug im Dokumentationszeitraum (Daten der Pollenmesstation Fulda),

Bei taggenauer Betrachtung des Pollenfluges im Beobachtungszeitraum vom 1. Mai bis 4. August 2009, fallen 3 deutliche Spitzen auf. Am 25. und 31. Mai sowie am 12. Juni betragen die Pollenkonzentrationen zwischen 70 und 94 g/m<sup>3</sup>. Der Anstieg zum 31. Mai verlief in 4 Etappen, wobei sich der Pollenflug in seiner Peak-Konzentration allmählich steigerte. Nach dem 31. Mai kam es zu einem abrupten und vollständigen Erliegen des Pollenfluges zum 3. Juni hin, um anschließend bis zum 12. Juni die höchste Pollenkonzentration (94 g/m<sup>3</sup>) zu erreichen. Unterbrochen von einzelnen, geringeren Anstiegen bis maximal 44 g/m<sup>3</sup> nahm der Pollenflug zum Ende des Beobachtungszeitraumes kontinuierlich ab.

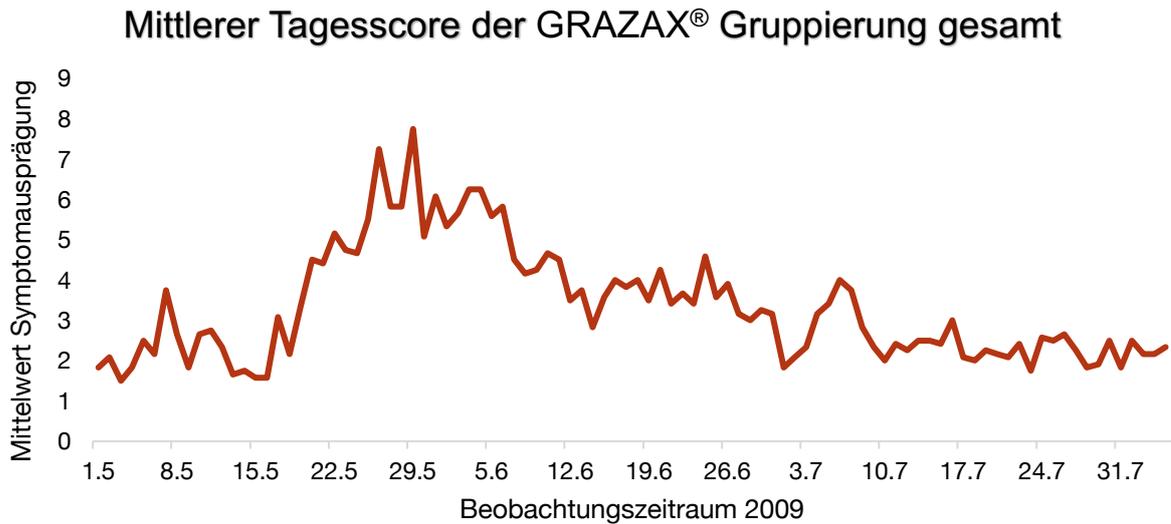


Abb.11: Tagesgenaue Symptomausprägung der GRAZAX® Patienten im Beobachtungszeitraum 2009

Abb. 11 beschreibt die einzelnen Symptomscores tagesspezifisch. Das erste Maximum war am 07. Mai zu verzeichnen. Es wurde auf einer Skala von 0-18 ein Wert von 3,75 erreicht. Da kein Patient einen durchschnittlichen Tagesgesamtscore höher als 7,75 aufwies, wurde die Skala entsprechend angepasst. Zwischen dem 21. Mai und 05. Juni hatten alle Patienten die größten Beschwerden mit deutlichen Peaks am 26. Mai und 29. Mai. Nach anschließender Abnahme bis zum 01. Juli kam es um den 06. Juli erneut zu einer deutlichen Zunahme der Symptome.

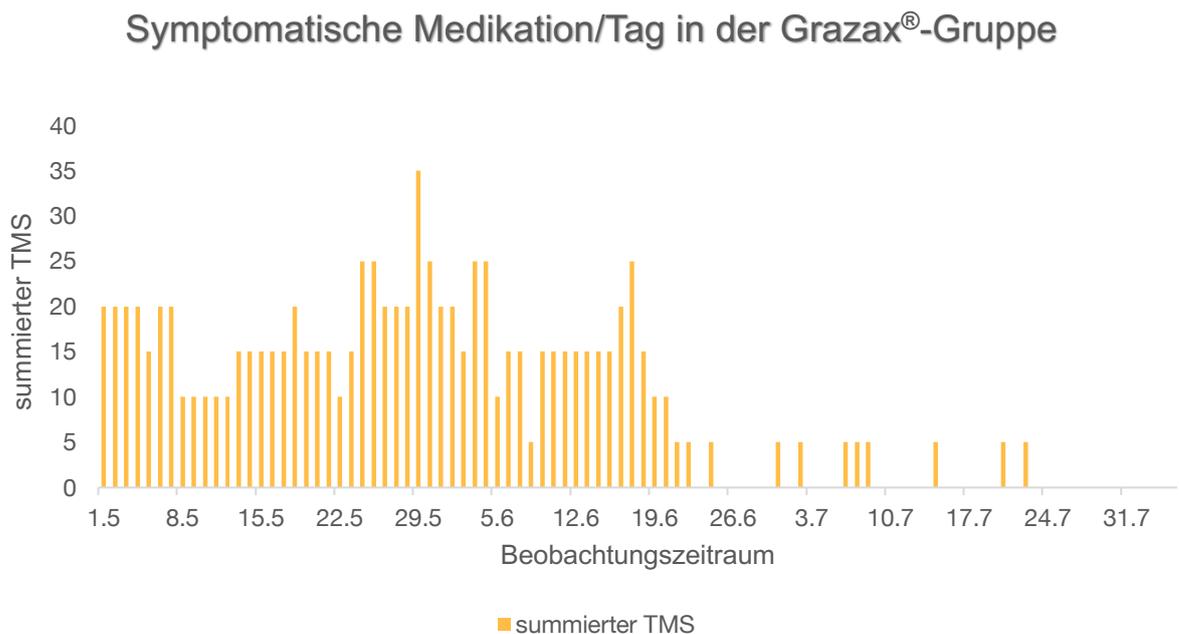


Abb.12: Zusätzliche, symptomatische Medikation/Tag in der GRAZAX®-Gruppierung im beobachteten Zeitraum (Täglicher Medikamenten-Score, TMS).

Hier sieht man den Verlauf der Einnahme von Symptomatika über den Beobachtungszeitraum von 96 Tagen. Die y-Achse kennzeichnet den summierten Wert für die eingenommenen Medikamente/Tag (TMS). Z.B. wurden am 29.5. am häufigsten Symptomatika eingenommen. Im Einzelnen: Cortison oral (2x10) + Antihistaminikum und Sprays (4x5). Eine Kumulation der Medikamenteneinnahme fand sich zwischen dem 24. Mai und 17. Juni. Ab den 26. Juni wurden Medikamente nur noch sporadisch angewendet.

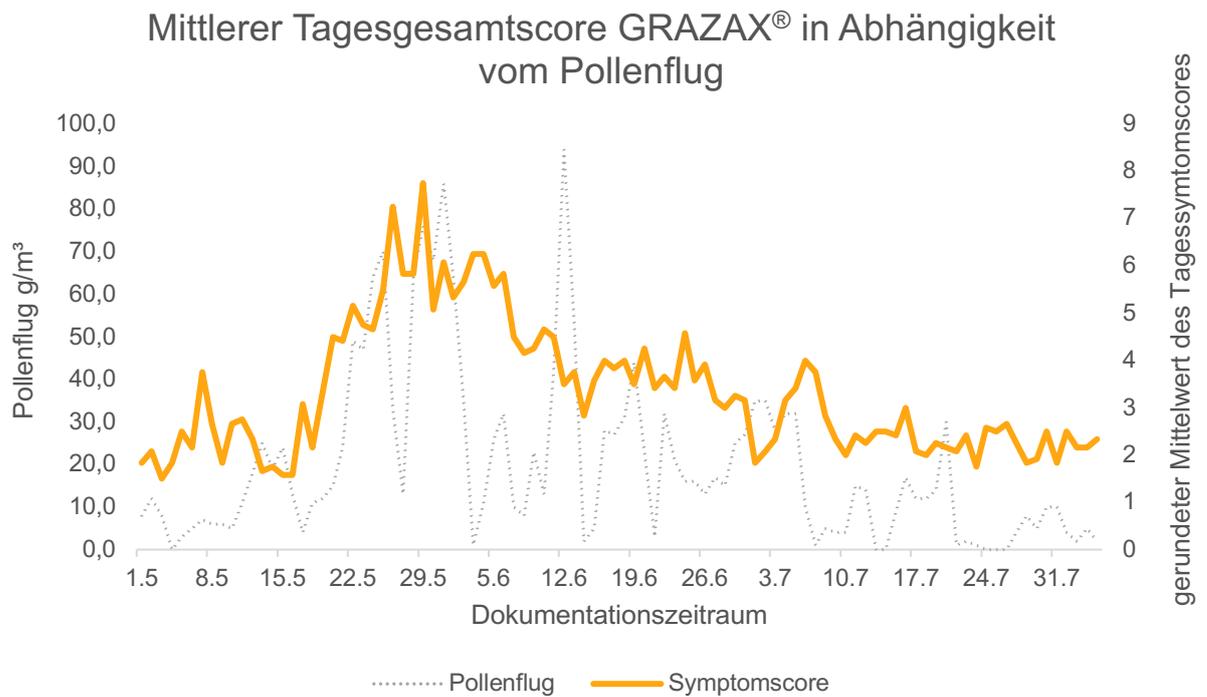


Abb.13: Gesamt-Symptom-Score des GRAZAX®-Studienarms in Bezug auf die Pollenbelastung im beobachteten Zeitraum (01. Mai 2009 bis 04. August 2009).

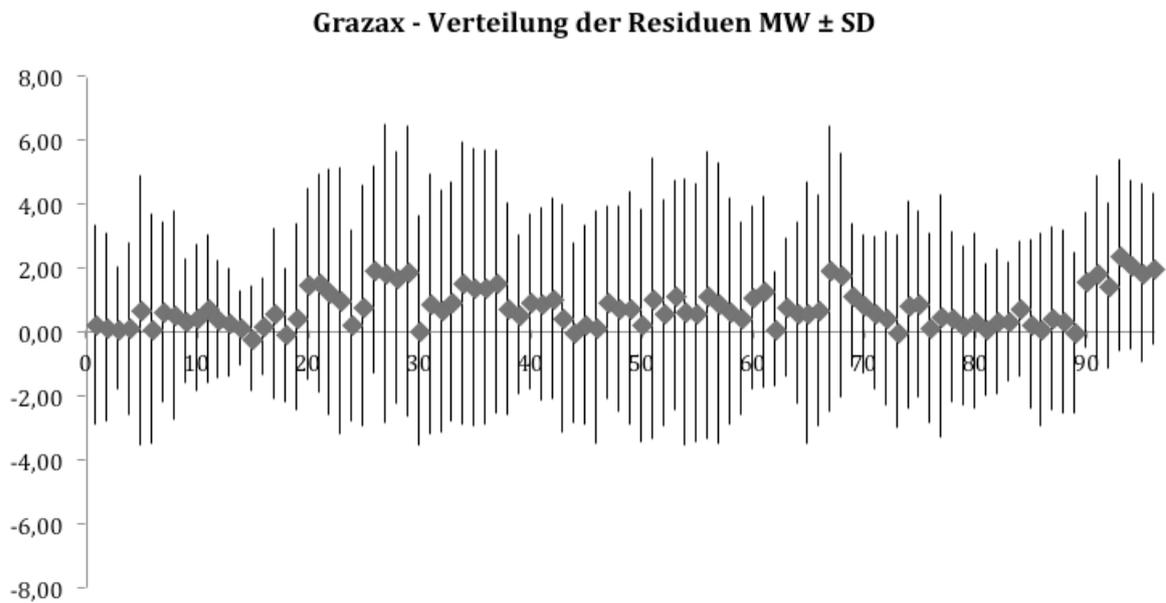


Abb.14: Verteilung der Residuen (Mittelwert und Standardabweichung) für den GRAZAX<sup>®</sup>-Studienarm, bezogen auf den Untersuchungszeitraum von 96 Tagen.

Bei der Abbildung von Residuen wird mittels eines mathematischen Modells ein Wert vorhergesagt und mit dem tatsächlich gemessenen Wert verglichen. Ist diese Differenz gering, ist die Vorhersage entsprechend genau. In Abb.14 erkennt man eine geringe Oszillation der Standardabweichung um den Mittelwert. Der statistische Fehler der Auswertung ist somit gering.

## Einzelsymptomscores und Gesamtsymptomscore der Vorsaison (VS) in der GRAZAX® Gruppe

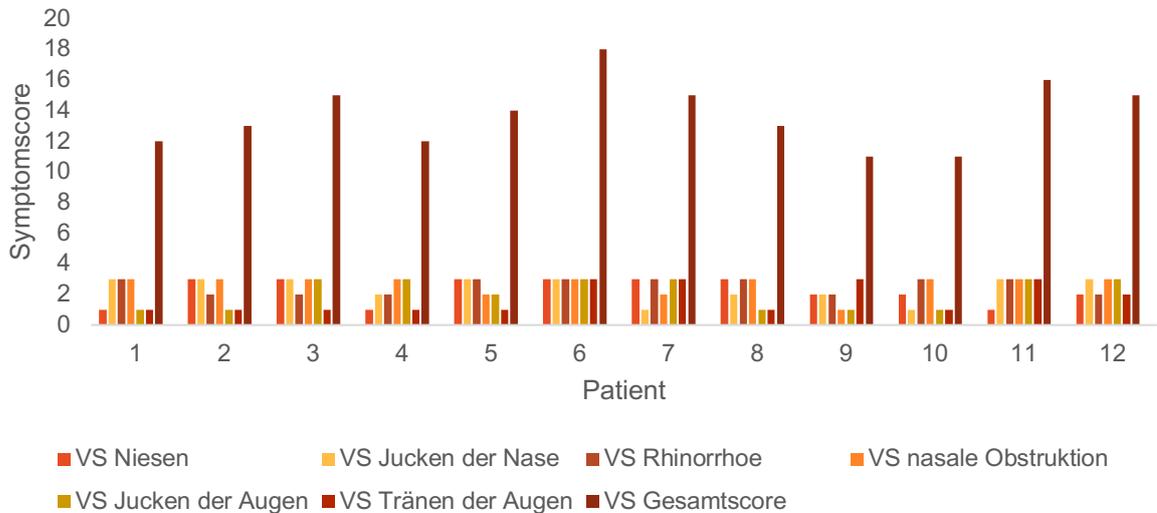


Abb.15: Symptomatik der GRAZAX®-Gruppe in der Vorsaison (Gesamtsymptomscore und Einzelscores) an den Tagen des stärksten Pollenfluges.

Wie Abb.15 zu entnehmen ist, wurden die Symptome an den Tagen des intensivsten Pollenfluges für 2008 als z.T. außergewöhnlich stark beschrieben. So lag der Gesamtscore bei Pat. 6 in der Vorsaison bei 18, was einer maximalen Beeinflussung in allen untersuchten Teilbereichen entsprach. Die durchschnittliche Belastung aller Patienten betrug 13,75. Somit musste von einem mittleren bis schwereren Leidensdruck bei allen Patienten ausgegangen werden. Bei 2 Patienten lag der Gesamtsymptomscore bei 11 und somit leicht unterhalb des Durchschnittes.

Patient Nr.6 hatte, dicht gefolgt von Nr.11 und Nr.3, offensichtlich in der Vorsaison die meisten Beschwerden aufzuweisen. Die geringste Symptomatik betraf in der gesamten Patientengruppe die tränenden Augen. Am meisten beeinträchtigt waren die Patienten durch die nasale Obstruktion und die Rhinorrhoe.

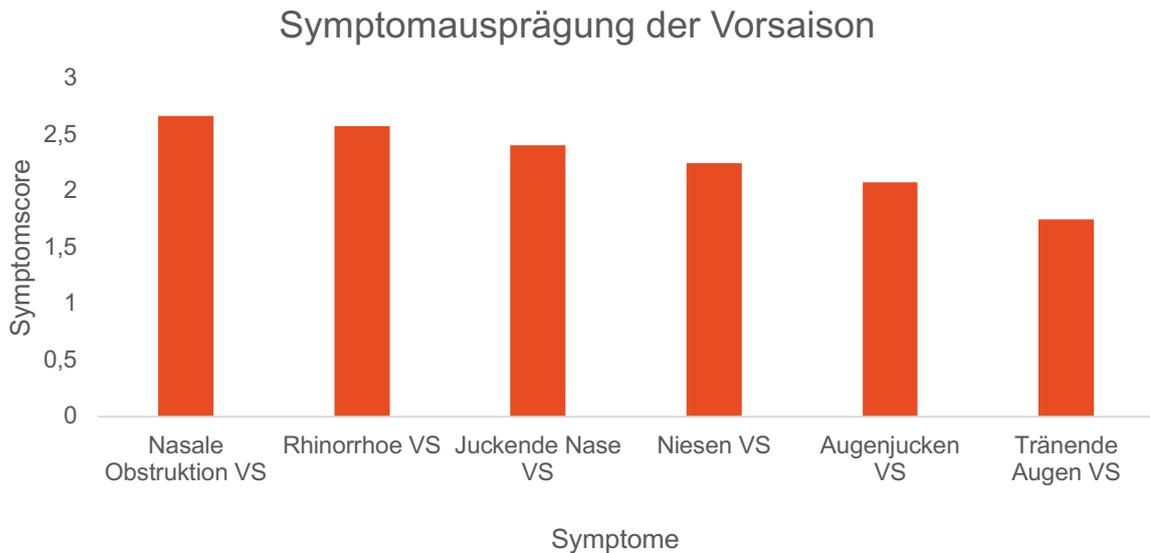


Abb.16: Ranking der Symptome in der Vorsaison

Alle Patienten litten in unterschiedlicher Ausprägung an allen Symptomen. Im Ranking der Einzelsymptome war die nasale Obstruktion das am meisten beeinträchtigende Merkmal. Am wenigsten litten die untersuchten Personen an tränenden Augen.

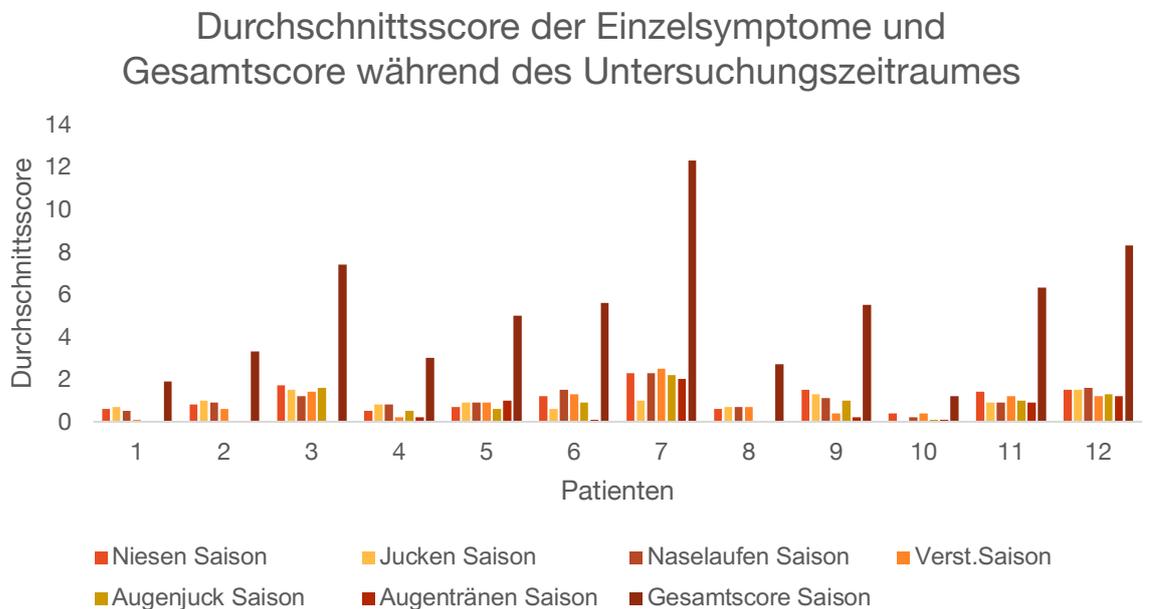


Abb.17: Symptomatik der GRAZAX®-Gruppe in der Saison (Gesamtscore und Median der Einzelscores).

Abb.17 zeigt einen Überblick bzgl. der Verteilung der Einzelsymptome und des Gesamtscores über den Aufzeichnungszeitraum auf die einzelnen Patienten bezogen. Niesen, Rhinorrhoe und juckende Nase waren im Aufzeichnungszeitraum die prominentesten Symptome. Außerdem erkennt man, dass einige Patienten nicht an allen untersuchten Symptomen litten. Pat. 7 hatte in der Saison noch die meisten Beschwerden.

## 5.2. Ergebnisse der POLLINEX® Quattro Gräser Gruppe

Tabelle 4: Deskriptive Beschreibung der POLLINEX® Quattro Gräser-Gruppe

Stichprobenmerkmale	POLLINEX® Quattro Gräser
Anzahl	12
Weiblich	7
Männlich	5
Alter	34,58 ± 17,17
Symptome Vorsaison (MW und STABW <sup>2</sup> )	13,33 ± 1,61

Die POLLINEX® Quattro Gräser-Gruppe (n=12) hat ein mittleres Alter von 34,58 (± 17,17) und umfasst 7 weibliche und 5 männliche Personen, ihr Gesamt-Symptom-Score der Vorsaison beträgt 13,33 (STABW ± 1,61).

---

<sup>2</sup> gerundet

### Pollinex - Verteilung der Residuen MW $\pm$ SD

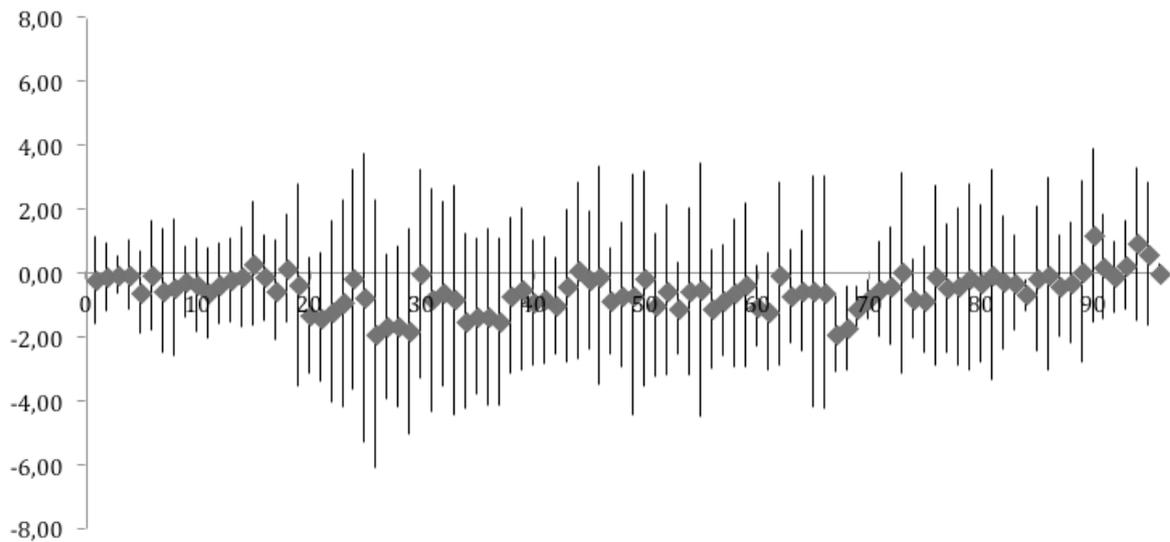


Abb.18: Verteilung der Residuen (Mittelwert und Standardabweichung) der POLLINEX® Quattro Gräser-Gruppe.

Auch hier ist eine homogene Gruppierung der Residuen um den Mittelwert zu erkennen. Der statistische Fehler ist somit gering.

### Symptomatische Medikation/Tag in der POLLINEX® Quattro Gräser Gruppe

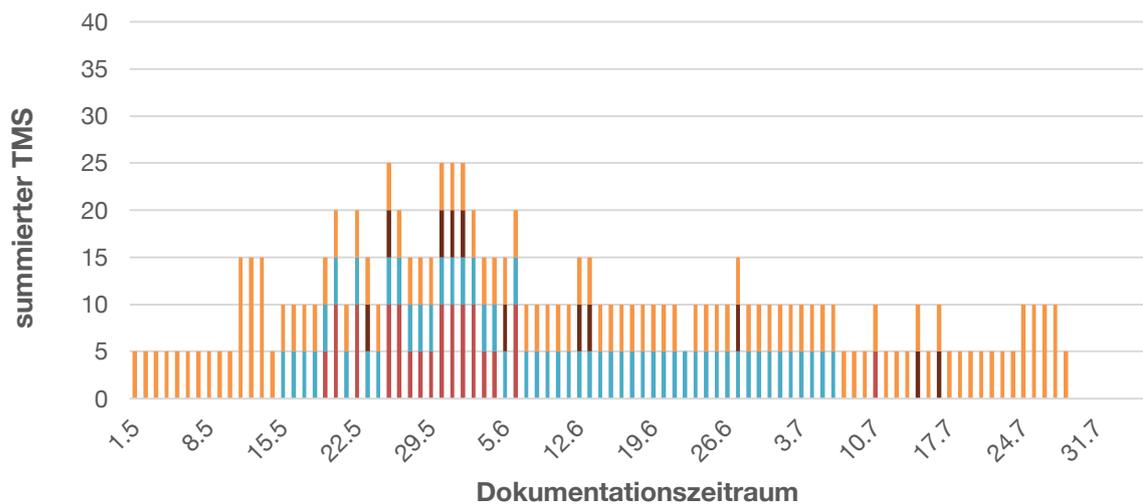


Abb.19: Medikation in der POLLINEX®-Gruppierung im beobachteten Zeitraum

Es zeigt sich über den kompletten Beobachtungszeitraum eine kontinuierliche Medikamenteneinnahme mit einem deutlichen Maximum am 25., 30., 31. Mai und 01. Juni.

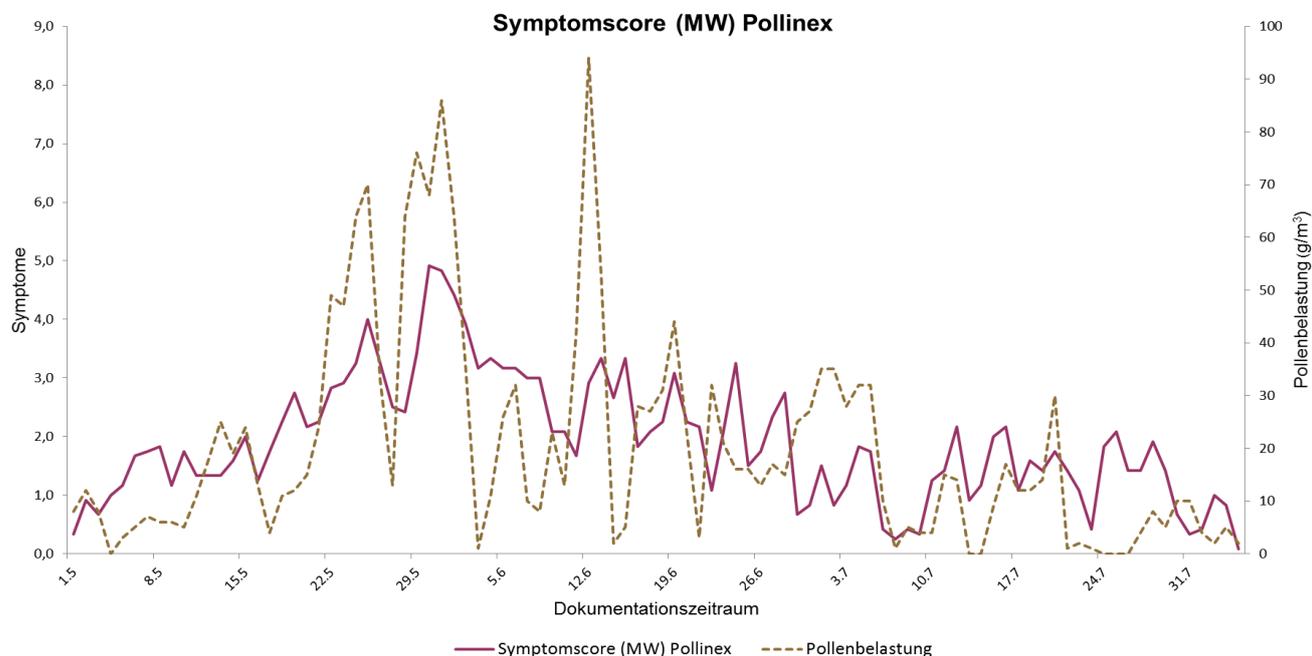


Abb.20: Gesamt-Symptom-Score der POLLINEX® Quattro-Gruppierung im beobachteten Zeitraum in Bezug auf den Pollenflug

Die Symptome nahmen in der POLLINEX® Quattro-Gruppierung bis zum 31. Mai kontinuierlich zu, um hiernach im Mittel bis zum 8. Juli stetig geringer zu werden. Anschließend kam es zu einem erneuten, wenn auch geringen Anstieg der Beschwerdesymptomatik bis zum Ende des Aufzeichnungszeitraumes am 04. August.

### 5.2.1 Vergleich der Gruppen

Tabelle 5 zeigt die einzelnen Ausprägungen des Gesamt-Symptom-Scores, differenziert nach Niesen, laufende Nase, juckende Nase, Nasenatmungsbehinderung, tränende Augen, juckende Augen, nach Patientenangaben für die Vorsaison. Männliche und weibliche Patienten unterscheiden sich im Gesamt-Symptom-Score für die Vorsaison nicht signifikant (s. Ergebnisse zur statistischen Unterschiedsprüfung in Tabelle 8 im Anhang).

Tabelle 5: Nennung von Symptomen in der Vorsaison (VS)

Symptomausprägung in der Vorsaison	Gruppe	n	Mittelwert	STABW
Niesen	GRAZAX®	12	2,25	0,87
	POLLINEX® Quattro Gräser	12	2,5	0,67
Juckende Nase	GRAZAX®	12	2,42	0,79
	POLLINEX® Quattro Gräser	12	1,92	1,0
Rhinorrhoe	GRAZAX®	12	2,58	0,51
	POLLINEX® Quattro Gräser	12	1,83	0,83
Nasale Obstruktion	GRAZAX®	12	2,67	0,65
	POLLINEX® Quattro Gräser	12	2,08	1,08
Juckende Augen	GRAZAX®	12	2,08	1,0
	POLLINEX® Quattro Gräser	12	2,42	0,51
Tränende Augen	GRAZAX®	12	1,75	0,97
	POLLINEX® Quattro Gräser	12	2,58	0,51

Tab. 5 und Abb.21 veranschaulichen, dass in der Gesamtschau die selbstberichteten mittleren Symptome in der Vorsaison in der GRAZAX® -Gruppe durchschnittlich ein wenig höher eingeschätzt wurden als in der Vergleichsgruppe (2,29 zu 2,22). Im Einzelnen unterschieden sich die Symptome z.T. recht deutlich. In der GRAZAX® -Gruppe litten die Patienten in der Vorsaison deutlich stärker unter einer juckenden/laufenden Nase und auch nasaler Obstruktion. Juckende/tränende Augen als auch Niesen standen in der POLLINEX® Quattro Gräser Gruppierung im Vordergrund.

Durchschnittlicher Einzelsymptomscore und Gesamtscore der Vorsaison bzgl. der Gruppen im Vergleich (GRAZAX® und POLLINEX® Quattro Gräser)

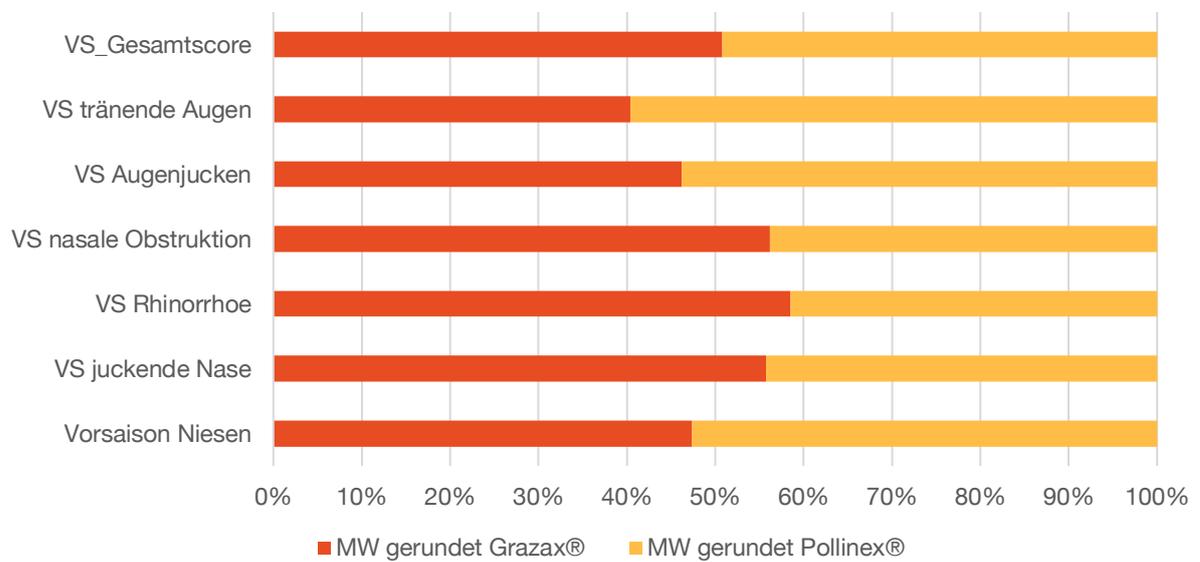


Abb.21: Darstellung des Gesamtsymptomscores und der Einzelscores der Vorsaison im Gruppenvergleich (in Prozent).

## 6. Diskussion

Zunächst wurden 2 Hypothesen erarbeitet, welche durch die vorliegende Untersuchung bestätigt oder widerlegt werden sollen. In der Gewichtung der Hypothesen wurde der Hypothese 1, wonach die Wirksamkeit der Anwendung von GRAZAX® bereits in der ersten Saison messbar sein würde, ein höherer Stellenwert beigemessen, da sie sich ausschließlich auf die eigens erhobenen Daten bezieht. Es wurden alle Patienten selbst rekrutiert und geführt, sodass ein ständiger und prospektiver Kontakt bestand. In der Folge ergab sich, dass in unmittelbarer lokaler Nähe der gleiche Studienansatz mit POLLINEX® Quattro Gräser verfolgt wurde, sodass hier ergänzend die Frage geklärt werden konnte, ob durch die Einnahme der perenniale verabreichten Gräserimpftablette GRAZAX® die Symptombelastung der saisonalen Symptome in der ersten Saison, verglichen mit dem präseasonal anzuwendenden Präparat POLLINEX® Quattro Gräser, geringer sei. Durch die Beantwortung dieser 2. Hypothese wurde zudem erstmalig ein Vergleich zwischen zwei völlig verschiedenen Applikationsformen möglich.

### 6.1 Diskussion der Methoden

Die Untersuchung folgte einem experimentellen Design ohne Kontrollgruppe (Zeitreihenversuchsplan) und besitzt damit eine geringere (interne) Validität als ein experimentelles Design, bei dem die Probanden durch Randomisieren den beiden Studienkohorten zugeordnet und durch eine zusätzliche Kontrollgruppe für Störvariablen kontrolliert werden. Durch die unterschiedlichen Beobachter war die Aufklärung der Patienten über die Therapie möglicherweise nicht identisch und kann somit in die Beurteilung des subjektiven Therapieerfolgs eingeflossen sein.

Außerdem führte die nicht vorhandene Verblindung eventuell zu einer entsprechenden Erwartungshaltung beim Patienten bezüglich der zu erwartenden Medikamentenwirkung. Da vom jeweiligen Untersucher auch nur ein Medikament verabreicht wurde, ist ein entsprechender Informationsbias nicht auszuschließen (97). Ein Erinnerungsbias wurde durch die empfohlene, tägliche Abfrage der Symptome jedoch minimiert (97). Als Störgrößen (Confounder) werden Einflüsse bezeichnet, die zu einer falschen Interpretation des Ergebnisses führen oder eine falsche Korrelation herstellen. So können die hervorgerufenen Symptome trotz monovalenter Sensibilisierung, auch durch

andere, nicht im Rahmen des Standard-Pricktests mitgetesteten Pollenarten hervorgerufen werden. Auch eine funktionelle Reizung der Nasenschleimhaut durch die inhalede Pollenmenge ist möglich. Es wurde versucht durch die Synchronisation des maximalen Pollenflugs im Beobachtungszeitraums mit dem Zeitraum des intensivsten Pollenfluges der Vorsaison diese Störfaktoren zu minimieren. Der Einfluss der subjektiv unterschiedlichen Wahrnehmung der Symptome konnte jedoch nicht verringert werden und muss somit auch als Störvariable in Betracht gezogen werden.

4 Patienten der GRAZAX®-Gruppe waren weiblich und 8 männlich. Im Kollektiv der POLLINEX® Quattro Gräser Patienten befanden sich 7 weibliche und 5 männliche Patienten. Nach einer Untersuchung des Robert-Koch-Institutes unterliegt jedoch die Prävalenz der Entwicklung einer allergischen Rhinitis keinen geschlechtsspezifischen Unterschieden (98). Somit ist dieser spezifische Selektionsbias zu vernachlässigen. Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs der beiden Gruppen hat somit keinen Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse. Der jüngste Patient der GRAZAX®-Gruppe war 15 Jahre alt und der älteste 62. In der POLLINEX® Quattro Gräser Gruppierung lag das Altersspektrum zwischen 10 und 59 Jahren.

Der inhärente Placeboeffekt einer jeden medizinischen Intervention beträgt ca. 20-30 %. Zudem war der Therapiebeginn nicht bei allen Patienten gleich, d.h. die präseasonale Behandlungsdauer unterschied sich und einige Patienten wurden auch erst mit einer intrasaisonalen Therapieeinleitung in die Studie eingeschlossen.

Die geringe Anzahl an Fällen pro Studienarm (jeweils 12) bei einer großen Anzahl an Messzeitpunkten führt zwangsläufig zu einer schlechten Erfüllung der Voraussetzungen für die Berechnung der Varianzanalyse mit Messwiederholung. So kann eine Normalverteilung der Daten nur für 68 Messzeitpunkte in der GRAZAX®-Gruppe und für 21 Messzeitpunkte in der POLLINEX® Quattro Gräser-Gruppe als gegeben angenommen werden (s. Kolmogorov-Smirnov-Test, Tabelle 9 im Anhang). In 24 Fällen wird zudem die Annahme der Varianzhomogenität zwischen den beiden Gruppen verletzt (Levene-Test, s. Tabelle 8 im Anhang) und ein Box-Test zur Prüfung auf Gleichheit der Kovarianzmatrizen wird nicht durchgeführt, da nur zwei Gruppen untersucht werden. Das Ergebnis der durchgeführten Varianzanalyse ist insofern vorsichtig zu interpretieren, legt aber nahe, dass sich die Gruppen POLLINEX® Quattro Gräser und GRAZAX® bezüglich der Symptomausprägung bei einer Signifikanzgrenze von 10 % unterscheiden ( $F=4,118$ ,  $p=0,055$ , partielles Eta-Quadrat: 0,158), jedoch das 5%-Signifikanzniveau verfehlen. Der deskriptiv gezeigte mittlere Unterschied der Symptoma-

tik zwischen POLLINEX® Quattro und GRAZAX® (kontrolliert für Pollenflug und Medikamente) ist schwach signifikant. Insofern ist davon auszugehen, dass die Symptomreduktion unter POLLINEX® Quattro Gräser besser gelungen ist als unter GRAZAX®. Ungeachtet der Befunde müssen einige Limitationen der vorliegenden Studie berichtet werden. So umfasst sie lediglich 12 Probanden für jede der beiden Treatmentgruppen, wobei zudem bei fünf Personen teilweise fehlende Werte ersetzt werden mussten. Hier wurde die EM-Schätzung angewandt.

Voraussetzung der Anwendung dieser Methode ist, dass die Werte der fünf Probanden der GRAZAX® -Gruppe rein zufällig fehlen und die Wahrscheinlichkeit für ein Fehlen nicht in Beziehung z.B. zur Ausprägung der Variablen steht (Missing Completely at Random-Bedingung).

Die Expectation Maximization Methode schätzt zunächst mit allen vorhandenen Werten die entsprechenden Verteilungsparameter (Mittelwert, Varianzen, Kovarianzen) und nimmt dabei eine multivariate Normalverteilung an. Dann kommt es zu folgenden Schritten:

(Der folgende Inhalt wurde ohne Veränderung aus dem PDF-Skript: Baltés-Götz, 2013 S. 39ff, übernommen (99) und ist entsprechend durch Anführungszeichen gekennzeichnet).

„1. Expectation (Ersatzwerte schätzen): Aufgrund der aktuellen Schätzungen für die Normalverteilungsparameter und der vorhandenen Beobachtungen werden die bedingten Erwartungen für die fehlenden Werte mit Regressionstechniken ermittelt. Um bei einem konkreten Fall den fehlenden Wert einer Variablen durch deterministische Regressionsimputation zu ersetzen, kommen alle Variablen mit vorhandenen Werten zum Einsatz. Dabei wird nicht zwischen abhängigen und unabhängigen Variablen unterschieden.

2. Maximization (ML-Schätzung der Normalverteilungsparameter): Aus den beobachteten und konstruierten Daten werden neue Schätzer für die Mittelwerte, Varianzen und Kovarianzen nach dem Maximum-Likelihood-Prinzip ermittelt. Über zusätzliche Terme für die Residualvarianzen und -kovarianzen wird vermieden, dass durch die deterministische Regressionsimputation im 1. Teilschritt Verzerrungen entstehen.

3. Dann beginnt die nächste Iteration mit einer neuen Berechnung der bedingten Erwartungen für die fehlenden Werte unter Verwendung der aktuellen Normalverteilungsparameter (Teilschritt 1). Der Algorithmus endet, wenn sich die Schätzungen der Normalverteilungsparameter nicht mehr ändern.“

Aufgrund der geringen Fallzahlen sind geringe Verzerrungen nicht grundsätzlich ausgeschlossen. So kann man Tabelle 6 der Zeile  $MW_{\text{ohne}}$  entnehmen, wie die Mittelwerte ohne die Korrektur durch die Expectation-Maximizing-Method aussähen, Zeile  $MW_{\text{mit}}$  bildet den entsprechenden Mittelwert nach Ersetzen der fehlenden Werte ab.

Tabelle 6: EM-Schätzung für Tage mit fehlenden Werten

Tage →	7	8	9	10	11	19	20	21	27	33	55	79
$MW_{\text{ohne}}$	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$MW_{\text{mit}}$	-.0013	-.0016	-.0000	-.0003	-.0007	.0000	-.0007	-.0005	-.0015	.0056	.0036	-.0017
$SD_{\text{ohne}}$	2.523	2.854	1.630	1.991	2.071	3.152	2.893	3.211	4.109	3.859	4.131	2.799
$SD_{\text{mit}}$	2.468	2.791	1.594	1.947	2.026	3.083	2.830	3.140	4.018	3.774	4.040	2.738
Diff.	0.055	0.063	0.036	0.044	0.046	0.069	0.064	0.071	0.090	0.085	0.091	0.062

In Tabelle 6 wurde, um das Verfahren zu veranschaulichen, exemplarisch an 12 von 94 Tagen fehlende Messwerte mit dieser Methode ersetzt. Wie sich zeigt, ergeben sich deutlich erkennbare Abweichungen in MW und SD bei Anwendung der Methode und ohne (s. Differenz). Dies führt zu fehlerreduzierteren Ergebnissen.

## 6.2 Diskussion der Ergebnisse

### 6.2.1 Pollenflug und beeinflussende Parameter des Pollenflugs

Der Beginn des Beobachtungszeitraums wurde auf den 01. Mai 2009 gelegt, da anhand der abrufbaren Pollenflugdaten des DWD ab 1997 mit einem verstärkten Pollenflug ab dem 01. Mai gerechnet werden musste (100).

Die aufgezeichneten Temperaturen im Sommer 2008 und 2009 unterschieden sich im Zeitraum Mai bis August gegenüber dem Durchschnitt 2001-2010 nur um 1,3°C (Mai 2008). Es darf also angenommen werden, dass die Temperaturen keinen entscheidenden Einfluss auf den Beginn des Gräserpollenflugs oder die Pollenflugkonzentrationen

in den Vergleichszeiträumen hatten. Die Jahre 2008 und 2009 wurden gewählt, da in diesen Jahren in Mitteldeutschland keine Besonderheiten wie außergewöhnliche Stürme, besonders hohe oder niedrige Temperaturen, lange Trockenperioden oder Überflutungen oder sonstige, sich auf den Pollenflug auswirkende Phänomene, aufgezeichnet wurden.

In Summe war, zumindest im Bereich Braunschweig, das Jahr 2008 nur ca. 1,5°C wärmer als in den vergangenen Jahren. Der Niederschlag entsprach dem Jahressoll von 620 mm. 2009 lag die Temperatur 1,4°C über dem zu erwarteten Durchschnitt und der Niederschlag bei 600 mm (101).

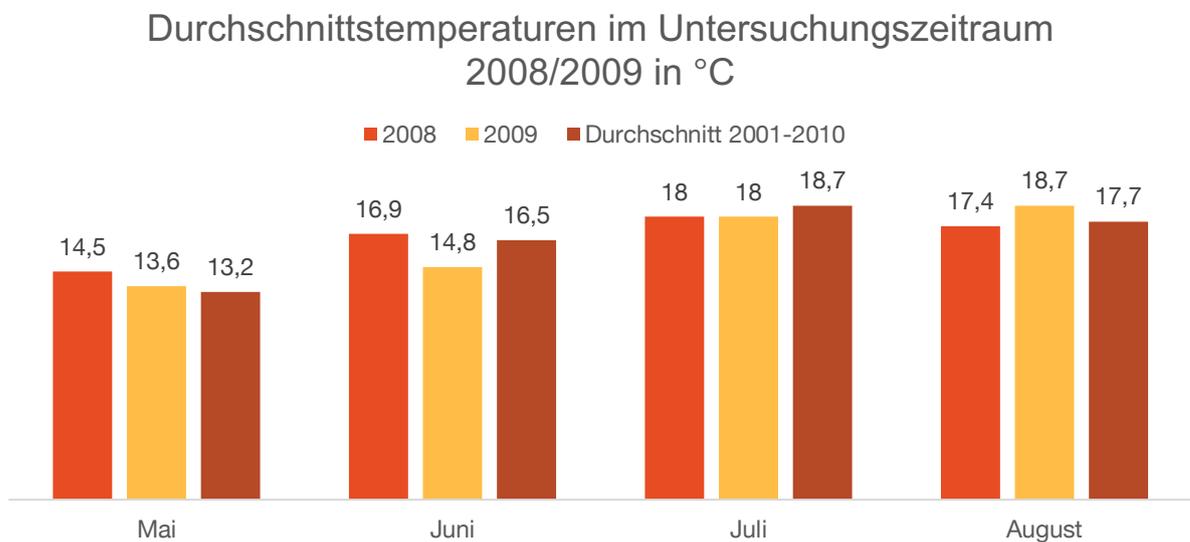


Abb.22: Darstellung der Durchschnittstemperaturen in den Monaten Mai-August in den Saisons 2008/2009 im Vergleich zur Durchschnittstemperatur in den Jahren 2001-2010 (102).

Der Gräserpollenflug war 2008 um den 20. Mai und 20. Juni am stärksten. An diesen Tagen betrug die Tagesdurchschnittstemperatur bundesweit 18,3°C bzw. 18,9°C und die Niederschlagsmenge jeweils 0 mm. Die Windgeschwindigkeiten lagen zwischen 18 und 25 km/h. Es war somit an diesen Tagen etwas wärmer, windarm und ohne Niederschlag (103) und bot damit beste Voraussetzungen für einen optimalen Pollenflug. Leider waren retrospektiv nur Daten vom Standort Donauwörth/Donau-Ries/Bayern zu erhalten. Vermutlich haben sich die Daten regional unterschieden. Da jedoch bundesweit kein Niederschlag stattgefunden hat, werden die Daten aus Bayern der Interpretation zu Grunde gelegt.

Der Gräserpollenflug setzte 2009 deutlich später ein als 2008, wo bereits am 01. Mai gemessen am Tage der höchsten Pollenflugkonzentration am 20. Mai 2008, eine Pollenbelastung von 60 % vorlag. 2009 waren in der nächstgelegenen Pollenmessstation Fulda drei starke Pollenflugtage zwischen Mai und August zu verzeichnen. Am 24. und 31. Mai als auch am 12. Juni. An diesen Tagen lagen die bundesweiten Tagesdurchschnittstemperaturen bei 20,3°C, 14,1°C und 14,9°C. Die 6°C geringer gemessene Temperatur am 31. Mai und 12. Juni hatte, wenn man einen annähernden Wert für die Region Fulda annimmt, keinen entscheidenden Einfluss auf den Pollenflug.

### **6.2.2 Diskussion der Ergebnisse der Vorsaison (GRAZAX®-Gruppe)**

Die Abfrage der Symptome der Vorsaison erfolgte retrospektiv und beruhte auf dem Erinnerungsvermögen der Patienten. Gelegentlich wurden die allergiespezifischen Symptome keiner Allergie zugeschrieben, da es sich bei manchen Patienten im Jahr 2008 um eine Erstdiagnose handelte und erst der durchgeführte positive Allergietest Erinnerungen an die Symptome der Vorsaison hervorrief. Manche Patienten wurden jedoch bereits zum Zeitpunkt des Gräserpollenflugs 2008 mit starken allergischen Beschwerden vorstellig, sodass hier der Eindruck einer starken Beeinträchtigung auch von Seiten des Untersuchers bestätigt werden konnte. In einzelnen Fällen war die Allergie bereits Jahre zuvor und auswärts diagnostiziert worden, sodass der/die Patient/in bereits einen routinierten Umgang mit der symptomatischen Behandlung der Allergie pflegte und dementsprechend genaue Angaben über die Ausprägung der Allergie und Anwendung antiallergischer Medikamente geben konnte. Bei allen Patienten lag der kombinierte Symptom- und Medikamentenscore über 12, da alle Patienten sich an die Einnahme von anti-symptomatischen Medikamenten erinnern konnten. Einschränkung muss jedoch bemerkt werden, dass sich kein Patient an die Anzahl oder Art der eingenommenen Antisymptomatika rückblickend erinnern konnte.

Retrospektiv scheint die Beurteilung des individuellen Leidensdruckes schwierig zu sein. Wie in Abb.15 abzulesen ist, sieht sich Patient 6 durch den Gräserpollenflug so beeinträchtigt, dass allen Teilbereichen eine volle Punktzahl zugeordnet wird. Eine Abstufung wird nicht vorgenommen. Ähnlich verhält es sich bei Patient 11. Hier ist lediglich dem Symptom „Niesen“ der Wert 1 zugeordnet. Bei allen anderen Personen werden die Einzelsymptome bzgl. der Ausprägung heterogener bewertet. Da das Symptom „nasale Obstruktion“ jedoch an erste Stelle der am meisten beeinträchtigenden

Symptome gesetzt wurde (s. Abb.16, Tabelle 5), wäre es bei zukünftigen Untersuchungen sinnvoll, zunächst den Grad der Nasenatmungsbehinderung vor Beginn des Pollenflugs mittels Rhinomanometrie festzulegen, um anschließend klären zu können, ob es einen kausalen Zusammenhang zwischen der allergiebedingten, reaktiven Nasenmuschelhyperplasie gibt oder ob mechanisch beeinflussende Gegebenheiten wie eine Septumdeviation für die nasale Obstruktion verantwortlich sind. Diese Untersuchung bedarf jedoch eines hohen zeitlichen und apparativen Aufwandes. Im Falle der vorliegenden Arbeit wurde anamnestisch eine perenniale Nasenatmungsbehinderung ausgeschlossen. Sowohl die Zunahme der Nasenatmungsbehinderung als auch das Auftreten der restlichen Symptome während des Pollenfluges wurden von den Patienten in einen kausalen Zusammenhang gestellt.

### **6.2.3 Diskussion der Ergebnisse der GRAZAX®-Gruppe im Beobachtungszeitraum**

Die Tagebücher wurden zu unterschiedlichen Zeiten den Patienten entweder ausgehändigt oder per Post zugestellt. Hiernach wurden die Personen gebeten, nach Erhalt der Tagebücher mit der Dokumentation zu beginnen. So ist es zu verstehen, dass die Tagebuchaufzeichnungen z.T. schon bereits im Januar direkt nach Rekrutierung, und bei 5 Probanden erst eine Woche nach Beginn des Aufzeichnungszeitraumes begannen. Letzteres erklärt sich daraus, dass der Gräserpollenflug bereits einen Monat vor dem 01. Mai 2008 messbar war und die Patienten sich erst nach zunehmendem Pollenflug und damit auch zunehmendem Leidensdruck in der Praxis vorstellten. Bis zum 01. April war wegen der geringen Pollenbelastung nicht damit zu rechnen, dass sich Patienten mit Beschwerden in Bezug auf den Gräserpollenflug in Behandlung begeben. Die Patienten, die bereits im Januar 2009 mit der Dokumentation begannen, erschienen wegen der bereits im Vorjahr bestehenden, starken allergischen Beschwerden und dem daraus resultierenden Wunsch einer effizienten Behandlung.

Bei 4 Patienten endeten die Aufzeichnungen vorzeitig. Die Gründe hierfür lagen in Umzug, mangelnder Compliance auf Grund der Länge des Aufzeichnungszeitraumes, Beschwerdefreiheit und der damit verbundenen Annahme, die Therapie habe schon geholfen und sei abgeschlossen oder persönlichen Gründen. Bei allen Teilnehmern wurde jedoch die Hauptpollenflugzeit erfasst. Fehlende Werte wurden durch die EM-Methode geschätzt. Auf Grund dessen kann die Symptomausprägung in den Tagen

der höchsten Pollenbelastung der Vorsaison 2008 mit den dokumentierten Belastungen zu Zeiten der höchsten Pollenflugkonzentration 2009 verglichen werden. Die Symptombelastung während des Aufzeichnungszeitraumes wurde tagesgenau erfasst und zusammen mit der symptomatischen Medikamenteneinnahme im Tagebuch dokumentiert. Zwischenvisiten fanden wegen des nur einmal abzurechnenden Ordinationskomplexes nicht statt. Der Rücklauf der Tagebücher betrug 100%.

Die Hauptbelastungen durch den Pollenflug fanden sich am 25. Mai 2009 (70g/m<sup>3</sup>), 31. Mai 2009 (86g/m<sup>3</sup>) und 12. Juni 2009 (94g/m<sup>3</sup>). Die mittleren Tagesscores der GRAZAX®-Gruppierung betrugen an diesen Tagen 5,5, 6,08 und 3,5. Die höchsten Werte wurden am 26. Mai 2009 (7,25) und 29. Mai 2009 (7,75) angegeben.

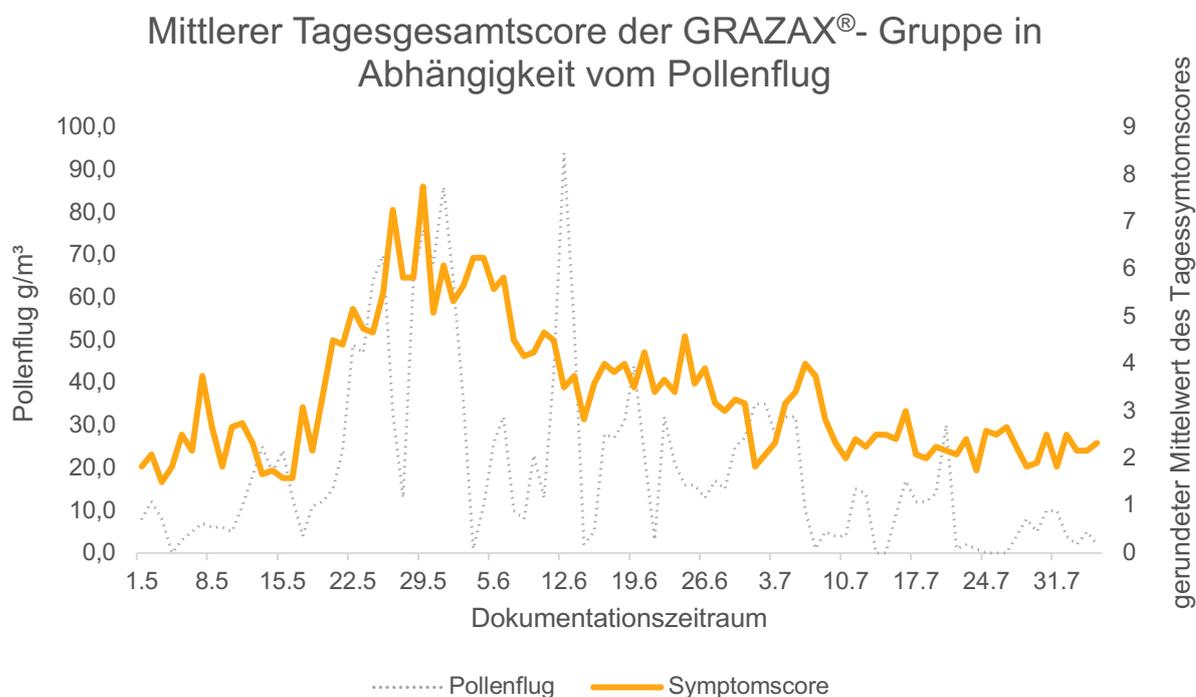


Abb.23: Gesamt-Symptom-Score des GRAZAX®-Studienarms in Bezug auf die Pollenbelastung im beobachteten Zeitraum (01. Mai 2009 bis 04. August 2009).

Insgesamt ist zu erkennen, dass die Ausprägung der Symptomstärke eine Abhängigkeit vom Pollenflug zeigt. Am 17. Mai beginnt der für die Beobachtungstage wichtige Pollenflug. Die Zunahme der Symptome folgt fast linear der zunehmenden Pollenkonzentration. In dieser Zeit hat es bis zum 31. Mai in Bad Kreuznach nicht geregnet und erklärt somit den ungehinderten Anstieg der Symptomwerte (104).

Selbst nach Steilabfall der Pollenkonzentration am 27. Mai nehmen die Symptome im Mittel weiter zu. Der direkt danach wieder einsetzende, stark zunehmende Pollenflug fing den sich abzeichnenden Abfall der Symptomatik ab, um hiernach den Höchststand der Symptombeeinflussung aller Patienten zu generieren. Nach dem 29. Mai nahm die Symptombelastung aller Patienten trotz alternierender Pollenflugstärke wieder kontinuierlich ab. Dies ist vermutlich der „Trägheit“ der immunologischen Symptomregredienz geschuldet. Der einmalige, kurz andauernde Pollenpeak am 12. Juni konnte die Symptomrückbildung bis auf einen geringfügigen Anstieg nicht nennenswert beeinflussen. Verantwortlich hierfür ist evtl., dass der plötzlich aufgetretene, stark angestiegene Pollenflug sich aus einer geringen Baseline entwickelte und direkt nach Erreichen der höchsten Pollenflugkonzentration im Beobachtungszeitraum überhaupt abrupt auf einen Tiefstand von  $2\text{g}/\text{m}^3$  absank. Es ist anzunehmen, dass die Einwirkzeit der Pollen auf die Schleimhaut nicht ausgereicht hat, um die Symptomatik messbar zu verschlechtern. Weiterhin sieht man gegen Ende des Dokumentationszeitraumes, dass ein geringer Pollenflug in der Symptomatik der Patienten immer noch messbar blieb.

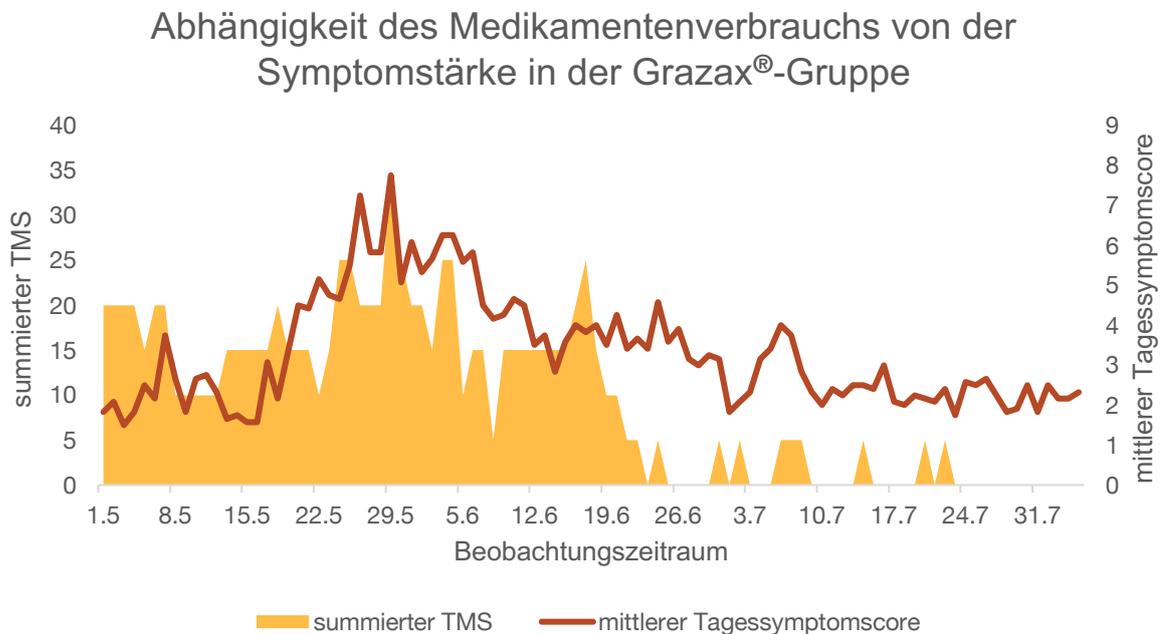


Abb.24: Darstellung der Medikamenteneinnahme in Abhängigkeit von der Symptomatik im Beobachtungszeitraum (GRAZAX<sup>®</sup>-Gruppe)

Vergleicht man die Symptomausprägung mit dem Medikamentenverbrauch im Beobachtungszeitraum fällt bis zum 17. Juni eine starke Kollinearität auf. Ab dem 17. Juni werden von allen GRAZAX® Patienten kaum noch Medikamente eingenommen. Des Weiteren fällt auf, dass bereits ab dem ersten Beobachtungstag verstärkt Anti-Symptomatika eingenommen werden. Die unvermittelte, erstmalige Konfrontation mit dem Antigen scheint im Symptomempfinden deutlich stärker zu imponieren als zum Ende der Beobachtungszeit, wenn man bereits mehrere Wochen dem auslösenden Agens ausgesetzt ist. Möglicherweise zeichnet sich jedoch auch in der zweiten Hälfte des Dokumentationszeitraumes eine durch die Therapie bedingte höhere Symptomtoleranz ab. Die Daten passen zu den GRAZAX® Daten aus den Studien, bei denen im Schnitt eine 30-40% Reduktion des kombinierten Symptom-Medikamenten-Scores gegenüber Placebo beobachtet wurde (59).

#### **6.2.4 Diskussion der Ergebnisse der Vorsaison und des Beobachtungszeitraumes im Vergleich (GRAZAX®-Gruppe).**

Abb.25 verdeutlicht bereits auf den ersten Blick eine signifikante Symptomverbesserung im Beobachtungszeitraum gegenüber der Vorsaison bei allen inkludierten GRAZAX® - Patienten. Bei Patient Nr.10 verringerten sich die Symptome z.B. um 89%, gefolgt vom ersten Patienten, bei welchem die Symptomlast um 84% verringert werden konnte. Bei Patient Nr.7 waren die Unterschiede mit 18% Symptomreduktion am geringsten. Da keine Placebogruppe etabliert wurde, gab es kein direktes Vergleichskriterium, um den Therapieerfolg an Hand einer Vergleichsgruppe zu messen. In großen Metaanalysen geht man davon aus, dass die Wirksamkeit bei 20-30 % Verbesserung gegenüber einer Placebogruppe gegeben ist. Die Symptomreduktion in der GRAZAX® -Gruppe wurde zwischen 18% und 89% angegeben. Es gibt jedoch Faktoren, die diese Einschätzung relativieren. Es stellt sich z.B. die Frage, wie verlässlich die Erinnerungen der Patienten bzgl. der Symptomstärke in der Vorsaison, welche mindestens 6 Monate zurücklagen, sein können. Des Weiteren kann der subjektive und in dieser Gruppe eventuell auch unterschiedliche Leidendruck nicht zur Bewertung herangezogen werden. Dies wäre nur mit einem sehr umfangreichen, psychologischen Frageninventar möglich, aber im Rahmen dieser Studie wegen des Umfangs nicht durchführbar gewesen. Es lassen sich jedoch bei den persönlichen Empfindungen deutliche Unterschiede herausarbeiten. So hat z.B. Patient Nr.6 einen durchschnittlich-

en Symptomscore von 18 Punkten in der Vorsaison angegeben. Das entspricht der Höchstpunktzahl in allen gemessenen Einzelmerkmalen. Die Patienten 9 und 10 erreichen hingegen nur einen Wert von 11.

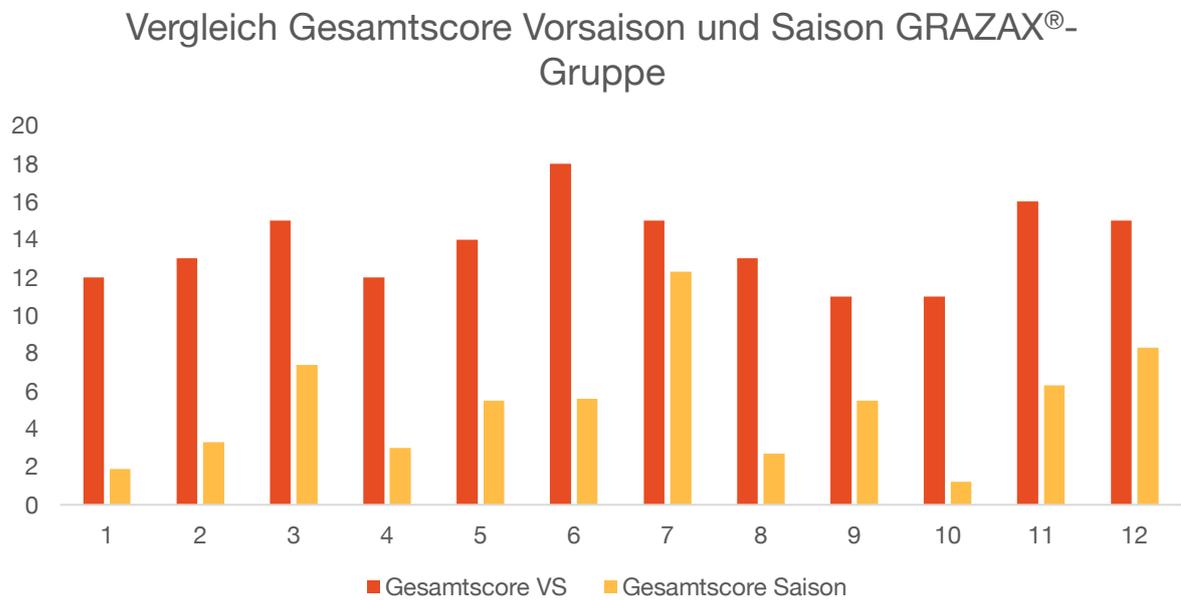


Abb.25: Vergleich Gesamtscore Vorsaison und Saison GRAZAX®-Gruppe

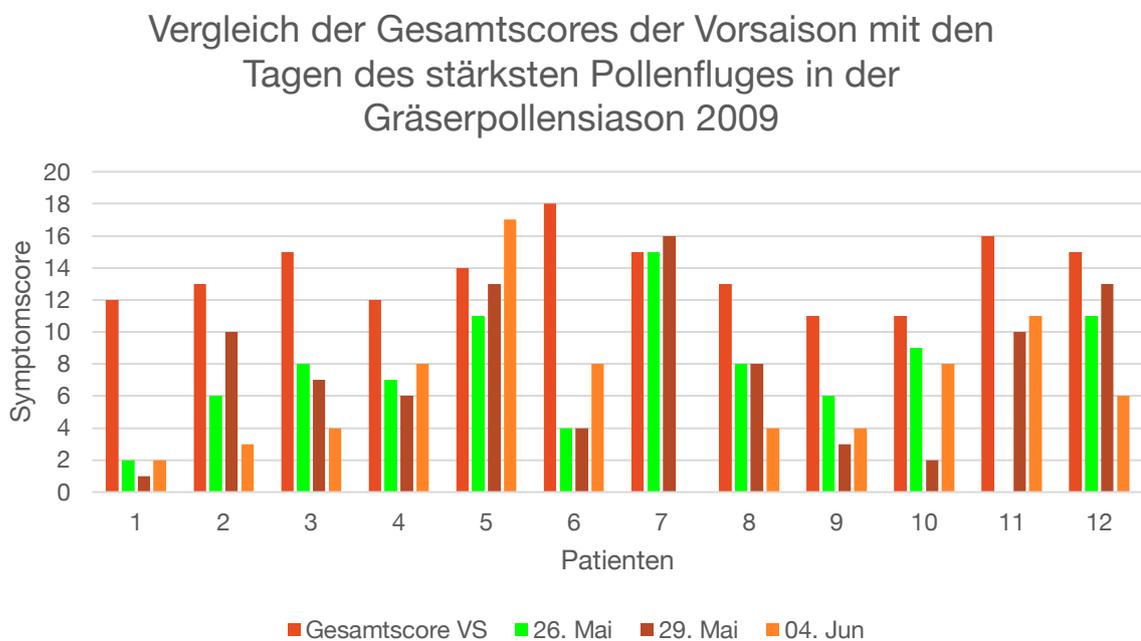


Abb.26: Darstellung des Gesamtscores der Vorsaison im Vergleich mit den Scores an den Tagen des stärksten Gräserpollenfluges (GRAZAX®-Gruppe)

Betrachtet man Abb.26 ergibt sich ein weitaus heterogeneres Bild. Bei dem oben bereits beschriebenen Patienten Nr.10 war eine Symptomreduktion von 89% gegenüber der Vorsaison erkennbar. Reduziert man den Vergleich auf die Tage mit dem stärksten Gräserpollenflug, betrug die Symptomreduktion am 26. Mai lediglich 18%, am 29. Mai 81% und am 04. Juni 27%. Ganz anders verhält es sich z.B. bei Pat. Nr.7, der am 26. Mai keine Besserung der Symptome bemerkte und am 29. Mai sogar eine Zunahme verzeichnete. Dies ist wahrscheinlich auch der Grund, weshalb am 04. Juni keine Aufzeichnungen mehr notiert wurden. Soweit den Unterlagen zu entnehmen war, wurde die Therapie aus nicht erfindlichen Gründen abgebrochen.

Vergleich Gesamtscore der Vorsaison mit dem Durchschnitt der Tagesscores an den Tagen des stärksten Pollenflugs

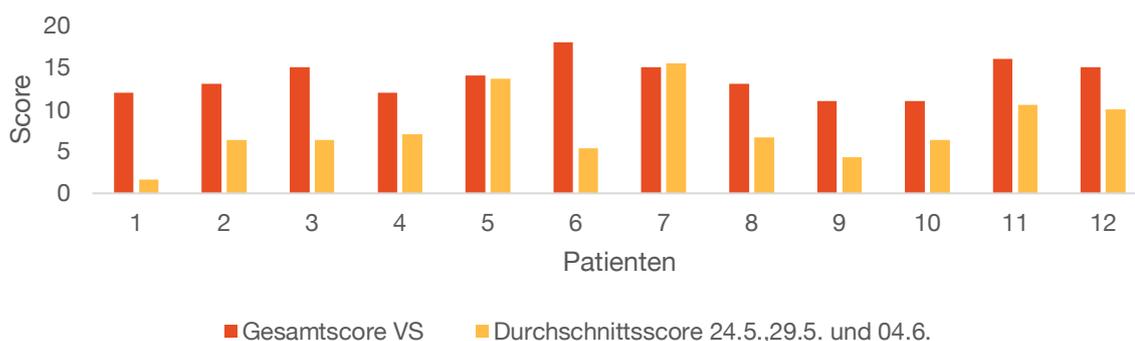


Abb.27: Vergleich des Gesamtscores der Vorsaison mit dem Durchschnitt der Tagesscores an den Tagen des stärksten Pollenflugs

Tabelle 7: Reduktion der Symptome Vorsaison vs. Saison in Prozent (GRAZAX®-Gruppe)

Patient	Gesamtscore VS 2008	Durchschnittsscore 24.5., 29.5. und 04.6.2009	Symptomreduktion in Prozent
1	12	1,66	-86
6	18	5,33	-70
9	11	4,33	-60
3	15	6,33	-57
2	13	6,33	-51
8	13	6,66	-48
10	11	6,33	-42
4	12	7	-41
11	16	10,5	-34
12	15	10	-33
5	14	13,66	-2
7	15	15,5	3

Ergebnisbezogen auf die Einzelpersonen der GRAZAX®-Gruppe kann nach Abb.27 und Tabelle 7 folgendes festgestellt werden:

Patient Nr.1 hat von der präseasonalen GRAZAX® Therapie am meisten profitiert. Es kam zu einer Symptomreduktion von 86%. Dies liegt weit über den in der Literatur beschriebenen Erwartungen. Immerhin finden sich bei 9 Patienten Ergebnisse zwischen 33 und 70%. Ein Patient lag unterdurchschnittlich bei 2% Linderung. Bei Patient 7 kam es sogar zu einer Verschlechterung (+3%). Patient Nr.6 waren in der Vorsaison stärkste Beschwerden erinnerlich. Der Gesamtscore der Vorsaison lag bei 18 und konnte somit nicht stärker wahrgenommen werden. Entsprechend hoch war gegebenenfalls die Erwartungshaltung, die dann zu diesem guten Ergebnis beitrug. Bei Patient 1 sind die Beschwerden praktisch verschwunden, wobei die erinnerlichen Symptome der Vorsaison leicht unterdurchschnittlich beurteilt wurden. Patient Nr.7 war der einzige Patient, der lediglich in der Hauptpollenflugzeit dokumentiert hat und anscheinend keine Besserung der Symptomatik registrieren konnte. Patient Nr.5 hatte eine deutliche Ausgangssymptomatik in der Vorsaison und konnte ebenfalls während der Saison durch die Therapie keine Besserung dokumentieren. Bei allen weiteren Patienten kam es durch die präseasonale Therapie zu einer Besserung der Symptomatik um 50%.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass 10 der 12 GRAZAX®-Patienten eine deutliche Verbesserung der Symptomatik gegenüber der Vorsaison berichten konnten, so dass von einem, wenn auch subjektivem, deutlichen Effekt in der Reduktion der Symptome bei unmittelbarem präseasonalem Beginn der GRAZAX® -Therapie auszugehen ist.

**Die Gültigkeit der Hypothese 1 ist hiermit als gegeben anzusehen.**

#### **6.2.5 Vergleich der Präparate GRAZAX® und POLLINEX® Quattro Gräser in Bezug auf die Wirksamkeit nach präseasonaler Anwendung auf die Symptomreduktion und den Medikamentenverbrauch in der darauf folgenden Saison**

Die Patientengruppen sind schwer miteinander zu vergleichen, da beide Gruppen von unterschiedlichen Ärzten nach deren persönlichen Erfahrungen behandelt wurden und sich hinsichtlich Alter und Geschlecht (wenn auch nicht signifikant) unterschieden. In-

sofern sind bei nicht randomisierten, nicht placebokontrollierten Gruppen statistische Auswertungen vorsichtig zu interpretieren. Unter Kenntnis dieser Einschränkungen erscheint ein numerischer Unterschied zwischen den Gruppen POLLINEX® Quattro Gräser und GRAZAX® bezüglich der Symptomausprägung möglich, eine statistische Signifikanz wird aber verfehlt ( $F= 4,118$ ,  $p=0,055$ , partielles Eta-Quadrat: 0,158).

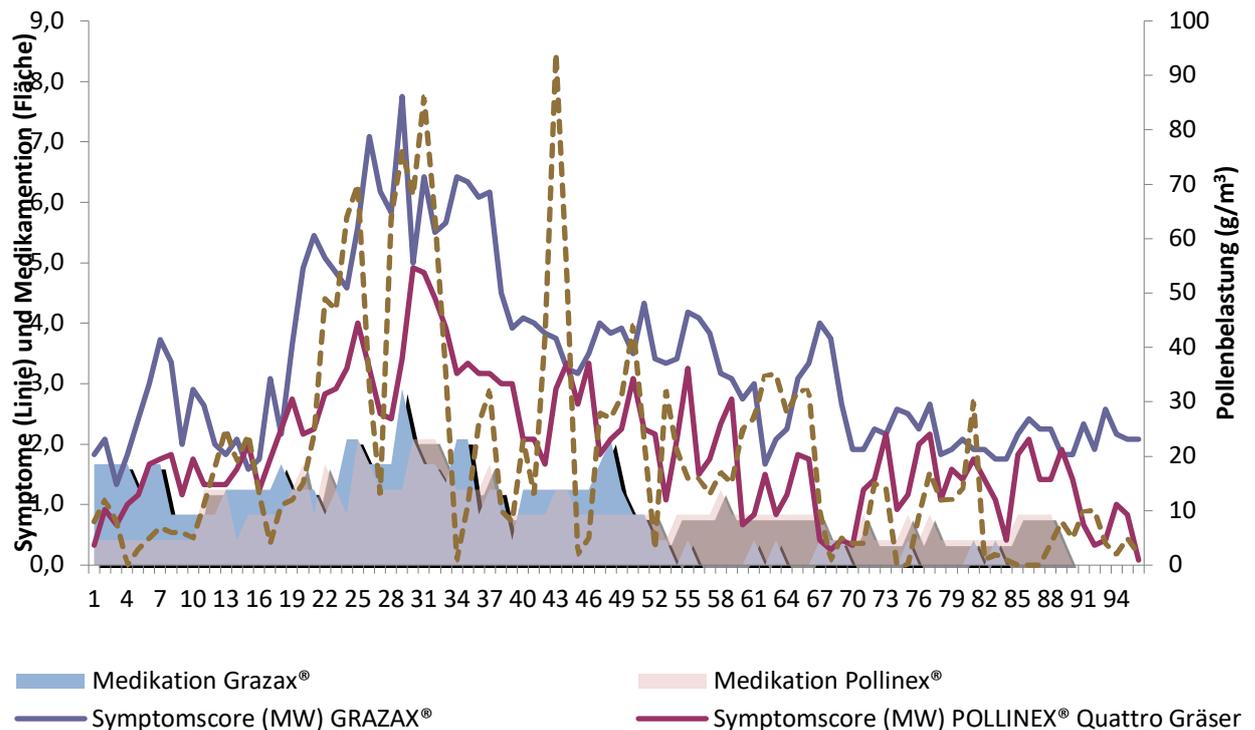


Abb.28: Vergleich der Symptomausprägung der GRAZAX® und POLLINEX® Quattro Gräser-Gruppe in Bezug auf den Pollenflug und den Medikamentenverbrauch im Beobachtungszeitraum

Es zeigt sich auf deskriptiver Ebene, dass die selbstberichteten Symptome in der Gruppe, welche GRAZAX® eingenommen haben, im Mittel etwas höher liegen als in der Gruppe POLLINEX® Quattro Gräser (siehe dazu Abb.28). Zudem berichtet die Gruppe mit GRAZAX®-Medikation über eine höhere Einnahme zusätzlicher Medikamente, insbesondere zu Beginn des Beobachtungszeitraums, als die Gruppe mit POLLINEX® Quattro Gräser-Therapie. Es sind jedoch nur wenige Personen (fünf in der Gruppe GRAZAX®, vier in der Gruppe POLLINEX® Quattro), die über eine zusätzliche Medikamenteneinnahme berichten. (s. Abb.12 und 19).

Im Folgenden soll nun untersucht werden, ob die Symptomatik an den Tagen des

stärksten Pollenflugs im Vergleich zur Symptomatik in der Vorsaison in der GRAZAX® oder POLLINEX®-Gruppe stärker abgenommen hat. Zur Diskussion steht der vermeintliche Therapieerfolg von POLLINEX® Quattro Gräser bezüglich der Symptomreduktion und die Widerlegung der Hypothese 2.

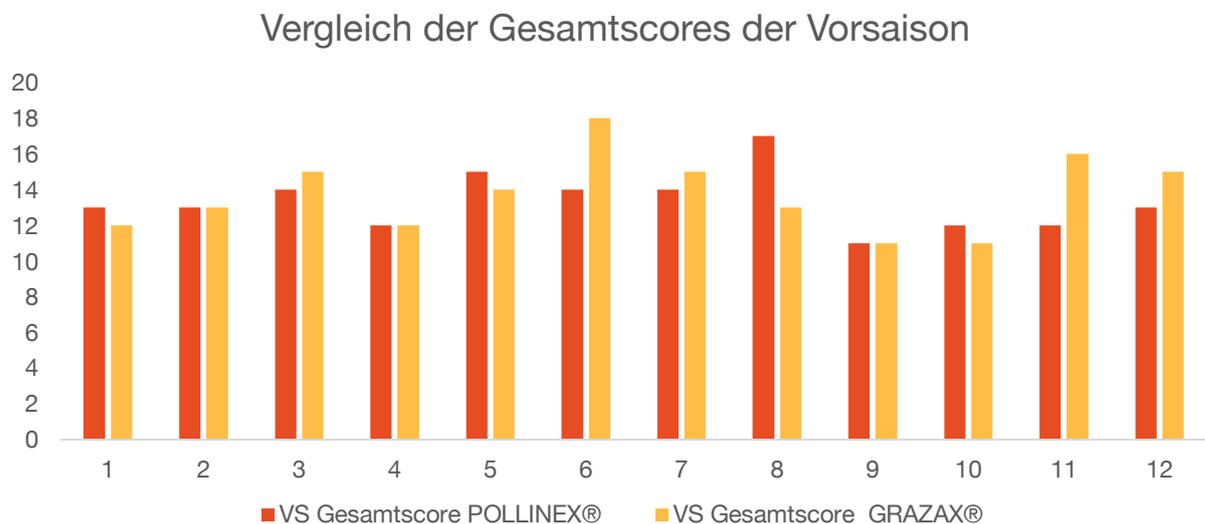


Abb.29: Vergleich der Gesamtscores der Vorsaison (GRAZAX® und POLLINEX®-Quattro Gräser Gruppe)

In Abb.29 und 30 ist noch einmal die Symptomäquivalenz der Gruppen zusammenfassend dargestellt. Insofern kann man davon ausgehen, dass die Symptomentwicklung im Beobachtungszeitraum bzgl. der Gruppen vom gleichen Ausgangswert interpretiert werden muss. Addiert man die Gesamtscores der Gruppen, so ergibt sich ein Gesamtscore von 160 (GRAZAX®) und 165 (POLLINEX® Quattro Gräser).

### Vergleich des Gesamt-Symptomscores der Vorsaison mit den Scores an den Tagen des stärksten Pollenflugs (POLLINEX® Quattro Gräser)

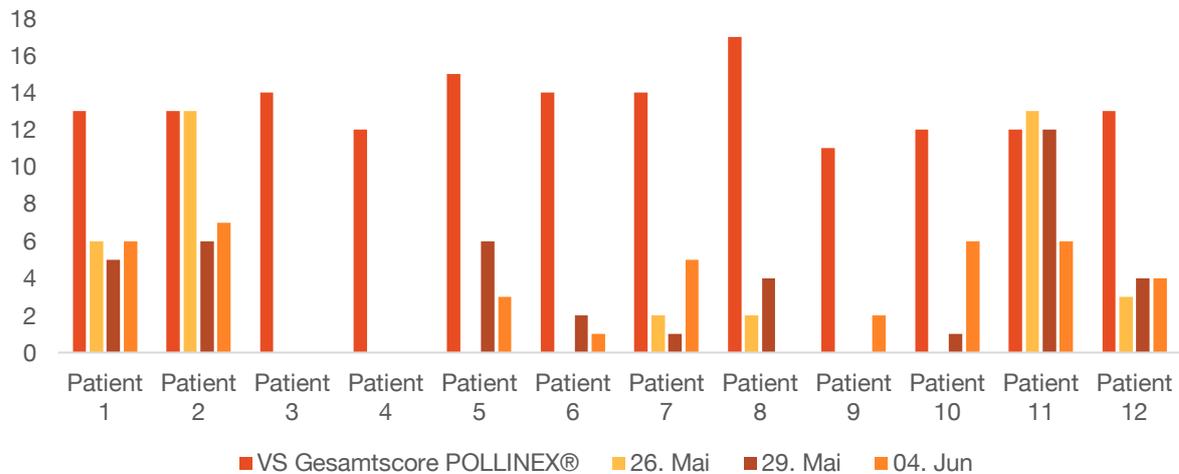


Abb.30: Vergleich des Gesamt-Symptomscores der Vorsaison 2008 mit den Scores an den Tagen des stärksten Pollenflugs 2009 (POLLINEX® Quattro Gräser)

Auch hier erkennt man bei manchen Patienten eine z.T. drastische Symptomreduktion, da z.B. bei den Patienten 3 und 4 an den Tagen des stärksten Pollenfluges keine Beschwerden angegeben wurden. Hier muss sich jedoch die Frage gestellt werden, ob zuverlässig dokumentiert wurde oder ob die Patienten an diesen Tagen im Untersuchungsgebiet überhaupt anwesend waren. Bei 2 Patienten kam es am 26. Mai zu keiner Besserung (Patient 2) bzw. sogar einer leichten Verschlechterung (Patient 11). Patient 11 hatte von allen Patienten die geringste Verbesserung angegeben. Der überwiegende Teil der mit POLLINEX® Quattro Gräser therapierten Teilnehmern berichtete jedoch über eine mindestens 50%-ige Verbesserung der Symptomatik.

Die Patientenführung der Studienteilnehmer, welche mittels subcutaner Immuntherapie behandelt werden, unterscheidet sich grundlegend von der Vergleichsgruppe. So ist ein suggestives Element bei der Verabreichung durch eine ärztliche Person nicht auszuschließen. Auch der Verabreichungsvorgang, in dem subcutan injiziert wird, impliziert einen nicht vernachlässigbaren Placeboeffekt. Auf jeden Fall kann davon ausgegangen werden, dass alle mit POLLINEX® Quattro Gräser behandelten Patienten ihre Medikation auch appliziert bekamen. Die Compliance in der GRAZAX® Gruppe muss nach neuesten Daten hingegen kritisch gesehen werden (105).

Durch regelmäßige, gegebenenfalls auch kürzere Kontrollen und der Deutlichmachung der therapeutischen Notwendigkeit zur Vermeidung möglicher Spätfolgen wie z.B.

eines Asthma bronchiale, ist jedoch eine gute Patientenführung möglich und somit auch aus behandlungsökonomischer Sicht dafür zu sorgen, dass die Patienten ihre Therapie über drei Jahre fortsetzen. Es ist zu erwarten, dass die unterschiedlichen Verabreichungsformen auch zu unterschiedlichem Aufwand in der Patientenführung führen. Es ist außerdem für den Patienten einfacher, sich an den Ritus der täglichen Tabletteneinnahme zu gewöhnen, vor allem da er auch im Falle einer Einnahmepause von sich aus die Therapie ohne wesentliche Beeinflussung des Therapieergebnisses wieder beginnen kann. Einen weiteren Vorteil ist auch im zeitlich unabhängigen Beginn der Therapie zu sehen. So hat der Patient bei saisonalem Beginn der Einnahme bereits das Gefühl, die Allergie wirksam zu behandeln und muss sich nicht auf den prä-saisonalen Start vertrösten lassen. Des Weiteren gibt es weniger Kontraindikationen und kann auch Kindern ab 5 Jahren verabreicht werden.

Außerdem ist die klinische Dokumentation von GRAZAX<sup>®</sup> aufgrund der bereits bestehenden Studienlage auf Basis von DBPC Studien erheblich besser. Durch die fehlende Aufdosierung ist zudem eine deutlich komfortablere Situation gegeben, welche sich positiv auf die Compliance auswirken dürfte. Man sollte jedoch mit dem Patienten besprechen, welche Therapieoptionen am besten in sein tägliches Leben passen und welche er nach neutraler Aufklärung bevorzugen würde, um durch seine aktive Einbindung in die Therapieentscheidung die Compliance weiterhin zu erhöhen.

Schlussfolgernd ist festzustellen, dass im klinischen Alltag beide Präparate die Symptome der Patienten deutlich verbessern, wobei Unterschiede durch das vorliegende Studiendesign nicht abzubilden sind. Es fehlen Placebogruppen, eine Verblindung und größere Patientenkollektive, um Unterschiede besser herausarbeiten zu können. Nebenwirkungen wurden nicht erfasst und konnten somit in die Diskussion nicht einfließen. Des Weiteren erfolgte kein Follow up, um weitere Wirkungsvorteile oder Nachteile zu erfassen.

Auf deskriptiver Ebene konnte jedoch eine geringe therapeutische Überlegenheit des SCIT-Präparates POLLINEX<sup>®</sup> Quattro Gräser gegenüber dem SLIT-Präparat GRAZAX<sup>®</sup> dokumentiert werden.

**Hypothese 2 muss somit als widerlegt angesehen werden.**

Trotz der oben genannten Limitationen zeigt diese Studie interessante Aspekte, die lediglich in der Anwendungsbeobachtung gewonnen werden können. In den letzten Jahren werden aus diesem Grund zunehmend Daten erfasst, die über das Stadium

von Phase III Zulassungsstudien hinausgehen und vornehmlich Alltagsdaten erfassen. Es lassen sich Daten erheben, die letztlich durch einen verhältnismäßig geringen Aufwand Aufschluss über Effektivität, Compliance und mögliche Nebenwirkungen liefern. In Zusammenhang mit den üblichen und notwendigen randomisierten, und doppelblind/placebokontrollierten Studien stellen diese Datenerhebungen eine deutliche und in Zukunft wichtiger werdende Ergänzung dar. Es ist zudem nicht zu unterschätzen, wie verhältnismäßig einfach geeignete Patienten rekrutiert werden können. In der hier vorgestellten Arbeit wurde bereits 2008/2009 vermutet, dass die Erkenntnis durch Real-World-Data (RWD) gewonnene Daten Tendenzen aufzeigen können, die für die Beurteilung der Wirksamkeit in der breiten Anwendung unselektiver Patientenkollektive des einen oder anderen Präparates wichtig sein können. Dies wurde in jüngster Zeit vermehrt durchgeführt und hierbei sogenannte „big data“ generiert (106). Falls nötig, lassen sich Informationen gewinnen, wie rasch das zu untersuchende Präparat seine Wirksamkeit entfaltet. In dem hier aufgezeigten Fall wurde exemplarisch gezeigt, dass beide untersuchten Medikamente eine, wenn auch z.T. auf stark subjektiver Einschätzung beruhende Wirksamkeit, bereits nach wenigen Wochen oder Monaten erreichen können. Dieser Effekt liegt weit über dem geforderten Placeboeffekt.

Durch den „21st Century Cures Act“ wurden auch auf dem amerikanischen Markt erstmalig Kriterien festgelegt, wie RWD in die Zulassung von Medikamenten mit einbezogen werden können.

Letztendlich lassen sich Ergebnisse, die durch Zulassungsstudien erhoben werden, durch die in der hier vorgelegten Arbeit beschriebenen Untersuchungen sehr gut validieren. Es konnte dargestellt werden, dass beide Medikamentierungen sehr effizient, schnell wirksam und sicher in der Anwendung sind.

Es ist sinnvoll aus dem Praxisalltag heraus mehr Anwendungsstudien zu veröffentlichen, da diese ohne erheblichen zeitlichen oder Kostenaufwand durchzuführen sind und auch die Möglichkeiten bieten, mehrere Präparate hinsichtlich ihrer Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Management, Compliance etc. an einem großen heterogenen Kollektiv direkt zu vergleichen.

Insofern bietet die hier vorgelegte empirische Evidenz Anlass zu vermehrter Forschung in diesem Bereich, um die sich im Praxisalltag abzeichnende Überlegenheit der POLLINEX® Quattro Gräser-Gruppierung weiter zu überprüfen.

## 7. Zusammenfassung

In dieser Arbeit werden zwei grundsätzliche Fragen gestellt und beantwortet:

Ist im Praxisalltag die unmittelbare Wirksamkeit der sublingualen spezifischen Gräser-Immunitherapie bereits nach der Einnahme weniger Tabletten in der ersten Saison gegeben und gibt es einen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen dem sublingual zu applizierenden Präparat GRAZAX® und der präseasonalen, subcutanen Kurzzeit-Therapie mittels POLLINEX® Quattro Gräser?

Aus diesem Grund wurden 2008/2009 zwölf Gräserpollen-allergische Patienten rekrutiert und bezüglich ihrer Beschwerden in der Saison 2008 standardisiert befragt. Diese Werte wurden nach präseasonalem Behandlungsbeginn mittels GRAZAX® mit den Beschwerden in der Hauptpollenflugsaison 2009 verglichen. Zudem wurde der Medikamentenverbrauch ermittelt und als Maß für die Wirksamkeit der Therapie herangezogen.

Zeitgleich wurde unter identischen Studienbedingungen in räumlicher Nähe die Therapie mit POLLINEX® Quattro Gräser bei ebenfalls 12 Patienten begonnen. Nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes wurde der therapeutische Erfolg beider Präparate verglichen.

Es ließ sich ein starker therapeutischer Effekt der SLIT bereits in der ersten Folgesaison herausarbeiten. Die Symptomreduktion lag bei 10 Patienten der GRAZAX®-Gruppe zwischen 33 und 86% gegenüber der Vorsaison. Ein Patient berichtete über 2% Besserung, ein weiterer über 3% Verschlechterung.

Es zeigte sich außerdem, dass im Vergleich zur präseasonal verabreichten, subcutanen Therapie ein geringer, wenn auch nicht statistisch signifikanter Wirkungsnachteil bestand. Die Symptomausprägung im Beobachtungszeitraum war in der POLLINEX® Quattro Gräser Gruppe noch geringer als bei Patienten, die mit GRAZAX® behandelt wurden. Zudem wurden unter der POLLINEX® Quattro Gräser Therapie auch weniger symptomatisch wirkende Medikamente eingesetzt.

In der kritischen Wertung muss beachtet werden, dass es sich um kleine Patientenkollektive handelt. Die Ergebnisse dieser Studie kann nicht unter den Gesichtspunkten einer DBPC-RCT Studie beurteilt werden, sondern soll als Ansatz einer Real-World-Evidence Untersuchung gesehen werden. Betont werden müssen die methodischen Limitationen der vorliegenden Studie, sowie die fehlende Randomisierung oder ein möglicher Selektionsbias.

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die erhobenen Ergebnisse sehr gut mit den in

der täglichen Anwendung gewonnenen Eindrücken korrelieren. Letztendlich sollte eine Therapieentscheidung für ein Präparat zur Allergen-Immuntherapie immer unter Zugrundelegen der in klinischen Studien nachgewiesenen Wirksamkeit und „real world“-Daten erfolgen, wobei auch der individuelle Therapiewunsch des Patienten bzgl. Verabreichungsdauer, Applikationsform und Nebenwirkungen in die Therapieentscheidung mit einbezogen werden sollte.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, Enomoto T, Okamoto Y, Kawauchi H, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017. *Allergol Int.* 2017;66(2):205-19.
2. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. [Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56(5-6):698-706.
3. Zuberbier T, Lotvall J, Simoens S, Subramanian SV, Church MK. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy.* 2014;69(10):1275-9.
4. Graf von der Schulenburg JM, Greiner W, Molitor S, Kielhorn A. [Cost of asthma therapy in relation to severity. An empirical study]. *Med Klin (Munich).* 1996;91(10):670-6.
5. Hermann-Kunz E. [Incidence of allergic diseases in East and West Germany]. *Gesundheitswesen.* 1999;61 Spec No:S100-5.
6. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int.* 2014;23(8):282-319.
7. Chelladurai Y, Suarez-Cuervo C, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Segal JB, et al. Effectiveness of subcutaneous versus sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(4):361-9.
8. Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Chelladurai Y, Segal JB, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope.* 2014;124(3):616-27.
9. Möhrenschrager M. KA, Klein-Tebbe J. et al. Lyophilisierte Graspollentablette zur sublingualen Immuntherapie bei Graspollenallergie: aktueller Wissensstand und Ergebnisse des Entwicklungsprogramms eines neuen Präparates. *Dustri-Verlag.* 2008; Jahrgang 31(1/2008,):S32.
10. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy.* 2004;59(1):45-53.
11. Bergmann K-C BI, Schadewaldt H, München-Deisenhofen: . *Bebilderte Geschichte der Allergologie.*, 2004.
12. Wadell LA. *Egyptian Civilization.* Londeon Luzac 1930.
13. Curtis HH. The immunizing cure of hay-fever. *MedNews.* 1900,;77:: 16.
14. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever (historical document). *Ann Allergy.* 1955;13(6):713-6; passim.
15. J.. F. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* 1911(II):814-7.
16. Coca AF, Grove E.F.J :Studies in hypersensitiveness, XIII. A study of the atopic reagins. *Immunol* 1925( 10): 445.
17. Ch. E. Nasal manifestations of allergy. *Ann OtolRhinLaryng.* 1927;36:808-15.

18. H.P. F. Tissue changes in the nasal mucosa. Preliminary Report. *Laryngoscope* 1927;37:783-97.
19. Bergmann KC. Milestones in the 20th century. *Chem Immunol Allergy*. 2014;100:27-45.
20. Frankland AW, Augustin R. Prophylaxis of summer hay-fever and asthma: a controlled trial comparing crude grass-pollen extracts with the isolated main protein component. *Lancet*. 1954;266(6821):1055-7.
21. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of immune tolerance to allergens: role of IL-10 and Tregs. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124(11):4678-80.
22. Lichtenstein LM, Osler AG. Studies on the Mechanisms of Hypersensitivity Phenomena. ix. Histamine Release from Human Leukocytes by Ragweed Pollen Antigen. *J Exp Med*. 1964;120:507-30.
23. Ishizaka K, Ishizaka T. Human reaginic antibodies and immunoglobulin E. *J Allergy*. 1968;42(6):330-63.
24. Lichtenstein LM, Norman PS, Winkenwerder WL. Clinical and in vitro studies on the role of immunotherapy in ragweed hay fever. *Am J Med*. 1968;44(4):514-24.
25. King TP, Norman PS. Isolation studies of allergens from ragweed pollen. *Biochemistry*. 1962;1:709-20.
26. Cohen SG. The chicken in history and in the soup: II. Thank you Columbus. *Allergy Proc*. 1992;13(2):105-12.
27. Duncan CH. Autotherapy in ivy poisoning. *Am Med Assoc*. 1921(73):1213.
28. H.B. W. Treatment with oral ragweed pollen. *Allergy*. 1941;12(discussion of Iliff EH, Gay LN.):601.
29. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy*. 1986;16(5):483-91.
30. Kay AB. Allergy and allergic diseases. Second of two parts. *N Engl J Med*. 2001;344(2):109-13.
31. Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001;344(1):30-7.
32. Bousso P, Robey E. Dynamics of CD8+ T cell priming by dendritic cells in intact lymph nodes. *Nat Immunol*. 2003;4(6):579-85.
33. Akdis CA, Blaser K, Akdis M. Genes of tolerance. *Allergy*. 2004;59(9):897-913.
34. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*. 1998;392(6673):245-52.
35. Streibert C. Allergische Reaktion Typ1 [Graphic].  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Allergische\\_Reaktion\\_Typ1.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Allergische_Reaktion_Typ1.svg):  
 Wikimedia.org; 2009 [Available from:  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Allergische\\_Reaktion\\_Typ1.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Allergische_Reaktion_Typ1.svg).
36. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1049-62.
37. Bergmann KC, Heinrich J, Niemann H. Current status of allergy prevalence in Germany: Position paper of the Environmental Medicine Commission of the Robert Koch Institute. *Allergo J Int*. 2016;25:6-10.
38. Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T. Secular trends of allergic asthma in Danish adults. The Copenhagen Allergy Study. *Respir Med*. 2001;95(4):258-64.
39. Bousquet J, Schunemann HJ, Zuberbier T, Bachert C, Baena-Cagnani CE, Bousquet PJ, et al. Development and implementation of guidelines in allergic rhinitis - an ARIA-GA2LEN paper. *Allergy*. 2010;65(10):1212-21.
40. F. H. Clinical and histopathologic studies of the nose and sinuses in allergy. *Allergy* 1929;1:43-70.
41. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8-160.

42. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950-8.
43. Bachert C, Borchard U, Wedi B, Klimek L, Rasp G, Riechelmann H, et al. [Allergic rhinoconjunctivitis. Guidelines of the DGAI in association with the DDG]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;4(3):264-75.
44. Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4 Pt 1):1391-6.
45. Blanc PD, Trupin L, Earnest G, Katz PP, Yelin EH, Eisner MD. Alternative therapies among adults with a reported diagnosis of asthma or rhinosinusitis : data from a population-based survey. *Chest.* 2001;120(5):1461-7.
46. Blaiss MS, Allergic Rhinitis in Schoolchildren Consensus G. Allergic rhinitis and impairment issues in schoolchildren: a consensus report. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(12):1937-52.
47. Pariente PD, LePen C, Los F, Bousquet J. Quality-of-life outcomes and the use of antihistamines in a French national population-based sample of patients with perennial rhinitis. *Pharmacoeconomics.* 1997;12(5):585-95.
48. Kim JH, Shin JU, Kim SH, Noh JY, Kim HR, Lee J, et al. Successful transdermal allergen delivery and allergen-specific immunotherapy using biodegradable microneedle patches. *Biomaterials.* 2018;150:38-48.
49. Senti G, Johansen P, Kundig TM. Intralymphatic immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(6):537-43.
50. Scheibelhofer S, Thalhamer J, Weiss R. Laser microporation of the skin: prospects for painless application of protective and therapeutic vaccines. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013;10(6):761-73.
51. Senti G, Johansen P, Haug S, Bull C, Gottschaller C, Muller P, et al. Use of A-type CpG oligodeoxynucleotides as an adjuvant in allergen-specific immunotherapy in humans: a phase I/IIa clinical trial. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(4):562-70.
52. Kleine-Tebbe J, Fuchs T, Klimek L, Kühr J, Kunkel G, Lepp U, et al. Spezifische Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Atemwegserkrankungen. *Dtsch Arztebl International.* 2003;100(6):334-.
53. Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, Christmann S, Knop J, Saloga J. Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. *Eur J Immunol.* 1997;27(5):1131-9.
54. van Neerven RJ, Wikborg T, Lund G, Jacobsen B, Brinch-Nielsen A, Arnved J, et al. Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD4+ T cells by inhibiting serum-IgE-facilitated allergen presentation. *J Immunol.* 1999;163(5):2944-52.
55. Akdis CA, Blaser K. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2000;55(6):522-30.
56. Pierkes M, Bellinghausen I, Hultsch T, Metz G, Knop J, Saloga J. Decreased release of histamine and sulfidoleukotrienes by human peripheral blood leukocytes after wasp venom immunotherapy is partially due to induction of IL-10 and IFN-gamma production of T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(2 Pt 1):326-32.
57. Wilson DR, Irani AM, Walker SM, Jacobson MR, Mackay IS, Schwartz LB, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits seasonal increases in basophils and eosinophils in the nasal epithelium. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(11):1705-13.
58. Wilson DR, Nouri-Aria KT, Walker SM, Pajno GB, O'Brien F, Jacobson MR, et al. Grass pollen immunotherapy: symptomatic improvement correlates with reductions in eosinophils and IL-5 mRNA expression in the nasal mucosa during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(6):971-6.
59. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(2):434-40.

60. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1338-45.
61. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy.* 2011;66(6):740-52.
62. Kleine-Tebbe J. Specific immunotherapy by different allergen applications: subcutaneous, sublingual, oral or rectal administration and lymph node injection. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesinstitut Impfstoffe Biomed Arzneimittel Langen Hess.* 2009;96:87-95; discussion
63. Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(5):1021-35.
64. Einarsson R, Renck B, Taudorf E. In vitro studies of degradation of birch and timothy pollen allergen preparations by human duodenal juice. *Allergy.* 1988;43(6):469-72.
65. Bagnasco M, Passalacqua G, Villa G, Augeri C, Flamigni G, Borini E, et al. Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(1):54-60.
66. Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, Motta C, Bartolomei M, Falagiani P, et al. Absorption and distribution kinetics of the major *Parietaria judaica* allergen (Par j 1) administered by noninjectable routes in healthy human beings. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(1):122-9.
67. Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, Nouri-Aria KT. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4+ CD25+ cells in the nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1467-72, 72 e1.
68. Akbari O, DeKruyff RH, Umetsu DT. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. *Nat Immunol.* 2001;2(8):725-31.
69. Wakkach A, Fournier N, Brun V, Breittmayer JP, Cottrez F, Groux H. Characterization of dendritic cells that induce tolerance and T regulatory 1 cell differentiation in vivo. *Immunity.* 2003;18(5):605-17.
70. Van Wilsem EJ, Van Hoogstraten IM, Breve J, Scheper RJ, Kraal G. Dendritic cells of the oral mucosa and the induction of oral tolerance. A local affair. *Immunology.* 1994;83(1):128-32.
71. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sub-lingual immunotherapy: world allergy organization position paper 2009. *World Allergy Organ J.* 2009;2(11):233-81.
72. Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, Radakovics A, Jahn-Schmid B, Ebner C. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):707-13.
73. Malling HJ, Lund L, Ipsen H, Poulsen L. Safety and immunological changes during sublingual immunotherapy with standardized quality grass allergen tablets. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2006;16(3):162-8.
74. Kleine-Tebbe J, Ribel M, Herold DA. Safety of a SQ-standardised grass allergen tablet for sublingual immunotherapy: a randomized, placebo-controlled trial. *Allergy.* 2006;61(2):181-4.
75. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2014;69(7):854-67.
76. Wedi B, Kapp, A. Subcutane und sublinguale Immuntherapie. In: Vogel Uu, editor. *Allergien kausal behandeln* 2007. p. 18.
77. Barber D, Rico P, Blanco C, Fernandez-Rivas M, Ibanez MD, Escribese MM. GRAZAX(R): a sublingual immunotherapy vaccine for Hay fever treatment: from concept to commercialization. *Hum Vaccin Immunother.* 2019:1-9.
78. Allergy Therapeutics announces top-line Phase III results from its B301 clinical trial [press release]. 18.03.2019 2019.

79. Quanti. Task Forces | EAACI.org 2010 [Available from: <https://www.eaaci.org/templates/eaaci/images/logo.jpg>.
80. Valovirta E, Berstad AK, de Blic J, Bufe A, Eng P, Halcken S, et al. Design and recruitment for the GAP trial, investigating the preventive effect on asthma development of an SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in children with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Ther.* 2011;33(10):1537-46.
81. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):717-25 e5.
82. Institut P-E. Therapie-Allergene für die sublinguale Therapie 2020 [cited 2020. Available from: [https://www.pei.de/DE/arzneimittel/allergene/therapie-sublingual/sublinguale-therapie-node.html?cms\\_gts=11866052\\_list%253DteaserText\\_text\\_sort%252Basc&cms\\_tabcounter=2](https://www.pei.de/DE/arzneimittel/allergene/therapie-sublingual/sublinguale-therapie-node.html?cms_gts=11866052_list%253DteaserText_text_sort%252Basc&cms_tabcounter=2).
83. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4):802-9.
84. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(1):167-73 e7.
85. Ibanez MD, Kaiser F, Knecht R, Armentia A, Schopfer H, Tholstrup B, et al. Safety of specific sublingual immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(6):516-22.
86. Valovirta E. Effect of AIT in children including potential to prevent the development of asthma. *Allergy.* 2011;66 Suppl 95:53-4.
87. Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2006;61(2):185-90.
88. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clinical and translational allergy.* 2013;3(1):3.
89. Crobach MJ, Kaptein AA, Kramps JA, Hermans J, Ridderikhoff J, Mulder JD. The Phadiatop test compared with RAST, with the CAP system; proposal for a third Phadiatop outcome: "inconclusive". *Allergy.* 1994;49(3):170-6.
90. Pfaar O, Kleine-Tebbe J, Hormann K, Klimek L. Allergen-specific immunotherapy: which outcome measures are useful in monitoring clinical trials? *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(2):289-309, x.
91. Stiftung Deutscher Polleninformationsdienst C, 10117 Berlin, [www.pollenstiftung.de](http://www.pollenstiftung.de).
92. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):6.
93. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy.* 2007;62(3):317-24.
94. Calderon M, Essendrop M. Specific immunotherapy with high dose SO standardized grass allergen tablets was safe and well tolerated. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16(6):338-44.
95. Staiger H. Clusteranalyse des Pollenflugs an Messstellen der Stiftung, Deutscher Polleninformationsdienst (PID)“. Deutscher Wetterdienst, Offenbach. 2003.
96. Ludwig-Mayerhofer W. Das lineare Regressionsmodell [application/pdf]. Philosophische Fakultät, Seminar für Sozialwissenschaften: Universität Siegen; 2020 [updated Freitag, 3. Januar 2020, 17:06:14. Vorlesung Statistik]. Available from: [https://www.uni-siegen.de/phil/sozialwissenschaften/soziologie/mitarbeiter/ludwig-mayerhofer/statistik/statistik\\_downloads/statistik\\_i\\_8.pdf](https://www.uni-siegen.de/phil/sozialwissenschaften/soziologie/mitarbeiter/ludwig-mayerhofer/statistik/statistik_downloads/statistik_i_8.pdf).
97. Hammer GP, du Prel JB, Blettner M. Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(41):664-8.

98. Ellert U, Wirz J, Ziese T. Telefonischer Gesundheitssurvey des RKI (2. Welle) – Deskriptiver Ergebnisbericht. Robert Koch-Institut; 2006. p. 66.
99. Baltés-Götz B. Behandlung fehlender Werte in SPSS und Amos 2013 [updated 30.Mai 2016. Available from: <https://www.uni-trier.de/fileadmin/urt/doku/bfw/bfw.pdf>.
100. Wetterdienst D. Pollenflugstatistik 2009 [Graphic]. Available from: <https://www.dwd.de/DE/leistungen/pollen/pollenstatistik.html>.
101. Ristau O. Private Wetterstation Vechelde 2009 [updated 2020. Available from: <http://www.vechelde-wetter.de/daten/start.html>.
102. Center C-CD. Monatsmittel der Stationsmessungen des Tagesmaximums der Lufttemperatur auf 2 m Höhe in °C 2020 [updated 22.04.2020. Available from: <https://cdc.dwd.de/portal/201912031600/searchview>.
103. Werner N. Lokale Wetterwerte aus Donauwörth 2008 [updated 22.04.2020. Available from: <https://www.don-wetter.de/2008/Wind/Windfr.htm>.
104. Kachelmann J. ECMWF ERA5 Reanalyse Wetterkarten ab 1979 2020 [updated 2020. Available from: <https://kachelmannwetter.com/de/reanalyse/ecmwf-era5/bad-kreuznach/temperatur/20080501-2100z.html>.
105. Springer M. Abstracts, 14. Deutscher Allergiekongress, Hannover, 26.–28. September 2019. *Allergo Journal*. 2019;28(6):67-113.
106. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2018;73(1):165-77.

## 9. Anhang

### 9.1 Deskriptive Statistiken

Tabelle 8: Ergebnisse der Unterschiedsprüfung der Einzelsymptome der Vorsaison mittels Levene-Tests und des T-Tests für unabhängige Stichproben.

#### Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
vs_nies	Vari- anzen sind gleich	0,53	0,47	-1,58	22	0,13	-0,48	0,31	-1,12	0,15
	Vari- anzen sind nicht gleich			-1,60	22,0	0,12	-0,48	0,30	-1,11	0,14
vs_juck	Vari- anzen sind gleich	0,35	0,56	0,37	22	0,72	0,14	0,38	-0,65	0,93
	Vari- anzen sind nicht gleich			0,36	19,0	0,72	0,14	0,39	-0,68	0,96
vs_lauf	Vari- anzen sind gleich	0,44	0,51	1,22	22	0,24	0,39	0,32	-0,27	1,04
	Vari- anzen sind nicht gleich			1,22	21,3	0,24	0,39	0,32	-,27	1,04

vs_vers	Vari- anzen sind gleich	1,76	0,20	0,94	22	0,36	0,36	0,38	-0,43	1,14
	Vari- anzen sind nicht gleich			0,91	17,8	0,37	0,36	0,39	-0,46	1,18
vs_augj u	Vari- anzen sind gleich	0,10	0,76	-0,13	22	0,90	-0,04	0,33	-0,73	0,65
	Vari- anzen sind nicht gleich			-0,13	21,7	0,90	-0,04	0,33	-0,73	0,65
vs_augf e	Vari- anzen sind gleich	0,21	0,65	-1,02	22	0,32	-0,36	0,36	-1,10	0,37
	Vari- anzen sind nicht gleich			-1,03	21,9	0,31	-0,36	0,35	-1,09	0,37
vs_total	Vari- anzen sind gleich	0,59	0,45	-0,01	22	0,99	-0,01	0,78	-1,63	1,61
	Vari- anzen sind nicht gleich			-0,01	21,6	0,99	-0,01	0,78	-1,62	1,61

Legende:

vs\_nies: Vorsaison Niesen

vs\_juck: Vorsaison Jucken

vs\_lauf: Vorsaison laufende Nase (Rhinorrhoe)

vs\_vers: Vorsaison Verstopfung (nasale Obstruktion; Nasenatmungsbehinderung)

vs\_augju: Vorsaison Augenjucken

vs\_augfe: Vorsaison Augenfeuchte (tränennde Augen)

vs\_total: Vorsaison total (alle Symptome)

Tabelle 9: Ergebnisse Kolmogorov-Smirnov-Test

Tagessymptomatik	Group ID	Statistik	Patienten	Signifikanz
symp_t1	GRAZAX	0,40	7	0,01
	POLLINEX	0,50	12	< 0,01
symp_t2	GRAZAX	0,32	7	0,03
	POLLINEX	0,30	12	< 0,01
symp_t3	GRAZAX	0,32	7	0,03
	POLLINEX	0,42	12	< 0,01
symp_t4	GRAZAX	0,30	7	0,05
	POLLINEX	0,25	12	0,04
symp_t5	GRAZAX	0,31	7	0,04
	POLLINEX	0,23	12	0,09
symp_t6	GRAZAX	0,26	7	0,17
	POLLINEX	0,18	12	0,20
symp_t7	GRAZAX	0,27	7	0,13
	POLLINEX	0,19	12	0,20
symp_t8	GRAZAX	0,29	7	0,07
	POLLINEX	0,29	12	0,01
symp_t9	GRAZAX	0,26	7	0,18
	POLLINEX	0,23	12	0,09
symp_t10	GRAZAX	0,23	7	0,20
	POLLINEX	0,17	12	0,20
symp_t11	GRAZAX	0,32	7	0,03
	POLLINEX	0,25	12	0,04
symp_t12	GRAZAX	0,17	7	0,20
	POLLINEX	0,25	12	0,04
symp_t13	GRAZAX	0,24	7	0,20
	POLLINEX	0,18	12	0,20

symp_t14	GRAZAX	0,18	7	0,20
	POLLINEX	0,25	12	0,03
symp_t15	GRAZAX	0,22	7	0,20
	POLLINEX	0,26	12	0,02
symp_t16	GRAZAX	0,28	7	0,12
	POLLINEX	0,30	12	< 0,01
symp_t17	GRAZAX	0,28	7	0,11
	POLLINEX	0,23	12	0,08
symp_t18	GRAZAX	0,19	7	0,20
	POLLINEX	0,22	12	0,10
symp_t19	GRAZAX	0,24	7	0,20
	POLLINEX	0,24	12	0,05
symp_t20	GRAZAX	0,21	7	0,20
	POLLINEX	0,15	12	0,20
symp_t21	GRAZAX	0,21	7	0,20
	POLLINEX	0,17	12	0,20
symp_t22	GRAZAX	0,20	7	0,20
	POLLINEX	0,19	12	0,20
symp_t23	GRAZAX	0,24	7	0,20
	POLLINEX	0,26	12	0,02
symp_t24	GRAZAX	0,18	7	0,20
	POLLINEX	0,25	12	0,04
symp_t25	GRAZAX	0,19	7	0,20
	POLLINEX	0,25	12	0,04
symp_t26	GRAZAX	0,25	7	0,20
	POLLINEX	0,27	12	0,02
symp_t27	GRAZAX	0,19	7	0,20
	POLLINEX	0,24	12	0,05
symp_t28	GRAZAX	0,21	7	0,20
	POLLINEX	0,23	12	0,08

symp_t29	GRAZAX	0,23	7	0,20
	POLLINEX	0,17	12	0,20
symp_t30	GRAZAX	0,22	7	0,20
	POLLINEX	0,16	12	0,20
symp_t31	GRAZAX	0,40	7	< 0,01
	POLLINEX	0,16	12	0,20
symp_t32	GRAZAX	0,31	7	0,04
	POLLINEX	0,21	12	0,15
symp_t33	GRAZAX	0,27	7	0,12
	POLLINEX	0,25	12	0,04
symp_t34	GRAZAX	0,18	7	0,20
	POLLINEX	0,27	12	0,02
symp_t35	GRAZAX	0,17	7	0,20
	POLLINEX	0,17	12	0,20
symp_t36	GRAZAX	0,23	7	0,20
	POLLINEX	0,19	12	0,20
symp_t37	GRAZAX	0,21	7	0,20
	POLLINEX	0,19	12	0,20
symp_t38	GRAZAX	0,22	7	0,20
	POLLINEX	0,21	12	0,15
symp_t39	GRAZAX	0,22	7	0,20
	POLLINEX	0,20	12	0,20
symp_t40	GRAZAX	0,15	7	0,20
	POLLINEX	0,27	12	0,02
symp_t41	GRAZAX	0,13	7	0,20
	POLLINEX	0,26	12	0,02
symp_t42	GRAZAX	0,17	7	0,20
	POLLINEX	0,33	12	< 0,01
symp_t43	GRAZAX	0,17	7	0,20
	POLLINEX	0,19	12	0,20

symp_t44	GRAZAX	0,13	7	0,20
	POLLINEX	0,22	12	0,12
symp_t45	GRAZAX	0,16	7	0,20
	POLLINEX	0,18	12	0,20
symp_t46	GRAZAX	0,20	7	0,20
	POLLINEX	0,29	12	0,01
symp_t47	GRAZAX	0,22	7	0,20
	POLLINEX	0,21	12	0,15
symp_t48	GRAZAX	0,20	7	0,20
	POLLINEX	0,27	12	0,02
symp_t49	GRAZAX	0,20	7	0,20
	POLLINEX	0,28	12	0,01
symp_t50	GRAZAX	0,25	7	0,20
	POLLINEX	0,26	12	0,03
symp_t51	GRAZAX	0,28	7	0,12
	POLLINEX	0,21	12	0,15
symp_t52	GRAZAX	0,21	7	0,20
	POLLINEX	0,25	12	0,04
symp_t53	GRAZAX	0,18	7	0,20
	POLLINEX	0,28	12	0,01
symp_t54	GRAZAX	0,26	7	0,18
	POLLINEX	0,24	12	0,06
symp_t55	GRAZAX	0,21	7	0,20
	POLLINEX	0,29	12	0,01
symp_t56	GRAZAX	0,29	7	0,08
	POLLINEX	0,29	12	0,01
symp_t57	GRAZAX	0,30	7	0,06
	POLLINEX	0,20	12	0,20
symp_t58	GRAZAX	0,27	7	0,13
	POLLINEX	0,23	12	0,09

symp_t59	GRAZAX	0,28	7	0,11
	POLLINEX	0,22	12	0,10
symp_t60	GRAZAX	0,24	7	0,20
	POLLINEX	0,44	12	< 0,01
symp_t61	GRAZAX	0,32	7	0,03
	POLLINEX	0,46	12	< 0,01
symp_t62	GRAZAX	0,23	7	0,20
	POLLINEX	0,36	12	< 0,01
symp_t63	GRAZAX	0,21	7	0,20
	POLLINEX	0,37	12	< 0,01
symp_t64	GRAZAX	0,23	7	0,20
	POLLINEX	0,39	12	< 0,01
symp_t65	GRAZAX	0,28	7	0,11
	POLLINEX	0,44	12	< 0,01
symp_t66	GRAZAX	0,26	7	0,16
	POLLINEX	0,43	12	< 0,01
symp_t67	GRAZAX	0,31	7	0,05
	POLLINEX	0,50	12	< 0,01
symp_t68	GRAZAX	0,29	7	0,08
	POLLINEX	0,49	12	< 0,01
symp_t69	GRAZAX	0,18	7	0,20
	POLLINEX	0,50	1	< 0,01
symp_t70	GRAZAX	0,25	7	0,20
	POLLINEX	0,50	12	< 0,01
symp_t71	GRAZAX	0,25	7	0,20
	POLLINEX	0,40	12	< 0,01
symp_t72	GRAZAX	0,28	7	0,11
	POLLINEX	0,35	12	< 0,01
symp_t73	GRAZAX	0,36	7	0,01
	POLLINEX	0,33	12	< 0,01

symp_t74	GRAZAX	0,25	7	0,20
	POLLINEX	0,34	12	< 0,01
symp_t75	GRAZAX	0,37	7	0,01
	POLLINEX	0,38	12	< 0,01
symp_t76	GRAZAX	0,28	7	0,11
	POLLINEX	0,25	12	0,04
symp_t77	GRAZAX	0,32	7	0,03
	POLLINEX	0,23	12	0,09
symp_t78	GRAZAX	0,24	7	0,20
	POLLINEX	0,41	12	< 0,01
symp_t79	GRAZAX	0,27	7	0,13
	POLLINEX	0,36	12	< 0,01
symp_t80	GRAZAX	0,28	7	0,10
	POLLINEX	0,38	12	< 0,01
symp_t81	GRAZAX	0,27	7	0,15
	POLLINEX	0,34	12	< 0,01
symp_t82	GRAZAX	0,25	7	0,20
	POLLINEX	0,32	12	< 0,01
symp_t83	GRAZAX	0,24	7	0,20
	POLLINEX	0,34	12	< 0,01
symp_t84	GRAZAX	0,22	7	0,20
	POLLINEX	0,40	12	< 0,01
symp_t85	GRAZAX	0,22	7	0,20
	POLLINEX	0,28	12	0,01
symp_t86	GRAZAX	0,25	7	0,20
	POLLINEX	0,30	12	< 0,01
symp_t87	GRAZAX	0,24	7	0,20
	POLLINEX	0,28	12	0,01
symp_t88	GRAZAX	0,36	7	0,01
	POLLINEX	0,25	12	0,04

symp_t89	GRAZAX	0,35	7	0,01
	POLLINEX	0,29	12	0,01
symp_t90	GRAZAX	0,25	7	0,20
	POLLINEX	0,39	12	< 0,01
symp_t91	GRAZAX	0,26	7	0,15
	POLLINEX	0,40	12	< 0,01
symp_t92	GRAZAX	0,27	7	0,14
	POLLINEX	0,53	12	< 0,01
symp_t93	GRAZAX	0,23	7	0,20
	POLLINEX	0,53	12	< 0,01
symp_t94	GRAZAX	0,26	7	0,19
	POLLINEX	0,49	12	< 0,01
symp_t95	GRAZAX	0,32	7	0,03
	POLLINEX	0,47	12	< 0,01
symp_t96	GRAZAX	0,27	7	0,14
	POLLINEX	0,53	12	< 0,01

Legende:

symp\_t1-symp\_t96: Symptomatik Tag 1 bis Tag 96 (gerundet)

GRAZAX: GRAZAX®

POLLINEX: POLLINEX® quattro Gräser

(gilt auch für Tabelle 10)

Tabelle 10: Unstandardisierte Residuen

Unstandardisierte Residuen je Behandlungstag	Group ID	Mittelwert	Standardabweichung	Patienten
1. Unstandardized Residual	GRAZAX	0,22	3,24	12
	POLLINEX	- 0,22	1,41	12
	Gesamt	0	2,46	24
2. Unstandardized Residual	GRAZAX	0,138	3,08	12
	POLLINEX	- 0,138	1,11	12
	Gesamt	0	2,27	24
3. Unstandardized Residual	GRAZAX	0,086	2,00	12
	POLLINEX	- 0,086	0,62	12
	Gesamt	0	1,45	24
4. Unstandardized Residual	GRAZAX	0,104	2,81	12
	POLLINEX	- 0,104	1,15	12
	Gesamt	0	2,10	24
5. Unstandardized Residual	GRAZAX	0,653	4,40	12
	POLLINEX	- 0,653	1,36	12
	Gesamt	0	3,26	24
6. Unstandardized Residual	GRAZAX	0,09	3,76	12
	POLLINEX	- 0,09	1,79	12
	Gesamt	0	2,88	24
7. Unstandardized Residual	GRAZAX	0,569	2,81	12
	POLLINEX	- 0,572	2,02	12
	Gesamt	<b>- 0,001</b>	2,47	24
8. Unstandardized Residual	GRAZAX	0,47	3,28	12
	POLLINEX	- 0,474	2,24	12
	Gesamt	<b>- 0,002</b>	2,79	24

9.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,285	1,94	12
		POLLINEX	- 0,285	1,17	12
		Gesamt	0	1,59	24
10.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,39	2,29	12
		POLLINEX	- 0,39	1,53	12
		Gesamt	0	1,95	24
11.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,652	2,34	12
		POLLINEX	- 0,654	1,48	12
		Gesamt	<b>- 0,001</b>	2,03	24
12.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,378	1,93	12
		POLLINEX	- 0,378	1,33	12
		Gesamt	0	1,67	24
13.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,25	1,77	12
		POLLINEX	- 0,25	1,38	12
		Gesamt	0	1,57	24
14.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,13	1,22	12
		POLLINEX	- 0,13	1,64	12
		Gesamt	0	1,42	24
15.	Unstandardized Residual	GRAZAX	- 0,251	1,72	12
		POLLINEX	0,251	2,04	12
		Gesamt	0	1,86	24
16.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,156	1,58	12
		POLLINEX	- 0,156	1,40	12
		Gesamt	0	1,47	24
17.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,562	2,79	12
		POLLINEX	- 0,562	1,63	12
		Gesamt	0	2,31	24
18.	Unstandardized Residual	GRAZAX	- 0,103	2,17	12
		POLLINEX	0,103	1,77	12
		Gesamt	0	1,94	24

19.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,395	2,93	12
		POLLINEX	- 0,395	3,31	12
		Gesamt	0	3,08	24
20.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,351	3,03	12
		POLLINEX	- 1,352	1,90	12
		Gesamt	<b>- 0,001</b>	2,83	24
21.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,414	3,44	12
		POLLINEX	- 1,415	2,11	12
		Gesamt	0	3,14	24
22.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,244	4,02	12
		POLLINEX	- 1,244	2,97	12
		Gesamt	0	3,68	24
23.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,958	4,37	12
		POLLINEX	- 0,958	3,4	12
		Gesamt	0	3,95	24
24.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,204	3,11	12
		POLLINEX	- 0,204	3,59	12
		Gesamt	0	3,29	24
25.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,792	3,94	12
		POLLINEX	- 0,792	4,71	12
		Gesamt	0	4,32	24
26.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,917	3,38	12
		POLLINEX	- 1,917	4,38	12
		Gesamt	0	4,3	24
27.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,677	4,69	12
		POLLINEX	- 1,68	2,37	12
		Gesamt	<b>- 0,001</b>	4,02	24
28.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,696	4,13	12
		POLLINEX	- 1,696	2,62	12
		Gesamt	0	3,8	24

29.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,851	4,76	12
		POLLINEX	- 1,851	3,37	12
		Gesamt	0	4,45	24
30.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,042	3,74	12
		POLLINEX	- 0,042	3,41	12
		Gesamt	0	3,5	24
31.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,85	4,26	12
		POLLINEX	- 0,85	3,64	12
		Gesamt	0	3,97	24
32.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,647	3,95	12
		POLLINEX	- 0,647	3,01	12
		Gesamt	0	3,5	24
33.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,862	3,75	12
		POLLINEX	- 0,851	3,75	12
		Gesamt	<b>0,006</b>	3,77	24
34.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,515	4,62	12
		POLLINEX	- 1,515	2,86	12
		Gesamt	0	4,06	24
35.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,383	4,54	12
		POLLINEX	- 1,383	2,56	12
		Gesamt	0	3,87	24
36.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,383	4,48	12
		POLLINEX	- 1,383	2,89	12
		Gesamt	0	3,95	24
37.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,538	4,31	12
		POLLINEX	- 1,538	2,74	12
		Gesamt	0	3,86	24
38.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,716	3,46	12
		POLLINEX	- 0,716	2,56	12
		Gesamt	0	3,06	24

39.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,516	2,61	12
		POLLINEX	- 0,516	2,66	12
		Gesamt	0	2,63	24
40.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,941	2,87	12
		POLLINEX	- 0,941	2,05	12
		Gesamt	0	2,62	24
41.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,855	3,16	12
		POLLINEX	- 0,855	2,07	12
		Gesamt	0	2,76	24
42.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,018	3,28	12
		POLLINEX	- 1,018	1,57	12
		Gesamt	0	2,72	24
43.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,417	3,72	12
		POLLINEX	- 0,417	2,5	12
		Gesamt	0	3,13	24
44.	Unstandardized Residual	GRAZAX	- 0,042	2,93	12
		POLLINEX	0,042	2,9	12
		Gesamt	0	2,85	24
45.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,225	3,26	12
		POLLINEX	- 0,225	2,26	12
		Gesamt	0	2,75	24
46.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,126	3,82	12
		POLLINEX	- 0,126	3,58	12
		Gesamt	0	3,62	24
47.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,907	3,14	12
		POLLINEX	- 0,907	1,74	12
		Gesamt	0	2,65	24
48.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,726	3,36	12
		POLLINEX	- 0,726	2,38	12
		Gesamt	0	2,94	24

49.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,722	3,81	12
		POLLINEX	- 0,722	3,95	12
		Gesamt	0	3,86	24
50.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,208	3,8	12
		POLLINEX	- 0,208	3,53	12
		Gesamt	0	3,59	24
51.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,042	4,6	12
		POLLINEX	- 1,042	2,34	12
		Gesamt	0	3,72	24
52.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,571	3,69	12
		POLLINEX	- 0,571	2,8	12
		Gesamt	0	3,25	24
53.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,125	3,76	12
		POLLINEX	- 1,125	1,51	12
		Gesamt	0	3,03	24
54.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,598	4,36	12
		POLLINEX	- 0,598	2,73	12
		Gesamt	0	3,61	24
55.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,535	4,05	12
		POLLINEX	- 0,528	4,14	12
		Gesamt	<b>0,004</b>	4,04	24
56.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,129	4,7	12
		POLLINEX	- 1,129	1,94	12
		Gesamt	0	3,7	24
57.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,879	4,59	12
		POLLINEX	- 0,879	1,83	12
		Gesamt	0	3,53	24
58.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,643	3,69	12
		POLLINEX	- 0,643	2,42	12
		Gesamt	0	3,12	24

59.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,402	3,15	12
		POLLINEX	- 0,402	2,67	12
		Gesamt	0	2,88	24
60.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,068	2,99	12
		POLLINEX	- 1,068	1,32	12
		Gesamt	0	2,51	24
61.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,246	3,13	12
		POLLINEX	- 1,246	1,92	12
		Gesamt	0	2,84	24
62.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,076	1,87	12
		POLLINEX	- 0,076	3	12
		Gesamt	0	2,45	24
63.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,746	2,26	12
		POLLINEX	- 0,746	1,54	12
		Gesamt	0	2,04	24
64.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,568	2,96	12
		POLLINEX	- 0,568	1,97	12
		Gesamt	0	2,53	24
65.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,583	4,27	12
		POLLINEX	- 0,583	3,77	12
		Gesamt	0	3,99	24
66.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,652	3,77	12
		POLLINEX	- 0,652	3,81	12
		Gesamt	0	3,77	24
67.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,94	4,67	12
		POLLINEX	- 1,94	1,23	12
		Gesamt	0	3,88	24
68.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,75	3,99	12
		POLLINEX	- 1,75	1,37	12
		Gesamt	0	3,42	24

69.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,125	2,33	12
		POLLINEX	- 1,125	0,72	12
		Gesamt	0	2,04	24
70.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,83	2,27	12
		POLLINEX	- 0,83	0,63	12
		Gesamt	0	1,84	24
71.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,553	2,5	12
		POLLINEX	- 0,553	1,56	12
		Gesamt	0	2,12	24
72.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,424	2,83	12
		POLLINEX	- 0,424	1,92	12
		Gesamt	0	2,41	24
73.	Unstandardized Residual	GRAZAX	- 0,007	3,16	12
		POLLINEX	0,007	3,27	12
		Gesamt	0	3,14	24
74.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,844	3,4	12
		POLLINEX	- 0,844	1,29	12
		Gesamt	0	2,66	24
75.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,865	3,05	12
		POLLINEX	- 0,865	1,74	12
		Gesamt	0	2,59	24
76.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,12	3,11	12
		POLLINEX	- 0,12	2,95	12
		Gesamt	0	2,97	24
77.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,485	3,96	12
		POLLINEX	- 0,485	2,11	12
		Gesamt	0	3,14	24
78.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,442	2,79	12
		POLLINEX	- 0,442	2,58	12
		Gesamt	0	2,67	24

79.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,163	2,5	12
		POLLINEX	- 0,167	3,06	12
		Gesamt	<b>- 0,002</b>	2,74	24
80.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,344	2,87	12
		POLLINEX	-0,344	2,57	12
		Gesamt	0	2,69	24
81.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,083	2,15	12
		POLLINEX	- 0,083	3,44	12
		Gesamt	0	2,81	24
82.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,308	2,35	12
		POLLINEX	- 0,308	2,18	12
		Gesamt	0	2,24	24
83.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,333	1,94	12
		POLLINEX	- 0,333	1,55	12
		Gesamt	0	1,75	24
84.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,707	2,22	12
		POLLINEX	- 0,707	0,5	12
		Gesamt	0	1,73	24
85.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,21	2,76	12
		POLLINEX	- 0,21	2,38	12
		Gesamt	0	2,53	24
86.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,069	3,15	12
		POLLINEX	- 0,069	3,16	12
		Gesamt	0	3,09	24
87.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,424	2,99	12
		POLLINEX	- 0,424	1,67	12
		Gesamt	0	2,41	24
88.	Unstandardized Residual	GRAZAX	0,337	2,99	12
		POLLINEX	- 0,337	1,97	12
		Gesamt	0	2,5	24

89.	Unstandardized Residual	GRAZAX	- 0,036	2,62	12
		POLLINEX	0,036	2,97	12
		Gesamt	0	2,74	24
90.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,589	2,21	12
		POLLINEX	1,172	2,84	12
		Gesamt	<b>1,381</b>	2,5	24
91.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,845	3,17	12
		POLLINEX	0,178	1,72	12
		Gesamt	<b>1,011</b>	2,64	24
92.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,428	2,71	12
		POLLINEX	-0,155	1,15	12
		Gesamt	<b>0,636</b>	2,19	24
93.	Unstandardized Residual	GRAZAX	2,388	3,12	12
		POLLINEX	0,221	1,44	12
		Gesamt	<b>1,305</b>	2,62	24
94.	Unstandardized Residual	GRAZAX	2,069	2,76	12
		POLLINEX	0,902	2,49	12
		Gesamt	<b>1,486</b>	2,64	24
95.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,839	2,91	12
		POLLINEX	0,589	2,33	12
		Gesamt	<b>1,214</b>	2,65	24
96.	Unstandardized Residual	GRAZAX	1,986	2,47	12
		POLLINEX	-0,014	0,29	12
		Gesamt	<b>0,986</b>	2	24

Legende:

Gesamtbeobachtungszeitraum (Tag 1-Tag 96) mit unterschiedlichen Residuen bezogen auf die Medikamentierungsgruppen (gerundet).

