

Aus der
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Adhärenz und Therapieerfolg der spezifischen Immuntherapie mit
Inhalationsallergenen und Insektengiften – eine monozentrische Studie in einer
dermatologischen Praxis mit Belegstation

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
vorgelegt von

Clara Margareta Czech
aus Rastatt

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. H. Schild

Tag der Promotion: 23. Mai 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	4
2.1 Allergische Erkrankungen	4
2.1.1 Allergie, Atopie und allergische Erkrankungen	4
2.1.2 Epidemiologie (Allergische Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale, Insektengiftallergie)	9
2.1.3 Soziökonomische Dimension – volkswirtschaftliche Aspekte und Lebensqualität.....	10
2.2 Spezifische Immuntherapie	13
2.2.1 Allgemein.....	13
2.2.2 Wirkmechanismus	14
2.2.3 Bienen- und Wespengiftallergien.....	17
2.2.4 Inhalative Allergien – Allergische Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale.....	18
2.3 Adhärenz.....	20
2.4 Verträglichkeit	21
3 Fragestellung und Zielsetzung	23
4 Material und Methoden	24
4.1 Studiendesign/ Studienbeschreibung	24
4.2 Studienpopulation	24
4.2.1 Allgemein.....	24
4.2.2 Ausschlusskriterien.....	25
4.2.3 Adhärenz	25
4.2.4 Abbruchkriterien.....	27
4.3 Datenerhebung	27
4.3.1 Ablauf der Datenerhebung.....	27
4.3.2 Stammdaten und weitere erhobene Daten	27
4.3.3 Untersuchungsinstrumente – Fragebögen.....	28
4.4 Statistik.....	29
4.4.1 Datenerhebung und Datenverarbeitung.....	29
4.4.2 Deskriptive Statistik	30
4.4.3 Inferenzstatistik.....	30

4.5	Datenschutz und Genehmigung durch die Ethik-Kommission.....	31
5	Ergebnisse.....	32
5.1	Deskription des PatientInnenkollektivs.....	32
5.1.1	Allgemein.....	32
5.1.2	Subkutane Immuntherapie bei Insektengiftallergie.....	34
5.1.3	Subkutane Immuntherapie mit Inhalationsallergenen.....	41
5.2	Adhärenz.....	43
5.2.1	Allgemein.....	43
5.2.2	Lost to follow-up.....	46
5.2.3	Drug survival I.....	48
5.2.4	Dokumentierte Non-Adhärenz.....	53
5.2.5	Gründe im Falle eines Therapieabbruchs.....	57
5.3	Therapiedauer.....	59
5.3.1	Subkutane Immuntherapie bei Insektengiftallergie.....	59
5.3.2	Subkutane Immuntherapie mit Inhalationsallergenen.....	59
5.3.3	Sublinguale Immuntherapie.....	61
5.4	Verträglichkeit der spezifischen Immuntherapie.....	62
5.4.1	Verträglichkeitsanalyse der subkutanen Immuntherapie bei Insektengiftallergie.....	62
5.4.2	Verträglichkeitsanalyse der subkutanen Immuntherapie mit Inhalationsallergenen und der sublingualen Immuntherapie.....	65
5.5	Subjektive Therapiezufriedenheit.....	68
5.6	Vergleich des Therapieerfolges.....	70
5.7	Vergleich der Behandlungsverträglichkeit.....	72
5.8	Vergleich der allgemeinen Therapiezufriedenheit.....	73
5.8.1	Globalbeurteilung der Therapie von PatientInnen der subkutanen Immuntherapie mit Inhalationsallergenen und von PatientInnen der sublingualen Immuntherapie.....	76
5.8.2	Globalbeurteilung der subkutanen Immuntherapie mit Inhalationsallergenen von monosensibilisierten und polysensibilisierten PatientInnen.....	77
6	Diskussion.....	79
6.1	Methodik.....	79
6.1.1	Studiendesign.....	79
6.1.2	Einschlusskriterien.....	81
6.2	Adhärenz.....	81
6.3	Verträglichkeit.....	83
6.3.1	Verträglichkeit der subkutanen Immuntherapie bei Insektengiftallergie.....	83

6.3.2	Verträglichkeit der subkutanen Immuntherapie mit Inhalationsallergenen und der sublingualen Immuntherapie	86
6.4	Fragebogenerhebung.....	87
6.5	Schlussfolgerung und Ausblick	90
7	Zusammenfassung.....	92
8	Anhang.....	94
9	Literaturverzeichnis	98
10	Danksagung.....	104
11	Lebenslauf	105

Abkürzungsverzeichnis

AR	Allgemeinreaktion/ Anaphylaktische Reaktion
B-Zellen.....	B-Lymphozyten
DALYs	krankheitskorrigierte Lebensjahre (engl.: disability-adjusted life years)
GKV.....	gesetzliche Krankenversicherung
IgE.....	Immunglobulin E
IgG-AK	Immunglobulin-G-Antikörper
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
MAX	Maximalwert, maximale Therapiedauer
MIN.....	Minimalwert, minimale Therapiedauer
MW.....	Mittelwert
OTC.....	engl.: "over the counter"
PKV	private Krankenversicherung
QALYs.....	qualitätskorrigierte Lebensjahre (engl. = Quality-Adjusted Life Years)
RAST.....	Radio-Allergen-Sorbent-Test
RCT.....	randomisierte kontrollierte Studie
SCIT	subkutane Immuntherapie
SIT.....	spezifische Immuntherapie
SLIT.....	sublinguale Immuntherapie
TD	Therapiedauer
TD (absolut).....	absolute Therapiedauer
UAW.....	Nebenwirkung/ Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VLR	verstärkte Lokalreaktion

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Initiierung der allergischen Typ-I-Reaktion	5
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Injektionstechnik nach B. Niggemann ..	14
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Wirkungsweise der SIT	15
Abbildung 4: Darstellung der immunologischen Effekte der SIT.....	16
Abbildung 5: Übersicht der Schemata der spezifischen Immuntherapie	19
Abbildung 6: Übersicht des Studienkollektivs	33
Abbildung 7: Ort der Therapieeinleitung in der SCIT (Insektengift) Kohorte.....	35
Abbildung 8: Therapieinsekt in der SCIT (Insektengift) Kohorte.....	35
Abbildung 9: Ausprägung der Stichreaktion vor Therapiebeginn in der SCIT (Insektengift) Kohorte	36
Abbildung 10: Insektentyp bei Stichreaktion (Aktenlagenerhebung)	37
Abbildung 11: Ausprägung der Stichreaktion (Aktenlagenerhebung)	37
Abbildung 12: Insektentyp im Falle einer Stichreaktion (Fragebogenerhebung)	38
Abbildung 13: Auftreten eines Stichereignisses (Fragebogenerhebung).....	39
Abbildung 14: Auftreten einer Lokalreaktion (Fragebogenerhebung)	40
Abbildung 15: Auftreten einer Allgemeinreaktion (Fragebogenerhebung)	40
Abbildung 16: Ausmaß der Allgemeinreaktion (Fragebogenerhebung)	40
Abbildung 17: Verwendung des Notfallsets	41
Abbildung 18: Behandlungsdiagnose bei SCIT/ SLIT mit Inhalationsallergenen	42
Abbildung 19: Adhärenz I	44
Abbildung 20: Adhärenz II	44
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve der abgebrochenen Therapien.....	45
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve bei Therapiefortführung	52
Abbildung 23: Dokumentierte Non-Adhärenz	54
Abbildung 24: Abhängigkeit der dokumentierten Non-Adhärenz vom Versichertenstatus.....	55
Abbildung 25: Abhängigkeit der dokumentierten Non-Adhärenz von der Sensibilisierung	55
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve der dokumentierten Non-Adhärenz.....	56
Abbildung 27: Log-Rank-Test dokumentierte Non-Adhärenz	56
Abbildung 28: Therapieabbrüche in der SCIT (Insektengift) Kohorte	57
Abbildung 29: Therapieabbrüche in der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte	58
Abbildung 30: Therapieabbrüche in der SLIT Kohorte	58
Abbildung 31: Nebenwirkung in der Therapieeinleitung - Geschlechterverteilung.....	64
Abbildung 32: Nebenwirkung in der Therapieeinleitung – Altersverteilung.....	64
Abbildung 33: Nebenwirkungen nach Abschluss der Therapieeinleitung	65
Abbildung 34: Therapieverträglichkeit der SCIT (Inhalationsallergene).....	67
Abbildung 35: Therapieverträglichkeit der SLIT.....	67
Abbildung 36: Fragebogen zur allgemeinen Therapiezufriedenheit - Insektengift.....	94
Abbildung 37: Fragebogen zur allgemeinen Therapiezufriedenheit - Inhalationsallergene	95
Abbildung 38: Fragebogen im Falle eines Therapieabbruchs	96
Abbildung 39: Übersicht zur spezifischen Immuntherapie verwendeter Präparate.....	97

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: modifizierte Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen nach Ring und Messmer	6
Tabelle 2: Allergietypen nach Coombs und Gell.....	6
Tabelle 3: Unerwünschte systemische Reaktionen bei der spezifischen Immuntherapie	22
Tabelle 4: Insektentyp im Fall eines Stichereignisses	39
Tabelle 5: Symptome im Falle einer Allgemeinreaktion.....	41
Tabelle 6: Log-Rank-Test der Überlebensverteilung bei Therapieabbruchern	45
Tabelle 7: Paarweise Vergleiche mittels post-hoc Log-Rank-Tests.....	46
Tabelle 8: Lost to follow-up.....	46
Tabelle 9: Lost to follow-up Geschlechterverteilung	47
Tabelle 10: Lost to follow-up Altersverteilung	47
Tabelle 11: Lost to follow-up bei Monosensibilisierung	48
Tabelle 12: Lost to follow-up bei Polysensibilisierung	48
Tabelle 13: Drug survival I.....	49
Tabelle 14: Drug survival - Geschlechterverteilung	49
Tabelle 15: Drug survival - Altersverteilung	50
Tabelle 16: Korrelation zwischen Versichertenstatus und Drug survival	50
Tabelle 17: Drug survival im Falle einer bestehenden Monosensibilisierung	51
Tabelle 18: Drug survival im Falle einer bestehenden Polysensibilisierung	51
Tabelle 19: Log-Rank-Test der Überlebensverteilung bei Therapieadhärenz	52
Tabelle 20: Paarweise Vergleiche mittels post-hoc Log-Rank-Tests.....	52
Tabelle 21: Therapiedauer in der SCIT (Insektengift) Kohorte	59
Tabelle 22: Therapiedauer in der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte	60
Tabelle 23: Absolute Therapiedauer im Falle einer Kurzzeittherapie in der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte	60
Tabelle 24: Therapiedauer in der SLIT Kohorte	61
Tabelle 25: Absolute Therapiedauer im Falle einer präseasonalen Therapie in der SLIT Kohorte	62
Tabelle 26: Mann-Whitney-U-Test – Mittelwertvergleich der Verträglichkeit	63
Tabelle 27: Merkmalsausprägung in Form einer Likert-Skala	70
Tabelle 28: Deskriptive Statistik - Therapieerfolg der Behandlung	71
Tabelle 29: Deskriptive Statistik - Verträglichkeit der Behandlung	72
Tabelle 30: Deskriptive Statistik - allgemeine Therapiezufriedenheit	74

1 Einleitung

Allergische Erkrankungen stehen im Fokus aufgrund der regional steigenden Prävalenzen, der Auswirkung auf die psychische und physische Gesundheit und Lebensqualität der Betroffenen, sowie der mit ihnen verbundenen sozioökonomischen Aspekte.

Früher als Bagatellerkrankungen verkannt, liegen heute ausreichend wissenschaftliche Hinweise dafür vor, dass allergische Erkrankungen nachhaltig die Gesundheit einschränken und die Lebensqualität verringern. Bei der allergischen Rhinokonjunktivitis etwa führen vor allem Schlafstörungen mit Tagesmüdigkeit, sowie eine Verminderung der Lernfähigkeit bei Kindern zu einer reduzierten Lebensqualität und Leistungsfähigkeit (1).

Insektengiftallergien dagegen stellen für Betroffene sogar ein vitales Risiko dar. So kommt es in Deutschland zu etwa 20 Todesfällen im Jahr, die mit einem Insektenstich in Verbindung gebracht werden. In der wissenschaftlichen Literatur wird eine deutlich höhere Dunkelziffer angenommen (2).

Ein Grundprinzip der Behandlung allergischer Erkrankungen ist die Meidung des auslösenden Allergens. Diese ist jedoch in den meisten Fällen nur beschränkt durchführbar wie etwa bei der Hausstaubmilbenallergie durch den Einsatz milbendichter Bezüge. Bei der Insektengiftallergie ist die komplette Meidung risikobehafteter Situationen nicht in das alltägliche Leben integrierbar.

Bei der allergischen Rhinokonjunktivitis oder dem allergischen Asthma bronchiale stellt gegenüber einer symptomorientierten Behandlung - wie sie beispielsweise durch Antihistaminika, Glukokortikoide, Leukotrienantagonisten sowie Biologika möglich ist - die spezifische Immuntherapie (SIT) den einzig kausalen Therapieansatz dar (3, 4).

Die SIT als wissenschaftlich fundierte Therapiestrategie erfordert entsprechend der aktuellen Leitlinie eine Mindesttherapiedauer von drei Jahren. In Einzelfällen wie beispielsweise bei einer Insektengiftallergie mit zusätzlich bestehender Mastozytose kann auch eine lebenslängliche Therapie notwendig sein (5, 6).

Aus der langen Therapiedauer ergibt sich die Problematik, dass PatientInnen motiviert und auch logistisch in der Lage sein müssen, den regelmäßigen Arztkontakt wahrzunehmen. In der Versorgungsforschung nutzt man den Begriff der Adhärenz, zur

Beschreibung der "Beharrlichkeit in einer Praxis oder einem Grundsatz" respektive der „Beharrlichkeit in der ständigen Befolgung oder Aufrechterhaltung“, mit der PatientInnen therapeutische Schemata umsetzen (7). Das Konzept der Adhärenz trägt dabei dem über die letzten Jahrzehnte stattgehabten Wandel des Arzt-Patienten-Verhältnisses weg vom paternalistischen Modell hin zum Konzept des Shared Decision-Making Rechnung. Der Begriff der Adhärenz löst damit den Begriff der Compliance zunehmend ab, da dieser aufgrund der durch ihn ausgedrückten professionellen Dominanz im Arzt-Patienten-Verhältnis als nichtmehr zeitgemäß aufgefasst wird (8).

Entitäten des atopischen Formenkreises stellen chronische Krankheiten dar, sodass in der Beschreibung des Therapieerfolges der medikamentösen Therapie neben der Adhärenz die Persistenz eine wesentliche Rolle spielt. Persistenz wird dabei definiert als der Zeitraum vom Beginn der Behandlung bis zum Ende des Therapieschema gerechten Vorgehens. Hierbei muss beachtet werden, dass definitionsgemäß nicht unterschieden wird zwischen einem geplanten Therapieende, einem vorzeitigen Therapieabbruch und auch nicht zwischen einem außerplanmäßigen Ende der Medikamenteneinnahme ohne ärztliche Rücksprache (9).

Die Adhärenz und die Persistenz besitzen einen hohen Stellenwert hinsichtlich der Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen der Versorgungsforschung. Diese untersucht den Alltag der Gesundheitsversorgung hinsichtlich der darin eingebundenen Organisationen sowie ihres strukturellen Rahmens und widmet sich zudem systemimmanenten Fragestellungen hinsichtlich des Zugangs zum sowie der Finanzierung und Steuerung des Gesundheitswesens (10).

Im Deutschen Gesundheitssystem stellt die ambulante kassen- und privatärztliche Versorgung die maßgebliche Säule zur Umsetzung der allergologischen Basisversorgung dar (11). Dieses duale System ist auch hinsichtlich allergischer Erkrankungen gesundheitsökonomisch steigenden Kosten ausgesetzt (12). Auch vor diesem Hintergrund überrascht es, dass wissenschaftliche Untersuchungen zur Adhärenz der SIT im Sinne eines Real-Life Surveys nur in sehr begrenztem Umfang vorliegen (13).

Ziel dieser Studie ist es, monozentrisch anhand des 2186 Fälle umfassenden PatientInnenkollektivs einer dermatologisch und allergologischen Schwerpunktpraxis mit Belegabteilung über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren neue

Erkenntnisse zu erlangen. Eingeschlossen wurden PatientInnen mit allergischer Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale sowie singulär allergischer Rhinokonjunktivitis oder Asthma bronchiale, sowie mit Insektengiftallergie, die sich einer SIT am Studienzentrum unterzogen hatten. Die Datenerhebung erfolgte einerseits anhand der Aktenlage sowie zusätzlich mittels einer Fragebogenerhebung.

Dieser Ansatz wird verfolgt, um eine Untersuchung der allergologischen Basisversorgung unter Alltagsbedingungen auf Praxisebene zu ermöglichen, die von großen klinischen Studien nicht abgebildet wird (10).

2 Literaturdiskussion

2.1 Allergische Erkrankungen

2.1.1 Allergie, Atopie und allergische Erkrankungen

Der Begriff der Allergie wurde 1906 durch Pirquet etabliert, der erkannte, dass Antigene sowohl in der Entstehung von Immunität als auch in der Pathogenese von Überempfindlichkeitsreaktionen involviert sind. Das Begriffskonzept habe sich darauf bezogen, dass die Exposition gegenüber einem Fremdstoff eine Veränderung der Reaktivität eines Individuums hervorruft, die entweder im positiven Fall zu Immunität führt oder eben zu einer allergischen Erkrankung im negativen Fall (14, 15). Im Laufe der Zeit änderte sich der Gebrauch des Begriffes, sodass dieser gegenwärtig häufig synonym für Immunglobulin E (IgE) – vermittelte allergische Erkrankungen aber auch für Kontaktallergien verwendet wird (14). Festzuhalten ist, dass sowohl die Begriffe der Allergie als auch einzelne allergische Erkrankungen wie etwa das Asthma bronchiale uneinheitlich definiert sind, was zur Folge hat, dass diese in Studien Methodik-bedingt uneinheitlich erfasst werden (15). Für den klinischen Alltag praktikabel erscheint es, eine Allergie als erworbene Überempfindlichkeitsreaktion auf eine oder mehrere exogene Substanzen zu beschreiben, die spezifisch durch Antikörper oder T-Zellen vermittelt wird (16).

Im Folgenden wird der Ablauf der allergischen Sensibilisierungsphase sowie der allergischen Reaktion vom Soforttyp (siehe Tabelle 2) erläutert. Dieser Prozess ist grundlegend für die in dieser Arbeit behandelten Entitäten der allergischen Rhinokonjunktivitis, des Asthma bronchiale und der Insektengiftallergie.

Bedingung für das Auslösen einer allergischen Reaktion ist eine zuvor abgelaufene Sensibilisierungsphase. Dies bedeutet, dass ein asymptomatischer Erstkontakt mit einem Allergen stattgefunden hat. Hierbei spielen neben den antigenpräsentierenden Zellen zu denen beispielsweise die dendritischen Zellen gezählt werden, T-Helferzellen sowie B-Lymphozyten (B-Zellen) eine Schlüsselrolle. Das Allergen wird durch die dendritische Zelle gebunden (siehe Abbildung 1, 1.) und über MHC-Moleküle den TH2-Lymphozyten präsentiert (siehe Abbildung 1, 2.)). Die TH2-Lymphozyten schütten Zytokine wie Interleukin-4 aus. Über Interleukin-4 findet die Aktivierung der B-Zellen statt (siehe Abbildung 1, 3.)). Die B-Zellen differenzieren

entweder zu B-Gedächtniszellen oder zu Plasmazellen, die dann IgE-Antikörper produzieren. Die freigesetzten IgE-Antikörper binden im Anschluss an die Mastzellen über deren FcεRI-Rezeptor (siehe Abbildung 1, 4.) (16 (S. 11; S. 99), 17, 18).

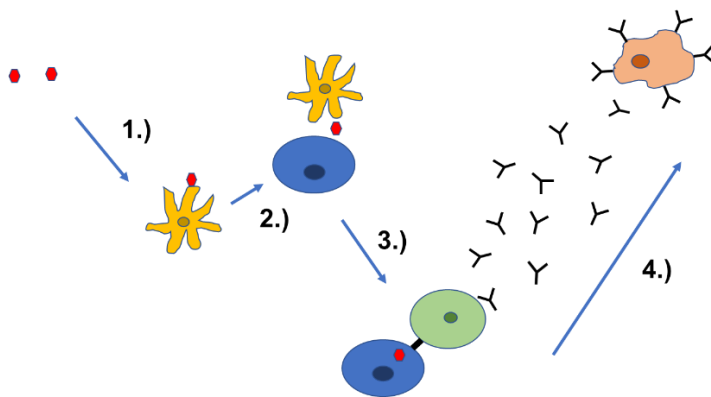


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Initiierung der allergischen Typ-I-Reaktion

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Sterry, 2018, S.11 (16). Das Allergen ist rot, die dendritische Zelle gelb, der TH2-Lymphozyt blau, die Plasmazelle grün und die Mastzelle rosa markiert.

Bei erneutem Allergenkontakt kommt es durch die Bindung des Allergens an die Mastzell-gebundenen IgE-Antikörper zur Quervernetzung dieser. Durch das Cross-Linking kommt es nun zur Aktivierung und Degranulation der Mastzellen, was die Freisetzung von Entzündungsmediatoren beinhaltet. Zu diesen Entzündungsmediatoren zählen insbesondere Histamin, Prostaglandin, unterschiedliche Zytokine und Heparin. Die freigewordenen Entzündungsmediatoren bedingen nun die allergische Reaktion bis hin zur Anaphylaxie (19).

Die anaphylaktische Reaktion wird anhand ihrer Ausprägung klinisch in vier Schweregrade unterteilt. Hierbei beinhaltet Schweregrad I auf die Haut- / Schleimhaut begrenzte Symptome wie Pruritus, Erythem, Urtikaria und Angioödem. Die Maximalvariante der anaphylaktischen Reaktion, die nach Ring und Messmer Schweregrad IV entspricht, zeichnet sich durch Atemstillstand und/ oder Kreislaufstillstand aus (20). Die genaue Klassifizierung ist in der folgenden Tabelle dargestellt (siehe Tabelle 1).

Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen nach Ring und Messmer				
Grad	Haut- und subjektive Allgemeinsymptome	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
Grad I	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	-	-	-
Grad II	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Nausea Krämpfe Erbrechen	Rhinorrhö Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie (Anstieg >20/min) Hypotension (Abfall >20mmHg systolisch) Arrhythmie
Grad III	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Erbrechen Defäkation	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	Schock
Grad IV	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Erbrechen Defäkation	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

Tabelle 1: modifizierte Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen nach Ring und Messmer (21, 22)

Neben der allergischen Reaktion vom Soforttyp werden noch drei weitere Typen der allergischen Reaktion nach Coombs und Gell unterschieden (siehe Tabelle 2), auf die in dieser Arbeit nicht näher eingegangen wird.

Allergietypen nach Coombs und Gell			
Typ	Bezeichnung	Immunologischer Mechanismus	Beispiele
1	Soforttyp	IgE-vermittelte Aktivierung von Mastzellen	Heuschnupfen, Asthma, Nahrungsmittelallergien, Hausstaubmilbenallergie, Insektengiftallergie
2	Zytotoxischer Typ	IgG-vermittelte Erkennung zell- oder matrixassoziierter Allergene	Blutgruppenunverträglichkeit, medikamenteninduzierte Zytopenie
3	Immunkomplextyp	IgG-vermittelte Erkennung löslicher Allergene, die zur Aktivierung von Komplement und Fc-Rezeptoren führt	Serumkrankheit, Vaskulitis, Nephritis, Farmerlunge, Arthusreaktion
4	Spätreaktionstyp (oder zelluläre Immunreaktion)	T-Zell-vermittelte Erkennung MHC-präsentierter Allergene	Kontaktekzeme, Transplantatabstoßung, Tuberkulinreaktion

Tabelle 2: Allergietypen nach Coombs und Gell

Quelle: Haase, Hajo, 2015, S. 155

Unter Atopie versteht man nach Wüthrich die genetisch determinierte Bereitschaft, auf aerogenen, gastrointestinalen oder kutanen Kontakt mit natürlichen Umweltstoffen, den sogenannten Allergenen mit krankhaften Symptomen zu reagieren (23). Bereits 1923 wurde der Begriff Atopie durch Coca und Cooke aufgebracht, die eine Verbindung zwischen allergischer Rhinitis und Asthma bronchiale erkannten (24, 25). Zu den Erkrankungen des atopischen Formenkreises gehören das allergische Asthma bronchiale, die allergische Rhinokonjunktivitis und die atopische Dermatitis (Neurodermitis) (23).

Asthma bronchiale ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, die mit anfallsartiger, reversibler Bronchialobstruktion einhergeht. Allergisierende Umweltstoffe spielen unter anderem als Auslöser der Entzündungsreaktion eine Rolle (15 (S. 326)). Die auftretenden Asthmaanfälle sind charakterisiert durch plötzlich einsetzende Atemnot mit keuchender Atmung, trockenen, pfeifenden Rasselgeräuschen (Giemen und Brummen), Hustenattacken und Expektorations eines zähen, sagoartigen Sputums (26).

Bei der allergischen Rhinokonjunktivitis handelt es sich um eine symptomatische Überempfindlichkeitsreaktion der Nasenschleimhaut und der Bindehaut des Auges, welche durch eine IgE-vermittelte Entzündungsreaktion entsteht. Zu den Kardinalsymptomen zählen Niesen, Juckreiz, Injektion und Schwellung der Bindehaut, klare Sekretion und Obstruktion. Eine Behinderung der Nasenatmung kann zusätzlich mit Schlaf- und Konzentrationsstörungen einhergehen (27).

Beim allergischen Asthma, wie bei der allergischen Rhinokonjunktivitis kann eine SIT als therapeutische Maßnahme in Erwägung gezogen werden. Die SIT kann als subkutane Immuntherapie (SCIT) oder als sublinguale Immuntherapie (SLIT) verabreicht werden. Im Vergleich zur allergischen Rhinokonjunktivitis wird die Indikation zur SIT beim allergischen Asthma bronchiale restriktiver gestellt. Die SIT kann bei Vorliegen eines allergischen Asthmas die antiasthmatische und antientzündliche Therapie nicht ersetzen. Die Allergenkenz steht nach wie vor im Vordergrund. Zudem ist es wichtig, sofern eine SIT therapeutisch in Erwägung gezogen wird, dass Präparate verwendet werden, die in klinischen Studien eine Wirksamkeit bei von Asthma betroffenen PatientInnen gezeigt haben. Nach aktueller Studienlage sowie gemäß der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma wird eine SIT bei kontrolliertem und teilkontrolliertem Asthma bronchiale bereits ab den

Therapiestufen 1 oder 2 empfohlen (28). Im Falle eines unkontrollierten und schweren Asthmas bronchiale dagegen ist die SIT kontraindiziert (29).

Bei der Insektengiftallergie kann die IgE-vermittelte Überempfindlichkeit neben verstärkten Lokalreaktionen zu anaphylaktischen Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades bis hin zum anaphylaktischen Schock führen (30). Diagnostisch wegweisend ist die Kombination aus einer systemischen Stichreaktion in Verbindung mit dem Nachweis einer vorliegenden Sensibilisierung, der mittels Intrakutan und / oder Prick-Test sowie dem Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern im Serum der PatientInnen erbracht wird (31).

In Mittel- und Westeuropa sind hauptsächlich die Gifte von Wespen (*Vespula vulgaris*) und Honigbienen (*Apis mellifera*) von allergologischer Bedeutung, während mit Hornissen (*Vespa crabro*) und Hummeln (*Bombus*) assoziierte Stichereignisse eine Nebenrolle spielen (32). Sowohl diagnostisch als auch therapeutisch werden im Kontext der Hymenopterenengiftallergie häufig Präparate verwendet, die das jeweilige Gift in seiner Zusammensetzung aus verschiedenen Einzelallergenen beinhalten. Diese Präparate haben diagnostisch den Nachteil, dass nicht zwischen echten Doppelsensibilisierungen und Kreuzreaktivität unterschieden werden kann (32). Spillner, Blank und Jakob beschreiben, dass durch die Verfügbarkeit proteomischer Nachweismethoden inzwischen die Identifizierung einer Vielzahl von einzelnen Hymenopteren-Allergenen ermöglicht wurde. Durch diese analytischen Fortschritte verschiebe sich der wissenschaftliche Fokus vom Giftgemisch und einzelnen Hauptallergenen hin zu einem molekularen Verständnis des Giftes als komplexes System unterschiedlicher Einzelbestandteile (32). Die bei einem Stichereignis applizierten Giftmengen und Giftzusammensetzungen variieren speziesspezifisch. So spritzen Honigbienen bis zu 140 µg Gift mit einem Proteingehalt von etwa 59 µg, während das Wespengift mit 1,7 - 3,1 µg einen deutlich niedrigeren Proteingehalt aufweist (33).

Bereits 1978 zeigten Hunt et al., dass die SIT mit Insektengift gegenüber einer mit einem Konzentrat aus dem Extrakt ganzer Insekten behandelten Versuchsgruppe sowie einer Placebo-behandelten Kontrollgruppe signifikant überlegen ist. Es konnte gezeigt werden, dass sich das Risiko systemischer Folgereaktionen durch erneute Stiche auf weniger als 5% reduzieren lässt. Die Behandlung mittels des Insekten-Extraktes zeigte sich dagegen unwirksam (34). Schiener et al. geben die

Wirksamkeit der SIT bei Hymenoptereingift-Allergie im Hinblick auf die Verhinderung von Anaphylaxie durch Stiche mit 75-98% an. Dabei ist jedoch festzuhalten, dass sich die Wirksamkeit speziesspezifisch unterscheidet. So ist beispielsweise die Honigbienengift-SCIT weniger wirksam als die Wespengift-SCIT (33).

2.1.2 Epidemiologie (Allergische Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale, Insektengiftallergie)

Die durch das Robert-Koch-Institut zwischen 2003 und 2006 durchgeführte Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen (KiGGS) liefert in Verbindung mit den anknüpfenden Folgebefragungen belastbare epidemiologische Daten zu allergologischen Krankheiten in Deutschland (35).

In der Altersgruppe der 0 bis 17-jährigen beträgt die Lebenszeitprävalenz der allergischen Rhinokonjunktivitis 12,6% und die des Asthma bronchiale 6,3%. Jungen weisen im Vergleich zu Mädchen sowohl eine höhere Prävalenz der allergischen Rhinokonjunktivitis (14,5 vs. 10,7 %) als auch des Asthma bronchiale (7,4 vs. 5,2 %) auf. Bei beiden Entitäten zeigt sich die Prävalenz unabhängig vom sozialen Status und Wohnort. Vergleicht man die KiGGS Welle 1 von 2009 bis 2012 mit der sechs Jahre zuvor durchgeführten KiGGS Basiserhebung, zeigt sich ein Anstieg des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen in der Prävalenz der letzten 12 Lebensmonate (4,1 vs. 3,2 %; $p = 0,0034$). Dieser Anstieg sei vor allem auf die erhöhte Prävalenz des Asthma bronchiale in der Altersgruppe von 0 – 6 Jahre und dabei insbesondere bei Mädchen zurückzuführen (35).

Nach der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1, 2008-2011) beträgt die Lebenszeitprävalenz ärztlich diagnostizierter allergischer Rhinokonjunktivitis 14,8%, des Asthma bronchiale 8,6%, Kontaktekzeme 8,1%, Neurodermitis und Urtikaria jeweils 3,5% und Insektengiftallergien 2,8%. Es zeigt sich ein signifikanter geschlechterspezifischer Unterschied in der Angabe mindestens einer Allergiediagnose (Frauen 35,8%, Männer 24,1%) (36). Bei fast einem Drittel der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland sei über die Lebenszeit mindestens eine der zuvor genannten allergischen Erkrankungen diagnostiziert worden (37).

Eine anaphylaktische Reaktion, die in eine potenziell tödliche Komplikation der allergischen Disposition bei Allergenexposition resultieren kann, sei laut Przybilla und Ruëff kein seltenes Ereignis (2). Die Literaturrecherche der Autoren erbringt, dass eine anaphylaktische Reaktion durch einen Bienen- oder Wespenstich bei 1,2 – 3,5% aller Menschen im Laufe des Lebens auftritt (2, 38). Nach Fernandez, Blanca, Soriano, Sanchez und Juarez lag die Prävalenz der systemischen Reaktionen bei 2,3 %, in 57,6% der Fälle zeigte sich zudem ein positiver Radio-Allergen-Sorbent-Test (RAST) auf Bienen- oder Wespengift. Bei 26,4% konnte eine verstärkte Lokalreaktion festgestellt werden. In dieser Gruppe zeigten lediglich 28,5 % einen positiven RAST auf Bienen- oder Wespengift. Eine asymptotische Sensibilisierung, die bei Symptombfreiheit und einem positiven Ergebnis im RAST vorliegt, wurde bei 16,4 % der Personen festgestellt (39).

Das Statistische Bundesamt weist für die Jahre von 1990 bis 2006 335 Sterbefälle nach Kontakt mit Bienen, Wespen oder Hornissen auf, was 20,9 Todesfällen pro Jahr entspricht. Hierbei wird aber eine hohe Dunkelziffer angenommen (38).

2.1.3 Soziökonomische Dimension – volkswirtschaftliche Aspekte und Lebensqualität

Die durch allergische Erkrankungen bedingten sozioökonomischen Kosten lassen sich unterteilen in direkte Behandlungskosten, indirekt entstehende Kosten, intangible Kosten und Opportunitätskosten (12, 40). Dies soll im Folgenden ausgeführt werden.

Bei der Betrachtung der Kosten antiallergischer Therapien allgemein und der Kosten der SIT muss bedacht werden, dass im Vergleich zu beispielsweise zerebrovaskulären Krankheitsbildern im Einzelfall überschaubare Kosten vorliegen, dass jedoch angesichts der hohen Prävalenzen allergischer Entitäten eine hohe volkswirtschaftliche Relevanz deutlich wird (41).

In Europa betragen die vermeidbaren indirekten Kosten pro unzureichend behandelten PatientInnen mit allergischer Erkrankung zwischen 55 und 151 Milliarden Euro pro Jahr. Diese vermeidbaren Kosten entstehen durch Fehlzeiten und krankheitsbedingt reduzierte Produktivität am Arbeitsplatz. Diese Phänomene werden als Absentismus und Präsentismus bezeichnet (40). Gemäß der bereits unter dem Kapitel 5.1.1. genannten KiGGS-Basiserhebung kam es bei circa 25 % der Kinder, die in den letzten

12 Monaten an einem Asthma bronchiale litten, symptombedingt im Median zu 5 Fehltagen in Kita respektive Schule (35). Diese Fehltagelassen dürfen bei der Erfassung der wirtschaftlichen Aspekte nicht unterschlagen werden, da sie sich mittelbar auf die Abwesenheitszeiten am Arbeitsplatz der betreuenden Eltern auswirken.

Die vermeidbaren Kosten, die sich aus dem Ausbleiben einer antiallergischen Behandlung ergeben, werden auf einen jährlichen Betrag von 2405 € pro unbehandelten PatientInnen beziffert. Für eine angemessene antiallergische Therapie werden hingegen durchschnittlich 125 € pro PatientIn und Jahr benötigt, was nur 5% der Kosten einer unbehandelten allergischen Erkrankung entspricht. Diese Zahlen belegen den soziökonomischen Nutzen antiallergischer Therapien generell (40). Gleichwohl muss hier angemerkt werden, dass die direkten Kosten einer SIT deutlich höher liegen. Hierbei muss zwischen den unterschiedlichen Applikationsformen, Therapieschemata sowie Wirkstoffen unterschieden werden. Dies liegt daran, dass sich aus jedem Arztkontakt, dem Einsatz diagnostischer Nachweismethoden, dem Vorhalten qualifizierten Personals und angemessener Räumlichkeiten Kosten ergeben, die zwar zunächst von den behandelnden ÄrztInnen vorgehalten werden müssen, letztlich jedoch durch das Gesundheitssystem getragen werden. Fokussiert man die reinen Medikationskosten, ergibt sich beispielsweise für eine dreijährige SLIT mit Oralair® ein Kostenvolumen von 2100 - 2669 Euro sowie für eine SCIT von 1095 – 1450 Euro (42-44). Diese Varianzen werden auf unterschiedliche Annahmen zur Dauer der Pollensaison, unterschiedliche Therapieschemata sowie Differenzen zwischen den Listenpreisen und den realen Preisen der Präparate zurückgeführt (44).

Zudem darf nicht außer Acht gelassen werden, dass durch die Verwendung vieler OTC-Präparate (OTC = engl. over the counter) für die PatientInnen direkte Kosten entstehen wie beispielsweise die Selbstzahlung von Antihistaminika und topischer Basistherapeutika (45).

Unter intangiblen Kosten werden durch die Krankheit bedingte Einschränkungen auf psychosozialer Ebene und auch die Verringerung der Lebensqualität subsumiert. So wird beispielsweise der krankheitsbedingte psychische Leidensdruck und dessen Folgen für die PatientInnen und deren Angehörige unter den intangiblen Kosten erfasst (46). Abgesehen von den direkten Krankheitssymptomen, resultiert beispielsweise bei der allergischen Rhinokonjunktivitis eine Beeinträchtigung der Lebensqualität durch emotionale Belastung sowie die Reduktion der sozialen Funktionalität. Vor allem Schlafstörungen mit einhergehender Tagesmüdigkeit und Einschränkungen in der

Produktivität weisen hierbei einen ausgeprägten Einfluss auf das emotionale Befinden auf (47). Im Kontext der SCIT (Insektengift) zeigt sich, dass die Lebensqualität während der Durchführung der SCIT und insbesondere nach einer provozierten Stichprobe im Vergleich zum prätherapeutischen Zustand ansteigt. Dies zeigt sich in einer aktuellen Studie vor allem bei Männern und bei PatientInnen, die an einer Wespengiftallergie leiden (48).

Generell lässt sich die Verbesserung der Lebensqualität standardisiert in qualitätskorrigierten Lebensjahren (QALYs = engl. quality-adjusted life years) messen. Durch die Angabe der QALYs lässt sich auf kardinalen Skalenniveau der Nutzen einer Therapie oder auch einer Intervention quantifizieren und vergleichen (49). Den QALYs gegenübergestellt sind die krankheitskorrigierten Lebensjahre (DALYs = engl. disability-adjusted life years), die methodisch die Beeinträchtigung des Lebens im Vergleich zum durch Krankheit unbeeinträchtigten Leben erfassen (50). Alleine durch Asthma bronchiale resultierten zu Beginn des 21. Jahrhunderts schätzungsweise 15 Millionen DALYs (12).

Durch die Verwendung von QALYs lassen sich Kosten-Nutzen-Berechnungen durchführen und auch ökonomische Aspekte unterschiedlicher Therapien miteinander vergleichen. Dies gilt insbesondere in Bezug auf Opportunitätskosten. Ronaldson et al. veröffentlichten eine ökonomische Analyse, die an einer hypothetischen Kohorte von allergischer Rhinokonjunktivitis betroffenen Kinder durchgeführt wurde (51). Im gewählten Szenario unterzogen sich die Probanden entweder einer SLIT gegen Gräser oder wurden rein symptomatisch behandelt. Hierfür wurde die Differenz der finanziellen Kosten beider Therapien durch die Differenz der QALY beider Therapien dividiert, um das Inkrement des Kosten-Effektivitäts Verhältnisses (ICER) zu erhalten. Die Autoren zeigen auf diesem Weg, dass der ICER der SLIT gegen Gräser gegenüber der rein symptomatischen Therapie 12.168 Pfund Sterling pro QALY beträgt. Dieser Wert liegt unter dem Bereich der kritischen Schwelle von 20.000 bis 30.000 Pfund Sterling, der laut der Autoren im britischen Gesundheitssystem als Grenze der Zahlungsbereitschaft für den Zugewinn eines QALY toleriert wird (51).

Zusammenfassend weisen die symptomatische antiallergische Therapie aber noch deutlicher die SIT neben dem medizinischen Nutzen für den Einzelnen auch einen sozioökonomischen Vorteil für die Gesamtgesellschaft auf (12, 42-44, 51).

2.2 Spezifische Immuntherapie

2.2.1 Allgemein

Die spezifische Immuntherapie ist die einzige kausale Therapieoption der allergischen Rhinokonjunktivitis, des allergischen Asthmas und der Insektengiftallergie (3, 4, 52, 53).

Der Beginn der Entwicklung der SIT liegt mehr als 100 Jahre zurück. Die Forscher Leonard Noon und John Freeman, welche beide am St. Mary's Hospital des Imperial Colleges in London tätig waren, prägten die anfänglichen Entdeckungen. In den Jahren 1910-1911 verabreichte Noon erstmalig Pollenextrakte an PatientInnen mit einer Gräserallergie, was zu einer deutlichen Reduktion von Symptomen einer allergischen Rhinokonjunktivitis führte. Nachdem Noon im Jahr 1913 an einer Tuberkulose verstarb, wurden die Arbeiten von John Freemann fortgeführt (54). Die Überprüfung ihres Erfolges wurde mittels Intrakutantestungen und konjunktivaler Provokationstests durchgeführt, hierbei zeigte sich bei 75% der Probanden eine Besserung der Symptome (55). In den 1950er wurden dann die ersten prospektiven klinischen Studien publiziert. Im Verlauf spielte vor allem die Weiterentwicklung der Allergenextrakte eine große Rolle.

Die chemische Modifizierung oder auch Polymerisierung zu sogenannten „Allergoiden“, erbrachte eine verbesserte Verträglichkeit mit einer deutlichen Reduktion im Hinblick auf lokale und systemische Nebenwirkungen (56). Zudem etablierte sich der Einsatz von Adjuvantien. Hierbei handelt es sich um Hilfsstoffe, welche eine Wirkverstärkung des Präparates vermitteln, sodass eine gesteigerte Immunantwort hervorgerufen wird. Somit sind geringere Mengen des Allergens nötig, was zu einer höheren Sicherheit und besseren Kosteneffizienz führt (57).

An dieser Stelle soll nun kurz die Durchführung der SIT im klinischen Alltag beschrieben werden:

Im Falle der SCIT erfolgt die Applikation des Allergens mit einer 1-ml-Spritze streng subkutan in eine angehobene Hautfalte etwa eine Handbreite oberhalb des Olekranon. Dabei ist ein Winkel von 45° anzustreben und vor der Applikation eine Aspiration durchzuführen (siehe Abbildung 2). Ein Wechsel der Arme und somit der

einhergehende Wechsel des Applikationsortes kann einer Granulombildung vorbeugen (58).

Bei der SLIT wird das Präparat sublingual verabreicht (59).

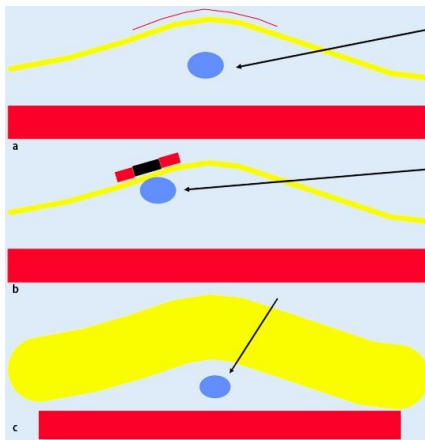


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Injektionstechnik nach B. Niggemann

a: richtig, b: zu flache und zu oberflächliche Injektion (begünstigt Lokalreaktionen), c: adipöser Patient (steilerer Injektionswinkel erforderlich) (58).

2.2.2 Wirkmechanismus

Bei der natürlichen Allergenexposition spielt insbesondere das epitheliale Mikromilieu, welches nach Allergenexposition aktiviert wird, eine zentrale Rolle. Im Epithel, der obersten Schicht von Haut- und Schleimhäuten, sind unter anderem dendritische Zellen lokalisiert, welche die Allergenpräsentation durchführen. Hingegen kommt es bei der SCIT, bei der das Allergen in die Subkutis injiziert wird, zur Allergenaufnahme durch Makrophagen. Infolgedessen kommt es aufgrund von unterschiedlich aktivierten kostimulatorischen Molekülen zu unterschiedlichen Immunantworten (6, 60) . Eine schematische Darstellung ist der Abbildung 3 zu entnehmen.

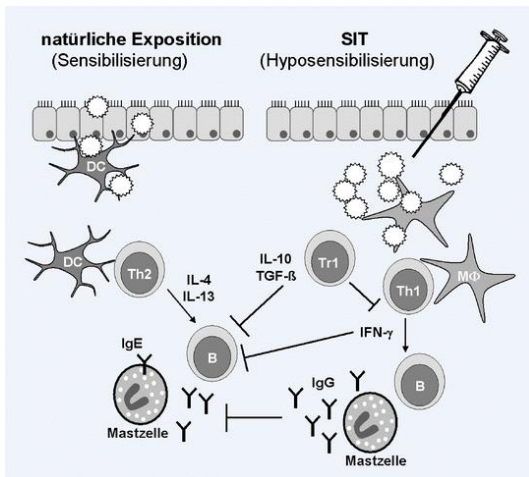


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Wirkungsweise der SIT (60)

In der aktuell gültigen S2K-Leitlinie zur spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen werden die Wirkmechanismen der SIT beschrieben (6).

Die Präsentation der Allergenextrakte erfolgt bei der SCIT in der Subkutis und bei der SLIT in der Mundschleimhaut. Es handelt sich hierbei um den Zweitkontakt mit dem Allergen. Die Allergene binden an Dendritische Zellen und B-Zellen oder gelangen auch per freier Diffusion in regionale Lymphknoten. Daneben entstehen auch Immunkomplexe aus den Allergenen und Immunglobulin-E-Antikörpern, die zu einer lokalen Mastzellaktivierung führen oder ebenfalls einen Transport der Allergene in die Lymphknoten bewirken. Die Geschwindigkeit der lokalen Aufnahme der Allergene hängt neben deren Dosierung auch von der Zusammensetzung der applizierten Substrate ab. So weisen beispielsweise Depotpräparate eine verlangsamte Freisetzungskinetik auf (6).

Gegenwärtig werden in der Literatur unterschiedliche Wirkmechanismen der SIT diskutiert.

Ein Erklärungsansatz misst den Immunglobulin-G-Antikörpern (IgG-AK) eine inhibitorische Wirkung auf die Bindung der IgE-Allergenkomplexe an die B-Zellen und Dendritischen Zellen zu. Als Effekt dieser Inhibition kommt es zu einer Blockade der allergenantikörperabhängigen Immunantwort (6).

Ferner ist eine über T-regulatorische Zellen (Treg) vermittelte Kaskade identifiziert worden. Durch die Treg Aktivierung wird die T-Zell abhängige Aktivierung von B-Zellen, sowie die spezifische T-Zell-Antwort inhibiert. Außerdem gelangen Treg Zellen

in das Entzündungsgebiet zurück, wo sie Interleukin-10 und Transforming Growth Factor beta freisetzen, was die lokale Entzündungsreaktion abmildert (61).

Zusätzlich kommt es zu einer Reduktion der Aktivität sowie einer Abschwächung des Recruitments inflammatorischer Zellen (Mastzellen, Basophile, Eosinophile u. Neutrophile). Hierbei spielt insbesondere das Zytokin Interleukin-10 eine entscheidende Rolle. Interleukin-10 vermittelt kommt es zur Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie etwa Histamin oder von Leukotrienen. Daneben bewirkt das Zytokin aber auch die Inhibierung der direkten IgE-abhängigen Aktivierung von Mastzellen und deren Zytokinproduktion (62, 63).

Langfristig wird die Interleukin-4 abhängige allergenspezifische IgE-Produktion zugunsten der allergenspezifischen IgG-Produktion verschoben (62, 63).

Eine Übersicht der immunologischen Effekte der SIT sind der Abbildung 4 zu entnehmen.

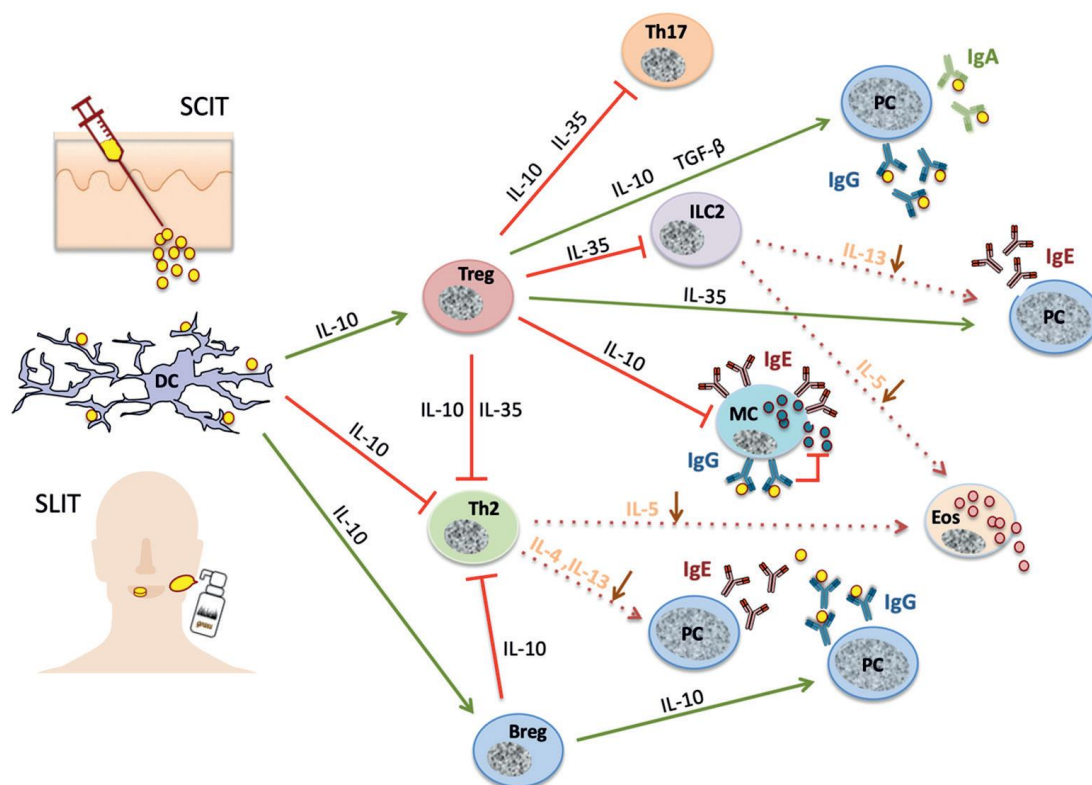


Abbildung 4: Darstellung der immunologischen Effekte der SIT (6)

2.2.3 Bienen- und Wespengiftallergien

Entsprechend der sich gegenwärtig in Überarbeitung befindlichen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Bienen- und Wespengiftallergie von 2011 kann die Indikation zur SCIT gestellt werden bei PatientInnen mit einer Bienen- oder Wespenstichanaphylaxie vom Schweregrad \geq II sowie bei PatientInnen mit Stichreaktionen vom Schweregrad I mit Risikofaktoren oder Einschränkung der Lebensqualität durch die Insektengiftallergie und Nachweis einer Sensibilisierung (Hauttest, spezifisches Serum-IgE auf das reaktionsauslösende Gift) (5).

In der Therapieeinleitung der SIT bei Hymenopterengift-Allergie wird auf verschiedene Schemata zurückgegriffen. Ziel der Einleitung ist es, eine Standarderhaltungsdosis von 100 μ g Hymenopterengift zu erreichen. Bei erhöhtem Expositionsrisiko, dem bestimmte Berufsgruppen wie beispielsweise ImkerInnen, GärtnerInnen, ForstwirtInnen oder bei BäckereiverkäuferInnen ausgesetzt sind, sowie bei erhöhtem Risiko des Auftretens einer schwerwiegenden Reaktion, das beispielsweise bei einer bestehenden Mastozytose gegeben ist, kann vom Therapiebeginn an eine erhöhte Erhaltungsdosis von 200 μ g angestrebt werden (6).

Unter stationärer Überwachung kann die Erhaltungsdosis nach kontinuierlicher Aufdosierung bereits nach einigen Stunden (Ultra-Rush) oder wenigen Tagen (Rush) appliziert werden. Hierfür werden Allergenzubereitungen auf wässriger Basis eingesetzt. Im Vergleich hierzu gibt es die Möglichkeit einer ambulanten Einleitung mit wässrigen oder Aluminiumhydroxyd-adsorbierter Allergenzubereitungen. Hier wird die Erhaltungsdosis jedoch erst nach Wochen bis Monaten erreicht (6).

Ein Vorteil der stationären Einleitung ist der schnellere Erhalt von Schutz, sowie die professionelle Therapie der Nebenwirkungen.

Abhängig vom vorausgegangenen Grad der Anaphylaxie, dem Expositionsrisiko, sowie Feldstichen respektive Stichprovokation im Verlauf wird die SIT für 3-5 Jahre, gegebenenfalls sogar lebenslänglich fortgeführt. Zudem sollten die PatientInnen ein Notfallset bestehend aus einem Antihistaminikum, einem flüssigen Cortisonpräparat, sowie einem Adrenalin- Pen zur intramuskulären Injektion mit sich führen (5).

90-95% der WespengiftallergikerInnen und 75-85% der BienengiftallergikerInnen sind nach der Therapie vor einer systemischen Reaktion geschützt (6).

Die aktuelle Studienlage zeigt, dass die Wirksamkeit der SIT mit Insektengift unter anderem von der Dauer der Therapie abhängt. Bei einer Behandlungsdauer von lediglich einem Jahr, kam es bei einem Viertel der PatientInnen, die 3-4 Jahre nach der SIT gestochen wurden zu einem Therapieversagen. Eine SIT mit Insektengift durchgeführt über mindestens 5 Jahre zeigte eine bessere Schutzwirkung als eine 3-jährige Behandlungsdauer. Das Auftreten von systemischen Reaktionen zeigte sich bei einer Behandlungsdauer von 50 Monaten im Vergleich zu 33-49 Monaten geringer (5% bzw. 18%) (63).

De Olano et al. zeigen in ihren Untersuchungen an PatientInnen mit bestehender Mastozytose, dass das Hymenopteren-spezifische IgE von 4,15 kU/L (Bereich: 0,44-100 kU/L) auf 1,2 kU/L (Bereich: 0,34-69,4 kU/L) über einen Therapiezeitraum von 4 Jahren (P-Wert: < 0.003) gesenkt werden kann (64).

2.2.4 Inhalative Allergien – Allergische Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale

Insbesondere wenn eine Symptomkontrolle durch alleinige Allergenkenz oder symptomatische Therapie mit Antihistaminika, Leukotrienantagonisten sowie Glucocorticoiden nicht ausreicht, bekommt die SIT einen hohen Stellenwert.

Hinsichtlich inhalativer Allergien weist die SIT neben ihrem kurativen Behandlungsansatz auch einen sekundär präventiven Aspekt auf, indem sie den Progress einer allergischen Rhinokonjunktivis zu einem Asthma bronchiale – den sogenannten Etagenwechsel – verhindern kann, sowie das Auftreten von Neusensibilisierungen reduziert (58).

Ziele der SIT sind die Reduktion allergischer Symptome, eine anhaltende immunologische Toleranzentwicklung mit langfristigem Therapieerfolg, ein reduzierter Medikamentenverbrauch, die Verhinderung eines Etagenwechsels, sowie die Verhinderung der Ausweitung des Allergenspektrums und die Reduktion allergischer Reaktionen (45 (S. 284)).

Endsprechend der Leitlinie von 2022 zählen zu den Voraussetzungen zur Indikationsstellung zur SIT allergenbezogene relevante Beschwerden mit eingehergendem Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung, die fehlende Möglichkeit der Allergenkenz, sowie das Vorhandensein geeigneter, standardisierter und qualitativ hochwertiger Allergenextrakte (6).

Sowohl zur SCIT als auch zur SLIT existieren verschiedene Therapieschemata.

Es werden drei Therapieformen im Rahmen der SCIT unterschieden. Werden zwischen vier bis sieben Injektionen vor Beginn der saisonalen Beschwerden verabreicht, wird dies als Kurzzeittherapie genannt. Bei der präseasonalen Therapie wird das Präparat vor der jeweiligen Pollenflugphase zu Beginn wöchentlich, dann nach Erreichen der Erhaltungsdosis monatlich gegeben. Die ganzjährige (perenniale) Therapie wird die Allergenzubereitung nach Erreichen der Erhaltungsdosis ohne Pause appliziert, ggf. muss jedoch bei Auftreten von Symptomen vor allem in der Pollensaison die Dosis reduziert werden (58).

Im Falle einer SLIT unterscheidet man Präparate in Tablettenform von Tropfenpräparaten. Die Erstgabe wird in den meisten Fällen unter ärztlicher Aufsicht mit einer Nachbeobachtungszeit von 30 Minuten verabreicht. Abhängig vom Präparat erfolgt entweder zu Beginn eine Aufdosierung oder es kann direkt die Erhaltungsdosis gegeben werden (58). Entsprechend der SCIT gibt es bei der SLIT auch präseasonale und ganzjährige Therapieschemata (59).

Eine Übersicht der Varianten der SIT im Falle einer Allergie mit Inhalationsallergenen ist in der Abbildung 5 dargestellt.

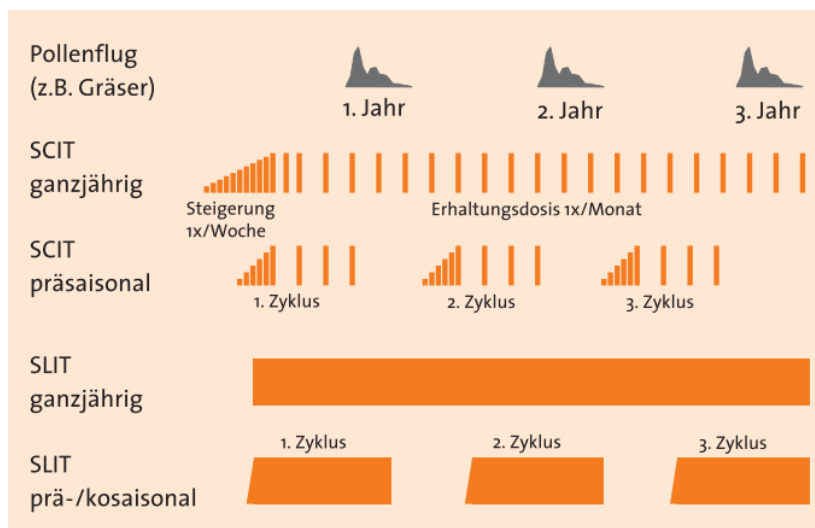


Abbildung 5: Übersicht der Schemata der spezifischen Immuntherapie (45)

Tworek et al. konnten in einer randomisierten, doppelverblindeten Studie bei PatientInnen mit einer allergischen Rhinokonjunktivits zeigen, dass eine ganzjährig durchgeführte SCIT wirksamer ist als eine präseasonale SCIT. In der ersten Saison konnte in den beiden Gruppen noch kein Unterschied festgestellt werden. Ab der

zweiten Saison, jedoch v.a. ab der dritten Saison zeigte sich das perenniale Schema dem präseasonalen Schema bezüglich des Symptom- und Medikationsscores (SMS) überlegen (6). Auch eine Studie durchgeführt mit einem depigmentierten-polymerisierten Baumpollen-Mischextrakt, zeigte eine niedrigere kombinierte Symptom- und Medikamentenbewertung der mit der der SIT behandelten PatientInnen im Vergleich zur Placebogruppe ($p < 0,04$) (63).

2.3 Adhärenz

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definierte im Jahr 2003 Adhärenz als „das Ausmaß, in dem das Verhalten einer Person (hinsichtlich) der Einnahme von Medikamenten, der Befolgung einer Diät und / oder der Umsetzung von Änderungen des Lebensstils den vereinbarten Empfehlungen eines Gesundheitsdienstleisters entspricht“ (65). Compliance hingegen wird mit den Begriffen Einhaltung, Erfüllung, Befolgung, Gefügigkeit und Fügsamkeit gleichgesetzt und wird als das Ausmaß, in dem PatientInnen ihre Medikation wie vom Arzt verschrieben einnehmen, definiert (65 (S. 13)).

Wie in der Einleitung dargelegt, trägt das aktuelle Konzept der Adhärenz jedoch auch der Veränderungen des Arzt-Patienten-Verhältnisses Rechnung, welches vom paternalistischen Modell ausgehend zunehmend im Sinne des Shared-Decision-Making charakterisiert werden kann (8).

Der Adhärenz kommt eine wesentliche Bedeutung für den Therapieerfolg zu. Denn eine eingeschränkte Adhärenz geht einerseits einher mit einer höheren Morbidität und Mortalität (66). Andererseits ist in circa 21 – 37% der vermeidbaren unerwünschten Arzneimittelwirkungen eine eingeschränkte Adhärenz involviert (67).

Unter Konkordanz versteht man die Zustimmung respektive die Übereinstimmung des PatientInnenverhaltens mit den Erwartungen des Therapieplans. PatientInnen werden als gleichberechtigter Partner angesehen, die die therapeutischen Empfehlungen akzeptieren und durchführen (65 (S. 15)). Persistenz wird hingegen als die Zeit der kontinuierlichen Therapie beschrieben, was die Differenz vom Absetzen der Therapie und des Therapiebeginns widerspiegelt (68).

Real-Life-Daten zur Adhärenz der SIT liegen in nur sehr begrenztem Umfang vor (69, 70). Egert-Schmidt et al. werteten Verkaufszahlen der Firma Allergopharma GmbH & Co. KG aus Deutschland zur Pollen- oder Hausstaubmilben SIT aus. Hierbei bewerteten die Autoren die Compliance der PatientInnen über den Abgleich der verordneten Allergen-Menge mit der gemäß Herstellerangabe notwendigen Allergen-Menge. Hierbei zeigt sich, dass drei Jahre nach Therapiebeginn die Compliance der perennialen SCIT mit 60% im Vergleich zur präseasonal verabreichten SCIT mit 27% höher ist. Außerdem zeigt sich, dass die Compliance bei der SLIT am geringsten ausgeprägt ist. So erhielten lediglich 16% der SLIT-PatientInnen Rezepte für mindestens drei Behandlungsjahre. Sowohl in der SCIT- als auch in der SLIT-Kohorte zeigt sich die Compliance bei Kindern und Jugendlichen höher als bei den Erwachsenen (71). Aus der von Egert-Schmidt et al. angewandten Methodik ergibt sich die Problematik, dass die Compliance systematisch falsch-hoch eingeschätzt wird, da nicht nachvollzogen werden kann, inwieweit die verordneten Präparate auch eingesetzt worden sind.

Studienansätze zur Untersuchung inwiefern Technologie und soziale Medien die Nutzung und Adhärenz der SIT verbessern, sind in der Literatur noch kaum verbreitet (72). Senna et al. fassen in ihrer Arbeit mögliche Ansätze für eine Verbesserung der Adhärenz zusammen. Zu den wichtigsten Aspekten zählen sie eine adäquate Aufklärung, strukturierte Schulungsprogramme, eine gute Arzt-Patienten-Kommunikation, sowie regelmäßige und geplante Nachuntersuchungen. Auch der Fortschritt im technischen Bereich wird als Verbesserungsansatz diskutiert, wobei jedoch hervorzuheben sei, dass es nur sehr wenige Programme, die spezifisch auf die SIT ausgerichtet sind, gäbe (73).

2.4 Verträglichkeit

Unerwünschte Nebenwirkungen im Rahmen der SIT können in Form von Lokalreaktionen und systemischen Reaktionen auftreten und potenziell lebensbedrohlich sein. Im Falle einer systemischen Reaktion kann es zum Auftreten von Symptomen betreffend die Haut, das respiratorische, das gastrointestinale, das kardiovaskuläre und/ oder zentralnervöse System kommen. Einige Beispiele von Symptomen sind in der Tabelle 3 aufgeführt (74).

Kutane systemische Reaktion	Innerhalb von 30 min entwickeln sich eine generalisierte Urtikaria, Hautrötung und/oder Juckreiz, Angioödem
Respiratorische Symptomatik	Stridor, Heiserkeit, Giemen, Atemnot, Hypoxämie
Gastrointestinale Symptome	Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, unkontrollierter Stuhlabgang
Kardiovaskuläre Symptome	Tachykardie, Blutdruckabfall, selten Schock und Kreislaufstillstand
Zentralnervöse Symptome	Unruhe, Angstzustand, Apathie

Tabelle 3: Unerwünschte systemische Reaktionen bei der spezifischen Immuntherapie (74)

Unter dem Begriff „verstärkte Lokalreaktion“ versteht man eine lokale Schwellung oder Rötung >10cm Durchmesser und einer Dauer von über 24h (15) (S. 408). Außerdem kann es zu subjektiven Nebenwirkungen wie Parästhesien, Hitzegefühl, Juckreiz und Schwindel kommen (74). Das orale Allergiesyndrom hingegen ist durch IgE-vermittelte allergische Sofortsymptome, die auf die Mundschleimhaut beschränkt sind, definiert. Charakteristisch sind Pruritus, stechende Schmerzen und Gefäßödeme an Lippen, Zunge oder am Gaumen. Gelegentlich kann auch begleitend Pruritus am Ohr auftreten oder ein Engegefühl im Rachen (75).

Nach der Verabreichung der SIT ist laut Leitlinie eine 30 min Beobachtungszeit angedacht (6). Es ist erwiesen, dass vor allem schwere systemische Allgemeinreaktionen in den ersten 30 min nach der Injektion auftreten (76). Winther et al. untersuchten das Auftreten von Nebenwirkungen während der Einleitungsphase der SIT anhand eines PatientInnenkollektivs von 1038 PatientInnen. Es konnte gezeigt werden, dass es in den meisten Fällen zu keinen Nebenwirkungen kam, sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den Allergengruppen zeigte. Am besten verträglich zeigte sich eine SIT mit Wespengift (89% der Fälle symptomfrei), gefolgt von Birke (82%), Hausstaubmilbe (81%), Katze (74%) und Gräser (70%) (77).

Roy et al. konnten in ihren Untersuchungen feststellen, dass die Wahrscheinlichkeit, eine verstärkte Lokalreaktion zu erleiden, bei PatientInnen, die auch von einer Allgemeinreaktion betroffen waren, höher ist. Eine Allgemeinreaktion konnte in 0,043% der Besuche beobachtet werden. In 35,2% der Besuche von PatientInnen die eine Allgemeinreaktion erlitten, kam es zusätzlich zu einer verstärkten Lokalreaktion, bei der Kontrollgruppe hingegen nur in 8,9% der Besuche (78).

3 Fragestellung und Zielsetzung

Die folgenden Fragestellungen zu Therapieadhärenz und Verträglichkeit sollen in der vorliegenden Arbeit aufgegriffen werden:

- 1.) Wie ist die therapiebezogene allgemeine Adhärenz und Verträglichkeit bei Inhalationsallergien und Insektengiftallergien? Was sind die Gründe im Falle eines vorzeitigen Abbruchs der Immuntherapie?
- 2.) Unterscheiden sich SCIT (Inhalationsallergene) und SLIT im Hinblick auf Therapieverträglichkeit, Adhärenz und subjektive Globalbeurteilung?
- 3.) Gibt es Unterschiede zwischen monosensibilisierten und polysensibilisierten Patienten bei Inhalationsallergien hinsichtlich Therapieverträglichkeit, Adhärenz und subjektiver Globalbeurteilung?
- 4.) Unterscheiden sich präseasonale Kurzzeittherapie und cosaisonale (ganzjährige) Therapie bezüglich Therapieverträglichkeit, Adhärenz und subjektiver Globalbeurteilung?
- 5.) Gibt es Unterschiede zwischen stationär durchgeführter Einleitung der Insektengiftimmuntherapie nach Ultrarush-Verfahren und konventioneller ambulanter Einleitung?
- 6.) Wirkt sich der Krankenversicherungsstatus auf die Adhärenz im Kontext der SIT aus?
- 7.) Wie beurteilen die PatientInnen den Therapieerfolg, die Verträglichkeit und den Ablauf der Behandlung?

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign/ Studienbeschreibung

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine klinische Querschnittsuntersuchung an einem PatientInnenkollektiv, das sich einer spezifischen Immuntherapie mit Inhalationsallergenen bei allergischer Rhinokonjunktivitis und/ oder Asthma bronchiale oder einer SIT bei Insektengiftallergie unterzogen hat. Es erfolgte eine retrospektive Untersuchung nach Aktenlage in der Patientendatei, ergänzt durch eine Fragebogenerhebung. Die Rekrutierung erfolgte monozentrisch in einer Facharztpraxis für Dermatologie und Allergologie mit Belegabteilung im Rahmen der Routineversorgung.

4.2 Studienpopulation

4.2.1 Allgemein

Die Ausgangspopulation umfasst alle PatientInnen, die sich im Zeitraum vom 01.10.2007 – 30.09.2017 in einer SIT im Studienzentrum befanden. Dabei handelt es sich um PatientInnen mit Inhalationsallergien, die sich klinisch in Form von allergischer Rhinokonjunktivitis und / oder Asthma bronchiale präsentieren, sowie PatientInnen mit anaphylaktischen Reaktionen nach Insektenstichen. PatientInnen, die sich vor dem Studienzeitraum bereits in einer Therapie befanden, werden nicht zurückverfolgt. Liegt der Therapiebeginn jedoch im Studienzeitraum und das Therapieende liegt zeitlich nach dem 30.09.2017, erfolgt ein Einschluss der PatientInnen in die Studie. Die Datenerhebung bezüglich der Aktenlagenerhebung wurde Ende März 2021 eingestellt. Alle PatientInnen, die sich nach diesem Zeitpunkt noch in Therapie befanden, wurden nicht mehr nachverfolgt und somit nicht in die Analysen eingeschlossen.

Zur Bestimmung der Adhärenz werden ausschließlich PatientInnen analysiert, die ihre komplette Therapiedauer am Studienzentrum absolvierten. PatientInnen, die die SIT bei ihrem Hausarzt oder einem anderen Facharzt fortführten, werden nicht weiterverfolgt. Bei PatientInnen ohne weitere EDV-Dokumentation direkt nach der Einleitungsphase, insbesondere bei stationärer ultra-Rush-Einleitung ist davon

auszugehen, dass die SIT andernorts, d.h. beim Hausarzt oder bei einem anderen Facharzt fortgesetzt wurde. Befand sich der Patient beziehungsweise die Patientin jedoch im Anschluss an die Einleitungsphase in der fortführenden Therapie im Studienzentrum, wird bei fehlender weiterer EDV-Dokumentation von einem Therapieabbruch ausgegangen. In diesem Fall erfolgt eine schriftliche Befragung zur Ermittlung des Abbruchgrundes.

Die Therapieverträglichkeit wird für die Einleitungsphase und für die Fortführung der Therapie separat bestimmt. Für die Einleitungsphase können neben den PatientInnen, die die komplette Therapie am Studienzentrum absolvierten, auch die PatientInnen, die nur die Einleitung am Studienzentrum in Anspruch nahmen, untersucht werden. Letzteres betrifft vor allem PatientInnen mit einer Insektengiftallergie, welche mit einem Ultra-Rush-Verfahren stationär eingeleitet wurden. In die Verträglichkeitsanalyse während der fortführenden Therapiephase werden analog zum Vorgehen im Rahmen der Adhärenzanalyse nur PatientInnen eingeschlossen, die die Therapie vollständig am Studienzentrum absolvierten.

4.2.2 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien wurden in Orientierung an vergleichbaren Arbeiten zur SIT festgelegt (vgl. (69, 79)). Dementsprechend erfolgte keine Eingrenzung des PatientInnenkollektivs hinsichtlich der Kriterien Geschlecht, Alter oder Behandlungsdiagnose.

Ausgeschlossen wurden, wie oben beschrieben, PatientInnen, deren Therapiebeginn vor dem Studienzeitraum liegt, sowie PatientInnen, die die Therapieeinleitung ihrer SIT andernorts begonnen hatten. Die zweitgenannte PatientInnengruppe umfasst einerseits PatientInnen, die zur Therapiefortführung bis zum Therapieende ins Studienzentrum wechselten, und andererseits PatientInnen, die nur vertretungsweise durch das Studienzentrum behandelt worden sind.

4.2.3 Adhärenz

Die Therapiedauer einer SIT richtet sich prinzipiell nach der zugrundeliegenden allergischen Disposition sowie nach der ausgewählten Therapieform. Bei

PatientInnen, die bei einer allergischen Disposition gegenüber inhalativen Allergenen mit einer SCIT oder SLIT behandelt werden, beträgt die Therapielänge mindestens 3 Jahre. Bei allergischer Disposition gegenüber Wespen- oder Bienengift und Durchführung einer SCIT kann der Therapiezeitraum von einer Zeitspanne von mindestens 3 Jahren bis hin zu einer lebenslänglichen Therapiedauer variieren.

Bezüglich der Adhärenz wurden PatientInnen ausgewertet, die sowohl die Einleitung als auch die Erhaltungstherapie am Studienzentrum absolvierten.

Wurde eine SIT mindestens über drei Jahre lang fortgeführt, werden die PatientInnen als adhärent bezeichnet, sofern zuvor kein längerer Therapiezeitraum festgelegt wurde. Längere Therapiezeiträume ergeben sich in der Regel aus der Schwere der allergischen Reaktion auf ein Expositionseignis, welche über die Klassifikation nach Ring und Messmer erfasst wird (siehe Tabelle 1, Seite 6). So wird beispielsweise beim Auftreten von Bewusstlosigkeit ohne Reanimationspflichtigkeit, was einem Grad III der Anaphylaxie nach Ring und Messmer entspricht, nach einem Insektenstich ein Therapieintervall von 5 Jahren verordnet.

Außerdem umfasst das PatientInnenkollektiv Personen, die nicht exakt drei Jahre Therapie absolvierten, aber bei denen von ärztlicher Seite im Praxis-EDV-System das Therapieende dokumentiert worden ist. Dies erfolgt beispielsweise in Fällen des Aufbrauchens der letzten Präparatepackung kurz vor Vollendung des dreijährigen Intervalls und bestehender vollkommener Beschwerdefreiheit. Wurde eine Therapie vorzeitig beendet, weil ein Umzug ins Ausland erfolgte, wurde dies jedoch nicht als adhärent gewertet.

Bei einer zuvor festgelegten gesamten Therapiedauer von 3 Jahren wurde eine Toleranz von 3 Monaten, bei einer Therapiedauer von 5 Jahren, eine Toleranz von 5 Monaten akzeptiert und als adhärent gewertet. PatientInnen, die eine Therapie länger als 5 Jahre bis zu hin zu einer lebenslänglichen Therapiedauer durchführten, wurden bei der Berechnung der Adhärenz nicht miteinbezogen.

Im Falle einer Kurzzeit-SIT mussten mindestens drei Therapiezyklen durchgeführt werden, um die Therapie als adhärent zu werten.

4.2.4 Abbruchkriterien

Als Abbrecher werden PatientInnen gewertet, welche nicht den medizinisch notwendigen Behandlungszeitraum erfüllten unter der Berücksichtigung der im vorherigen Kapitel genannten Toleranzen. Eine fehlende weitere Dokumentation im Praxissystem oder ein dokumentierter Abbruchgrund wurden als Therapieabbruch gewertet.

4.3 Datenerhebung

4.3.1 Ablauf der Datenerhebung

Die PatientInnendaten wurden dem Praxis-EDV-System TURBOMED (CGM Turbomed, CompuGroup Medical Deutschland AG, Koblenz) des Studienzentrums entnommen. Die erbrachten Leistungen wurden bei SCIT PatientInnen anhand der in den PatientInnenakten eingetragenen Gebührensnummern nachvollzogen. Die Gebührensnummern variierten entsprechend des Versicherungsstatus der PatientInnen. Bei über die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) Versicherten wurde die Ziffer „30130 EBM“ (EBM = einheitlicher Bewertungsmaßstab) eingetragen, während bei über die private Krankenversicherung (PKV) Versicherten die Ziffer „263 GOÄ“ (GOÄ = Gebührenordnung für Ärzte) verwendet wurde. PatientInnen, die eine SLIT absolvierten, wurden anhand der ihnen verordneten Präparate/ Rezepte identifiziert. Dies ergab sich daraus, dass für die SLIT im Praxis-EDV-System keine spezifische Abrechnungsziffer existiert.

Die Stammdaten, sowie die krankheits- und therapiebezogenen Daten wurden auf Erhebungsbögen gesammelt und anschließend in eine Excel Tabelle übertragen.

4.3.2 Stammdaten und weitere erhobene Daten

Die im Folgenden aufgelisteten Informationen wurden dem Praxissystem turbomed entnommen.

Die Stammdaten der PatientInnen beinhalten Vor- und Nachname, PatientInnen-Identifikationsnummer, Adresse, Geburtsdatum, Geschlecht, Versicherungsstatus sowie die Diagnose. Für den Versicherungsstatus der PatientInnen, wurde im Falle eines Krankenkassenwechsels während des Therapiezeitraums immer der Versicherungsstatus zu Beginn der SIT in Betracht gezogen.

Neben den patientInnenbezogenen Stammdaten wurden auch das Datum von Therapiebeginn und -ende, sowie die Behandlungsfortsetzung und Adhärenz dokumentiert. Die Behandlungsfortsetzung erfolgte über das Studienzentrum, den Hausarzt, einen anderen Facharzt oder war unbekannt. Bei der Adhärenz stand eine vollendete Therapie, eine abgebrochene Therapie oder eine noch laufende Therapie zur Verfügung. Im Falle eines Therapieabbruches wurde zudem sofern vorhanden der diesbezügliche Grund notiert. Außerdem wurde jeweils das verabreichte Präparat, sowie die Verträglichkeit erfasst. Die Bewertung der allgemeinen Therapieverträglichkeit erfolgte anhand der von Ring und Messmer vorgelegten Einteilung, die beginnend von Haut und subjektiven Allgemeinsymptomen (Grad I) ausgehend bis hin zum Kreislauf- und / oder Atemstillstand (Grad IV) den Schweregrad einer anaphylaktischen Reaktion definiert (80).

Im Falle einer SCIT (Insektengift) wurden zusätzlich die Stichreaktion vor Therapiebeginn, die Art der Therapieeinleitung mit stationärer und ambulanter Einleitung, die aufgetretenen Nebenwirkungen separat für die Therapieeinleitung und Fortsetzung, sowie das Auftreten eines Stichereignisses mit Insektentyp und Ausprägung der Stichreaktion dokumentiert.

Beim Vorliegen einer Allergie mit Inhalationsallergenen wurden außerdem der Status der Sensibilisierung mit entweder mono- oder polysensibilisiert, die Anzahl der verabreichten Extrakte, das Vorliegen eines Mischextraktes, sowie die Therapiezeit mit kurzzeit, präseasonal oder cosaisonal erfasst. Im Falle einer Kurzzeit- oder präseasonal durchgeführten SIT wurde zudem die absolute Therapiedauer berücksichtigt.

4.3.3 Untersuchungsinstrumente – Fragebögen

Ergänzend erfolgte eine Fragebogenerhebung der PatientInnen. Jede PatientIn, die angeschrieben wurde, erhielt einen Briefumschlag, welcher ein Anschreiben, einen

Fragebogen, eine Einwilligungserklärung/ PatientInneninformation, sowie einen frankierten Rückumschlag (Bezahlung durch das Studienzentrum), beinhaltete. Um eine hohe Rücksendungsquote zu erreichen, wurde bei der Konzeption der Fragebögen darauf geachtet, den, durch die PatientInnen zu erbringenden, Zeitaufwand möglichst gering zu halten.

PatientInnen, die die SIT mindestens drei Jahre lang absolvierten, wurden zu ihrer allgemeinen Therapiezufriedenheit befragt. Es wurden die Bereiche Therapieerfolg, Verträglichkeit, sowie die Betreuung am Studienzentrum abgedeckt. Zur Erfassung der Antworten wurde eine fünf Punkte / Merkmalsausprägungen umfassende Likert-Skala verwendet. Hierdurch wurde den PatientInnen die Möglichkeit gegeben, den Grad ihrer Zustimmung zu einer Aussage oder den Grad der Ablehnung dieser Aussage auszudrücken. Maximale Zustimmung konnte über die Antwortmöglichkeit „stimme voll und ganz zu“ geäußert werden, maximale Ablehnung hingegen über die Antwortmöglichkeit „stimme gar nicht zu“.

Im Falle eines Abbruchs der Therapie, deren Grund nicht im Praxis-EDV-System dokumentiert wurde, wurden die PatientInnen diesbezüglich angeschrieben. Ihnen wurden zehn unterschiedliche Antwortmöglichkeiten angeboten, durch welche sie den Grund des Therapieabbruchs durch Ankreuzen kenntlich machen konnten. Hierbei konnte auch mehr als eine Antwortmöglichkeit ausgewählt werden. Zudem wurde den PatientInnen ermöglicht, bei einer nicht durch die Antwortmöglichkeiten abgedeckten Ursache des Therapieabbruchs, in eigenen Worten den Grund des Therapieabbruchs handschriftlich zu erläutern. Bei vorhandener Dokumentation der Abbruchgründe im Praxis-EDV-System wurde auf deren gesonderte Erfragung verzichtet.

Die Fragebögen sind dem Anhang zu entnehmen (siehe ab Abbildung 36).

4.4 Statistik

4.4.1 Datenerhebung und Datenverarbeitung

Die in diesem Projekt vorgestellten Datensätze wurden einerseits per Aktenlagenerhebung und andererseits per Fragebogenerhebung gewonnen. Zur Erfassung der Antworten in der Fragebogenerhebung wurde eine Merkmalsausprägungen umfassende Likert-Skala, reichend von 1 („stimme voll und

ganz zu“) bis 5 („stimme gar nicht zu“) verwendet. Das Datenmanagement erfolgte über Microsoft Excel und das Statistik Programm IBM SPSS Statistics Version 27. Die statistische Betreuung und die Durchführung der statistischen Tests erfolgte durch das Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP) unter der Leitung von Prof. Dr. med. Matthias Augustin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg.

4.4.2 Deskriptive Statistik

Zur deskriptiven Auswertung der Daten wurden bei nominal und ordinal skalierten Daten die absoluten und relativen Häufigkeiten zusammen mit dem Mittelwert (MW), der Standardabweichung (SD), dem Median und dem Minimum (Min) und Maximum (Max) der gültigen Werte präsentiert. Die grafische Darstellung erfolgte in dieser Arbeit mit Säulendiagrammen. Zur Analyse der Abbruchgründe wurden Mehrfachantwortsets angelegt und die Häufigkeiten der entsprechenden Antworten ausgegeben. Bei Freitextantworten wurden ebenfalls die Häufigkeiten ausgegeben sowie ähnliche Antworten entsprechend gruppiert. Bei metrischen Daten wurden die Mittelwerte, Standardabweichungen, Minimum- und Maximumangaben der gültigen Werte ausgegeben.

4.4.3 Inferenzstatistik

Zur Auswertung des Fragebogens wurde eine Korrelationsanalyse mit Spearman's Rho durchgeführt, welche die Korrelationen der Fragebogenitems untereinander ausgibt. Korrelationen die auf dem Niveau 0,01 (zweiseitig) signifikant waren, wurden mittels Cohen's d nach ihrer Korrelationsstärke interpretiert.

Die Fragebogenantworten wurden zunächst global zwischen den Gruppen verglichen. Anschließend erfolgte ein Vergleich der Gruppen SCIT (Inhalativ) und SLIT (Inhalativ) bei Polysensibilisierung sowie innerhalb der Gruppe SCIT (Inhalativ) zwischen den mono- und polysensibilisierten PatientInnen.

Zum Vergleich der Fragebogenantworten zwischen den 3 Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test und der Mediantest durchgeführt. Zum Vergleich der Fragebogenantworten zwischen 2 Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test

verwendet. Bei signifikanten Unterschieden wurde die Effektstärke nach Cohen's d berechnet und interpretiert.

Die Signifikanz von Gruppenunterschieden wurde bei nominal und ordinal skalierten Variablen mithilfe des Chi²-Test und im Fall von geringen Häufigkeiten mithilfe des Fisher's exact t-test untersucht. Zudem wurden Korrelationen mittels Phi und Cramer's-V ausgegeben. Bei signifikanten Gruppenunterschieden wurden zudem Regressionsanalysen durchgeführt.

Die Präsentation der Wahrscheinlichkeit einer Therapiefortführung oder eines Therapieabbruches erfolgte mittels Kaplan-Meier-Kurven. Zur Untersuchung ob signifikante Unterschiede zwischen den drei Kohorten vorliegen, wurde jeweils ein Log-Rank-Test durchgeführt. Um die betroffenen Gruppen dann genau zu eruieren, wurden paarweise post-hoc-Log-Rank durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde für einen Fehler 1. Art auf maximal 5% festgelegt, dementsprechend werden p-Werte < 0,05 als statistisch signifikant angesehen.

4.5 Datenschutz und Genehmigung durch die Ethik-Kommission

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte anonymisiert. Die Teilnahme an der Fragebogenerhebung mittels der postalisch zugestellten Fragebögen erfolgte auf freiwilliger Basis und mit Rücksendung einer unterschriebenen Einwilligungserklärung.

Der Ethikantrag wurde von Prof. Dr. W. Czech, Leiter der Hautarztpraxis Villingen-Schwenningen und der Hautbelegabteilung des Schwarzwald-Baar-Klinikums in Donaueschingen, unter dem internen Aktenzeichen (Antragsnummer) F-2018-069 gestellt. Der Antrag wurde unter Prof. Dr. med. Gerlinde Egerer, Vorsitzende der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg, geprüft und wurde schriftlich am 15.09.2019 bestätigt.

Ein Ethikvotum der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz und des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, Hamburg wurde nicht benötigt, da nur anonymisierte Datensätze in Rheinland-Pfalz sowie in Hamburg behandelt wurden. Damit bestanden ausschließlich Korrelationsmöglichkeiten bezüglich der PatientInnenidentität im Studienzentrum in Baden-Württemberg.

5 Ergebnisse

5.1 Deskription des PatientInnenkollektivs

5.1.1 Allgemein

Für den Studienzeitraum 01.10.2007 – 30.09.2017 wurden 2186 Fälle identifiziert, die nach den unter Material und Methoden beschriebenen Kriterien zur Analyse geeignet sind. Aufgrund der Möglichkeit, dass bei PatientInnen multiple Therapien eingeleitet wurden, ist die PatientInnenzahl mit 2029 geringer als die Fallzahl. Im Folgenden wird deswegen stets angegeben, ob sich die jeweilige Angabe auf die PatientInnen- oder Fallzahl bezieht.

Diese Gesamtzahl der 2186 Fälle setzt sich zusammen aus 1407 Fällen, in denen eine SCIT (Insektengift), 721 Fällen, in denen eine SCIT (Inhalationsallergene) und 58 Fällen, in denen eine SLIT am Studienzentrum eingeleitet wurde. Davon werden in der Kohorte der SCIT (Insektengift) 1164 Fälle und in der Kohorte der SCIT (Inhalationsallergene) 113 Fälle als lost to follow up erfasst. In der SLIT Kohorte ist kein Fall als lost to follow up klassifiziert.

Außerdem wurden in der SCIT (Insektengift) Kohorte 22 Fälle ausgeschlossen, die sich zu Beginn der Auswertungsphase noch in Therapie befanden. In der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte wurde ein Fall und in der SLIT Kohorte kein Fall ausgeschlossen. Somit ergibt sich eine Fallzahl von am Studienzentrum fortgeführten Therapien von 221 in der SCIT (Insektengift) Kohorte, von 607 in der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte und 58 in der SLIT Kohorte. Eine Übersicht über das Studienkollektiv ist in Abbildung 6 dargestellt.

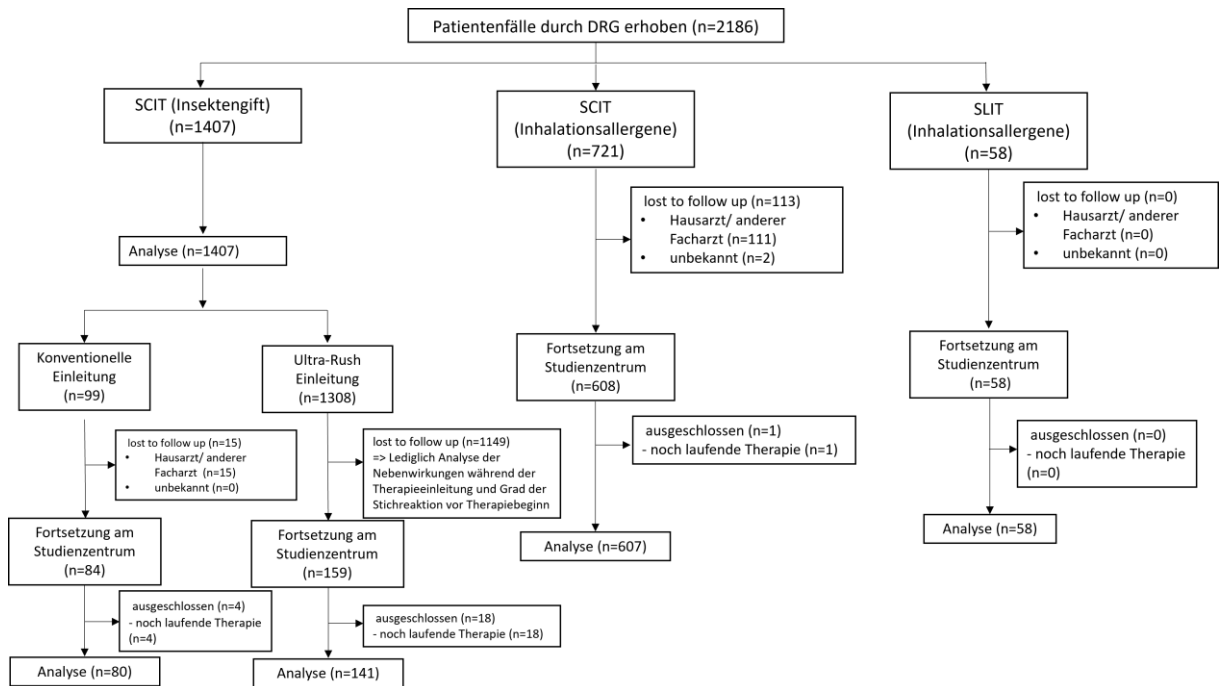


Abbildung 6: Übersicht des Studienkollektivs

Hinsichtlich des Versichertenstatus wird im PatientInnenkollektiv nach den Kriterien GKV und PKV unterschieden. Im Folgenden ist hinter der Anzahl der PatientInnen der Kohorte jeweils in Klammern der Versichertenstatus angegeben. In der SCIT (Insektengift) Kohorte wurden 1330 PatientInnen (GKV: 1152 (86,6%), PKV: 178 (13,4%)) erfasst, in der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte 647 PatientInnen (GKV: 568 (87,8%), PKV: 79 (12,2%)) und in der SLIT Kohorte 52 PatientInnen (GKV: 38 (73,1%), PKV: 14 (26,9%)).

Die Geschlechterverteilung der PatientInnen, die die Therapie am Studienzentrum begannen und fortführten, präsentiert sich für die Subgruppen wie folgt: Die SCIT (Insektengift) Kohorte umfasst 105 von 224 (46,9%) Frauen und 119 von 224 (53,1%) Männer, in der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte befinden sich 271 von 538 (50,4%) Frauen und 267 von 538 (49,6%) Männer und in der SLIT Kohorte sind 23 von 52 (44,2%) Frauen und 29 von 52 (55,8%) Männer eingeschlossen.

Die Altersverteilung der PatientInnen, die die SIT nach der Einleitungsphase am Studienzentrum fortführten, wird durch die Altersklassen „Kind“ (0-11 Jahre), „Jugendlich“ (12-17Jahre) und „Erwachsen“ (>18 Jahre) wiedergegeben. Zudem ist der Mittelwert (MW) der gruppenspezifischen Altersverteilung erfasst sowie der jeweilige minimale (MIN) und maximale Wert (MAX). Die SCIT (Insektengift) Kohorte beinhaltet zu 4,5% Kinder, zu 7,1% Jugendliche und zu 88,4% Erwachsene (MW: 47,0 Jahre; MIN: 7 Jahre; MAX: 81 Jahre), die SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte

rekrutiert sich zu 8,0% aus Kindern, zu 15,6% aus Jugendlichen und 76,4% aus Erwachsenen (MW: 32,1 Jahre, MIN: 6 Jahre; MAX: 74 Jahre) und die SLIT Kohorte setzt sich aus 59,6% Kindern, 19,2% Jugendlichen und 21,2% Erwachsenen (MW: 14,9 Jahre; MIN: 4 Jahre; MAX: 59 Jahre) zusammen.

Unter den am Studienzentrum eingeleiteten und fortgeführten SCIT (Insektengift), handelt es sich in 205 Fällen um eine einzelne SIT und in 19 Fällen um zwei durchgeführte SIT.

In der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte wurden im Studienzeitraum in 477 Fällen eine SIT, in 52 Fällen zwei, in 6 Fällen drei und in 2 Fällen vier SIT aufgenommen.

In der SLIT Kohorte wurde in 46 Fällen eine SIT und in 6 Fällen zwei SIT begonnen.

5.1.2 Subkutane Immuntherapie bei Insektengiftallergie

Im Studienzeitraum wurden insgesamt 1407 SCIT (Insektengift) bei 1330 PatientInnen mit Wespen- oder Bienengift eingeleitet. Am Studienzentrum wurden 243 (17,3%) dieser Therapien fortgeführt, während die verbleibenden 1164 (82,7%) Therapien durch den Hausarzt respektive einen anderen Facharzt fortgeführt wurden.

Es wurden 99 (7,0%) SCIT (Insektengift) ambulant und 1308 (93%) im stationären Setting eingeleitet (siehe Abbildung 7). Im Falle einer stationären ultra-rush Therapieeinleitung erfolgte in 159 (12,2%) Fällen die Therapiefortsetzung am Studienzentrum, während in 1149 (87,8%) Fällen die SCIT (Insektengift) beim Hausarzt oder einem anderen Facharzt fortgeführt wurde. Demgegenüber zeigt sich bei den ambulant eingeleiteten SCIT (Insektengift), dass in 84 (84,8%) Fällen die weitere Therapie am Studienzentrum und in 15 (15,2%) Fälle durch den Hausarzt respektive einen anderen Facharzt erfolgte.

Hinsichtlich der 99 ambulant eingeleiteten SCIT (Insektengift) zeigt sich eine Geschlechterverteilung von 37 (37,4%) Frauen gegenüber 62 (62,6%) Männern, bei einer Altersverteilung von 9 (8,1%) Kindern, 7 (7,1%) Jugendlichen und 84 (84,8%) Erwachsenen.

In der Subgruppe der stationären Therapieeinleitung hingegen war die Geschlechterverteilung mit 50,1% Frauen und 49,9% Männer ausgeglichener. Die

Klassifikation nach Alter dieser Untergruppe ergab eine Verteilung von 4,1 % Kinder, 7,9% Jugendliche und 88,1% Erwachsene.

Im Studienzentrum wurden 989 (70,3%) der SCIT (Insektengift) mit Wespengift und 418 (29,7%) mit Bienengift eingeleitet (siehe Abbildung 8).

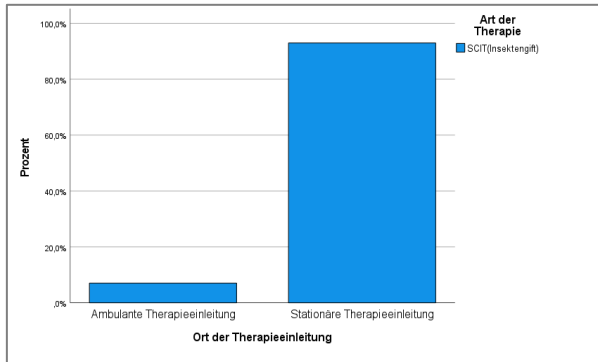


Abbildung 7: Ort der Therapieeinleitung in der SCIT (Insektengift) Kohorte

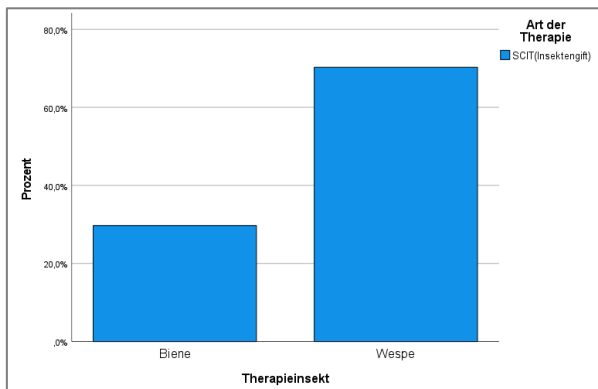


Abbildung 8: Therapieinsekt in der SCIT (Insektengift) Kohorte

Die Ausprägung der Stichreaktion vor Therapiebeginn ist in Abbildung 9 dargestellt. In 3,8% der Fälle wurde eine SCIT (Insektengift) aufgrund des vermehrten Auftretens von verstärkten Lokalreaktionen und damit einhergehendem starkem Leidensdruck bei optional bestehendem erhöhtem Expositionsrisiko eingeleitet. In 24,6% der Fälle erfolgte die Indikationsstellen aufgrund des Auftretens einer Allgemeinreaktion (AR) / anaphylaktischer Reaktion Grad I, in 50,4% der Fälle bei einer AR Grad II, in 20,3% der Fälle bei einer AR Grad III, in 0,8% der Fälle bei einer AR Grad IV sowie letztlich in 0,1% der Fälle aufgrund eines anderweitig nicht näher bezeichneten Reaktionsgeschehens (siehe Abbildung 9).

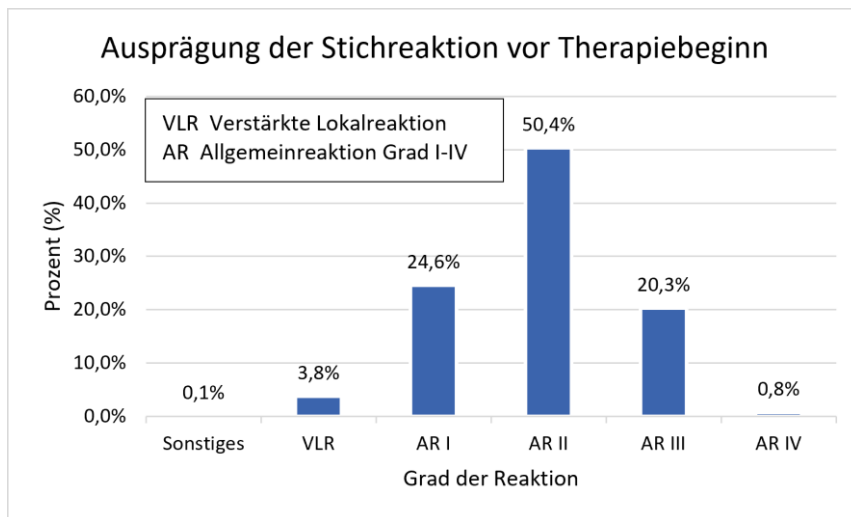


Abbildung 9: Ausprägung der Stichreaktion vor Therapiebeginn in der SCIT (Insektengift) Kohorte

Abhängig von der Ausprägung der Stichreaktion vor Therapiebeginn sowie Stichereignissen während der Therapie wurde eine geplante Therapiedauer durch den Studienarzt definiert. Von den 1407 eingeleiteten Therapien (Fälle) haben insgesamt 1368 (97,2 %) der Fälle eine angedachte Therapiedauer von 3 Jahren, 28 (2,0%) eine Therapiedauer von 5 Jahren, 6 (0,4%) eine Therapiedauer von mehr als 5 Jahren, sowie 5 (0,4%) eine lebenslängliche Therapie angeordnet bekommen.

Die Aktenlagenerhebung zeigt für 90 (37%) der am Studienzentrum fortgeführten 243 SCIT (Insektengift) im weiteren zeitlichen Verlauf nach Therapieeinleitung ein dokumentiertes Stichereignis. Von diesen 90 Stichereignissen werden 67 (74,4%) anamnestisch durch die PatientInnen auf das Therapieinsekt zurückgeführt. 11 (12,2%) Stichereignisse werden durch die PatientInnen anamnestisch einem anderen Insektentyp zugeordnet, während bei weiteren 12 (13,3%) Stichereignissen der Insektentyp durch die PatientInnen nicht identifizierbar war (siehe Abbildung 10).

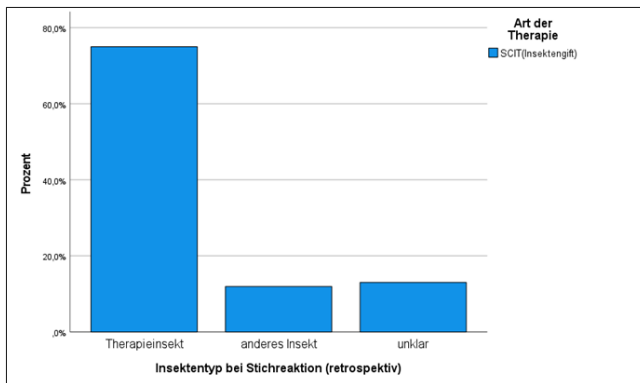


Abbildung 10: Insektentyp bei Stichreaktion (Aktenlagenerhebung)

Bei Betrachtung der Stichreaktionen anhand der Aktenlagenerhebung konnte gezeigt werden, dass es in 54 von 90 (60,0%) Stichereignissen zu keiner Reaktion kam. In 18 (20,0%) Ereignissen kam es zur einer VLR, in 5 (5,6%) zu einer AR Grad I, in 10 (11,1%) zu einer AR Grad II, in 2 (2,2%) zu einer AR Grad III und bei einem (1,1%) Stichereignis zu einem anderweitigen Reaktionsgeschehen (siehe Abbildung 11).

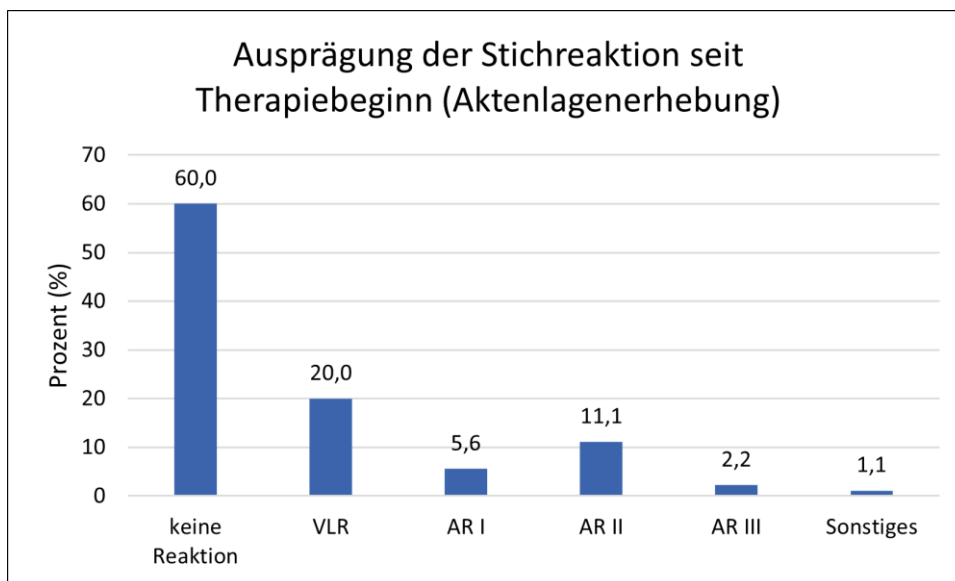


Abbildung 11: Ausprägung der Stichreaktion (Aktenlagenerhebung)

In der SCIT (Insektengift) Kohorte wurden PatientInnen aus 179 Fällen, die die SIT am Studienzentrum vollständig absolvierten, in der Fragebogenerhebung bezüglich eines potenziell aufgetretenen Stichereignisses seit Therapiebeginn befragt. Von diesen antworteten 94 PatientInnen (104 Fälle) mit ausgefülltem Fragebogen. Der Unterschied zwischen PatientInnen- und Fallzahl ergibt sich daraus, dass bei der Fragebogenerhebung in 20 Fällen (10 PatientInnen) eine Doppelhyposensibilisierung

mit Wespen- und Bienengift durchgeführt wurde. Diesen 10 PatientInnen wurden jeweils 2 Fälle zugeordnet und sie erhielten jeweils zwei Fragebögen, die getrennt nach Stichereignissen in Verbindungen mit Bienen oder Wespengift fragten. In der Analyse zeigt sich, dass alle 10 PatientInnen beide Fragebögen jeweils bezüglich der Stichereignisse gleich beantwortet haben. In die weitere Analyse sind diese Fragebögen einbezogen und im Folgenden sind die Angaben getrennt für Fall- und PatientInnenzahl aufgeführt.

Hinsichtlich der Fallzahl ergibt die Fragebogenerhebung, dass in 62 von 104 Fällen (59,6%) SCIT (Insektengift) mindestens eine Stichreaktion seit Therapiebeginn aufgetreten ist. 8 von 62 (12,9%) Fälle mit mindestens einem Stichereignis werden durch die PatientInnen einer Biene zugeordnet, 31 von 62 (50%) werden einer Wespe zugeordnet und in mindestens einem (1,6%) Stichereignis ist das auslösende Insekt anamnestisch weder Biene noch Wespe. Bei 10 von 62 (16,1%) Fällen mit mindestens einem Stichereignis nach Therapiebeginn ist das auslösende Insekt anamnestisch nicht eruierbar, in 5 Fällen (8,1%) werden Stichereignisse durch Biene und Wespe genannt, in weiteren 5 Fällen (8,1%) werden die Stichereignisse einer Wespe sowie einem weiteren unklaren Insekt zugeordnet und letztlich werden 2 der 62 (3,2%) Fälle mit mindestens einem Stichereignis durch die PatientInnen Biene und Wespe sowie mindestens einem weiteren unklaren Insektentyp zugeordnet (siehe Abbildung 12).

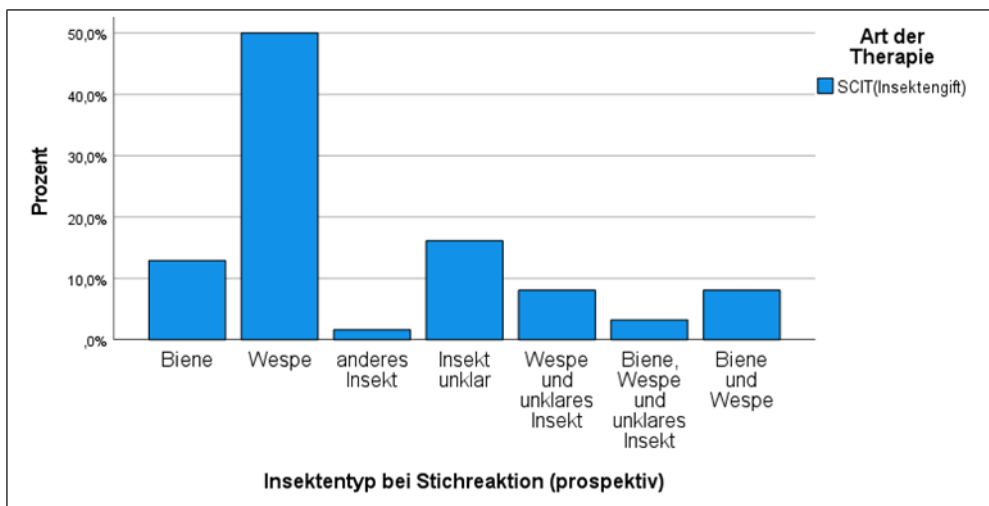


Abbildung 12: Insektentyp im Falle einer Stichreaktion (Fragebogenerhebung)

Betrachtet man die prozentuale Verteilung der Stichereignisse und der unterschiedlichen Reaktionsausprägungen auf die PatientInnenzahl, ergeben sich die folgenden Werte: 57 von 94 PatientInnen (60,6%) gaben an, dass ein Stichereignis

seit Beginn der SIT aufgetreten sei, hingegen kam es bei 37 von 94 (39,4%) PatientInnen zu keinem Stichereignis (siehe Abbildung 13).

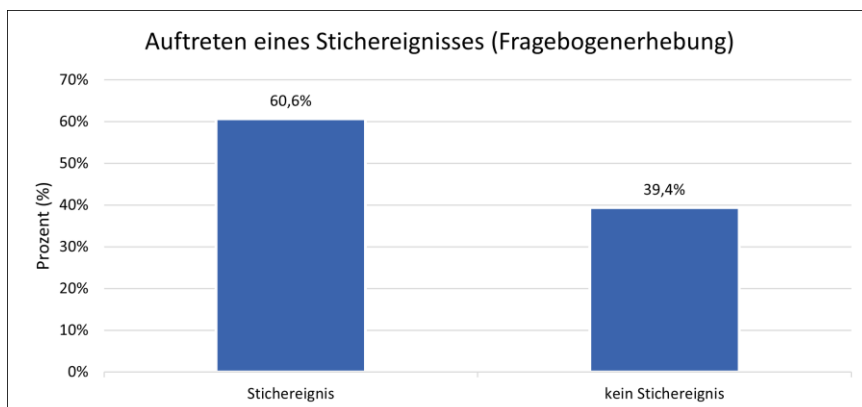


Abbildung 13: Auftreten eines Stichereignisses (Fragebogenerhebung)

Betrachtet man den die Stichreaktionen hervorrufenden Insektentyp, zeigt sich, dass 8 PatientInnen (14,0%) Stichreaktionen durch eine Biene angaben, 29 (50,9%) Stichreaktionen durch eine Wespe, 1 PatientIn (1,8%) eine Stichreaktionen durch ein anderes Insekt, das weder Biene noch Wespe ist, 8 PatientInnen (14,0%) Stichreaktionen durch ein nicht identifizierbares Insekt, 5 PatientInnen (8,8%) Stichreaktionen durch eine Wespe und ein weiteres nicht identifizierbares Insekt und 4 PatientInnen (7,0%) Stichreaktionen durch eine Biene und Wespe angegeben haben (siehe Tabelle 4).

Insektentyp	Häufigkeit	Prozent (%)
Biene	8	14,0%
Wespe	29	50,9%
anderes Insekt	1	1,8%
Insekt unklar	8	14,0%
Wespe und unklares Insekt	5	8,8%
Biene, Wespe und unklares Insekt	2	3,5%
Biene und Wespe	4	7,0%

Tabelle 4: Insektentyp im Fall eines Stichereignisses

Von den 57 gestochenen PatientInnen gaben 46 (80,7%) PatientInnen an, eine Lokalreaktion erlitten zu haben, bei 11 (19,3%) sei es hingegen zu keiner Lokalreaktion gekommen (siehe Abbildung 14). Bei 11 von 57 (19,3%) PatientInnen ist eine Allgemeinreaktion aufgetreten, bei 46 von 57 (80,7%) PatientInnen wurde das Auftreten einer Allgemeinreaktion verneint (siehe Abbildung 15). Alle PatientInnen, die eine Allgemeinreaktion bei Stichereignissen erlitten, gaben an zusätzlich eine Lokalreaktion gehabt zu haben.

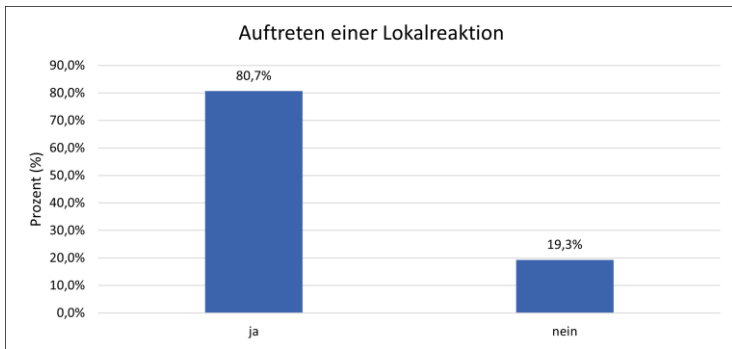


Abbildung 14: Auftreten einer Lokalreaktion (Fragebogenerhebung)

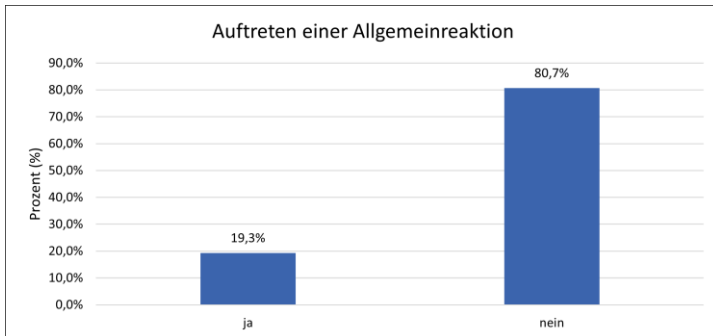


Abbildung 15: Auftreten einer Allgemeinreaktion (Fragebogenerhebung)

Hinsichtlich des Grades der aufgetretenen Allgemeinreaktionen ergibt die Auswertung, dass bei 3 von 11 (27,3%) PatientInnen eine Allgemeinreaktion Grad I und bei 8 von 11 (72,7%) PatientInnen eine Allgemeinreaktion Grad II aufgetreten ist (siehe Abbildung 16). Es wurde keine Allgemeinreaktion Grad III oder IV beobachtet.

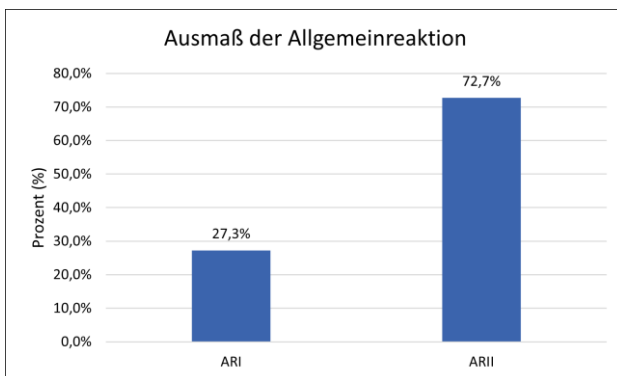


Abbildung 16: Ausmaß der Allgemeinreaktion (Fragebogenerhebung)

In der folgenden Tabelle sind die durch die PatientInnen angegeben Symptome in Folge der Stichereignisse aufgeführt (siehe Tabelle 5).

Symptome im Falle einer Allgemeinreaktion
Hautschwellung, Schwitzen u. Frieren
Schwindel
Kribbeln am gesamten Körper
Atemnot, Schwellung der Zunge
Hypotonie, Tachykardie, Übelkeit, allgem. Schwäche
Kreislaufprobleme
Schwellungen, Kollaps, Benommenheit
Angioödem der Zunge
Kreislaufschwäche
rote Flecken und Hautreizungen am Oberkörper
Atembeschwerden, Blutdruckabfall, Schwindel, Zunge geschwollen

Tabelle 5: Symptome im Falle einer Allgemeinreaktion

Von 57 PatientInnen, die von einem Stichereignis berichteten, gaben 37 (64,9%) an, kein Notfallset eingesetzt zu haben, während 18 (31,6%) PatientInnen darauf zurückgegriffen haben. Eine PatientIn (1,8%) habe ein Medikament eingenommen, das nicht im Notfallset enthalten ist. Zudem hat eine weitere PatientIn (1,8%) angegeben, dass ein Krankenhausaufenthalt zur Beobachtung erfolgte (siehe Abbildung 17).

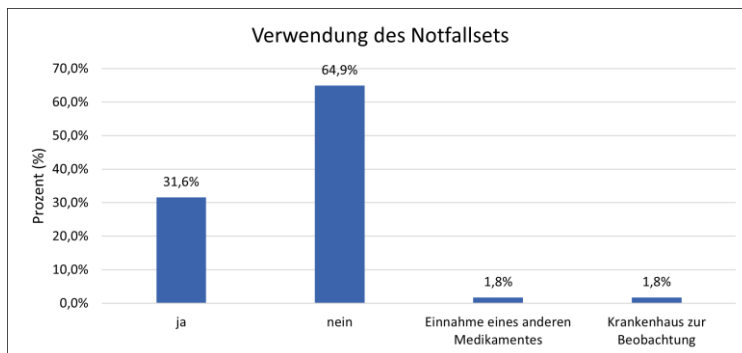


Abbildung 17: Verwendung des Notfallsets

5.1.3 Subkutane Immuntherapie mit Inhalationsallergenen

Im Studienzeitraum wurden insgesamt 721 SCIT (Inhalationsallergene) bei 647 PatientInnen eingeleitet. Am Studienzentrum wurden 608 (84,3%) dieser Therapien fortgeführt, während die verbleibenden 111 (15,4%) Therapien durch den Hausarzt respektive einen anderen Facharzt fortgeführt wurden. In 2 (0,3%) Fällen ist der Dokumentation in der PatientInnenkartei das weitere Procedere nicht zu entnehmen.

In der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte zeigen sich 93 von 647 PatientInnen (14,4%) monosensibilisiert, während der Großteil von 554 PatientInnen (85,6%) als polysensibilisiert erfasst ist.

In der SLIT Kohorte sind 5 von 52 (9,6%) PatientInnen als monosensibilisiert und die restlichen 47 (90,4%) als polysensibilisiert erfasst.

In der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte ist in 327 von insgesamt 721 Fällen (45,4%) entweder singularär oder in Kombination mit einer anderen Diagnose die Diagnose „Asthma bronchiale“ hinterlegt, bei 216 (30%) Fällen „allergische Rhinokonjunktivitis“ und in 4 (0,6%) Fällen „atopische Dermatitis“. In 173 (24%) Fällen sind die Diagnosen „allergische Rhinokonjunktivitis“ und „atopische Dermatitis“ gemeinsam erfasst. In einem (0,1%) Fall ist eine anderweitige, nicht zuvor genannte Diagnose kodiert.

Demgegenüber wurde in der SLIT Kohorte bei 15 von 58 (25,9%) Fällen mindestens die Diagnose „Asthma bronchiale“ und bei 38 Fällen (65,5%) die Diagnose „allergische Rhinokonjunktivitis“ erfasst. In 5 (8,6%) Fällen wurden „allergische Rhinokonjunktivitis“ und „atopische Dermatitis“ als Behandlungsdia­gnose erfasst.

Die prozentuale Verteilung der Diagnosen in den Kohorten SCIT (Inhalationsallergene) und SLIT ist in Abbildung 18 veranschaulicht.

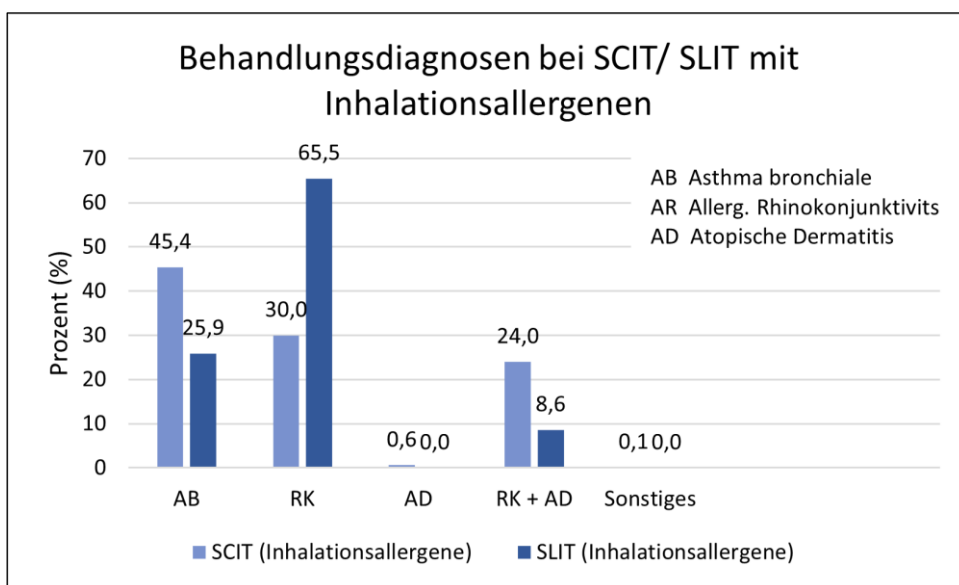


Abbildung 18: Behandlungsdiagnose bei SCIT/ SLIT mit Inhalationsallergenen

In der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte wurde in 664 von 721 (92,1%) Fällen, die eine Therapie am Studienzentrum begonnen hatten, ausschließlich ein Extrakt

verabreicht, in 57 (7,9%) Fällen wurden zwei Extrakte parallel oder zu unterschiedlichen Zeitpunkten appliziert. In der SLIT Kohorte wurden in 54 von 58 (93,1%) Fällen ein Extrakt und in 4 (6,9%) Fällen zwei Extrakte verabreicht. Die Auswertung ergibt zudem, dass in 180 von 721 (25,0%) Fällen der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte ein Mischpräparat aus mehreren Allergenen verabreicht wurde, in 541 (75,0%) der Fälle wurde mindestens ein Einzelallergenextrakt appliziert.

In der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte wurde in 209 von 721 (29,0%) Fällen eine SIT als Kurzzeittherapie verabreicht, in den restlichen 512 (71,0%) Fällen erfolgte die SIT als ganzjährige (cosaisonale) Therapie.

In der SLIT Kohorte wurde in 49 von 58 (84,5%) Fällen eine SIT als prä Saisonale Therapie verabreicht, in 9 (15,5%) Fällen als ganzjährige (cosaisonale) Therapie.

5.2 Adhärenz

5.2.1 Allgemein

Wie oben ausgeführt, waren einige Präparate zur SIT zeitweise nicht lieferbar oder es musste aufgrund einer Änderung im Sensibilisierungsschema ein Präparatewechsel durchgeführt werden. Diese Fälle wurden als Abbruch gezählt und es wurde ein zweiter Fall angelegt. Im Folgenden sind die Abbruchraten, die sich aus der Aktenlagenerhebung ergeben, nun mit und ohne Korrektur der genannten Problematik separat aufgelistet. Die Analyse der Adhärenz erfolgt anhand der Fälle, die die Therapie am Studienzentrum nach der Einleitungsphase fortsetzten. Die Fälle, die PatientInnen betreffen, die sich zum Zeitpunkt der Analyse noch in einer Therapie befanden, wurden nicht berücksichtigt.

Zunächst erfolgt die Auflistung der Abbruchraten aller Therapieschemata, bei der ein Präparatewechsel als Abbruch gewertet wurde. Demnach wurde in der SCIT (Insektengift) Kohorte in 179 von 221 (81,0%) Fällen die SIT vollendet und in 42 (19,0%) Fällen abgebrochen. In der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte wurde die SIT in 336 von 607 (55,4%) Fällen vollständig absolviert und in 271 (44,6%) Fällen abgebrochen. In der Kohorte der SLIT wurde in 38 von 50 (65,5%) Fällen die Therapie zu Ende gebracht und in 20 (34,5%) Fällen abgebrochen (siehe Abbildung 19).

Wird ein Präparatewechsel aufgrund von Lieferengpässen oder aufgrund einer Änderung des Sensibilisierungsschemas nicht als Therapieabbruch gewertet, wirkt sich das wie folgt auf die Abbruchraten der einzelnen Therapieschemata aus:

In der SCIT (Insektengift) Kohorte kommt es zu keinen Änderungen. In der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte zeigt sich in 58,4% der Fälle eine vollendete Therapie, in 41,6% ein Abbruch. In der SLIT Kohorte zeigt sich in 67,9% der Fälle eine vollendete Therapie und in 32,1% ein Abbruch (siehe Abbildung 20).

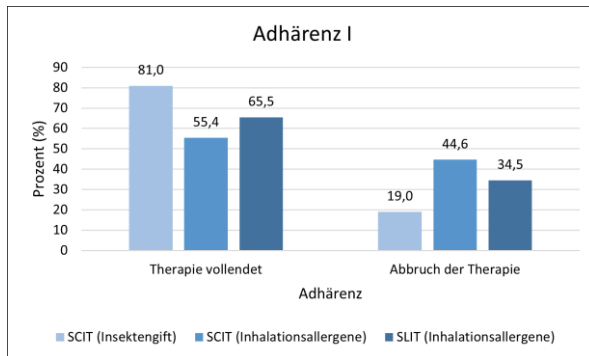


Abbildung 19: Adhärenz I

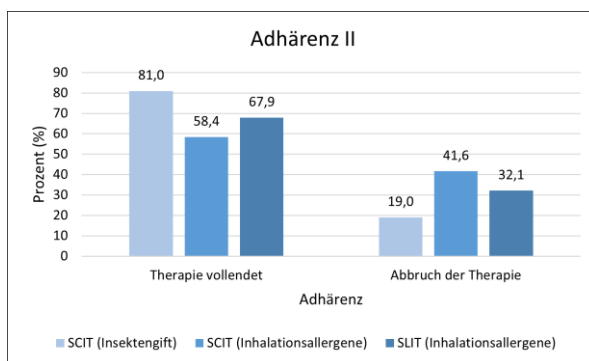


Abbildung 20: Adhärenz II

Betrachtet man die Adhärenz der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte im Vergleich zur SLIT Kohorte zeigt sich mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. In der Analyse der Adhärenz abhängig vom Sensibilisierungsstatus monosensibilisiert versus polysensibilisiert, zeigt sich im Mann-Whitney-Test ebenso kein signifikanter Unterschied.

In der folgenden Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 21) wird die kumulative Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch ohne Berücksichtigung eines Präparatewechsels für die drei Gruppen SCIT (Insektengift), SCIT

(Inhalationsallergen), sowie SLIT dargestellt. Um die PatientInnen, welche lediglich die Ultra-Rush Einleitung im Falle einer Insektengiftallergie durchgeführt hatten, nicht zu berücksichtigen, wurde im Falle einer SCIT (Insektengift) eine Therapiedauer > 2 Tage definiert.

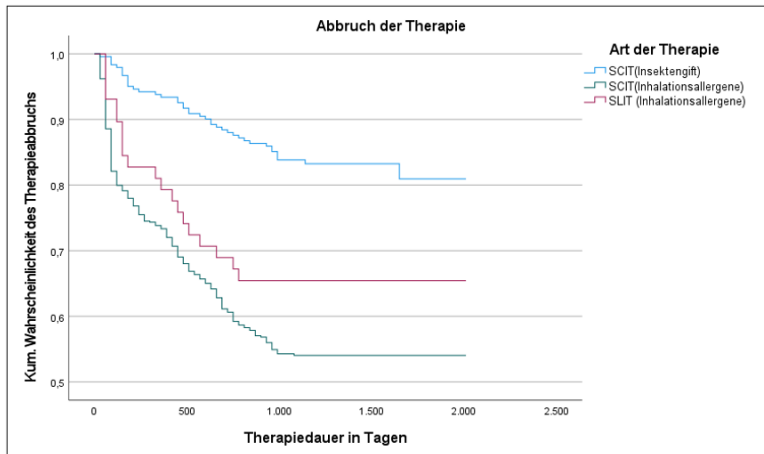


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve der abgebrochenen Therapien

Zur Analyse, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen besteht, wurde ein Log-Rank-Test durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Wahrscheinlichkeitsverteilung eines Therapieabbruchs in den drei Behandlungsgruppen signifikant voneinander unterscheiden ($\chi^2(2) = 61,16, p < 0,001$) (siehe Tabelle 6).

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	61,162	2	,000

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Art der Therapie.

Tabelle 6: Log-Rank-Test der Überlebensverteilung bei Therapieabbrechern

Um zu überprüfen, welche Behandlungsgruppen sich signifikant unterscheiden, wurden paarweise post-hoc Log-Rang-Tests durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied in der Wahrscheinlichkeitsverteilung der Gruppen SCIT (Inhalationsallergene) und SCIT (Insektengift) ($\chi^2(1) = 59,61, p < 0,001$) sowie der Gruppen SLIT und SCIT (Insektengift) ($\chi^2(1) = 12,53, p < 0,001$) (siehe Tabelle 7).

Paarweise Vergleiche							
	Art der Therapie	SCIT(Insektengift)		SCIT(Inhalationsallergene)		SLIT (Inhalationsallergene)	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	SCIT(Insektengift)			59,608	,000	12,533	,000
	SCIT(Inhalationsallergene)	59,608	,000			1,920	,166
	SLIT (Inhalationsallergene)	12,533	,000	1,920	,166		

Tabelle 7: Paarweise Vergleiche mittels post-hoc Log-Rank-Tests

5.2.2 Lost to follow-up

Als lost to follow-up werden alle PatientInnenfälle, in denen die Therapie am Studienzentrum fortgeführt wurde und die aus den folgenden Gründen der Nachbeobachtung verloren gegangen sind, bezeichnet: Die Therapiefortsetzung erfolgte beim Hausarzt, die Therapiefortsetzung erfolgte bei einem anderen Facharzt, es erfolgte ein Wohnortwechsel oder die PatientIn verstarb. Die Analysen beruhen sowohl auf der Aktenlage- als auch auf der Fragebogenerhebung.

In der SCIT (Insektengift) Kohorte wurde in 243 Fällen die Therapie am Studienzentrum fortgesetzt. 5 dieser 243 (2,1%) Fälle werden als lost to follow-up gewertet, in 238 von 243 (97,9%) Fällen kann der weitere Therapieverlauf nachvollzogen werden.

In der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte wurde in 608 Fällen die Therapie am Studienzentrum fortgeführt. 18 von 608 (3,0%) Fällen zeigen sich als lost to follow-up, in 590 von 608 (97,0%) Fällen kann der weitere Therapieverlauf nachvollzogen werden.

In der SLIT Kohorte wurde in 58 Fällen die Therapie am Studienzentrum fortgeführt, kein Fall wird als lost to follow-up gewertet.

Lost to Follow-Up				
Art der Therapie			Häufigkeit	Prozent
SCIT(Insektengift)	Gültig	Kein Lost to Follow-Up	238	97,9
		Lost to Follow-Up	5	2,1
		Gesamt	243	100,0
SCIT(Inhalationsallergene)	Gültig	Kein Lost to Follow-Up	590	97,0
		Lost to Follow-Up	18	3,0
		Gesamt	608	100,0
SLIT (Inhalationsallergene)	Gültig	Kein Lost to Follow-Up	58	100,0

Tabelle 8: Lost to follow-up

Betrachtet man ausschließlich die Fälle, die als lost to follow-up gewertet werden, zeigen sich bezüglich der Geschlechter- und Altersverteilung die folgenden Muster:

In der SCIT (Insektengift) Kohorte handelt es sich in einem von 5 Fällen (20,0%) um eine Frau, in den restlichen 4 von 5 (80,0%) Fällen um Männer. In einem von 5 Fällen (20,0%) ist die Person jugendlich, in den anderen 4 von 5 (80,0%) Fällen handelt es sich um Erwachsene.

In der SCIT (Inhalationsallerge) Kohorte zeigen sich unter den 18 Fällen 13 (72,2%) Frauen und 5 (27,8%) Männer. 4 von 18 (22,2%) Fällen sind Jugendliche und 14 von 18 (77,8%) Fällen Erwachsene.

Geschlecht				
Art der Therapie			Häufigkeit	Prozent
SCIT(Insektengift)	Gültig	weiblich	1	20,0
		männlich	4	80,0
		Gesamt	5	100,0
SCIT(Inhalationsallergene)	Gültig	weiblich	13	72,2
		männlich	5	27,8
		Gesamt	18	100,0

Tabelle 9: Lost to follow-up Geschlechterverteilung

Alter (Klassiert)				
Art der Therapie			Häufigkeit	Prozent
SCIT(Insektengift)	Gültig	Jugendliche(r)	1	20,0
		Erwachsene(r)	4	80,0
		Gesamt	5	100,0
SCIT(Inhalationsallergene)	Gültig	Jugendliche(r)	4	22,2
		Erwachsene(r)	14	77,8
		Gesamt	18	100,0

Tabelle 10: Lost to follow-up Altersverteilung

Fokussiert man ausschließlich den Versicherungsstatus der PatientInnen und analysiert, ob die Wertung als lost to follow-up mit diesem korreliert, zeigt sich im Chi-Quadrat-Test (p -Wert $< 0,05$) ein signifikantes Ergebnis. Bei einer Gesamtfallzahl von 909 sind 139 Fälle als PKV erfasst und 770 als GKV. 7 der 139 privat versicherten werden als lost to follow-up gewertet, in der Gruppe der gesetzliche versicherten sind es 16 von 770. Der Versichertenstatus weist einen signifikanten Effekt auf die Wahrscheinlichkeit PatientInnenfälle für die Nachbeobachtung zu verlieren ($p < 0,05$) auf. Aufgrund der eingeschränkten Modellgüte, dürfte diese Beobachtung keine klinische Relevanz haben.

In der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte zeigt sich in der Gruppe der monosensibilisierten Fälle in 2 von 85 (2,4%) Fällen ein lost to follow-up und in 83 von

85 (97,6%) Fällen kein lost to follow-up. In der Subgruppe der polysensibilisierten Fälle zeigt sich in 16 von 522 (3,1%) Fällen Lost to follow-up und in 506 von 522 (96,9%) kein Lost to follow-up. Durch Durchführung des Chi-Quadrat-Tests, konnte festgestellt werden, dass lost to follow-up und Ausmaß der Sensibilisierung unabhängig voneinander sind.

Lost to Follow-Up (Monosensibilisiert)				
Art der Therapie			Häufigkeit	Prozent
SCIT(Inhalationsallergene)	Gültig	Kein Lost to Follow-Up	83	97,6
		Lost to Follow-Up	2	2,4
		Gesamt	85	100,0
SLIT (Inhalationsallergene)	Gültig	Kein Lost to Follow-Up	5	100,0

Tabelle 11: Lost to follow-up bei Monosensibilisierung

Lost to Follow-Up (poly)				
Art der Therapie			Häufigkeit	Prozent
SCIT(Inhalationsallergene)	Gültig	Kein Lost to Follow-Up	506	96,9
		Lost to Follow-Up	16	3,1
		Gesamt	522	100,0
SLIT (Inhalationsallergene)	Gültig	Kein Lost to Follow-Up	53	100,0

Tabelle 12: Lost to follow-up bei Polysensibilisierung

5.2.3 Drug survival I

Unter dem Begriff „Drug survival I“ werden alle Therapien, die nach der Einleitung am Studienzentrum ohne Therapieabbruch fortgesetzt wurden, betrachtet. Zuvor ausgeschlossen wurden die Fälle, die sich zu Ende des Studienzeitraums noch in Therapie befanden. Wurde eine SIT aufgrund eines Präparatewechsel abgebrochen, erfährt diese SIT in den Berechnungen keine Berücksichtigung.

Alle Fälle mit Fortführung der Therapie am Studienzentrum aber vorliegendem Abbruch werden im Verlauf als „No drug survival I“ bezeichnet.

In der SCIT (Insektengift) Kohorte wird in 179 von 221 (81,0%) Fällen ein drug survival I und in 42 von 221 (19,0%) Fällen kein drug survival I festgestellt. In der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte zeigt sich in 336 von 607 (55,4%) Fällen ein drug survival I und in 271 von 607 (44,6%) Fällen kein drug survival I. In der SLIT Kohorte

zeigte sich in 38 von 58 (65,5%) Fällen ein drug survival I, während in 20 von 58 (34,5%) kein drug survival I beobachtet wurde (siehe Tabelle 13).

Drug survival I				
Art der Therapie			Häufigkeit	Prozent
SCIT(Insektengift)	Gültig	No drug survival I	42	19,0
		Drug survival I	179	81,0
		Gesamt	221	100,0
SCIT(Inhalationsallergene)	Gültig	No drug survival I	271	44,6
		Drug survival I	336	55,4
		Gesamt	607	100,0
SLIT (Inhalationsallergene)	Gültig	No drug survival I	20	34,5
		Drug survival I	38	65,5
		Gesamt	58	100,0

Tabelle 13: Drug survival I

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung der drug survival I Fälle, zeigen sich in der SCIT (Insektengift) Kohorte 46,4% Frauen und 53,6% Männer. Die Subgruppe der drug survival I Fälle in der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte besteht aus 51,2% Frauen und 48,8% Männer. In der SLIT Kohorte zeigen sich diesbezüglich 47,4% Frauen und 52,6% Männer (siehe Tabelle 14).

Geschlecht				
Art der Therapie			Häufigkeit	Prozent
SCIT(Insektengift)	Gültig	Weiblich	83	46,4
		Männlich	96	53,6
		Gesamt	179	100,0
SCIT(Inhalationsallergene)	Gültig	Weiblich	172	51,2
		Männlich	164	48,8
		Gesamt	336	100,0
SLIT (Inhalationsallergene)	Gültig	Weiblich	18	47,4
		Männlich	20	52,6
		Gesamt	38	100,0

Tabelle 14: Drug survival - Geschlechterverteilung

Betrachtet man für die drug survival I Fälle die Verteilung der Altersklassen in den einzelnen Kohorten, zeigen sich in der SCIT (Insektengift) Kohorte 6,7% Kinder, 6,1% Jugendliche und 87,2% Erwachsene. In der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte zeigt sich ein Anteil von 10,4% Kinder, 14,3% Jugendliche und 75,3% Erwachsene. In der SLIT Kohorte zeigen sich unter den drug survival I Fällen 60,5% Kinder, 23,7% Jugendliche und 15,8% Erwachsene (siehe Tabelle 15).

Alter (klassiert)				
Art der Therapie			Häufigkeit	Prozent
SCIT(Insektengift)	Gültig	Kind	12	6,7
		Jugendliche(r)	11	6,1
		Erwachsene(r)	156	87,2
		Gesamt	179	100,0
SCIT(Inhalationsallergene)	Gültig	Kind	35	10,4
		Jugendliche(r)	48	14,3
		Erwachsene(r)	253	75,3
		Gesamt	336	100,0
SLIT (Inhalationsallergene)	Gültig	Kind	23	60,5
		Jugendliche(r)	9	23,7
		Erwachsene(r)	6	15,8
		Gesamt	38	100,0

Tabelle 15: Drug survival - Altersverteilung

Im Folgenden wird das Vorliegen einer Abhängigkeit der drug survival I Subgruppe vom Versichertenstatus überprüft. Hierfür wurde eine Kreuztabelle erstellt, welche der Tabelle 16 zu entnehmen ist. Die Durchführung des Chi-Quadrat-Test ergibt, dass die Merkmale drug survival I und Krankenversicherungsstatus unabhängig voneinander sind ($p > 0,1$).

Versichertenstatus * Drug survival I Kreuztabelle				
Anzahl		Drug survival I		Gesamt
		No drug survival I	Drug survival I	
Versichertenstatus	PKV	51	86	137
	GKV	282	467	749
Gesamt		333	553	886

Tabelle 16: Korrelation zwischen Versichertenstatus und Drug survival

Nun wird die Verteilung der Fälle abhängig vom Sensibilisierungsstatus analysiert. In der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte mit Monosensibilisierung zeigt sich bei 57,6% ein drug survival I. Die verbleibenden 42,4% der Gruppe wurden als no drug survival I gewertet. In der SLIT Kohorte zeigt sich in der Subgruppe mit Monosensibilisierung ein Anteil von 60,0% drug survival I gegenüber 40,0% no drug survival I (siehe Tabelle 17).

Drug survival I (mono)				
Art der Therapie			Häufigkeit	Prozent
SCIT(Inhalationsallergene)	Gültig	No drug survival I	36	42,4
		Drug survival I	49	57,6
		Gesamt	85	100,0
SLIT (Inhalationsallergene)	Gültig	No drug survival I	2	40,0
		Drug survival I	3	60,0
		Gesamt	5	100,0

Tabelle 17: Drug survival im Falle einer bestehenden Monosensibilisierung

In der Subgruppe der Fälle mit Polysensibilisierung der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte zeigt sich, dass in 55,0% Fällen ein drug survival I und in 45,0% kein drug survival I vorliegt. In der SLIT Kohorte mit vorliegender Polysensibilisierung zeigt sich in 66,0% ein drug survival I und in 34,0% kein drug survival I (siehe Tabelle 18).

Drug survival I (poly)				
Art der Therapie			Häufigkeit	Prozent
SCIT(Inhalationsallergene)	Gültig	No drug survival I	235	45,0
		Drug survival I	287	55,0
		Gesamt	522	100,0
SLIT (Inhalationsallergene)	Gültig	No drug survival I	18	34,0
		Drug survival I	35	66,0
		Gesamt	53	100,0

Tabelle 18: Drug survival im Falle einer bestehenden Polysensibilisierung

Der Chi-Quadrat-Test ergibt, dass die Merkmale drug survival I und der Umfang der Sensibilisierung unabhängig voneinander sind ($p > 0,1$).

Abbildung 22 beinhaltet eine Kaplan-Meier-Kurve, in welcher die kumulative Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines drug survival I für die drei Gruppen SCIT (Insektengift), SCIT (Inhalationsallergen) sowie SLIT getrennt erfasst ist. Um die PatientInnen, welche lediglich die Ultra-Rush Einleitung im Falle einer Insektengiftallergie durchgeführt hatten, nicht zu berücksichtigen, wurde im Falle einer SCIT (Insektengift) eine Therapiedauer > 2 Tage definiert.

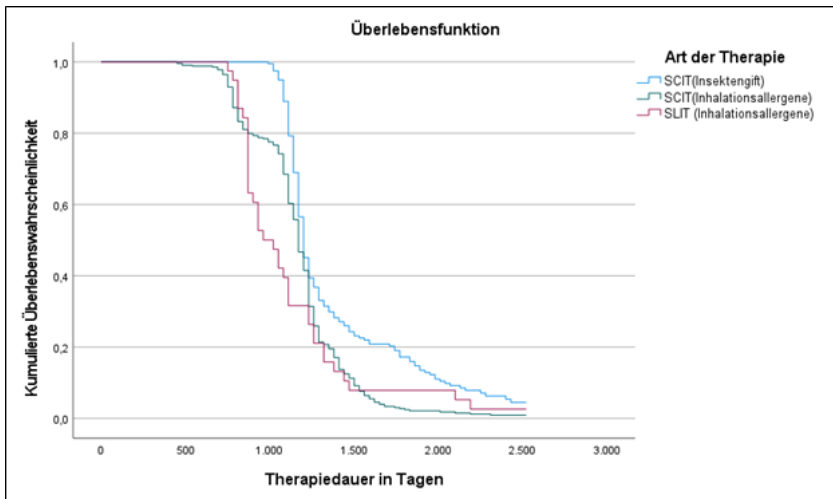


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve bei Therapiefortführung

Zur Analyse, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen besteht, wurde ein Log-Rank-Test durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Therapiefortführung in den drei Behandlungsgruppen signifikant voneinander unterscheiden ($\chi^2(2) = 31,56, p < 0,001$) (siehe Tabelle 19).

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	31,557	2	,000

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Art der Therapie.

Tabelle 19: Log-Rank-Test der Überlebensverteilung bei Therapieadhärenz

Um zu überprüfen, welche Behandlungsgruppen sich signifikant unterscheiden, wurden paarweise post-hoc Log-Rang-Tests durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied in der Wahrscheinlichkeitsverteilung der Gruppen SCIT (Inhalationsallergene) und SCIT (Insektengift) ($\chi^2(1) = 28,62, p < 0,001$) sowie der Gruppen SLIT und SCIT (Insektengift) ($\chi^2(1) = 15,11, p < 0,001$) (siehe Tabelle 20).

		Paarweise Vergleiche					
		SCIT(Insektengift)		SCIT(Inhalationsallergene)		SLIT (Inhalationsallergene)	
	Art der Therapie	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	SCIT(Insektengift)			28,620	0,000	15,109	0,000
	SCIT(Inhalationsallergene)	28,620	0,000			0,384	0,536
	SLIT (Inhalationsallergene)	15,109	0,000	0,384	0,536		

Tabelle 20: Paarweise Vergleiche mittels post-hoc Log-Rank-Tests

5.2.4 Dokumentierte Non-Adhärenz

Unter dem Begriff der dokumentierten Non-Adhärenz werden alle Therapien, die nach der Einleitung am Studienzentrum fortgeführt wurden, dort aber aus einem der im Folgenden dargelegten Gründe abgebrochen wurden, subsummiert.

Zu diesen Abbruchgründen werden ein aus PatientInnensicht zu hoher Zeitaufwand gemessen am Nutzen der Behandlung, seitens der PatientInnen bestehende Unzufriedenheit mit dem Praxisablauf oder Unzufriedenheit mit der ärztlichen Betreuung, durch die PatientInnen angegebene Verhinderung aufgrund beruflicher Zwänge, ein durch die PatientInnen herbeigeführter Abbruch der SIT aufgrund von Symptomlinderung unter der Therapie, der Abbruch auf Wunsch der Patientinnen sowie der vorzeitige Therapieabbruch aufgrund der falschen Annahme, dass die SIT bereits abgeschlossen sei, gezählt. Auch die fehlende Lieferbarkeit des Therapie-Extraktes, die zu einem Therapiestopp führte, mehrfach dokumentierte falsche Verhaltensweisen der PatientInnen sowie sonstige Gründe, die seitens der PatientInnen zu einem vorzeitigen Therapieabbruch geführt haben, begründen, dass ein Fall als dokumentiert non-adhärent gewertet wird.

An dieser Stelle ist es notwendig, darauf aufmerksam zu machen, dass somit nur bei klar dokumentierten Gründen des Therapieabbruches eine Einstufung als dokumentiert non-adhärent erfolgt. In Fällen fehlender Dokumentation erfolgte dementsprechend keine Einteilung in die Kategorie dokumentiert non-adhärent.

In der SCIT (Insektengift) Kohorte wurde in 4 von 221 (1,8%) Fällen, die am Studienzentrum fortgeführt wurden, Non-Adhärenz dokumentiert, in der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte wurden 43 (7,1%) Fälle als non-adhärent dokumentiert und in der SLIT Kohorte zeigte sich in lediglich einem Fall (1,7%) dokumentierte Non-Adhärenz.

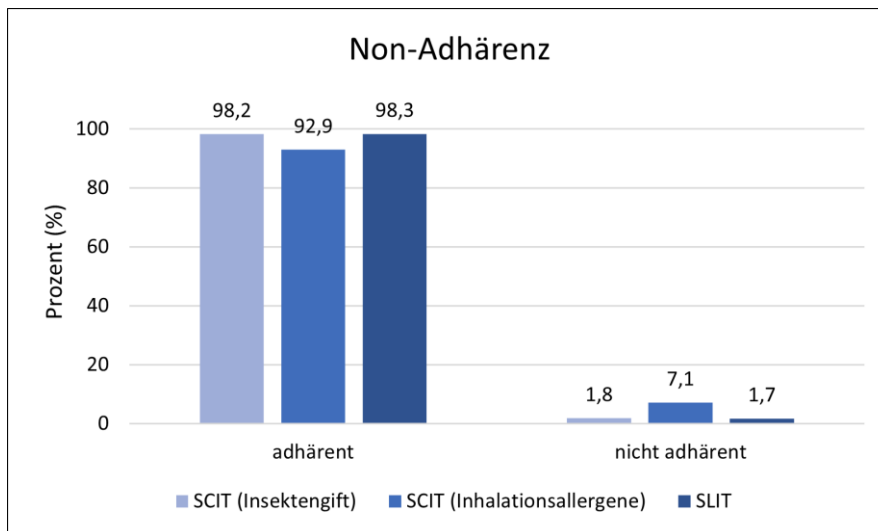


Abbildung 23: Dokumentierte Non-Adhärenz

Betrachtet man die Geschlechterverteilung und die Verteilung auf die unterschiedlichen Altersklassen unter den dokumentiert non-adhärennten Fällen, zeigt sich in der SCIT (Insektengift) Kohorte, dass es sich bei den vier dokumentiert non-adhärennten Fällen um männliche, erwachsene PatientInnen handelt. In der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte handelt es sich in 53,5% der dokumentiert non-adhärennten Fälle um Frauen, in 46,5% um Männer. In dieser Subgruppe machen Kinder 7,0%, Jugendliche 25,6% und Erwachsene mit 67,4% aus. In der SLIT Kohorte handelt es sich in dem einen, als dokumentiert non-adhärennten gewerteten Fall um eine erwachsene Frau.

Insgesamt liegt in 137 von 886 (15,5%) Fällen, in denen die SIT am Studienzentrum fortgeführt wurde, ein privater Versicherungsstatus vor. In 749 von 886 (84,5%) Fällen besteht ein gesetzlicher Versicherungsstatus. Bei privatem Krankenversicherungsstatus waren 6,6% der PatientInnen dokumentiert non-adhärennt. In der Gruppe der gesetzlich Versicherten zeigt sich eine ähnliche Verteilung, hier beträgt die dokumentierte Non-Adhärenz 5,2% (siehe Abbildung 24). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Krankenversicherungsstatus der PatientInnen und der dokumentierten Non-Adhärenz. Diese Merkmale sind daher als unabhängig voneinander anzusehen.

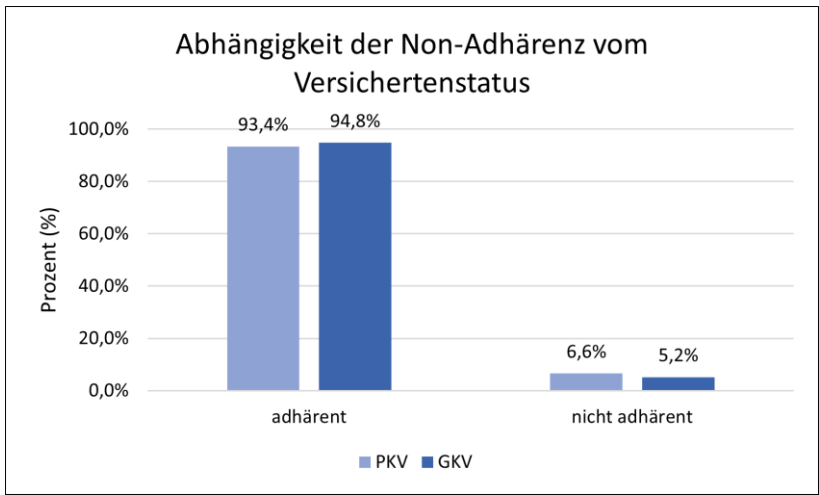


Abbildung 24: Abhängigkeit der dokumentierten Non-Adhärenz vom Versichertenstatus

Im Folgenden wird die Abhängigkeit der dokumentierten Non-Adhärenz vom Sensibilisierungsstatus untersucht. Hierbei wird zwischen mono- und polysensibilisierten Fällen unterschieden. In der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte zeigt sich in der Gruppe der Fälle mit vorliegender Monosensibilisierung in 3 von 85 (3,5%) Fällen ein dokumentiert non-adhärentes Vorgehen. In der Untergruppe der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte mit Polysensibilisierung zeigt sich 40 von 522 (7,7%) Fällen dokumentierte Non-Adhärenz. Im Chi-Quadrat-Test zeigt sich, dass die dokumentierte Non-Adhärenz und der Status der Sensibilisierung unabhängig voneinander sind.

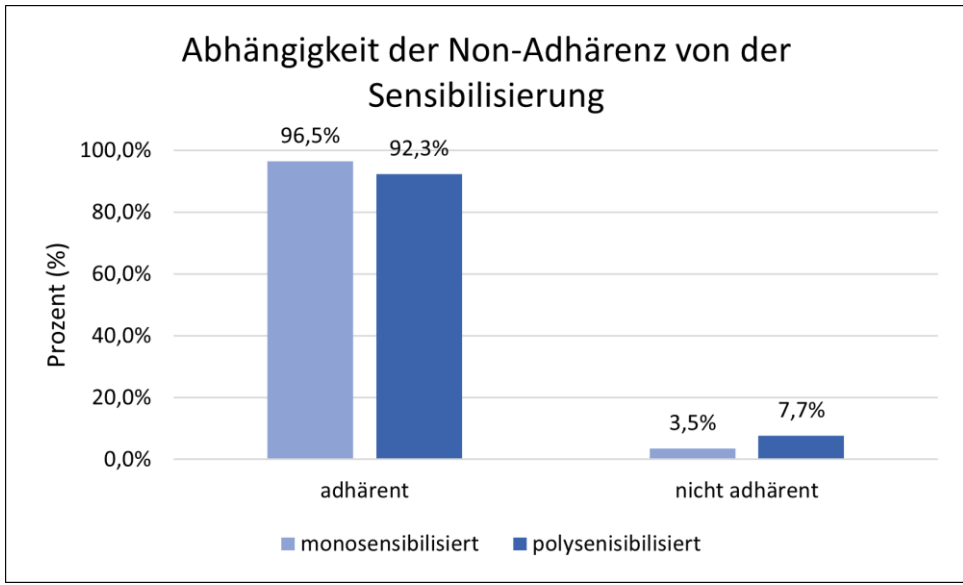


Abbildung 25: Abhängigkeit der dokumentierten Non-Adhärenz von der Sensibilisierung

In Abbildung 26 ist die kumulative Wahrscheinlichkeit eines dokumentierten Therapieabbruchs in den drei Kohorten SCIT (Insektengift), SCIT (Inhalationsallergene) und SLIT aufgetragen. Bezüglich der SCIT (Insektengiftkohorte) wird eine Therapiedauer von > 2 Tagen berücksichtigt, um die Fälle, in denen lediglich die Ultra-Rush Einleitung am Studienzentrum absolviert wurde, nicht einzubeziehen. Mittels Log-Rank-Test wird überprüft, ob signifikante Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen bestehen. Es zeigt sich, dass sich die Wahrscheinlichkeitsverteilung eines dokumentierten Therapieabbruchs in den drei Behandlungsgruppen signifikant voneinander unterscheidet ($X^2(2) = 15,36, p < 0,001$).

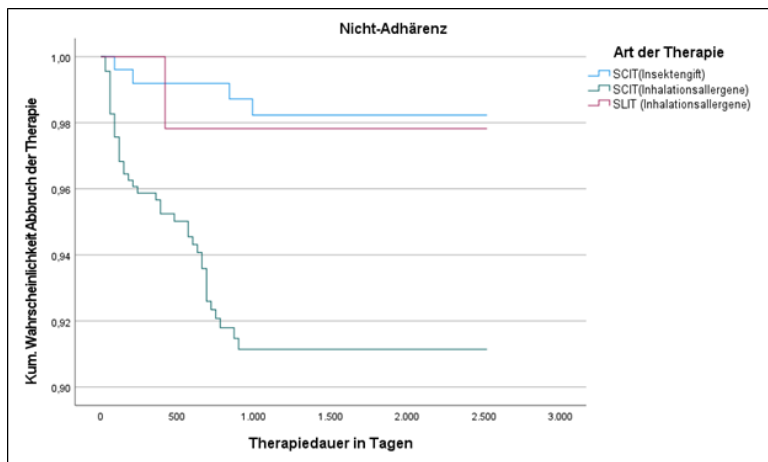


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve der dokumentierten Non-Adhärenz

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	15,363	2	,000

Abbildung 27: Log-Rank-Test dokumentierte Non-Adhärenz

Um zu überprüfen, welche Behandlungsgruppen sich signifikant unterscheiden, wurden paarweise post-hoc Log-Rank Tests durchgeführt. Demnach unterscheiden sich die Kohorten SCIT (Inhalationsallergene) und SCIT (Insektengift) hinsichtlich der Wahrscheinlichkeitsverteilung eines dokumentierten Therapieabbruches signifikant voneinander ($X^2(1) = 13,46, p < 0,001$). Hinsichtlich dieses Kriteriums ist der Unterschied zwischen der SLIT und SCIT (Insektengift) Kohorte sowie zwischen SLIT und SCIT (Inhalationsallergene) nicht signifikant.

Paarweise Vergleiche							
	Art der Therapie	SCIT (Insektengift)		SCIT (Inhalationsallergene)		SLIT	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	SCIT (Insektengift)			13,461	,000	,122	,727
	SCIT (Inhalationsallergene)	13,461	,000			2,384	,123
	SLIT	,122	,727	2,384	,122		

5.2.5 Gründe im Falle eines Therapieabbruchs

Die Auswertung der Beweggründe, die zu einem Therapieabbruch führten, sind in diesem Kapitel für die drei Kohorten getrennt erfasst. Die Datenerhebung erfolgte anhand der Aktenlage und der Fragebögen.

In der Gruppe der SCIT (Insektengift) ist in 42 von 221 (19%) Fällen die SIT vorzeitig beendet worden. In 25 der 42 (59,5%) Fälle ist ein Grund für die verfrühte Beendigung der Therapie aus der Aktenlage ersichtlich, diese sind in der folgenden Grafik aufgelistet (siehe Abbildung 28). In 17 von 42 Fällen (40,5%) ist die Ursache des Therapieabbruchs unbekannt.

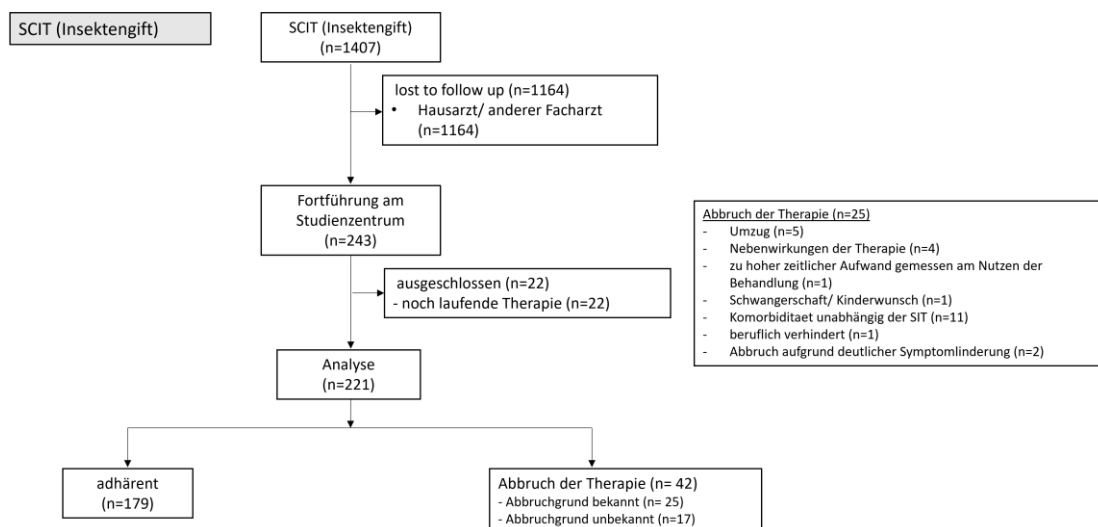


Abbildung 28: Therapieabbrüche in der SCIT (Insektengift) Kohorte

In der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte zeigte sich in 271 von 607 (44,6%) Fällen ein Therapieabbruch. In 131 der 271 (48,3%) Fälle konnte ein Abbruchgrund eruiert werden, in den verbliebenen 140 von 271 (51,7%) Fällen ist die Ursache unbekannt (siehe Abbildung 29).

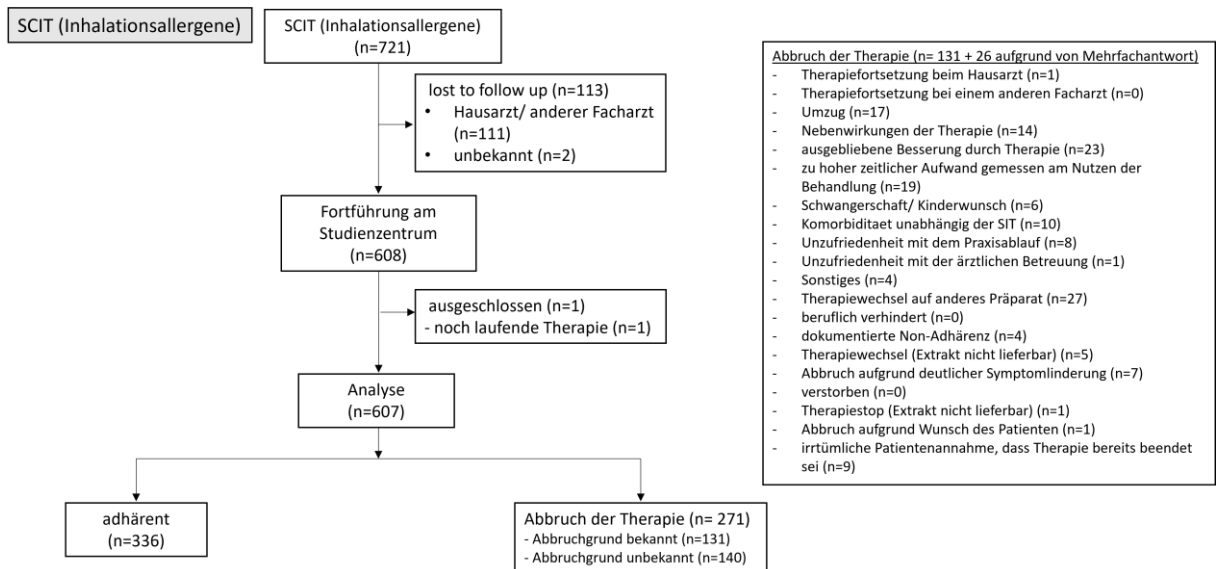


Abbildung 29: Therapieabbrüche in der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte

In der Kohorte der SLIT zeigte sich eine Abbruchrate von 34,5% (20 von 58 Fällen). Ein Abbruchgrund ist in 6 der 20 (30%) Fälle angegeben worden, während bei den verbleibenden 14 (70%) Fällen die Ursache für den Therapieabbruch der SLIT unklar ist (siehe Abbildung 30).

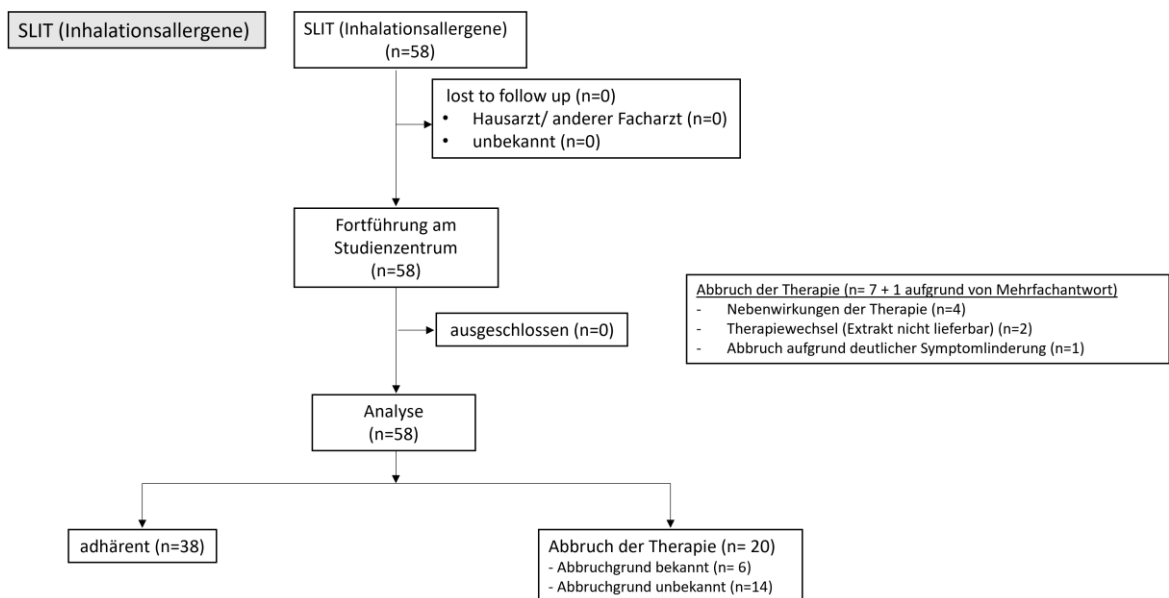


Abbildung 30: Therapieabbrüche in der SLIT Kohorte

5.3 Therapiedauer

5.3.1 Subkutane Immuntherapie bei Insektengiftallergie

Die allgemeine Therapiedauer (TD) der am Studienzentrum fortgeführten Therapien beträgt durchschnittlich 1170 Tage (3,2 Jahre). Die minimale TD (MIN) beträgt 14 Tage, die maximale TD (MAX) 4487 Tage (12,3 Jahre).

Wurde die SIT (Insektengift) nach Therapieschema vollendet, beträgt die durchschnittliche TD 1319 Tage (3,6 Jahre). Die minimale TD für die Fälle beträgt 978 Tage (2,7 Jahre) und die maximale TD 4487 Tage (12,3 Jahre).

Im Falle eines Therapieabbruchs beträgt die durchschnittliche TD 520 Tage (1,4 Jahre). Die minimale TD beträgt 14 Tage und die maximale TD 1643 Tage (4,5 Jahre) (siehe Tabelle 21).

Therapiedauer	Mittelwert (Tage)	Mittelwert (Jahre)	Minimum (Tage)	Minimum (Jahre)	Maximum (Tage)	Maximum (Jahre)
SCIT - Insektengift						
insgesamt	1170,26	3,21	14	0,04	4487	12,29
adhärent	1319,3	3,61	978	2,68	4487	12,29
nicht-adhärent	519,61	1,42	14	0,04	1643	4,50

Tabelle 21: Therapiedauer in der SCIT (Insektengift) Kohorte

5.3.2 Subkutane Immuntherapie mit Inhalationsallergenen

Die allgemeine TD der am Studienzentrum fortgeführten SCIT (Inhalationsallergene) beträgt durchschnittlich 768 Tage (2,1 Jahre; MIN: 1 Tag; MAX: 2996 Tage (8,2 Jahre)). Wurde die Therapie nach Therapieschema vollendet, beträgt die durchschnittliche TD 1141 Tage (3,1 Jahre; MIN: 420 Tage (1,2 Jahre); MAX: 2996 Tage (8,2 Jahre)). Im Falle eines Therapieabbruchs beträgt die durchschnittliche TD 308 Tage (MIN: 1 Tag; MAX: 1054 Tage (2,9 Jahre)).

Wird lediglich das cosaisonale Therapieschema berücksichtigt, zeigt sich eine durchschnittliche TD von 907 Tagen (2,5 Jahre; MIN: 1 Tag; MAX: 2996 Tage (8,2 Jahre)). Im Falle einer vollendeten SCIT (Inhalationsallergene) unter Berücksichtigung des cosaisonalen Therapieschemas liegt die durchschnittliche Therapiezeit bei 1242 Tagen (3,4 Jahre; MIN: 517 Tage (1,4 Jahre); MAX: 2996 Tage (8,2 Jahre)). Bei vorzeitigem Therapieabbruch unter Berücksichtigung des cosaisonalen

Therapieschemas liegt die durchschnittliche TD bei 407 Tagen (1,1 Jahren; MIN: 1 Tag; MAX: 1054 Tage (2,9 Jahre)).

Im Falle einer Kurzzeit-SIT liegt die durchschnittliche TD bei 447 Tagen (1,22 Jahre; MIN: 1 Tag; MAX: 2305 Tage (6,32 Jahre)). Werden selektiv die adhären durchgeführten Kurzzeit-SCIT (Inhalationsallergene) betrachtet, zeigt sich eine mittlere TD von 827 Tagen (2,27 Jahre; MIN: 420 Tage (1,15 Jahre); MAX: 2305 Tage (6,32 Jahre)). Fokussiert man hingegen die abgebrochenen Kurzzeit-SCIT (Inhalationsallergene), zeigt sich eine durchschnittliche TD von 145 Tagen (MIN: 1 Tag; MAX: 808 Tage (2,21 Jahre)) (siehe Tabelle 22).

Therapiedauer	Mittelwert (Tage)	Mittelwert (Jahre)	Minimum (Tage)	Minimum (Jahre)	Maximum (Tage)	Maximum (Jahre)
SCIT - Inhalationsallergene (Allgemein)						
insgesamt	768,15	2,10	1	0,00	2996	8,21
adhärent	1141,28	3,13	420	1,15	2996	8,21
nicht-adhären	308,28	0,84	1	0,00	1054	2,89
SCIT - Inhalationsallergene (Cosaisonal)						
insgesamt	907,38	2,49	1	0,00	2996	8,21
adhärent	1241,89	3,40	517	1,42	2996	8,21
nicht-adhären	406,6	1,11	1	0,00	1054	2,89
SCIT - Inhalationsallergene (Kurzzeit)						
insgesamt	447,1	1,22	1	0,00	2305	6,32
adhärent	827,02	2,27	420	1,15	2305	6,32
nicht-adhären	145,39	0,40	1	0,00	808	2,21

Tabelle 22: Therapiedauer in der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte

Im Falle einer Kurzzeittherapie wurde neben der TD, die die Differenz aus letztem und erstem Tag mit erhaltender SIT darstellt, zusätzlich die absolute Therapiedauer (TD (absolut)) berechnet. Hierzu wurden die einzelnen Therapiephasen im kompletten Behandlungszeitraum addiert. Allgemein zeigt sich bei der Kurzzeit-SCIT (Inhalationsallergene) eine mittlere TD (absolut) von 114 Tagen (MIN: 1 Tag; MAX: 290 Tage). Für die adhären durchgeführten Kurzzeit-SCIT (Inhalationsallergene) ergibt sich eine mittlere TD (absolut) von 172 Tagen (MIN: 82 Tage; MAX: 290 Tage) und für die abgebrochenen Kurzzeit-SCIT (Inhalationsallergene) beträgt die mittlere TD (absolut) 68 Tage (MIN: 1 Tag; MAX: 179 Tage) (siehe Tabelle 23).

Absolute Therapiedauer	Mittelwert (Tage)	Mittelwert (Jahre)	Minimum (Tage)	Minimum (Jahre)	Maximum (Tage)	Maximum (Jahre)
SCIT - Inhalationsallergene (Kurzzeit)						
insgesamt	113,92	0,31	1	0,00	290	0,79
adhärent	172,01	0,47	82	0,22	290	0,79
nicht-adhären	67,78	0,19	1	0,00	179	0,49

Tabelle 23: Absolute Therapiedauer im Falle einer Kurzzeittherapie in der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte

5.3.3 Sublinguale Immuntherapie

In der SLIT Kohorte zeigt sich eine mittlere TD von 840 Tagen (2,3 Jahre; MIN: 30 Tage; MAX: 3117 Tage (8,5 Jahre)). Für die adhärennten durchgeführten SLIT beträgt die mittlere TD 1123 Tage (3,1J; MIN: 723 Tage (2,0 Jahre); MAX: 3117 (8,5 Jahre)). Die TD der abgebrochenen SLIT liegt im Durchschnitt bei 302 Tagen (MIN: 30 Tage; MAX: 758 Tage (2,1 Jahre)).

Wird selektiv der Anteil der SLIT mit einem präseasonalen Therapieschema betrachtet, zeigt sich eine mittlere TD von 773 Tagen (2,1 Jahre; MIN: 30 Tage; MAX: 2168 Tage (5,9 Jahre)). Fokussiert man die adhärennt durchgeführten SLIT mit präseasonalem Therapieschema zeigt sich eine mittlere TD von 1042 Tagen (2,9 Jahre, MIN: 723 Tage (2,0 Jahre); MAX: 2168 Tage (5,9 Jahre)). Unter den Therapieabbrechern dieser Subgruppe der SLIT zeigt sich eine mittlere TD von 266 Tagen (MIN: 30 Tagen; MAX: 656 Tage (1,8 Jahre)).

Im cosaisonal durchgeführten Therapiearm zeigt sich eine mittlere TD von 1204 Tagen (3,3 Jahre; MIN: 30 Tage; MAX: 3117 Tage (8,5 Jahre)). Unter den vollendeten SLIT dieser Subgruppe zeigt sich eine mittlere TD von 1551 Tagen (4,3 Jahren; MIN: 809 Tage (2,2 Jahre); MAX: 3117 Tage (8,5 Jahre)), während die mittlere TD bei Therapieabbruch 509 Tage (1,4 Jahre; MIN: 30 Tage; MAX: 758 Tage (2,1 Jahre)) ist (siehe Tabelle 24).

Therapiedauer	Mittelwert (Tage)	Mittelwert (Jahre)	Minimum (Tage)	Minimum (Jahre)	Maximum (Tage)	Maximum (Jahre)
SLIT - Inhalationsallergene (Allgemein)						
insgesamt	839,74	2,30	30	0,08	3117	8,54
adhärennt	1122,74	3,08	723	1,98	3117	8,54
nicht-adhärennt	302,05	0,83	30	0,08	758	2,08
SLIT - Inhalationsallergene (präseasonal)						
insgesamt	772,92	2,12	30	0,08	2168	5,94
adhärennt	1042,44	2,86	723	1,98	2168	5,94
nicht-adhärennt	265,59	0,73	30	0,08	656	1,80
SLIT - Inhalationsallergene (cosaisonal)						
insgesamt	1203,56	3,30	30	0,08	3117	8,54
adhärennt	1551	4,25	809	2,22	3117	8,54
nicht-adhärennt	508,67	1,39	30	0,08	758	2,08

Tabelle 24: Therapiedauer in der SLIT Kohorte

Aufgrund der immanenten Pausen der präseasonal durchgeführten SLIT wird hier ebenfalls die TD (absolut) angegeben. Es zeigt sich eine durchschnittliche absolute TD von 430 Tagen (1,2 Jahre; MIN: 30 Tage; MAX: 960 Tage (2,6 Jahre)). Betrachtet man die adhärennt durchgeführten präseasonalen SLIT zeigt sich eine TD (absolut) von

573 Tagen (1,6 Jahre; MIN: 240 Tage; MAX: 960 Tage (2,6 Jahre)). Für die abgebrochenen präseasonalen SLIT ergibt sich eine mittlere TD (absolut) von 162 Tagen (MIN: 30 Tage; MAX: 360 Tage) (siehe Tabelle 25)

Absolute Therapiedauer						
	Mittelwert (Tage)	Mittelwert (Jahre)	Minimum (Tage)	Minimum (Jahre)	Maximum (Tage)	Maximum (Jahre)
SLIT - Inhalationsallergene (präseasonal)						
insgesamt	430,35	1,18	30	0,08	960	2,63
adhärent	573	1,57	240	0,66	960	2,63
nicht-adhärent	161,82	0,44	30	0,08	360	0,99

Tabelle 25: Absolute Therapiedauer im Falle einer präseasonalen Therapie in der SLIT Kohorte

5.4 Verträglichkeit der spezifischen Immuntherapie

5.4.1 Verträglichkeitsanalyse der subkutanen Immuntherapie bei Insektengiftallergie

Das Auftreten von Nebenwirkungen/ Unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in der Einleitungsphase der SCIT (Insektengift) Kohorte wird anhand der Aktenlage beschrieben. Die Gesamtzahl der SCIT (Insektengift) von 1407 Fällen umfasst ambulant und stationär eingeleitete Therapien. Die im Folgenden angegebenen prozentualen Werte beziehen sich auf die Gesamtzahl der SCIT (Insektengift). In 1086 von 1407 (77,2%) Fällen zeigte sich keine UAW, in 175 (12,4%) Fällen eine verstärkte Lokalreaktion (VLR), in 51 (3,6%) Fällen eine AR Grad I, in 42 (3,0%) Fällen eine AR Grad II, in 2 (0,1%) Fällen eine AR Grad III und in 51 (3,6%) Fällen ein anderweitiges Reaktionsgeschehen.

Betrachtet man die Subgruppe der SCIT (Insektengift) mit einer ambulanten Therapieeinleitung ist in 69 von 99 (69,7%) Fällen keine UAW dokumentiert. In 14 (14,1%) Fällen trat eine VLR, in 4 (4,0%) eine AR Grad I, in 6 (6,1%) eine AR Grad II und in weiteren 6 (6,1%) ein anderweitiges Reaktionsgeschehen auf.

Es besteht die Möglichkeit, dass bei der ambulanten Einleitung der SCIT in einigen Fällen nicht die vollständige Einleitung am Studienzentrum absolviert wurde und dass PatientInnen gegebenenfalls vor Erreichen der Erhaltungsphase zum Hausarzt oder einem anderen Facharzt gewechselt sind.

Um dieser Problematik Rechnung zu tragen, wurden die UAW zusätzlich separat für die PatientInnen erfasst, die eine ambulante Einleitung am Studienzentrum erhielten und die anschließende Therapie dort fortführten. In 54 von 80 (67,5%) dieser Fälle

traten keine UAW, in 12 (15%) eine VLR, in 3 (3,8%) eine AR Grad I, in 5 (6,3%) eine AR Grad II und in (6) 7,5% ein anderweitiges Reaktionsgeschehen auf. Die Häufigkeit des Auftretens von UAW und die prozentuale Verteilung der Ausprägungen der UAW sind damit nahezu gleich und damit unabhängig davon, ob die ambulante Einleitung komplett am Studienzentrum erfolgte.

Bei der stationären Einleitung handelt es sich um eine ultra-Rush Einleitung. Wendet man sich dieser Subgruppe der SCIT (Insektengifte) zu, zeigt sich in 1017 von 1308 (77,8%) Fällen keine UAW. Die hierbei angegebenen prozentualen Werte beziehen sich jeweils auf die Gesamtfallzahl dieser Subgruppe. Die 291 (22,2%) dokumentierten UAWs unterteilen sich in 161 (12,3%) Fälle einer VLR, in 47 (3,6%) Fälle einer AR Grad I, in 36 (2,8%) Fälle einer AR Grad II, in 2 (0,2%) Fälle einer AR Grad III und in 45 (3,4%) Fälle eines anderweitigen Reaktionsgeschehens.

Betrachtet man die Fälle, in denen eine UAW aufgetreten war, zeigt sich in der SCIT (Insektengift) Kohorte mit ambulant durchgeführter Therapieeinleitung eine Geschlechterverteilung von 65,4% Frauen und 34,6% Männern. Die Altersverteilung setzt sich aus 15,4% Kindern, 3,8% Jugendlichen und 80,8% Erwachsenen zusammen.

Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, ob sich die Verträglichkeit der Therapie während der Einleitungsphase zwischen der Subgruppe der ambulanten Einleitung und der Subgruppe der stationären Einleitung unterscheidet. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($U = 59459,500$, $Z = -1,849$, $p > 0,064$).

Zusammenfassung des Mann-Whitney-U-Tests bei unabhängigen Stichproben		
SCIT(Insektengift)	Gesamtzahl	1407
	Mann-Whitney-U-Test	59459,500
	<u>Wilcoxon-W</u>	915545,500
	Teststatistik	59459,500
	Standardfehler	2859,363
	Standardisierte Teststatistik	-1,849
	Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	0,064

Tabelle 26: Mann-Whitney-U-Test – Mittelwertvergleich der Verträglichkeit

Die PatientInnen, die eine stationäre SCIT (Insektengift) Einleitung am Studienzentrum erhielten und bei denen UAW auftraten, sind zu 68,0% Frauen und zu 32,0% Männer. Die Altersverteilung dieser Subgruppe beträgt 2,1% Kinder, 4,1% Jugendliche und 93,8% Erwachsene. Die Geschlechterverteilung und die Altersverteilung zwischen den ambulant und den stationär eingeleiteten PatientInnen der SCIT (Insektengift) Kohorte ist den Abbildungen Abbildung 31 und Abbildung 32 zu entnehmen.

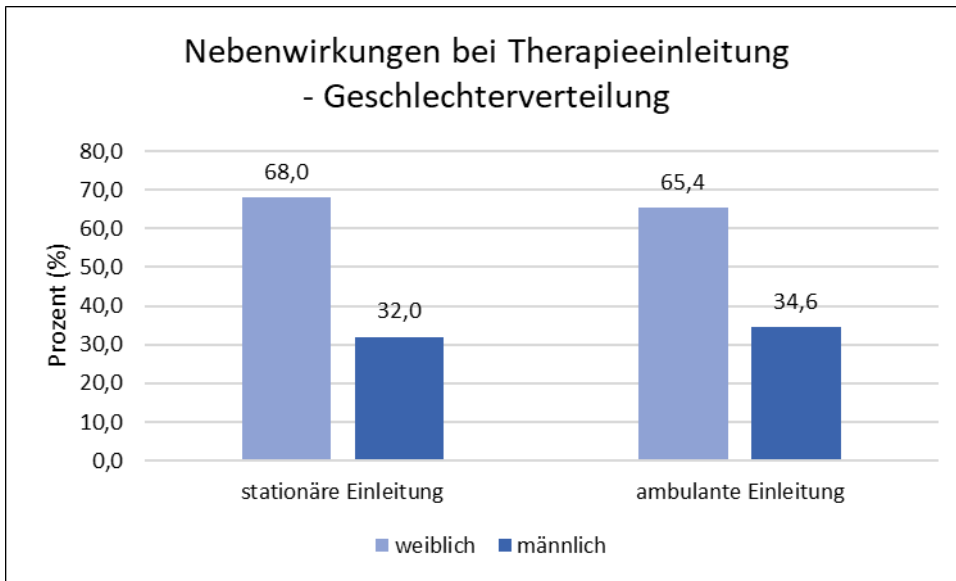


Abbildung 31: Nebenwirkung in der Therapieeinleitung - Geschlechterverteilung

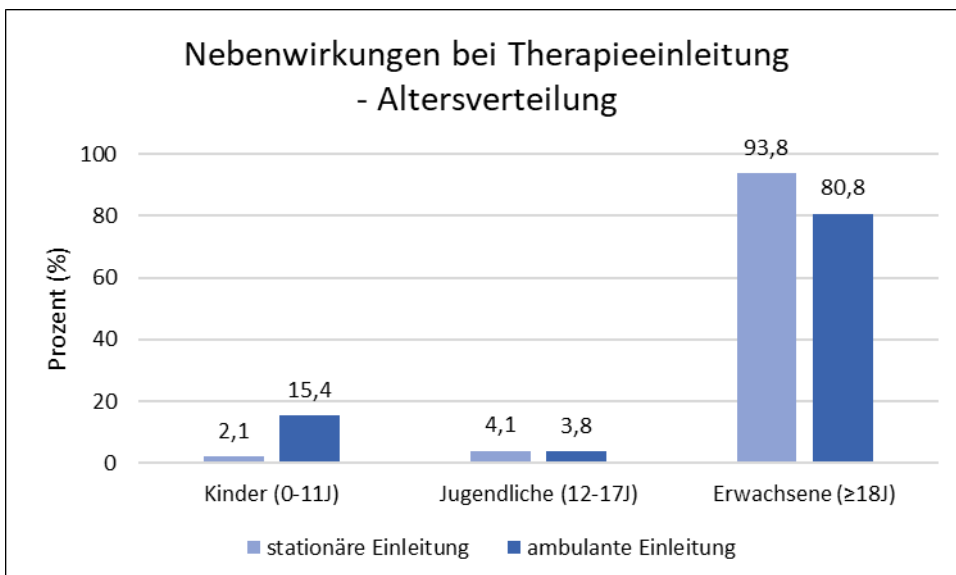


Abbildung 32: Nebenwirkung in der Therapieeinleitung – Altersverteilung

In der SCIT (Insektengift) Kohorte zeigt sich entsprechend der Aktenlage die folgende Verteilung von UAW und deren Ausprägung nach Abschluss der Therapieeinleitung. Zu diesem Zeitpunkt haben alle PatientInnen die Erhaltungsdosis von 100µg Hymenopteregift erreicht. Bei einer Fallzahl von 221 am Studienzentrum fortgeführten SCIT (Insektengift) konnte in zwei Fällen der Aktenlage keine Information zu UAW entnommen werden, weswegen sich die angegebene prozentuale Verteilung auf die komplett dokumentierten 219 Fälle bezieht. In 157 von 219 (71,7%) Fällen trat keine UAW auf. Es kam in 31 (14,2%) Fällen zu einer verstärkten Lokalreaktion, in 6 (2,7%) Fällen zu einer AR Grad I, in 13 (5,9%) Fällen zu einer AR Grad II und in 12 von 219 (5,5%) Fällen ist eine anderweitige zuvor nicht klassifizierte Reaktion dokumentiert.

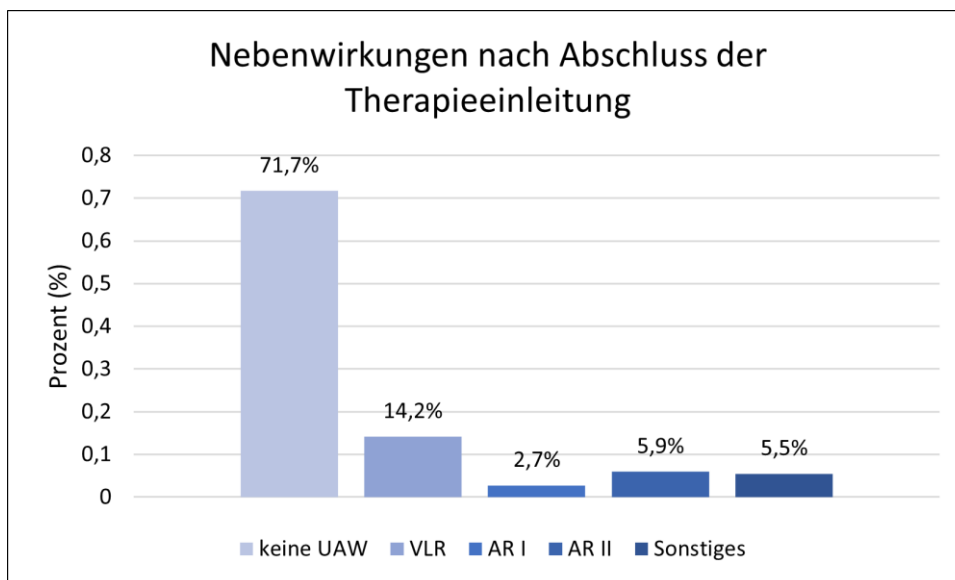


Abbildung 33: Nebenwirkungen nach Abschluss der Therapieeinleitung

5.4.2 Verträglichkeitsanalyse der subkutanen Immuntherapie mit Inhalationsallergenen und der sublingualen Immuntherapie

Das Auftreten von Nebenwirkungen (UAW) in der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte wird anhand der Aktenlage erfasst. Die Gesamtzahl der SCIT (Inhalationsallergene) umfasst 607 Fälle, deren Therapieeinleitung im ambulanten Setting durchgeführt wurde.

In 492 von 607 (81,1%) Fällen wurden keine UAWs dokumentiert. In 47 (7,7%) Fällen trat eine VLR, in 22 (3,6%) eine AR Grad I, in 27 (4,4%) Fällen eine AR Grad II und in 19 (3,1%) Fällen eine anderweitige, zuvor nicht klassifizierte Reaktion auf.

Unter den Fällen der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte, bei denen die SIT erfolgreich abgeschlossen wurde, trat in 270 von 336 (80,4%) Fällen keine UAW auf, in 30 von 336 (8,9%) Fällen kam es zu einer VLR, in 13 (3,9%) Fällen zu einer AR Grad I, in 12 (3,6%) Fällen zu einer AR Grad II und in 11 (3,3%) zu einem anderweitigem Reaktionsgeschehen.

Betrachtet man lediglich die Fälle der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte in denen die SIT vorzeitig abgebrochen wurde, zeigt sich in 222 von 271 (81,9%) Fällen keine UAW. Die 49 dokumentierten UAW unterteilten sich in 17 (6,3%) Fällen in eine VLR, in 9 (3,3%) Fällen eine AR Grad I, in 15 (5,5%) Fällen eine AR Grad II, sowie in 8 (3,0%) Fällen in ein anderweitiges Reaktionsgeschehen.

In der SLIT Kohorte traten in 44 von 58 (75,9%) Fällen keine UAW auf. Anhand der Aktenlage konnte ermittelt werden, dass in 14 (24,1%) Fällen mindestens eine UAW dokumentiert ist. Es trat mit Ausnahme des oralen Allergiesyndroms, was in dieser Studie den UAW zugerechnet wird, keine AR auf. Fokussiert man die Subgruppe der abgeschlossenen Therapien der SLIT Kohorte, zeigt sich, dass in 27 von 38 (71,1%) Fällen keine UAW und in 11 (28,9%) mindestens eine UAW festgehalten wurden. Unter den Abbrechern der SLIT Kohorte zeigte sich in 3 von 20 (15,0%) Fällen eine UAW. In den restlichen 17 von 20 (85%) konnte hingegen keine UAW festgestellt werden.

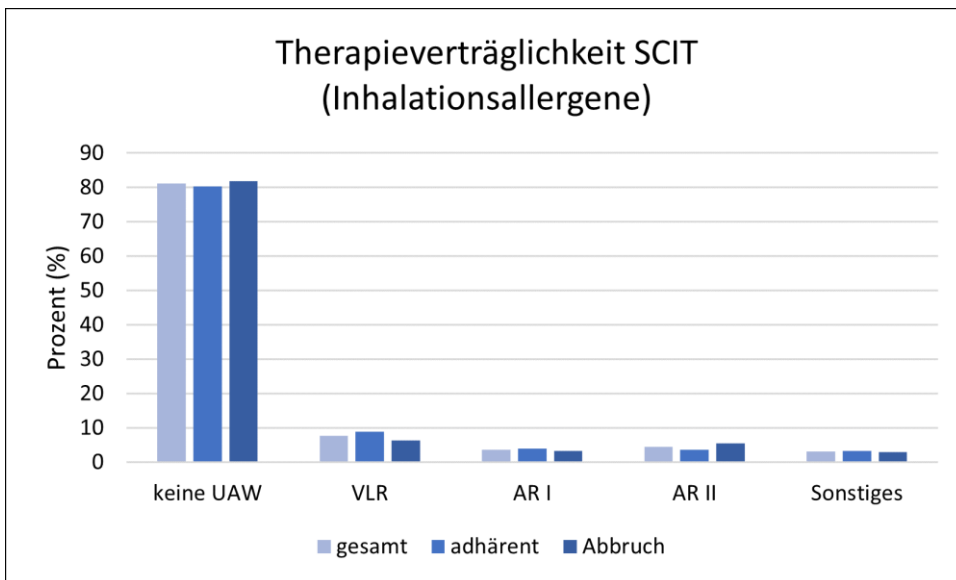


Abbildung 34: Therapieerträglichkeit der SCIT (Inhalationsallergene)

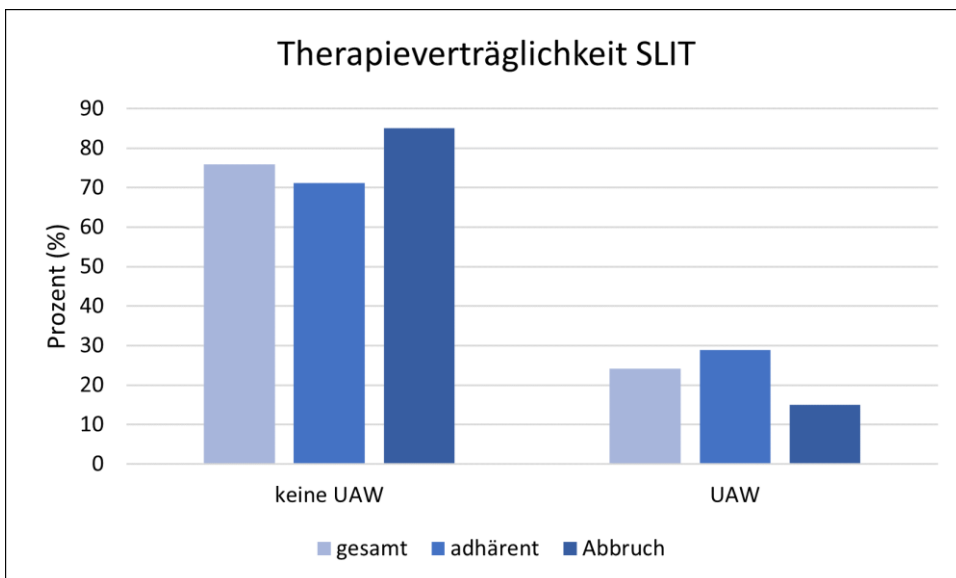


Abbildung 35: Therapieerträglichkeit der SLIT

Im generellen Vergleich der Therapieerträglichkeit der Kohorten SCIT (Inhalationsallergene) und SLIT, zeigt sich im Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied ($p > 0,01$). Wird isoliert das saisonale Therapieschema zwischen beiden Kohorten hinsichtlich der Therapieerträglichkeit betrachtet, zeigt sich ebenso kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapieformen (Mann-Whitney-U-Test, $p > 0,1$).

Vergleicht man die Therapieerträglichkeit zwischen monosensibilisierte PatientInnen der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte und monosensibilisierten PatientInnen der SLIT Kohorte, ergibt sich kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test $p >$

0,1). Ebenso besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Therapieerträglichkeit zwischen den polysensibilisierten PatientInnen beider Kohorten (Mann-Whitney-U-Test $p > 0,1$).

5.5 Subjektive Therapiezufriedenheit

In der SCIT (Insektengift) Kohorte wurden insgesamt 202 Fragebögen verschickt. 179 Fragebögen wurden zur Erhebung der allgemeinen Therapiezufriedenheit an PatientInnen verschickt, die die SIT nach dem vorgesehenen Therapieschema abgeschlossen hatten. Die restlichen 23 Fragebögen wurden zur Ursachenbefragung an Therapieabbrecher versendet, deren Beweggründe zum Therapieabbruch nicht aus der Dokumentation des Studienzentrums ermittelt werden konnten.

Insgesamt wurden 110 ausgefüllte Fragebögen durch die PatientInnen zurück an das Studienzentrum versandt. 104 Fragebögen zur Erfassung der Therapiezufriedenheit und 6 Fragebögen zur Erfassung der Beweggründe zum Therapieabbruch. 7 Fragebögen wurden unausgefüllt zurückversendet, 6 davon aufgrund einer Adressänderung und in einem Fall aufgrund des Ablebens des angeschriebenen PatientInnen. In den 6 Fällen, in denen die Umschläge die PatientInnen aufgrund einer Adressänderung nicht erreicht haben, handelt es sich um Fragebögen bezüglich der Therapiezufriedenheit bei vollendeter Therapie.

Es ergibt sich ein prozentualer Wert von 56,4% beantworteter Fragebögen an der Gesamtzahl der versendeten Fragebögen unter Berücksichtigung der Fragebögen, die aufgrund einer geänderten Adresse oder Todesfall nicht durch die PatientInnen beantwortet werden konnten.

In der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte wurden insgesamt 518 Fragebögen verschickt. 336 Fragebögen wurden zur Erhebung der allgemeinen Therapiezufriedenheit an PatientInnen verschickt, die die SIT nach dem vorgesehenen Therapieschema abgeschlossen hatten. Die restlichen 182 Fragebögen wurden zur Ursachenbefragung an Therapieabbrecher versendet, deren Beweggründe zum Therapieabbruch nicht aus der Dokumentation des Studienzentrums ermittelt werden konnten.

Insgesamt wurden 223 ausgefüllte Fragebögen durch die PatientInnen zurück an das Studienzentrum versandt. 181 Fragebögen zur Erfassung der Therapiezufriedenheit

und 42 Fragebögen zur Erfassung der Beweggründe zum Therapieabbruch. 32 Fragebögen wurden unausgefüllt zurückversendet, 31 davon aufgrund einer Adressänderung der angeschriebenen PatientInnen und in einem Fall aufgrund der Rücksendung eines leeren, nicht ausgefüllten Fragebogens. Unter den Rückläufern aufgrund einer Adressänderung handelte es sich in 27 Fällen um Fragebögen bezüglich der Therapiezufriedenheit und in 4 Fällen um Fragebögen bezüglich eines Therapieabbruches. Es ergibt sich ein prozentualer Wert von 45,8% beantworteter Fragebögen an der Gesamtzahl der versendeten Fragebögen unter Berücksichtigung der Fragebögen, die aufgrund einer geänderten Adresse nicht durch die PatientInnen nicht beantwortet werden konnten.

In der SLIT Kohorte wurden insgesamt 55 Fragebögen verschickt. 38 Fragebögen wurden zur Erhebung der allgemeinen Therapiezufriedenheit an PatientInnen verschickt, die die SIT nach dem vorgesehenen Therapieschema abgeschlossen hatten. 17 Fragebögen wurden zur Ursachenbefragung an Therapieabbrecher versendet, deren Beweggründe zum Therapieabbruch nicht aus der Dokumentation des Studienzentrums ermittelt werden konnten. In 3 Fällen konnte der Abbruchgrund der PatientInnenkartei entnommen werden.

Insgesamt wurden in der SLIT Kohorte 20 ausgefüllte Fragebögen durch die PatientInnen zurück an das Studienzentrum versendet. Davon waren 17 Fragebögen zur Erfassung der Therapiezufriedenheit und 3 Fragebögen zur Erfassung der Beweggründe zum Therapieabbruch.

Aufgrund einer Adressänderung konnten 8 der versendeten Umschläge nicht zugestellt werden, darunter befanden sich 3 Fragebögen zur Therapiezufriedenheit und 5 Fragebögen zum Therapieabbruch.

Es ergibt sich für die SLIT Kohorte ein prozentualer Wert von 42,6% beantworteter Fragebögen an der Gesamtzahl der versendeten Fragebögen unter Berücksichtigung der Fragebögen, die aufgrund einer geänderten Adresse nicht durch die PatientInnen beantwortet werden konnten.

Dieser Abschnitt enthält die Analyse der Globalbeurteilung bezüglich des subjektiv empfundenen Therapieerfolges, der Verträglichkeit der Behandlung sowie der allgemeinen Zufriedenheit mit dem Ablauf der Therapie bei vollendeter SIT. Die Fragebögen für die SCIT (Insektengift) Kohorte, SCIT (Inhalationsallergen) Kohorte und SLIT Kohorte sind dem Anhang zu entnehmen (Abbildung 36 und Abbildung 37).

Zur Erfassung der Antworten wurde eine fünf Merkmalsausprägungen umfassende Likert-Skala verwendet (siehe Tabelle 27), wie im Material und Methoden Kapitel ausgeführt.

Antwortskala	
1	'stimme voll und ganz zu'
2	'stimme zu'
3	stimme weniger zu
4	'stimme eher nicht zu'
5	'stimme gar nicht zu'

Tabelle 27: Merkmalsausprägung in Form einer Likert-Skala

5.6 Vergleich des Therapieerfolges

Der Therapieerfolg wird beurteilt anhand der subjektiven Verbesserung der Lebensqualität, der subjektiv eingetretenen Symptomlinderung und anhand der Notwendigkeit und Quantität der Einnahme anti-allergischer Medikation nach Therapieabschluss.

In Tabelle 28 sind die Häufigkeitsverteilung, das Minimum und Maximum der Merkmalsausprägungen, der Mittelwert, sowie die Standardabweichung der Antworten dargestellt.

Art der Therapie		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
SCIT(Insektengift)	Verbesserung der Lebensqualität	96	1	3	1,56	,558
	Symptomlinderung	0				
	Einnahme antiallergischer Medikamente nach Therapieabschluss	0				
	Gültige Werte (Listenweise)	0				
SCIT(Inhalationsallergene)	Verbesserung der Lebensqualität	179	1	5	2,31	1,295
	Symptomlinderung	179	1	5	2,27	1,240
	Einnahme antiallergischer Medikamente nach Therapieabschluss	170	1	5	2,34	1,282
	Gültige Werte (Listenweise)	170				
SLIT (Inhalationsallergene)	Verbesserung der Lebensqualität	17	1	5	2,29	1,312
	Symptomlinderung	17	1	5	2,12	1,364
	Einnahme antiallergischer Medikamente nach Therapieabschluss	16	1	5	2,31	1,352
	Gültige Werte (Listenweise)	16				

Tabelle 28: Deskriptive Statistik - Therapieerfolg der Behandlung

In der Untersuchung der subjektiven Lebensqualität zeigte sich im Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter Unterschied in den drei Kohorten ($p < 0,01$).

Die SCIT (Insektengift) Kohorte (MW = 1,56) weist gegenüber der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte (MW = 2,31) eine signifikant bessere Bewertung der Lebensqualität auf (U ($N_1 = 96$, $N_2 = 179$) = -45,033 (Teststatistik); $z = -4,481$ (Standardteststatistik); $p = 0,000$; $r = 0,27$). Nach Cohen (81) ist dieser Unterschied schwach.

In der SCIT (Insektengift) Kohorte (MW = 1,56) zeigt sich gegenüber der SLIT Kohorte (MW = 2,29) eine schwach-signifikant bessere Bewertung der Lebensqualität (U ($N_1 = 96$, $N_2 = 17$) = -45,146 (Teststatistik); $z = -2,160$ (Standardteststatistik); $p = 0,092$; $r = 0,20$). Nach Cohen (1992) ist dieser Unterschied schwach.

Der Mediantest bestätigt das Ergebnis und ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen SCIT (Insektengift) und SCIT (Inhalationsallergene) sowie zwischen SCIT (Insektengift) und SLIT ($p < 0,01$).

Vergleicht das man das Auftreten einer Symptomlinderung in den beiden Gruppen SCIT (Inhalationsallergene) und SLIT, ergibt sich im Mann-Whitney-Test kein signifikanter Unterschied.

Der Verbrauch von anti-allergischer Medikation nach Therapieabschluss zeigt ebenfalls im Mann-Whitney-Test keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen SCIT (Inhalationsallergene) und SLIT.

5.7 Vergleich der Behandlungsverträglichkeit

Der Verträglichkeit der Behandlung wird unterteilt nach einer subjektiven Verträglichkeitseinschätzung durch die PatientInnen, sowie nach dem Auftreten von Einschränkungen in Beruf und Freizeit respektive in Beruf oder Freizeit.

In Tabelle 29 sind die Häufigkeiten, das Minimum und Maximum der Merkmalsausprägungen, der Mittelwert, sowie die Standardabweichung der Antworten dargestellt.

Art der Therapie		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
SCIT(Insektengift)	subjektive Verträglichkeit der SIT	101	1	4	1,29	,554
	Einschränkungen im Beruf	101	1	5	1,35	,699
	Einschränkungen in der Freizeit	102	1	5	1,42	,724
	Gültige Werte (Listenweise)	100				
SCIT(Inhalationsallergene)	subjektive Verträglichkeit der SIT	181	1	4	1,34	,590
	Einschränkungen im Beruf	178	1	5	1,31	,707
	Einschränkungen in der Freizeit	180	1	5	1,45	,800
	Gültige Werte (Listenweise)	178				
SLIT (Inhalationsallergene)	subjektive Verträglichkeit der SIT	17	1	4	1,71	,849
	Einschränkungen im Beruf	17	1	2	1,18	,393
	Einschränkungen in der Freizeit	17	1	3	1,24	,562
	Gültige Werte (Listenweise)	17				

Tabelle 29: Deskriptive Statistik - Verträglichkeit der Behandlung

Hinsichtlich der subjektiven Therapieverträglichkeit in den drei Kohorten zeigt sich im Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$).

In der SCIT (Insektengift) Kohorte (MW = 1,29) wird gegenüber der SLIT Kohorte (MW = 1,71) die Verträglichkeit der SIT subjektiv signifikant besser bewertet (U (N1 = 101, N2 = 17) = -44,627 (Teststatistik); z = -2,479 (Standardteststatistik); p = 0,040; r = 0,23). Nach Cohen (1992) ist dieser Unterschied schwach.

Die SCIT (Inhalationsallergene) (MW = 1,34) ist gegenüber der SLIT (MW = 1,71) subjektiv signifikant besser verträglich (U (N1 = 181, N2 = 17) = -37,337 (Teststatistik); z = -2,143 (Standardteststatistik); p = 0,096; r = 0,15). Nach Cohen (1992) ist dieser Unterschied schwach.

Im Hinblick auf Einschränkungen im Beruf und in der Freizeit durch die SIT, zeigen sich im jeweiligen Kruskal-Wallis-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Kohorten SCIT (Insektengift), SCIT (Inhalationsallergen) und SLIT.

5.8 Vergleich der allgemeinen Therapiezufriedenheit

Die allgemeine Therapiezufriedenheit wird unterteilt in Zufriedenheit mit der ärztlichen Betreuung, mit der Atmosphäre und dem Personal in der Praxis, mit der Aufklärung über die allergische Erkrankung und mit der Wartezeit in der Praxis. Zudem erfolgt eine subjektive Einschätzung der PatientInnen, ob der Zeitaufwand für die SIT durch den Nutzen der Therapie aufgewogen wird.

In Tabelle 30 ist die Häufigkeitsverteilung, das Minimum und Maximum der Merkmalsausprägungen, der Mittelwert, sowie die Standardabweichung der jeweils auswertbaren Antworten dargestellt.

Art der Therapie		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
SCIT(Insektengift)	Zufriedenheit mit ärztlicher Betreuung	102	1	2	1,18	,383
	Atmosphäre und Praxispersonal	102	1	3	1,27	,491
	Aufklärung über Erkrankung	102	1	3	1,30	,503
	Wartezeit	100	1	5	1,67	,829
	Zeitaufwand	101	1	4	1,50	,610
	Gültige Werte (Listenweise)	99				
	SCIT(Inhalationsallergene)	Zufriedenheit mit ärztlicher Betreuung	180	1	4	1,44
Atmosphäre und Praxispersonal		180	1	5	1,50	,689
Aufklärung über Erkrankung		178	1	5	1,61	,797
Wartezeit		181	1	5	2,16	1,023
Zeitaufwand		180	1	5	2,08	1,116
Gültige Werte (Listenweise)		178				
SLIT (Inhalationsallergene)		Zufriedenheit mit ärztlicher Betreuung	17	1	5	1,71
	Atmosphäre und Praxispersonal	17	1	3	1,59	,618
	Aufklärung über Erkrankung	17	1	4	1,94	1,029
	Wartezeit	17	1	5	2,59	1,176
	Zeitaufwand	17	1	4	1,76	,831
	Gültige Werte (Listenweise)	17				

Tabelle 30: Deskriptive Statistik - allgemeine Therapiezufriedenheit

In der Untersuchung der Zufriedenheit mit der ärztlichen Betreuung während der SIT, zeigt sich im Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) in den drei Kohorten.

Die SCIT (Insektengift) Kohorte (MW = 1,18) hat gegenüber der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte (MW = 1,44) eine signifikant bessere Zufriedenheit mit der ärztlichen Betreuung ($U(N_1 = 102, N_2 = 180) = -30,342$ (Teststatistik); $z = -3,508$ (Standardteststatistik); $p = 0,001$; $r = 0,21$). Nach Cohen (1992) ist dieser Unterschied schwach.

Die SCIT (Insektengift) Kohorte (MW = 1,18) hat gegenüber der SLIT Kohorte (MW = 1,71) eine signifikant bessere Zufriedenheit mit der ärztlichen Betreuung ($U(N_1 = 102,$

$N2 = 17) = -48,088$ (Teststatistik); $z = -2,63$ (Standardteststatistik); $p = 0,026$; $r = 0,24$). Nach Cohen (1992) ist dieser Unterschied schwach.

Betrachtet man das subjektive Empfinden der PatientInnen bezüglich der Atmosphäre und Personal in der Praxis, konnte mittels Kruskal-Wallis-Test festgestellt werden, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Kohorten gibt.

Die SCIT (Insektengift) Kohorte (MW = 1,27) hat gegenüber der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte (MW = 1,50) eine signifikant bessere Bewertung der Atmosphäre und des Praxispersonals ($U (N1 = 102, N2 = 180) = -25,958$ (Teststatistik); $z = -2,863$ (Standardteststatistik); $p = 0,013$; $r = 0,17$). Nach Cohen (1992) ist dieser Unterschied schwach.

Die SCIT (Insektengift) Kohorte (MW = 1,27) hat gegenüber der SLIT Kohorte (MW = 1,59) eine bessere Bewertung der Atmosphäre und des Praxispersonals, $U (N1 = 102, N2 = 17) = -41,392$ (Teststatistik); $z = -2,16$ (Standardteststatistik); $p = 0,092$; $r = 0,20$. Dieser Unterschied ist allerdings nur auf dem Signifikanzniveau $0,1 > p > 0,05$ signifikant. Nach Cohen (1992) ist dieser Unterschied zudem schwach.

In der Untersuchung der subjektiven Empfindung bezüglich der Aufklärung über die Erkrankung zeigt sich im Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Kohorten ($p < 0,01$).

Die SCIT (Insektengift) Kohorte (MW = 1,30) hat gegenüber der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte (MW = 1,61) eine signifikant bessere Bewertung der Aufklärung über die Erkrankung ($U (N1 = 102, N2 = 178) = -29,998$ (Teststatistik); $z = -3,23$ (Standardteststatistik); $p = 0,004$; $r = 0,19$). Nach Cohen (1992) ist dieser Unterschied schwach.

In der SCIT (Insektengift) Kohorte (MW = 1,30) zeigt sich gegenüber der SLIT Kohorte (MW = 1,94) eine signifikant bessere Bewertung der Aufklärung über die Erkrankung ($U (N1 = 102, N2 = 17) = -55,353$ (Teststatistik); $z = -2,825$ (Standardteststatistik); $p = 0,014$; $r = 0,26$). Nach Cohen (1992) ist dieser Unterschied schwach.

In der Untersuchung der subjektiven Empfindung bezüglich der Wartezeit zeigt sich im Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Kohorten ($p < 0,01$).

Die SCIT (Insektengift) Kohorte (MW = 1,67) hat gegenüber SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte (MW = 2,16) eine signifikant bessere Bewertung der

Wartezeit (U (N1 = 100, N2 = 181) = -41,359 (Teststatistik); z = -4,069 (Standardteststatistik); p = 0,000; r = 0,24). Nach Cohen (1992) ist dieser Unterschied schwach.

Auch hat die SCIT (Insektengift) Kohorte (MW = 1,67) gegenüber der SLIT Kohorte (MW = 2,59) eine signifikant bessere Bewertung der Wartezeit, U (N1 = 100, N2 = 17) = -71,681 (Teststatistik); z = -3,349 (Standardteststatistik); p = 0,002; r = 0,31. Nach Cohen (1992) ist dieser Unterschied mittelgradig.

In der Untersuchung der subjektiven Empfindung bezüglich des Zeitaufwandes zeigt sich im Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Kohorten (p < 0,01).

Die SCIT (Insektengift) Kohorte (MW = 1,50) hat gegenüber SLIT Kohorte (MW = 1,76) eine signifikant bessere Bewertung des Zeitaufwands (U (N1 = 101, N2 = 17) = -44,091 (Teststatistik); z = -4,443 (Standardteststatistik); p = 0,000; r = 0,41). Nach Cohen (1992) ist dieser Unterschied mittelgradig.

5.8.1 Globalbeurteilung der Therapie von PatientInnen der subkutanen Immuntherapie mit Inhalationsallergenen und von PatientInnen der sublingualen Immuntherapie

Betrachtet man die subjektive Rückmeldung der PatientInnen bezüglich des Therapieerfolges, welcher die Lebensqualität, die Symptomlinderung, sowie die Einnahme von antiallergischen Medikamenten einschließt, konnte festgestellt werden, dass sich in den jeweiligen Mann-Whitney-U-Testungen kein signifikanter Unterschied (p > 0,1) zeigt.

Allerdings zeigt sich bei Polysensibilisierten bezüglich der subjektiven Verträglichkeit der Therapie im Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Unterschied zwischen der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte und der SLIT Kohorte (p < 0,05).

Die SCIT (Inhalationsallergen) Kohorte (MW = 1,34) hat gegenüber der SLIT Kohorte (MW = 1,71) eine signifikant bessere Bewertung der subjektiven Verträglichkeit (U (N1 = 155, N2 = 17) = 984; z = -2,103; p = 0,035 (2-seitig); r = 0,16). Nach Cohen (1992) ist dieser Unterschied schwach.

In der Befragung bezüglich Einschränkungen in Beruf und Freizeit, zeigt sich im Mann-Whitney Test jeweils kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) in der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte und der SLIT Kohorte der polysensibilisierten PatientInnen.

In der Befragung zur Zufriedenheit der ärztlichen Betreuung, Atmosphäre und Praxispersonal, Aufklärung über die Erkrankung, Wartezeit, sowie Zeitaufwand zeigte sich im Mann-Whitney-Test jeweils kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) in den beiden Subgruppen.

In der SLIT Kohorte konnten keine Daten bezüglich der allgemeine Therapiezufriedenheit gesammelt werden, da es in dieser Gruppe keine beantworteten Fragebögen von den PatientInnen gibt. Somit ist ein Vergleich zwischen der SCIT (Inhalationsallergene) und der SLIT Kohorte mit vorliegender Monosensibilisierung nicht möglich gewesen.

5.8.2 Globalbeurteilung der subkutanen Immuntherapie mit Inhalationsallergenen von monosensibilisierten und polysensibilisierten PatientInnen

Analysiert man in der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte die Subgruppen monosensibilisiert und polysensibilisiert miteinander zeigen sich die folgenden Erkenntnisse:

In der Untersuchung des Therapieerfolges zeigt sich bezüglich der angegebenen subjektiven Lebensqualität, sowie bei der Symptomlinderung im Mann-Whitney-U-Test jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen ($p > 0,1$). Betrachtet man die Einnahme von antiallergischen Medikamenten nach Beendigung der Therapie, zeigt sich zwischen den Subgruppen SCIT (Inhalationsallergene) mit Monosensibilisierung ($MW = 1,83$) und SCIT (Inhalationsallergene) mit Polysensibilisierung ($MW = 2,41$) ein signifikanter Unterschied ($U (N1 = 23, N2 = 147) = 2148,5$ (Teststatistik); $z = 2,164$ (Standardteststatistik); $p = 0,030$; $r = 0,17$). Nach Cohen (1992) ist dieser Unterschied schwach. Demnach weisen die SCIT (Inhalationsallergene) PatientInnen mit Monosensibilisierung posttherapeutisch einen geringeren Bedarf an symptomatischer Medikation auf.

In der Befragung zur subjektiven Verträglichkeit, sowie zu Einschränkungen in Beruf und Freizeit, konnte in den Subgruppen monosensibilisierter und polysensibilisierter

PatientInnen jeweils im Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p > 0,1$).

Auch in der Befragung zur allgemeinen Therapiezufriedenheit, welche die ärztliche Betreuung, die Atmosphäre und das Praxispersonal, die Aufklärung über die Erkrankung, die Wartezeit, sowie die Rechtfertigung des Zeitaufwandes aus PatientInnensicht beinhaltet, zeigten sich im jeweiligen Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p > 0,1$).

Da unter den beantworteten Fragebögen in der SLIT Kohorte nur polysensibilisierte PatientInnen vertreten waren, entfällt an dieser Stelle der kohortenimmanente Vergleich hinsichtlich des Sensibilisierungsstatus.

6 Diskussion

6.1 Methodik

6.1.1 Studiendesign

Diese Studie basiert auf Datensätzen, welche monozentrisch per Aktenlagenerhebung und Fragebogenerhebung in einer Schwerpunktpraxis mit Belegstation des Fachbereiches Dermatologie und Allergologie erhoben wurden. Die Behandlungsdiagnosen in unserer Studie wurden durchweg durch ÄrztInnen gestellt.

Gemeinhin stellen randomisierte kontrollierte Studien (RCT) den Goldstandard der evidenzbasierten Medizin dar. Methodisch weisen RCTs einen hohen Grad der Standardisierung auf, um Verzerrungen möglichst auszuschließen. Gleichwohl bedingt eine Standardisierung im Hinblick auf die Einschlusskriterien in die Studienkohorte und Kontrollkohorte, dass die gewonnenen Ergebnisse auf die im klinischen Alltag deutlich heterogeneren PatientInnenpopulationen wiederum eingeschränkt übertragbar sind (82).

Das für diese Studie gewählte Design weist im Gegensatz zu einer RCT eine Vielzahl an Störfaktoren auf. So wurden die PatientInnen des Studienkollektives ungeachtet ihrer Begleiterkrankungen, ihres Alters, ihres Geschlechts, ihrer Herkunft, ihrer Begleitmedikation und ihrer Vorerkrankungen eingeschlossen. Die wesentlichen Kriterien sind das Vorliegen der oben genannten allergischen Grunderkrankungen sowie die leitliniengerechte Durchführung einer SIT am Studienzentrum. Dieser Ansatz ermöglicht gerade aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen PatientInnen verbunden mit einem vergleichsweise langen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren einen repräsentativen Einblick in die allergologische Basisversorgung abseits universitärer Studienzentren. Die vorgelegten Datensätze können somit als Real-World Daten eingeordnet werden (83). Zudem ist die Fallzahl von 2186 eingeschlossenen Fällen im Vergleich zu anderen Arbeiten groß.

Um Interessenkonflikte zu vermeiden, erfolgte explizit keine finanzielle Unterstützung durch Pharmaunternehmen oder andere Industriezweige.

Die Datensätze beruhen wie zu Beginn des Kapitels eingeleitet auf der Aktenlagenerhebung aus dem Praxissystem sowie auf der Fragebogenerhebung. Im

Falle der Therapieerträglichkeit der SIT, welche unter anderem der Aktenlagenerhebung entnommen wurde, muss beachtet werden, dass PatientInnen in der Erhaltungsphase erst circa vier Wochen nach der letzten verabreichten Spritze zur Verträglichkeit der vorherigen Gabe befragt wurden. Betrachtet man die Fragebogenerhebung bezüglich der allgemeinen Therapiezufriedenheit, muss berücksichtigt werden, dass der Studienzeitraum vom 01.10.2007 – 30.09.2017 reicht, die PatientInnen aber erst Anfang 2021 angeschrieben wurden. Verfälschte Erinnerungen der PatientInnen könnten somit Einfluss auf das Ergebnis haben. Diese Art der Verzerrung wird als Erinnerungsbias (Recall-Bias) bezeichnet (84). Es ist nicht anzunehmen, dass dieses Phänomen in den drei Studienkohorten unterschiedlich ausgeprägt ist. Dementsprechend ist keine Verzerrung positiver oder negativer Art zugunsten einer der drei Kohorten anzunehmen.

Die Einträge im Praxissystem, welche die Diagnose sowie mögliche Nebenwirkungen umfassen, die im Rahmen der SIT aufgetreten sind, wurden durch unterschiedliche Fachärzte und Assistenzärzte angelegt. Somit muss der Aspekt der Interrater Reliabilität bedacht werden, welcher das Ausmaß der Übereinstimmung der Einschätzung bei unterschiedlichen Beobachtern beschreibt (85). Wie stark die Einschätzungen der einzelnen Beobachter zu in der Studie aufgetreten Situationen variieren, kann nicht rekonstruiert werden, da die PatientInnen bei einem Arztbesuch ausschließlich mit einem Arzt Kontakt hatten. Gleichwohl waren die PatientInnen während der Gesamttherapiedauer keinem festen Arzt zugeordnet. Ebenso betreuten alle ärztlichen Mitarbeiter jede der Studienkohorten, sodass hinsichtlich der Interrater Reliabilität keine Beeinflussung des Studienergebnisses anzunehmen ist. Zudem existieren in der Praxis Arbeitsanweisungen zur leitliniengerechten Behandlung allergischer Erkrankungen, die das Problem der Interraterreliabilität gering halten sollten.

Ein weiterer systemischer Fehler wird durch den Begriff des Dokumentations- oder Informations-Bias ausgedrückt. Diese Art der Verzerrung wird durch Tippfehler oder unterlassene respektive unvollständige Dokumentation hervorgerufen. Da die PatientInnenkontakte nur einfach dokumentiert wurden, kann rückwirkend nicht rekonstruiert werden, in welchem Ausmaß ein Dokumentations-Bias besteht. Da es sich um einen systemischen Fehler handelt, der sich also in allen drei Studienkohorten manifestiert, ist eine Beeinflussung der in dieser Studie gezogenen Schlussfolgerungen nicht anzunehmen.

Hinsichtlich der Fallzahlen ist auffällig, dass die SLIT Kohorte mit 58 Fällen gegenüber der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte mit 607 Fällen deutlich kleiner ist. Hintergrund dieser großen Diskrepanz ist wahrscheinlich, dass im Beobachtungszeitraum die Durchführung der SLIT durch die in Baden-Württemberg zuständigen Prüfungsgremien als kritisch angesehen worden ist (86). Als Konsequenz habe diese Einschätzung eine geringere Verordnung der SLIT als Therapieform nach sich gezogen, da für die Vertragsärzte in diesem Zeitraum ein nicht kalkulierbares Regressrisiko bestanden habe (86).

6.1.2 Einschlusskriterien

Alle PatientInnen, die während des Studienzeitraumes vom 01.10.2007 bis zum 30.09.2017 am Studienzentrum eine SIT begonnen hatten, wurden in die Studie einbezogen. PatientInnen, die bereits vor dem Studienzeitraum die SIT begonnen hatten und sich der Therapie im Studienzeitraum unterzogen, wurden nicht berücksichtigt. Wurde die SIT im Studienzeitraum begonnen und über das Ende des Studienzeitraums hinaus fortgesetzt, wurden die PatientInnen noch bis Ende März 2021 nachverfolgt. Alle PatientInnen, die sich nach diesem Zeitpunkt noch in einer Therapie befanden, wurden nicht in das Studienkollektiv einbezogen.

Dieses Vorgehen beim Einschluss der PatientInnen ist bewusst neutral gehalten und streng am gesetzten zeitlichen Rahmen orientiert. Auf diesem Weg sollte erreicht werden, ein möglichst realitätsnahes Bild der beobachteten Parameter zu erhalten.

6.2 Adhärenz

Zur Beurteilung der Therapieadhärenz muss den intermittierenden Lieferschwierigkeiten der SCIT Produkte im Therapiezeitraum Rechnung getragen werden. Um die real life Situation adäquat wiederzugeben, wurde entschieden, die durch Lieferschwierigkeiten notwendigen Präparatewechsel nicht als non-adhärentes Verhalten und somit nicht als Therapieabbruch zu werten. Somit zeigt sich in der SCIT (Insektengift) Kohorte in 81,0% der Fälle die SIT vollendet, während in den verbleibenden 19,0% der Fälle die Therapie abgebrochen wurde. In der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte zeigt sich in 58,4% der Fälle eine vollendete Therapie,

in 41,6% ein Abbruch. In der SLIT Kohorte zeigt sich in 67,9% der Fälle eine vollendete Therapie und in 32,1% ein Abbruch. Wie genauer unter Kapitel 8.2. dargelegt, zeigt sich die Therapieabbruchswahrscheinlichkeit für eine SCIT (Insektengift) signifikant niedriger als für eine SCIT (Inhalationsallergene) oder SLIT. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen SCIT (Inhalationsallergene) und SLIT.

Zusammengefasst ist in unserer Studienpopulation die Adhärenz in der SCIT (Insektengift) Kohorte am ausgeprägtesten. Von klinischer Relevanz ist die Erkenntnis, dass sich in der Studienpopulation SLIT und SCIT (Inhalationsallergene) bezüglich der Adhärenz nicht signifikant unterscheiden. Die Ergebnisse unserer Studie sollen diesbezüglich im Folgenden mit der Literatur abgeglichen und diskutiert werden.

Bilò et al. untersuchten die real-life Adhärenz im Rahmen einer SCIT mit Insektengift anhand einem PatientInnenkollektiv von 508 PatientInnen in Italien. Es handelt sich dabei um eine prospektiv durchgeführte Studie mit einem Studienzeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2006. Die Analyse ergab eine Adhärenz von 83,7% über einen Therapiezeitraum von fünf Jahre (87). Dieser Wert kommt dem Ergebnis unserer Studie, die eine Adhärenz von 81,0% der SCIT (Insektengift) zeigt, sehr nahe.

Hier muss beachtet werden, dass in der Studie von Bilò et al. die PatientInnen bereits bei Einschluss eine Einverständniserklärung zur anonymen Datenerhebung einschließlich der Bewertung der Adhärenz unterschrieben hatten (87). Somit waren die PatientInnen in der Studie von Bilò et al. bereits zu Studienbeginn über ihre Beobachtung im Verlauf informiert. Dagegen wurde in unserer Studienpopulation die Adhärenz retrospektiv ermittelt. Dass nun durch Bilò et al. eine geringfügig bessere Adhärenz gemessen wurde, könnte teilweise auf eine Verzerrung im Sinne eines Hawthorne-Effektes zurückzuführen sein. Der Hawthorne-Effekt beschreibt Verhaltensänderungen von TeilnehmerInnen einer Studie, die auftreten, weil die StudienteilnehmerInnen wissen, dass sie beobachtet werden (88). Auf diesem Weg könnte in der Studie von Bilò et al. eine gegenüber der real-life Situation erhöhte Adhärenz gemessen worden sein.

Vogelberg et al. berichten von einer signifikant höheren Adhärenz der SCIT (Inhalationsallergene) gegenüber der SLIT. Die Autoren führten eine retrospektive Kohortenanalyse einer deutschen longitudinalen Verschreibungsdatenbank durch, um unter anderem hinsichtlich der Adhärenz die SCIT (Inhalationsallergene) für Gräser- und Baumpollenallergoide mit zwei unterschiedlichen SLIT-Darreichungsformen zu

vergleichen. Zudem wurde der Vergleich zur rein symptomatischen Therapie im Rahmen der allergische Rhinitis (AR) oder des Asthma bronchiale gezogen (70). In der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte betrug die Adhärenz nach 2 Jahren 60,1 - 61,8 % und sank auf 35,0 - 37,5% nach 3 Jahren. Die Adhärenz der SLIT zeigte sich dagegen mit 29,5 - 36,5 % nach 2 Jahren sowie mit 9,6 - 18,2 % nach drei Jahren deutlich geringer. Allgemein konnte eine höhere Adhärenz bei Kindern im Vergleich zu Jugendlichen oder Erwachsenen beobachtet werden (70).

Lemberg et al. berichten demgegenüber, dass SLIT und SCIT (Inhalationsallergene) vergleichbare Abbruchraten aufweisen bei einer allgemeinen Abbruchrate von 34,8%. Die SLIT Kohorte wies im Vergleich eine geringgradig und statistisch nicht signifikant höhere Abbrecherquote (39,0 %) auf als die SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte (32,4 %). Mit der übrigen Literatur übereinstimmend, zeigt sich in der Studie von Lemberg et al. hohe Abbruchraten innerhalb des ersten Therapiejahres (79).

In unserer Studie wurden potenzielle Einflussfaktoren auf die Adhärenz analysiert. Insbesondere wurde untersucht, ob der Status der Sensibilisierung monosensibilisiert oder polysensibilisiert jeweils in der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte und SLIT Kohorte einen Einfluss auf die Therapieadhärenz hat. Hier konnte gezeigt werden, dass die Adhärenz vom Umfang der Sensibilisierung unabhängig ist. Ebenso zeigt sich die Therapieadhärenz unabhängig vom Versicherungsstatus. Vergleichbare Daten bezüglich des Einflusses des Status der Sensibilisierung und des Versichertenstatus auf die Adhärenz der SIT liegen meinem Kenntnisstand nach nicht vor. In der Gesamtschau der Daten muss berücksichtigt werden, dass insbesondere der Schwarzwald-Baar-Kreis, in dessen Kreisstadt Villingen-Schwenningen das Studienzentrum angesiedelt ist, aber auch angrenzende Landkreise, im deutschlandweiten Vergleich strukturstarke und ländlich geprägte Regionen sind.

6.3 Verträglichkeit

6.3.1 Verträglichkeit der subkutanen Immuntherapie bei Insektengiftallergie

An dieser Stelle werden zunächst die zentralen Ergebnisse kurz zusammengefasst und im Anschluss mit der Literatur abgeglichen. In der Studienpopulation trat in der Einleitungsphase der SCIT (Insektengift) Kohorte in 77,2% keine UAW, in 12,4% eine

VLR, in 3,6% eine AR Grad I, in 3,0% eine AR Grad II, in 0,1% eine AR Grad III und in 3,6% ein anderweitiges Reaktionsgeschehen auf.

In der Subgruppe der ambulanten konventionellen Einleitung trat in 67,5% keine UAW auf. In 15% kam es zu einer VLR, in 3,8% zu einer AR Grad I, in 6,3% zu einer AR Grad II und in 7,5% zu einem anderweitigen Reaktionsgeschehen. Im Falle einer stationären ultra-Rush Einleitung war in 77,8% der Fälle keine UAW festzustellen. In 12,3% der Fälle kam es zu einer VLR, in 3,6% der Fälle zu einer AR Grad I, in 2,8% der Fälle zu einer AR Grad II, in 0,2% der Fälle zu einer AR Grad III und in 3,4% der Fälle zu einem anderweitigen Reaktionsgeschehen.

Somit zeigt sich in der untersuchten Population kein signifikanter Unterschied zwischen ambulanter und Ultra-Rush-Einleitung im Hinblick auf die Therapieerträglichkeit in der Einleitungsphase. Richtet man nun den Fokus auf die Erhaltungsphase, zeigt sich, dass in 71,7% der Fälle keine UAW auftrat. In 14,2% der Fälle kam es zu einer VLR, in 2,7% der Fälle zu einer AR Grad I, in 5,9% der Fälle zu einer AR Grad II und in 5,5% der Fälle zu einer anderweitigen, zuvor nicht klassifizierten Reaktion. Für die Erhaltungsphase erfolgte kein Vergleich der Therapieerträglichkeit von ambulanter und Ultra-Rush-Einleitung.

Die oben genannten Ergebnisse stehen weitgehend im Einklang mit den Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen. So untersuchten Selcuk et al. ebenfalls das Auftreten von Nebenwirkungen in der Einleitungsphase an einer Studienpopulation von 71 PatientInnen, die eine konventionellen Einleitung (n=39) oder eine Ultra-Rush Einleitung erhielten (n=32). Allgemein kam es während der Einleitung der SIT in 66,2% (47 PatientInnen) zu keiner Reaktion. In 33,8% (24 PatientInnen) konnten allergische Reaktionen beobachtet werden. Gemessen an der Studienpopulation trat in 22,5% (16 PatientInnen) eine verstärkte Lokalreaktion und in 11,3% (8 PatientInnen) eine Systemreaktion auf. Die Autoren beobachteten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der UAW zwischen den beiden Therapiearmen. Es zeigte sich ferner kein Zusammenhang zwischen allergischen Reaktionen und dem Geschlecht, früherer Systemreaktionen, sowie Bienen- und Wespengift (89).

Zur Einordnung dieser Ergebnisse in den Forschungsstand kann auf die Daten einer an 19 europäischen Zentren, der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), veröffentlicht von Mosbech und Müller verwiesen werden. Die im Jahr 2001 vorgelegte Studie umfasst 840 PatientInnen. In den Studienpopulationen

waren PatientInnen mit einer SIT mit Wespengift mit 71% stärker vertreten im Vergleich zu 27% PatientInnen, die sich einer Bienengift SIT unterzogen (90). In 20% der PatientInnen wurde eine UAW beobachtet. In der Einleitungsphase während der Dosissteigerung entspricht dies 1,9% aller verabreichten Injektionen, hingegen in der Erhaltungsphase nur noch 0,5% aller Injektionen (90). Die Mehrzahl der systemischen Symptome wurde als sehr mild beschrieben, nur ein Drittel der PatientInnen musste behandelt werden. Das am häufigsten eingesetzte Medikament war ein orales Antihistaminikum. Ein Blutdruckabfall wurde in neun Fällen gemeldet, aber nur ein Patient erhielt Adrenalin. Dieser Patient und ein weiterer Patient erlitten eine Ohnmacht / einen Kollaps, im letzteren Fall wurde jedoch kein Adrenalin verabreicht. Bei der Untersuchung welche Faktoren das Auftreten von Nebenwirkungen beeinflussen, konnte gezeigt werden, dass das weibliche Geschlecht, die Behandlung mit Bienengift und die schnelle Dosissteigerung, nicht aber der Schweregrad der Insektenstichreaktionen, mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen einhergehen (90). In der multizentrischen Studie wurden unterschiedliche Dosierungsschemata während der Einleitungsphase verwendet, wobei die schnellere Aufdosierung - also das Rush-Verfahren - zu mehr Nebenwirkungen führte. Eine separate Analyse für die Ultra-Rush Einleitung wurde jedoch nicht vorgelegt (90). Die Autoren legen zudem dar, dass es aufgrund der geringeren Nebenwirkungen in der Erhaltungsphase im Vergleich zur Einleitungsphase, als sicher angesehen werden kann, die Therapie bei einer gut vorbereiteten AllgemeinmedizinerIn fortführen zu lassen (90).

In der Literatur finden sich aber auch aktuellere Studien, die zu anderen Ergebnissen kommen. So etwa die Veröffentlichung von Bożek und Kołodziejczyk, die ebenfalls die Verträglichkeit bei einer SCIT mit Insektengift zwischen den verschiedenen Aufdosierungsprotokollen Ultra-Rush, Rush und konventionelle Einleitung, untersuchten. Allergische Reaktionen traten in 13,7 % der PatientInnen mit dem Ultra-Rush-Schema, in 14,3 % mit dem Rush Schema und in 26,5 % bei der konventionellen SIT auf. Es konnte kein Zusammenhang zwischen den unerwünschten allergischen Reaktionen und dem Geschlecht, dem Gesamt-IgE, dem allergenspezifischem IgE gegen Wespen- oder Bienengift vor Einleitung der SIT sowie verwendeten kardiologischen Medikamenten festgestellt werden. Die Autoren zeigen somit, dass das Ultra-Rush-Protokoll wie auch das Rush-Protokoll sicherer ist als das konventionelle SIT-Protokoll (91).

6.3.2 Verträglichkeit der subkutanen Immuntherapie mit Inhalationsallergenen und der sublingualen Immuntherapie

In der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte wurde in 81,1% der Fälle keine UAW dokumentiert. In 7,7% der Fälle trat eine VLR, in 3,6% eine AR Grad I, in 4,4% eine AR Grad II und in 3,1% eine anderweitige, zuvor nicht klassifizierte Reaktion auf.

In der SLIT Kohorte traten in 75,9% der Fällen keine UAW auf. Anhand der Aktenlage konnte ermittelt werden, dass in 24,1% der Fälle mindestens eine UAW dokumentiert ist. Es trat mit Ausnahme des oralen Allergiesyndroms, was in dieser Studie den UAW zugerechnet wird, keine AR auf.

Winther et al. legten 2006 eine prospektive multizentrische Studie über die Nebenwirkungen der SIT vor. Die Studienpopulation umfasste 1038 PatientInnen und der Beobachtungszeitraum betrug 3 Jahre und 1709 Allergene (Lieschgras, Birke, Beifuß, Hausstaubmilbe, Katzenhaar, Wespen- und Bienengift). Die Autoren messen der Art des Allergens, nicht aber PatientInnen- oder zentrumbezogenen Faktoren wie Geschlecht oder dem Vorliegen eines Asthmas einen Einfluss auf das Auftreten von Nebenwirkungen zu. Die Anzahl der Nebenwirkungen wurden prozentual von allen Injektionen erfasst, wenn die PatientIn die Erhaltungsdosis erreichte oder die Therapie am Zentrum abbrach. Bei Wespengift kam es in 0,8% der Injektionen, bei Birke in 2,0% der Injektionen, bei Gräsern in 4,1% der Injektionen, bei Dermatophagoides pteronyssinus in 5,9% der Injektionen sowie bei der Katze in 7,5% der Injektionen zum Auftreten von UAW. Insgesamt traten bei 341 der 1038 PatientInnen (33%) systemische Nebenwirkungen auf (77).

Die Autoren schlagen zudem eine online basierte zentrale nationale Datenbank vor, um Nebenwirkungen von jeder einzelnen Allergeninjektion zu dokumentieren und somit noch umfassender und leistungsstärkere Bewertungen bezüglich Risikofaktoren, sowie Nebenwirkungen einhergehend mit einer SIT zu erlangen (77).

Die Zahlen lassen sich jedoch schlecht mit unserer Studie vergleichen, da in unserem Falle nicht der prozentuale Anteil von Spritzen mit Nebenwirkungen berechnet wurden, sondern lediglich die Reaktion mit dem höchsten Schweregrad über den Therapiezeitraum erfasst wurde. Gleichwohl ist auffällig, dass in der von Winther et al. vorgelegten Studie die Anzahl der systemischen Nebenwirkungen mit 33% deutlich höher liegt als in unserer Studie.

In einer Meta-Analyse aus dem Journal of Allergy and Clinical Immunology, die Durham und Penagos 2016 publizierten, wurde die SCIT gegen die SLIT im Rahmen der Therapie der Allergischen Rhinitis gestellt und die bestehende Datenlage ausgewertet. Hierfür analysierten die Autoren 51 von 1111 Publikationen, die als methodisch passend eingestuft wurden. Zudem fanden 15 RCTs, die die Daten von 1063 PatientInnen umfassen, Berücksichtigung. Als Ergebnis zeigte sich, dass die SCIT mit anaphylaktischen Reaktionen einhergehen kann, was daher eine strenge Überwachung bedingt. Die bisherigen Studien zur SLIT hingegen zeigen, dass anaphylaktische Reaktionen extrem selten vorkämen, dafür jedoch Pruritus und Schwellungen im Mund auftreten könnten. Diese fielen, so berichten Durham und Penagos, im Allgemeinen aber mild aus und verschwanden in der Regel ohne Therapie, so dass ein Therapieabbruch aufgrund der lokal auftretenden Nebenwirkungen ungewöhnlich sei. Die Autoren betonen, dass es adäquater direkter Vergleichsstudien zwischen SCIT und SLIT bedarf. Zudem schlussfolgern sie, dass in Zusammenschau der Effektivität und Nebenwirkungen der SIT Produkte die Wahl bezüglich der Applikationsform anhand der Bequemlichkeit, der Verfügbarkeit, sowie der persönlichen Vorliebe entschieden werden könne (92).

Wie oben ausgeführt, wurde in unserer Studienpopulation im Rahmen der SCIT (Inhalationsallergene) dieses Promotionsprojektes keine über eine AR Grad II hinausgehende Reaktion beobachtet. In Zusammenschau dieser Ergebnisse und der Literatur kann festgehalten werden, dass sowohl SCIT und SLIT als Therapieschemata sichere und etablierte Verfahren darstellen.

6.4 Fragebogenerhebung

In dieser Arbeit wurden die PatientInnen mittels Fragebogenerhebung zur allgemeinen Therapiezufriedenheit befragt. Der Fragebogen wurde selbst entworfen und möglichst einfach gestaltet, um den zeitlichen Aufwand für die PatientInnen möglichst gering zu halten. Die Durchführung der Befragung mittels standardisierten Evaluationsbögen, wie zum Beispiel dem Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ), der deutschen Version von „the Vespider Allergy Quality of Life Questionnaire“ (VQLQ-d) hätten den Vergleich mit anderen veröffentlichten Arbeiten, vereinfacht (93, 94). Der VQLQ-d beinhaltet 14 Fragen zu den Themen Angstsymptomatik, Belastungssituation

und psychischen Stress. Die Antwortmöglichkeiten variieren auf einer Skala von 1 (sehr hoher Einfluss auf die Lebensqualität) bis 7 (kein Einfluss auf die Lebensqualität) (95). Studien zur Lebensqualität im Rahmen einer SIT sind wichtig unter anderem wenn es um deren Preisgestaltung/-erstattung geht und ein Zusatznutzen belegt werden muss (95).

In der hier durchgeführten Studie gaben die PatientInnen, die sich einer SCIT (Insektengift) unterzogen bei der Befragung inwiefern eine Verbesserung der Lebensqualität vorliegt einen Mittelwert von 1,56 an. Die Antwortskala reicht von 1 („stimme voll und ganz zu“) bis 5 („stimme gar nicht zu“). Für die beiden weiteren Kohorten SCIT (Inhalationsallergen) mit einem Mittelwert von 2,31 und SLIT mit einem Mittelwert von 2,29 zeigte sich eine geringe Verbesserung der Lebensqualität durch die SIT.

Elberink et al. konnten feststellen, dass mittels einer SIT die Lebensqualität bei Wespengiftallergikern signifikant gebessert werden konnte. Die Kontrollgruppe, welche lediglich mit einem Adrenalin-Autoinjektor versorgt wurde, zeigte eine unveränderte oder verschlechterte Lebensqualität (96).

Brodowicz-Król et al. konnten bei PatientInnen, die eine spezifische Immuntherapie im Rahmen einer bestehenden allergischen Rhinokonjunktivits absolvierten, statistisch signifikante Veränderungen bei den Symptomen vor und nach der Immuntherapie feststellen. Das bedeutet eine Verbesserung der Lebensqualität, sowie eine Verringerung der Schwere der Symptome und Probleme, welche die Probanden nach durchgeführter SIT verspürten. Für die Studie aus Polen wurden zwei unterschiedliche Fragebögen verwendet, zum einen ein selbstgestalteter Fragebogen bestehend aus 31 Fragen, zum anderen die polnische Version des standardisierten SF-36 Fragebogens zur Lebensqualität (97). Hier ist nochmals die Problematik der Vergleichbarkeit der Daten zwischen den Studien ersichtlich.

In einer retrospektiven Kohortenstudie von Fritzsching et al., deren beobachteter Zeitraum von 2007 bis 2017 reicht, wurde unter anderem untersucht, inwiefern sich die Durchführung einer SIT bei PatientInnen mit einer allergischen Rhinokonjunktivitis mit oder ohne Asthma auf die Medikamenteneinnahme auswirkt. Es konnte gezeigt werden, dass die SIT Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einer stärkeren Verringerung der Asthma Controller und Reliever-Nutzung einhergeht. Außerdem konnte beobachtet werden, dass die SIT Gruppe eine signifikant höhere

Wahrscheinlichkeit aufweist, dass eine bestehende Asthmabehandlung herabgestuft wird. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass es zu weniger schweren Asthmaexazerbationen, weniger Lungenentzündungen mit Antibiotikaverschreibungen und weniger Krankenhausaufenthalten kommt (3).

Auch unsere Ergebnisse zeigen in der Fragebogenerhebung eine Besserung der Symptome im Rahmen der SCIT (Inhalationskohorte) mit einem Mittelwert von 2,27 und SLIT Kohorte mit einem Mittelwert von 2,12. Das bedeutet, dass im Durchschnitt die befragten PatientInnen der Aussage, dass ihre Symptome / Beschwerden geringer sind, zustimmen. Auch die Frage, ob eine Reduktion der Einnahme von antiallergischen Medikamenten eingetreten war, wurde im Durchschnitt mit ‚stimme zu‘ bewertet, mit einem Mittelwert von 2,34 in der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte und 2,31 in der SLIT Kohorte.

Studien hinsichtlich durchgeführter Befragungen zur allgemeinen Betreuung am Studienzentrum im Rahmen einer SIT liegen meinem Kenntnisstand nach nicht vor.

In der Datenanalyse war auffällig, dass sich in der Fragebogenerhebung bezüglich der Betreuung am Studieninstitut, welche die Zufriedenheit mit der ärztlichen Betreuung, Atmosphäre und Praxispersonal, Aufklärung über die Erkrankung, sowie die Wartezeit erfasst, ein signifikanter Unterschied in der SCIT (Insektengift) Kohorte gegenüber jeweils SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte und SLIT Kohorte zeigt. In der Befragung bezüglich des entstandenen Zeitaufwandes einhergehend mit der SIT zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der SCIT (Insektengift) Kohorte und der SLIT Kohorte. Demnach schätzen die SCIT (Insektengift) PatientInnen den Zeitaufwand gemessen am Nutzen der Behandlung subjektiv eher als akzeptabel ein als die SLIT PatientInnen.

Diese Ergebnisse überraschen, da die gleichen Bedingungen vorlagen, d.h. die gleichen Räumlichkeiten, der gleiche Ablauf, die gleichen ArzthelferInnen sowie das gleiche ÄrztInnenteam, die PatientInnenversorgung in den drei Kohorten durchführte. Dieses Phänomen ist am ehesten mit der besseren Bewertung hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität in den Kohorten zu vereinbaren. Denn wie oben ausgeführt zeigt sich hierbei in der SCIT (Insektengift) Kohorte eine signifikant ausgeprägtere subjektive Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu jeweils der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte und SLIT Kohorte.

6.5 Schlussfolgerung und Ausblick

In der Zusammenschau unterstreichen die im Rahmen dieses Promotionsprojektes erhobenen Daten, dass sowohl SLIT als auch SCIT sichere und etablierte Therapieformen sind, die den PatientInnen gesundheitlich sowohl körperlich als auch psychisch langfristig und in der Breite helfen. Zudem wird deutlich, dass die allergologische Basisversorgung auch im ländlichen Raum und damit abseits der großen universitären Zentren suffiziente Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der Therapieadhärenz erzielt. Von gesundheitspolitischer Dimension ist die Beobachtung, dass sich der Versichertenstatus der PatientInnen im Studienkollektiv nicht auf die Therapieadhärenz auswirkt.

Zur Verbesserung der Adhärenz im Rahmen einer SIT gibt es unterschiedliche Strategien, wie beispielsweise den Einbezug moderner technischer Möglichkeiten wie etwa zielgerichteter mobiler Applikationen auf dem Smartphone (98).

Dies soll an zwei Beispielen ausgeführt werden. So können PatientInnen, die mit bestimmten Präparaten eines internationalen Pharmaunternehmens in Deutschland oder Österreich behandelt werden, einen Erinnerungsservice in Anspruch nehmen, wofür sich die PatientInnen lediglich eigenständig registrieren.

Alesina et al. untersuchten inwiefern das technische Hilfsmittel „Memozax“ - ein Tablettencontainer, der täglich einen akustischen Alarm von sich gibt - die Compliance einer SLIT mit Grazax beeinflusst. Zwischen den beiden Therapiearmen, zum einen Grazax ohne Memozax, zum anderen Grazax mit Memozax, konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in der Compliance festgestellt werden. Der Studienzeitraum war dabei mit 48 Wochen jedoch kurz gewählt (99).

Pitsios et Dietis haben in ihrer Arbeit eine Zusammenfassung von Empfehlungen dargelegt, welche nach der aktuellen Studienlage die Therapieadhärenz im Kontext der SIT erhöhen. Eine wichtige Säule stellt demnach die Aufklärung insbesondere im Vorfeld der Therapie dar. Diese sollte den PatientInnen den Wirkmechanismus verständlich machen, eine Vorstellung des zeitlichen Rahmens bis zum Auftreten von Symptomen liefern, die wahrscheinliche Notwendigkeit der Fortsetzung der Pharmakotherapie während der SIT erläutern, mögliche Nebenwirkungen ansprechen, die Dauer der Therapie umreißen sowie genaue Informationen über die Lagerung von SIT Produkten beinhalten. Weitere Empfehlungen sind organisatorische Bemühungen

um eine kurze Wartezeit, die Nutzung perennialer Therapieschemata, möglichst schmerzfreie Injektionen, die gemeinsame Entscheidungstreffung bezüglich der SIT im Sinne des Shared Decision-Making, hinsichtlich der Gesprächsführung das Stellen von offenen Fragen sowie die Aufrechterhaltung der Motivation der PatientInnen (100).

International lässt sich die hier vorgestellte Studienpopulation hinsichtlich der Ergebnisse durchaus mit anderen Studien vergleichen. Jedoch müssen Besonderheiten, die sich aus den zum Teil sehr unterschiedlich strukturierten Gesundheitssystemen ergeben bedacht werden. So unterscheiden sich die Therapiekosten, welche die PatientInnen direkt tragen müssen, mitunter frappierend zwischen unterschiedlichen Gesundheitssystemen.

Für die Versorgungsforschung interessant wäre der innerdeutsche Vergleich zu ambulanten Zentren beispielsweise im norddeutschen ländlichen Raum oder in eher strukturschwachen Regionen, um den Einfluss soziokultureller Faktoren besser beurteilen zu können.

7 Zusammenfassung

Die spezifische Immuntherapie (SIT) stellt den einzigen kausalen Therapieansatz zur Behandlung einer Insektengiftallergie und der allergischen Disposition gegenüber Inhalationsallergenen dar. Im Vergleich zur symptomatischen Therapie wirkt die SIT nach Therapieende fort, verringert die Wahrscheinlichkeit der Progression einer allergischen Rhinitis hin zum Asthma bronchiale und reduziert das Auftreten von Neusensibilisierungen. Die klinisch relevanten Darreichungsformen der SIT sind die subkutane (SCIT) und die sublinguale (SLIT) Applikation. Trotz großer klinischer Relevanz ist die Datenlage insbesondere zur Adhärenz der SIT rar.

Am 2186 Fälle umfassenden PatientInnenkollektiv einer dermatologisch und allergologischen Schwerpunktpraxis mit Belegabteilung untersucht diese Studie über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren PatientInnen, die sich bei allergischer Rhinokonjunktivitis oder Asthma bronchiale, allergischer Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale oder bei Insektengiftallergie einer SIT unterzogen. Die Datenerhebung erfolgte anhand der Aktenlage sowie zusätzlich mittels einer Fragebogenerhebung, nachdem das Vorgehen durch die Zuständige Ethikkommission genehmigt wurde.

In der SCIT (Insektengift) Kohorte wurde in 81,0% der Fälle die SIT vollendet, in der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte zeigt sich in 58,4% der Fälle eine vollendete Therapie und in der SLIT Kohorte in 67,9%. Die Wahrscheinlichkeit eines Therapieabbruchs ist bei der SCIT (Inhalationsallergene) signifikant höher als bei der SCIT (Insektengift). Demgegenüber zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Adhärenz zwischen SCIT (Inhalationsallergene) und SLIT.

In der Untersuchung der Auftretenshäufigkeit von Nebenwirkungen zeigen sich zwischen den drei Kohorten keine signifikanten Unterschiede. Gleichwohl ist in der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte die subjektive Therapieverträglichkeit signifikant besser als in der SLIT Kohorte. Die subjektive Lebensqualität ist signifikant höher in der SCIT (Insektengift) Kohorte gegenüber der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte.

Hinsichtlich der eingetretenen Symptomlinderung sowie der Reduktion des Bedarfs an anti-allergischer Medikation zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen SCIT (Inhalationsallergene) und SLIT Kohorte. Gleichwohl zeigt sich innerhalb der SCIT (Inhalationsallergene) Kohorte, dass monosensibilisierte PatientInnen

posttherapeutisch einen signifikant geringeren subjektiven Bedarf an anti-allergischer Medikation aufweisen als polysensibilisierte. Beide Therapieformen weisen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der subjektiv empfundenen Einschränkungen in Beruf oder Freizeit auf.

Hinsichtlich der Zufriedenheit mit der ärztlichen Betreuung, der Atmosphäre, dem Praxispersonal, der Aufklärung über die Erkrankung, der Wartezeit sowie dem Zeitaufwand im Rahmen der Therapie zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den drei Kohorten. Die Bewertungen der SCIT (Insektengift) PatientInnen zeigen sich bei gleichen strukturellen und organisatorischen Voraussetzungen gegenüber den anderen Kohorten signifikant besser.

Die vorliegenden Datensätze sind unter real-life Bedingungen an einem heterogenen PatientInnenkollektiv unabhängig von klinischen Studien und pharmazeutischer Industrie erhoben worden. Sie liefern somit ein valides Bild über die Realität der allergologischen Basisversorgung in Deutschland.

8 Anhang

Abbildung 36: Fragebogen zur allgemeinen Therapiezufriedenheit - Insektengift

Rückmeldung an Ihren Arzt - Bewertung Hyposensibilisierungstherapie

Patient-Nr.: _____ **Nachname:** _____ **Vorname:** _____

Bitte kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an bzw. bewerten Sie die folgenden Aussagen mit den Zahlen 1 (stimme voll und ganz zu) bis 5 (stimme gar nicht zu).

Stichereignisse seit Beginn der Immuntherapie																																																																													
Hatten Sie <u>seit Beginn der Behandlung</u> weitere Stichereignisse?																																																																													
Ja:	<input type="checkbox"/>	Nein:	<input type="checkbox"/>	_(bitte ankreuzen)																																																																									
Bei der Antwort „nein“ können die nächsten vier Fragen übersprungen werden!																																																																													
Um welches Insekt hatte es sich bei der Stichreaktion gehandelt?																																																																													
Biene:	<input type="checkbox"/>	Wespe:	<input type="checkbox"/>	anderes Insekt:	<input type="checkbox"/>																																																																								
				Insekt unklar:	<input type="checkbox"/>																																																																								
_(bitte ankreuzen)																																																																													
Hatten Sie eine Lokalreaktion (Reaktion an der Einstichstelle) durch den Stich?																																																																													
Ja:	<input type="checkbox"/>	Nein:	<input type="checkbox"/>	_(bitte ankreuzen)																																																																									
Hatten Sie eine allergische Allgemeinreaktion durch den Stich?																																																																													
Ja:	<input type="checkbox"/>	Nein:	<input type="checkbox"/>	_(bitte ankreuzen)																																																																									
Symptome im Falle einer Allgemeinreaktion: _____ (bitte in Stichpunkten auflisten)																																																																													

Hatten Sie nach dem Stich das Notfallset eingesetzt?																																																																													
Ja:	<input type="checkbox"/>	Nein:	<input type="checkbox"/>	_(bitte ankreuzen)																																																																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 80%;"></th> <th style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Stimme voll u. ganz zu</th> <th style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Stimme zu</th> <th style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Stimme weniger zu</th> <th style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Stimme eher nicht zu</th> <th style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Stimme gar nicht zu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Lebensqualität, Verträglichkeit, Einschränkungen</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">5</td> </tr> <tr> <td>Meine Lebensqualität hat sich durch die Hyposensibilisierungsbehandlung verbessert.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Die Hyposensibilisierung habe ich gut vertragen.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ich hatte während der Hyposensibilisierung keine Einschränkung meiner beruflichen Tätigkeit.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ich hatte während der Hyposensibilisierung keine Einschränkung meiner Freizeitaktivitäten/Hobbys.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Allgemein</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">5</td> </tr> <tr> <td>Ich war mit der ärztlichen Betreuung während der Hyposensibilisierungsbehandlung zufrieden.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Die Atmosphäre und das Praxispersonal in der Praxis waren angenehm.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ich fühle mich über meine allergische Erkrankung gut aufgeklärt.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Die Wartezeiten in der Praxis waren für mich akzeptabel.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Der Zeitaufwand für die Hyposensibilisierungsbehandlung insgesamt war gemessen am Nutzen der Behandlung akzeptabel.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>							Stimme voll u. ganz zu	Stimme zu	Stimme weniger zu	Stimme eher nicht zu	Stimme gar nicht zu	Lebensqualität, Verträglichkeit, Einschränkungen	1	2	3	4	5	Meine Lebensqualität hat sich durch die Hyposensibilisierungsbehandlung verbessert.						Die Hyposensibilisierung habe ich gut vertragen.						Ich hatte während der Hyposensibilisierung keine Einschränkung meiner beruflichen Tätigkeit.						Ich hatte während der Hyposensibilisierung keine Einschränkung meiner Freizeitaktivitäten/Hobbys.						Allgemein	1	2	3	4	5	Ich war mit der ärztlichen Betreuung während der Hyposensibilisierungsbehandlung zufrieden.						Die Atmosphäre und das Praxispersonal in der Praxis waren angenehm.						Ich fühle mich über meine allergische Erkrankung gut aufgeklärt.						Die Wartezeiten in der Praxis waren für mich akzeptabel.						Der Zeitaufwand für die Hyposensibilisierungsbehandlung insgesamt war gemessen am Nutzen der Behandlung akzeptabel.					
	Stimme voll u. ganz zu	Stimme zu	Stimme weniger zu	Stimme eher nicht zu	Stimme gar nicht zu																																																																								
Lebensqualität, Verträglichkeit, Einschränkungen	1	2	3	4	5																																																																								
Meine Lebensqualität hat sich durch die Hyposensibilisierungsbehandlung verbessert.																																																																													
Die Hyposensibilisierung habe ich gut vertragen.																																																																													
Ich hatte während der Hyposensibilisierung keine Einschränkung meiner beruflichen Tätigkeit.																																																																													
Ich hatte während der Hyposensibilisierung keine Einschränkung meiner Freizeitaktivitäten/Hobbys.																																																																													
Allgemein	1	2	3	4	5																																																																								
Ich war mit der ärztlichen Betreuung während der Hyposensibilisierungsbehandlung zufrieden.																																																																													
Die Atmosphäre und das Praxispersonal in der Praxis waren angenehm.																																																																													
Ich fühle mich über meine allergische Erkrankung gut aufgeklärt.																																																																													
Die Wartezeiten in der Praxis waren für mich akzeptabel.																																																																													
Der Zeitaufwand für die Hyposensibilisierungsbehandlung insgesamt war gemessen am Nutzen der Behandlung akzeptabel.																																																																													

Abbildung 37: Fragebogen zur allgemeinen Therapiezufriedenheit - Inhalationsallergene

Rückmeldung an Ihren Arzt - Bewertung Hyposensibilisierungstherapie

Patient-Nr.:

Nachname:

Vorname:

Bitte bewerten Sie die folgenden Aussagen mit den Zahlen 1 (stimme voll und ganz zu) bis 5 (stimme gar nicht zu).

	Stimme voll und ganz zu	Stimme zu	Stimme weniger zu	Stimme eher nicht zu	Stimme gar nicht zu
Therapieerfolg	1	2	3	4	5
Meine Beschwerden/ Symptome sind geringer.					
Der Verbrauch antiallergischer Medikamente hat sich durch die Hyposensibilisierungsbehandlung gesenkt.					
Meine Lebensqualität hat sich durch die Hyposensibilisierungsbehandlung verbessert.					
Verträglichkeit der Behandlung	1	2	3	4	5
Die Hyposensibilisierung habe ich gut vertragen.					
Ich hatte während der Hyposensibilisierung keine Einschränkung meiner beruflichen Tätigkeit.					
Ich hatte während der Hyposensibilisierung keine Einschränkung meiner Freizeitaktivitäten/Hobbies.					
Allgemein	1	2	3	4	5
Ich war mit der ärztlichen Betreuung während der Hyposensibilisierungsbehandlung zufrieden.					
Die Atmosphäre und das Praxispersonal in der Praxis waren angenehm.					
Ich fühle mich über meine allergische Erkrankung gut aufgeklärt.					
Die Wartezeiten in der Praxis waren für mich akzeptabel.					
Der Zeitaufwand für die Hyposensibilisierungsbehandlung insgesamt war gemessen am Nutzen der Behandlung akzeptabel.					

Bitte schicken Sie den ausgefüllten Fragebogen und die Einwilligungserklärung mit dem für Sie bereitgelegten frankierten Umschlag an die Praxis zurück.

Bei Fragen können Sie uns selbstverständlich gerne kontaktieren.

Herzlichen Dank!

Abbildung 38: Fragebogen im Falle eines Therapieabbruchs

Rückmeldung an Ihren Arzt - Abbruchgrund Hyposensibilisierungstherapie

Patient-Nr.: **Nachname:** **Vorname:**

Bitte machen Sie ein Kreuz in der Spalte neben Ihrem Grund für den Therapieabbruch.
 Sie können ggf. auch unter „Sonstiges“ Ihren Grund handschriftlich eintragen.
 Mehrfachnennungen sind möglich.

Fortsetzung der Behandlung erfolgte beim Hausarzt	<input type="checkbox"/>
Fortsetzung der Behandlung erfolgte bei einem anderen Facharzt	<input type="checkbox"/>
Umzug/ Ortswechsel	<input type="checkbox"/>
Nebenwirkungen der Therapie	<input type="checkbox"/>
Keine spürbare Besserung durch die Therapie	<input type="checkbox"/>
Zu hoher zeitlicher Aufwand gemessen am Nutzen der Behandlung	<input type="checkbox"/>
Schwangerschaft/ Kinderwunsch	<input type="checkbox"/>
Anderweitige Erkrankungen nicht im Zusammenhang mit der Hyposensibilisierung	<input type="checkbox"/>
Unzufriedenheit mit dem Praxisablauf	<input type="checkbox"/>
Unzufriedenheit mit der ärztlichen Betreuung	<input type="checkbox"/>
Sonstiges _____	<input type="checkbox"/>

Bitte schicken Sie den ausgefüllten Fragebogen mit dem für Sie bereitgelegten frankierten Umschlag an die Praxis zurück.

Bei Fragen können Sie uns selbstverständlich gerne kontaktieren.

Herzlichen Dank!

Abbildung 39: Übersicht zur spezifischen Immuntherapie verwendeter Präparate

Präparate - SCIT (Inhalationsallergene)
ALK 7 SE [®] 197
ALK 7 SE [®] 200
ALK Avanz SQ [®] 1210 Gräser Roggen
ALK Avanz SQ [®] 197 Frühblüher
ALK Specific BU [®] (AS 197 Frühblüher + AS 200 Gräser Roggen)
ALK-depot SQ [®] 106 Erle
ALK-depot SQ [®] 108 Birke
ALK-depot SQ [®] 113 Hasel
ALK-depot SQ [®] 197 Frühblühermischung (B/H/E)
ALK-depot SQ [®] 200 Gräsermischung und Roggen
ALK-depot SQ [®] 231 Roggen
ALK-depot SQ [®] 299 Gräsermischung
ALK-depot SQ [®] 302 Ragweed
ALK-depot SQ [®] 402 Alternaria alternata
ALK-depot SQ [®] 503 D. pteronyssinus
ALK-depot SQ [®] 504 D. farinae
ALK-depot SQ [®] 510 Milbenmischung
ALK-depot SQ [®] 552 Pferdehaare
ALK-depot SQ [®] 553 Hundehaare
ALK-depot SQ [®] 555 Katzenhaare
Allergopharma ACAROID [®] Milben
Allergopharma ALLERGOVIT [®] Frühblüher
Allergopharma ALLERGOVIT [®] Getreide
Allergopharma ALLERGOVIT [®] Gräser
Allergopharma ALLERGOVIT [®] Gräser/Beifuß/Roggen
Allergopharma ALLERGOVIT [®] Gräser/Getreide
Allergopharma ALLERGOVIT [®] Gräser/Roggen
Allergopharma ALLERGOVIT [®] Gräser/Roggen/Beifuß/Wegerich
Allergopharma ALLERGOVIT [®] Gräser/Roggen/Wegerich Code 32
Allergopharma Novo-Helisen [®] Depot Frühblüher
Allergopharma Novo-Helisen [®] Depot Gräser
Allergopharma Novo-Helisen [®] Depot Gräser/ Roggen
Allergopharma Novo-Helisen [®] Depot Gräser/Beifuß/Roggen
Allergopharma Novo-Helisen [®] Depot Gräser/Beifuß/Roggen/Wegerich Code 40
Allergopharma Novo-Helisen [®] Depot Gräser/Roggen/Wegerich Code 32
Allergopharma Novo-Helisen [®] Depot Milben
Bencard POLLINEX [®] Quattro Birke
Bencard POLLINEX [®] Quattro Frühblüher (B/E/H)
Bencard POLLINEX [®] Quattro Gräser/ Roggen
Bencard POLLINEX [®] Quattro Gräser/ Roggen + Beifuß
Bencard POLLINEX [®] Quattro Gräser/ Roggen + Birke
Bencard POLLINEX [®] Quattro Gräser/ Roggen + Frühblüher (B/E/H)
HAL Allergy PURETHAL [®] Birke
HAL Allergy PURETHAL [®] Frühblüher (B/E/H)
HAL Allergy PURETHAL [®] Frühblüher/ Gräser
HAL Allergy PURETHAL [®] Gräser (inkl. Roggen)
HAL Allergy PURETHAL [®] Gräser + Birke (inkl. Roggen)
HAL Allergy PURETHAL [®] Gräser + Getreide
HAL Allergy PURETHAL [®] Milben
LETI Depigoid [®] Birke
LETI Depigoid [®] Frühblüher (B/E/H)
LETI Depigoid [®] Gräser
LETI Depigoid [®] Gräser-Mix/Bäume-Mix
LETI Depigoid [®] Gräser-Mix-Roggen
LETI Depigoid [®] Milben-Mix
Präparate - SCIT (Insektengift)
ALK-depot SQ [®] 801 Bienengift
ALK-depot SQ [®] 802 Wespengift
Präparate - SLIT
ALK Grazax [®] Gräser
InfectoSlit [®] Gräser
STALLERGENES Oralair [®] Gräser
STALLERGENES Staloral [®] Frühblüher
STALLERGENES Staloral [®] Gräser

9 Literaturverzeichnis

1. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *The Lancet*. 2011;378(9809):2112-22.
2. Przybilla B, Ruëff F. Insect stings: clinical features and management. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(13):238-48.
3. Fritzsching B, Contoli M, Porsbjerg C, Buchs S, Larsen JR, Elliott L, et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study. *The Lancet Regional Health-Europe*. 2022;13:100275.
4. Pfützner W, Schuppe M. Use of biologics in allergen immunotherapy. *Allergol Select*. 2021;5:108-18.
5. Przybilla B, Ruëff F, Walker A, Räwer H-C, Aberer W, Bauer CP, et al. Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. *Allergo Journal*. 2011;20(6):318-39.
6. Pfaar O, Ankermann T, Augustin M, Bubel P, Boing S, Brehler R, et al. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2K Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), Medical Association of German Allergologists (AeDA), Austrian Society of Allergology and Immunology (OGAI), Swiss Society for Allergology and Immunology (SSAI), German Dermatological Society (DDG), German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), Society of Pediatric Pulmonology (GPP), German Respiratory Society (DGP), German Professional Association of Otolaryngologists (BVHNO), German Association of Paediatric and Adolescent Care Specialists (BVKJ), Federal Association of Pneumologists, Sleep and Respiratory Physicians (BdP), Professional Association of German Dermatologists (BVDD). *Allergologie select*. 2022;6(1).
7. Aronson JK. Compliance, concordance, adherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(4):383-4.
8. Tilson HH. Adherence or Compliance? Changes in Terminology. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(1):161-2.
9. Huang Y-H, Tang C-H, Goh CH, Chang C-L, Qiu H, Yang Y-W, et al. Persistence and Adherence to Biologics in Patients with Psoriasis in Taiwan: A New Biologics User Cohort Study. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13.
10. Ernstmann N. Zur Bedeutung der Versorgungsforschung. *Der Urologe*. 2011;50(6):673-7.
11. Roeder FC, Labrie Y. The private sector within a public health care system: the German example. *Montreal Economic Institute*; 2012.
12. Böcking C, Renz H, Pfefferle PI. Prävalenz und sozioökonomische Bedeutung von Allergien in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2012;55(3):303-7.
13. Senna G, Ridolo E, Calderon M, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. Evidence of adherence to allergen-specific immunotherapy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2009;9(6):544-8.
14. Kay AB. Allergy and allergic diseases. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(1):30-7.
15. Biedermann T, Heppt W, Renz H, Röcken M. *Allergologie*: Springer-Verlag; 2016.
16. Sterry W. *Kurzlehrbuch Dermatologie*: Georg Thieme Verlag; 2018.

17. Blank U, Huang H, Kawakami T. The high affinity IgE receptor: a signaling update. *Current Opinion in Immunology*. 2021;72:51-8.
18. Shamji MH, Valenta R, Jardetzky T, Verhasselt V, Durham SR, Würtzen PA, et al. The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease. *Allergy*. 2021;76(12):3627-41.
19. Mendoza RP, Anderson CC, Fudge DH, Roede JR, Brown JM. Metabolic Consequences of IgE- and Non-IgE-Mediated Mast Cell Degranulation. *The Journal of Immunology*. 2021;207(11):2637-48.
20. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Heller A, et al. Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie - Update 2021. *Allergo Journal*. 2021;30(1):20-49.
21. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *The Lancet*. 1977;309(8009):466-9.
22. Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie. 2014.
23. Wüthrich B. Zum „Atopie“-Begriff, zur Genetik der Atopien und zu den Immunglobulinen E (IgE). *Allergologie*. 2020;43(2):82.
24. Kramer ON, Strom MA, Ladizinski B, Lio PA. The history of atopic dermatitis. *Clinics in dermatology*. 2017;35(4):344-8.
25. Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *The journal of immunology*. 1923;8(3):163-82.
26. Ring J, Brockow K. Soforttyp-Allergie: Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale, Anaphylaxie. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*: Springer; 2018. p. 453-60.
27. Schröder K, Finis D, Meller S, Bühren BA, Wagenmann M, Geerling G. Die saisonale und perenniale allergische Rhinokonjunktivitis. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2014;231(05):496-504.
28. Schulz M, Martin E, Dalhoff K, Schäfer H, Alsdorf E, Köhler M, et al. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma: Langfassung. 2020.
29. Hamelmann E, Taube C, Gerstlauer M, Vogelberg C. Allergisches Asthma bronchiale. *Allergo Journal*. 2021;30(6):16-23.
30. Demšar Luzar A, Korošec P, Košnik M, Zidarn M, Rijavec M. Hymenoptera Venom Immunotherapy: Immune Mechanisms of Induced Protection and Tolerance. *Cells*. 2021;10(7).
31. Blank S, Haemmerle S, Jaeger T, Russkamp D, Ring J, Schmidt-Weber CB, et al. Prevalence of Hymenoptera venom allergy and sensitization in the population-representative German KORA cohort. *Allergo journal international*. 2019;28(6):183-91.
32. Spillner E, Blank S, Jakob T. Hymenoptera Allergens: From Venom to "Venome". *Frontiers in Immunology*. 2014;5.
33. Schiener M, Graessel A, Ollert M, Schmidt-Weber CB, Blank S. Allergen-specific immunotherapy of Hymenoptera venom allergy—also a matter of diagnosis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017;13(10):2467-81.
34. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med*. 1978;299(4):157-61.
35. Schmitz R, Thamm M, Ellert U, Kalcklösch M, Schlaud M. [Prevalence of common allergies in children and adolescents in Germany: results of the KiGGS study: first follow-up (KiGGS Wave 1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014;57(7):771-8.
36. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2013.

37. Bergmann K-C, Heinrich J, Niemann H. Aktueller Stand zur Verbreitung von Allergien in Deutschland. *Allergo Journal*. 2016;25(1):22-6.
38. Schäfer T. Epidemiologie der Insektengiftallergie. *Allergo Journal*. 2009;18(5):353-8.
39. Fernandez J, Blanca M, Soriano V, Sanchez J, Juarez C. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1999;29(8):1069-74.
40. Zuberbier T, Lötvall 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.
41. Lamb CE, Ratner PH, Johnson CE, Ambegaonkar AJ, Joshi AV, Day D, et al. Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employer perspective. *Current medical research and opinion*. 2006;22(6):1203-10.
42. Reinhold T, Brüggengjürgen B. Cost-effectiveness of grass pollen SCIT compared with SLIT and symptomatic treatment. *Allergo journal international*. 2017;26(1):7-15.
43. Verheggen BG, Westerhout KY, Schreder CH, Augustin M. Health economic comparison of SLIT allergen and SCIT allergoid immunotherapy in patients with seasonal grass-allergic rhinoconjunctivitis in Germany. *Clinical and translational allergy*. 2015;5(1):1-10.
44. Klimek L, Chaker A, Mösges R. Kosten allergischer Erkrankungen und Einsparpotenziale durch die allergenspezifische Immuntherapie. *HNO*. 2017;65(10):801-10.
45. Klimek L, Vogelberg C, Werfel T. Weißbuch Allergie 2018: Zentrale Forderungen. In: Klimek L, Vogelberg C, Werfel T, editors. *Weißbuch Allergie in Deutschland*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2019.
46. Ferguson BJ. Cost-effective pharmacotherapy for allergic rhinitis. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1998;31(1):91-110.
47. Schröder K, Finis D, Meller S, Buhren B, Wagenmann M, Geerling G. Die saisonale und perenniale allergische Rhinokonjunktivitis. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2014;231(05):496-504.
48. Eitel T, Zeiner KN, Assmus K, Ackermann H, Zoeller N, Meissner M, et al. Impact of specific immunotherapy and sting challenge on the quality of life in patients with hymenoptera venom allergy. *The World Allergy Organization journal*. 2021;14(5):100536.
49. Mehrez A, Gafni A. Quality-adjusted life years, utility theory, and healthy-years equivalents. *Medical decision making*. 1989;9(2):142-9.
50. Murray CJ. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bulletin of the World health Organization*. 1994;72(3):429.
51. Ronaldson S, Taylor M, Bech PG, Shenton R, Bufe A. Economic evaluation of SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet (Grazax®) in children. *Clinicoeconomics and Outcomes Research: CEOR*. 2014;6:187.
52. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Cevhertas L, Ogulur I, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. *Allergol Int*. 2020;69(4):549-60.
53. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2020;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101.

54. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Historical document. *Annals of allergy*. 1960;18:287-91.
55. Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. Historical document. *Annals of allergy*. 1960;18:427-34.
56. Klimek L, Thorn C, Pfaar O. Depigmentierte Allergoide für die allergenspezifische Immuntherapie. *HNO*. 2010;58(1):51-6.
57. Klimek L, Kramer M, Pfaar O. Adjuvantien in der allergenspezifischen Immuntherapie-AIT. *Allergologie*. 2017;40(2):46.
58. Friedrichs PJFF. *Praktische Durchführung der Hyposensibilisierung*. 2013.
59. Kopp MV, Heinzmann A. Applikationsformen der spezifischen Immuntherapie. *Allergo Journal*. 2007;16(8):570-5.
60. Bellinghausen I, Knop J, Saloga J. Wirkmechanismen der spezifischen Immuntherapie. *Der Hautarzt*. 2006;57(10):855-9.
61. Pavón-Romero GF, Parra-Vargas MI, Ramírez-Jiménez F, Melgoza-Ruiz E, Serrano-Pérez NH, Teran LM. Allergen immunotherapy: current and future trends. *Cells*. 2022;11(2):212.
62. Bellinghausen I, Allam J-P, Bieber T, Novak N, Saloga J. Wirkmechanismen der spezifischen Immuntherapie. *Allergo Journal*. 2007;16(8):566-9.
63. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. Leitlinie zur (allergen-) spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen: S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf-und Halschirurgie (DGHNO-KHC), der Deutschen Gesellschaft für Kinder-und Jugendmedizin (DGKJ), der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), des Deutschen Berufsverbandes der HNO-Ärzte (BV-HNO), des Berufsverbandes der Kinder-und Jugendärzte (BVKJ), des Bundesverbandes der Pneumologen (BDP) und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BVDD). *Allergo Journal*. 2014;23:28-67.
64. De Olano DG, Álvarez-Twose I, Esteban-López MI, Sánchez-Muñoz L, de Durana MDAD, Vega A, et al. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;121(2):519-26.
65. Schäfer C. Grundlagen der Patientencompliance und Adhärenz. In: Schäfer C, editor. *Patientencompliance: Erfolgreiches Adhärenz-Management im Versorgungsalltag*. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden; 2020. p. 13-40.
66. Kini V, Ho PM. Interventions to improve medication adherence: a review. *Jama*. 2018;320(23):2461-73.
67. Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. *Medicine and pharmacy reports*. 2019;92(2):117-22.
68. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value in health*. 2008;11(1):44-7.
69. Tat TS. Adherence to Subcutaneous Allergen Immunotherapy in Southeast Turkey: A Real-Life Study. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2018;24:8977-83.

70. Vogelberg C, Brüggjenjürgen B, Richter H, Jutel M. Real-world adherence and evidence of subcutaneous and sublingual immunotherapy in grass and tree pollen-induced allergic rhinitis and asthma. Patient preference and adherence. 2020;14:817.
71. Egert-Schmidt AM, Kolbe JM, Mussler S, Thum-Oltmer S. Patients' compliance with different administration routes for allergen immunotherapy in Germany. Patient preference and adherence. 2014;8:1475-81.
72. Joshi S, Dimov V. Use of new technology to improve utilization and adherence to immunotherapy. World Allergy Organ J. 2014; 7 (1): 29.
73. Senna G, Caminati M, Lockey RF. Allergen Immunotherapy Adherence in the Real World: How Bad Is It and How Can It Be Improved? Current Treatment Options in Allergy. 2015;2(1):39-53.
74. Urbanek R, Heinzmann A. Allergenspezifische Immuntherapie/Hyposensibilisierung. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2013;161(7):621-4.
75. Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. Allergy International. 2009;58(4):485-91.
76. Ruëff F, Rärer H-C, Eben R, Przybilla B. Management von Nebenwirkungen bei subkutaner Hyposensibilisierung. Allergo Journal. 2009;18(8):618-24.
77. Winther L, Arnved J, Malling HJ, Nolte H, Mosbech H. Side-effects of allergen-specific immunotherapy. A prospective multi-centre study. Clinical & Experimental Allergy. 2006;36(3):254-60.
78. Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, Moffitt JE, Brown DA, Marshall GD. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2007;99(1):82-6.
79. Lemberg ML, Berk T, Shah-Hosseini K, Kasche EM, Mosges R. Sublingual versus subcutaneous immunotherapy: patient adherence at a large German allergy center. Patient preference and adherence. 2017;11:63-70.
80. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Heller A, et al. Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie-Update 2021: S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbands Deutscher Allergologen (AeDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU), des Berufsverbands der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI), der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Patientenorganisation Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB) und der Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie-Training und Edukation (AGATE). Allergo Journal. 2021;30:20-49.
81. Faller H. Signifikanz, Effektstärke und Konfidenzintervall. Die Rehabilitation. 2004;43(03):174-8.
82. Monti S, Grosso V, Todoerti M, Caporali R. Randomized controlled trials and real-world data: differences and similarities to untangle literature data. Rheumatology. 2018;57(Supplement_7):vii54-vii8.
83. Corrigan-Curay J, Sacks L, Woodcock J. Real-world evidence and real-world data for evaluating drug safety and effectiveness. Jama. 2018;320(9):867-8.
84. Schmier JK, Halpern MT. Patient recall and recall bias of health state and health status. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research. 2004;4(2):159-63.

85. Gisev N, Bell JS, Chen TF. Interrater agreement and interrater reliability: key concepts, approaches, and applications. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2013;9(3):330-8.
86. Klimek L, Vogelberg C, Hamelmann E. Allergenspezifische Immuntherapie: interessante Bewertungen und korrekturbedürftige Fehleinschätzungen. *Allergo Journal*. 2015;24(8):68-71.
87. Bilo MB, Kamberi E, Tontini C, Marinangeli L, Cognigni M, Brianzoni MF, et al. High adherence to hymenoptera venom subcutaneous immunotherapy over a 5-year follow-up: A real-life experience. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2016;4(2):327-9.e1.
88. Pursell E, Drey N, Chudleigh J, Creedon S, Gould DJ. The Hawthorne effect on adherence to hand hygiene in patient care. *Journal of Hospital Infection*. 2020;106(2):311-7.
89. Selcuk A, Baysan A, Yesillik S, Demirel F, Kartal O, Gulec M, et al. Adverse reactions in venom immunotherapy protocols: conventional versus ultra-rush. *Ann Med*. 2022;54(1):2321-5.
90. Mosbech H, Müller U, Behalf Of The Study Group* O. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *Allergy*. 2000;55(11):1005-10.
91. Bożek A, Kołodziejczyk K. Safety of specific immunotherapy using an ultra-rush induction regimen in bee and wasp allergy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018;14(2):288-91.
92. Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(2):339-49.e10.
93. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;104(2):364-9.
94. Fischer J, Feidt A, Giel KE, Martens U, Zipfel S, Biedermann T, et al. Quality-of-life in wasp venom allergy - validation of the German version of the "Vespid Allergy Quality of Life Questionnaire" (VQLQ-d). *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2011;9(5):379-85.
95. Koschel D. Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit Insektengiftallergie. *Allergo Journal*. 2017;26(3):28-32.
96. Oude Elberink JN, De Monchy JG, Van Der Heide S, Guyatt GH, Dubois AE. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002;110(1):174-82.
97. Brodowicz-Król M, Guz E, Hawryluk D, Kulbaka E, Panasiuk L, Lutomski P, et al. Quality of life of patients undergoing specific allergen immunotherapy in allergic rhinitis. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2020;27(4):657-63.
98. Tripodi S, Giannone A, Sfika I, Pelosi S, Dramburg S, Bianchi A, et al. Digital technologies for an improved management of respiratory allergic diseases: 10 years of clinical studies using an online platform for patients and physicians. *Italian journal of pediatrics*. 2020;46(1):1-11.
99. Alesina R, Milani M, Pecora S. A multicenter, randomized, parallel-group trial assessing compliance, tolerability, safety, and efficacy to treatment with grass allergy tablets in 261 patients with grass pollen rhinoconjunctivitis. *Journal of Allergy*. 2012;2012.
100. Pitsios C, Dietis N. Ways to increase adherence to allergen immunotherapy. *Current medical research and opinion*. 2019;35(6):1027-31.

10 Danksagung

11 Lebenslauf