

Aus der Asthma-Poliklinik der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt
Infektiologie und Pneumologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin und
aus dem Institut für Allergie- und Asthmaforschung Berlin

DISSERTATION

**Vergleich des Erfolges und der Nebenwirkungen der
Spezifischen Immuntherapie bei PatientInnen mit
Standard und Simultaner Spezifischer
Immuntherapie**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anita Röder

aus Stendal

Gutachter: 1. Priv. –Doz. Dr. med. M. Krüll
 2. Prof. Dr. med. U. Raap
 3. Priv. –Doz. Dr. med. C. Taube

Datum der Promotion: 19.11.2010

Erklärung

„Ich, Anita Röder, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Vergleich des Erfolges und der Nebenwirkungen der Spezifischen Immuntherapie bei PatientInnen mit Standard und Simultaner Spezifischer Immuntherapie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Zusammenfassung

Die Spezifische subkutane Immuntherapie (SCIT) ist eine gut erprobte Behandlung für Allergien und allergisches Asthma. Bei mehrfach sensibilisierten PatientInnen wird die ganzjährige simultane Applikation von zwei verschiedenen Allergen-Extrakten angewandt. Obwohl diese Methode seit längerem genutzt wird, ist bisher wenig über die Erfolge und die Sicherheit der simultanen SCIT bekannt.

In dieser Studie soll die erfolgreiche Behandlung der PatientInnen mit simultaner Spezifischer Immuntherapie bewiesen werden. Dazu wurden die Behandlungsergebnisse und klinischen Verbesserungen der simultanen SCIT mit der ganzjährigen Standard- SCIT verglichen.

77 PatientInnen, mit birken- und/oder gräserpollensensibilisierter allergischer Rhinitis oder -allergischem Asthma bronchiale, wurden in die vorliegende Studie eingeschlossen und retrospektiv evaluiert. 25 wurden mit simultaner SCIT mit Birken- und Gräserpollenextrakt behandelt, 29 mit SCIT für Birkenpollen und 23 mit Standard- SCIT für Gräserpollen. Untersucht wurde der Behandlungserfolg nach einem Jahr Therapie. Alle PatientInnen beantworteten außerdem einen Fragebogen um die subjektive klinische Besserung ihrer Symptome und etwaige Nebenreaktionen zu dokumentieren. Immunglobulin G4 und spezifisches Immunglobulin E wurden untersucht, eine Bodyplethysmographie wurde vor Beginn und nach einem Jahr Therapie durchgeführt.

Die spezifische Immuntherapie reduzierte die allergischen Symptome und den Medikamentenbedarf in allen Gruppen. Die Nebenwirkungen unterschieden sich nicht signifikant anhand ihrer Zahl oder Schwere. In allen Gruppen konnte ein signifikanter Abfall von spezifischem IgE und ein signifikanter Anstieg von IgG4 festgestellt werden. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen war in der Gruppe der Standard- SCIT höher als in der simultanen SCIT- Gruppe.

Wie sich schlussfolgernd sagen lässt, zeigt die vorliegende Studie, dass die simultane SCIT eine sichere Alternative zur SCIT mit einem Allergenextrakt ist. Die aus der simultanen Verabreichung resultierende höhere kumulative Dosis könnte

weitere Vorteile mit sich bringen, die jedoch in weiteren Studien untersucht werden müssten.

Abstract

Specific subcutaneous immunotherapy (SCIT) is a well approved treatment for allergies and allergic asthma. For multi-sensitized patients the perineal simultaneous application of 2 allergen extracts is frequently used. Although simultaneous application of 2 allergen extracts is used for a number of patients, little is known about the effects and safety of simultaneous SCIT.

To investigate and prove the outcome of therapies on patients with simultaneous SCIT we studied their effects and the clinical improvement of the patients, and compared them with those of patients who were treated with the usual perineal SCIT.

77 patients with allergic rhinitis or allergic asthma sensitized for birch and/or grass pollen were included and evaluated retrospectively. 25 were treated with a simultaneous SCIT with a birch pollen extract and a grass pollen extract, 29 with a SCIT for birch pollen, 23 with grass pollen immunotherapy. Patients received treatment for one year. All patients answered questionnaires to record the improvement of their symptoms and any adverse events. IgG4 and specific IgE were detected. Bodyplethysmography was determined before and after one year after of therapy.

SCIT reduced symptoms and usage of medication in all groups. The side effects did not differ significantly in number or severity. In all groups a significant decrease in specific IgE and a significant increase in IgG4 were measured. The frequency of adverse events in the single SCIT groups is higher than that observed in the simultaneous SCIT group. This study demonstrates that simultaneous SCIT with two allergen extracts is a safe alternative to SCIT with one allergen extract. The resulting higher cumulative dose might result in further advantages which require clarification through further research.

Inhalt

ERKLÄRUNG	3
ZUSAMMENFASSUNG	4
ABSTRACT	6
1. EINLEITUNG	10
1.1. ALLGEMEINES	10
1.2. PATHOPHYSIOLOGIE	10
1.3. EINTEILUNG DER ALLERGIEN	11
1.3.1. TYP I ALLERGIEN: SOFORTTYP, ANAPHYLAKTISCHE REAKTION	11
1.3.2. TYP II ALLERGIE: ZYTOTOXISCHE ALLERGIE	13
1.3.3. TYP III ALLERGIE: IMMUNKOMPLEXALLERGIE	14
1.3.4. TYP IV ALLERGIE: VERZÖGERTER TYP	14
1.4. ASTHMA	14
1.5. HAUTTESTS	16
1.6. KAUSALTHERAPIE ALLERGISCHER KRANKHEITEN UND DES ALLERGISCHEN ASTHMA	
BRONCHIALE	17
1.7. MOMENTANE THERAPIE DER ALLERGISCHEN RHINITIS	18
1.7.1. MASTZELLSTABILISATOREN	18
1.7.2. H1-ANTIHISTAMINIKA	18
1.8. AKTUELLE THERAPIEEMPFEHLUNGEN BEI ASTHMA BRONCHIALE	19
1.8.1. BRONCHODILATATOREN	19
1.8.2. METHYLXANTHINE	19
1.8.3. ANTICHOLINERGIKA	20
1.8.4. LEUKOTRIEN-REZEPTORANTAGONISTEN	21
1.8.5. KORTIKOSTEROIDE	21
1.9. DIE ASTHMA STUFENTHERAPIE DER GLOBAL INITIATIV FOR ASTHMA, GINA GUIDELINES	22
1.10. NEUE THERAPIEANSÄTZE BEI ALLERGISCHEM ASTHMA	24
1.10.1. ANTI-IGÉ-ANTIKÖRPER	24

1.10.2. ANTI TNF	24
1.10.3. IL-4	25
1.10.4. IL-5	25
1.11. SPEZIFISCHE IMMUNTHERAPIE	26
1.11.1. GESCHICHTE DER HYPOSENSIBILISIERUNG	26
1.11.2. ANWENDUNG	27
1.11.3. WIRKUNGEN	28
1.11.4. IMMUNOLOGISCHE WIRKUNG DER SPEZIFISCHEN IMMUNTHERAPIE	29
1.11.5. NEBENWIRKUNGEN	29
1.11.6. VORAUSSETZUNG, AUFBAU, ANWENDUNG DER SPEZIFISCHEN IMMUNTHERAPIE	31
1.11.7. BEGINN DER HYPOSENSIBILISIERUNG	32
1.11.8. STEIGERUNG DER ALLERGENMENGE BEI DER SPEZIFISCHEN IMMUNTHERAPIE	32
1.11.9. VORGEHEN BEI NEBENWIRKUNGEN	32
1.11.10. SIMULTANE SPEZIFISCHE IMMUNTHERAPIE	33
1.11.11. SUBLINGUALE HYPOSENSIBILISIERUNG – EINSCHRÄNKUNGEN UND LEITLINIEN	34
1.12. ZIELSETZUNG DIESER ARBEIT	35
2. MATERIAL UND METHODEN	36
2.1. DATENERHEBUNG	36
2.2. LUNGENFUNKTIONSTEST/ BODYPLETYMOGRAPHIE	37
2.2.1. MESSWERTE	38
2.3. IgE, SPEZIFISCHES IgE, IgG₄	38
2.3. ELISA	39
2.4. FRAGEBOGEN	40
3. ERGEBNISSE	41
3.1. DEMOGRAPHISCHE DATEN	41
3.3. SPEZIFISCHES IMMUNGLOBULIN E	42
3.5. LUNGENFUNKTIONSPARAMETER	44
3.5.1. LUNGENFUNKTIONSPARAMETER ALLGEMEIN	44
3.5.2. LUNGENFUNKTIONSPARAMETER IM VERGLEICH BEI ASTHMATIKERINNEN UND PATIENTINNEN OHNE ASTHMA - MIT ALLERGISCHER RHINITIS	47
3.6. VERTRÄGLICHKEIT	49
3.6.1. ANZAHL UND ANTEIL DER NEBENWIRKUNGEN	49
3.6.2. STADIEN DER NEBENWIRKUNGEN	50

3.7. SUBJEKTIVE EINSCHÄTZUNG DES THERAPIEERFOLGES	52
3.8. BESSERUNG DER BESCHWERDEN	52
3.9. ZUFRIEDENHEIT MIT DER THERAPIE	54
3.10. MEDIKAMENTENEINSPARUNG	54
3.10.1. REDUKTION DER BENÖTIGTEN DOSIS INHALATIVER KORTIKOSTEROIDE (ICS)	55
3.10.2. REDUKTION DES VERBRAUCHES TOPISCHER STEROIDE	55
4. DISKUSSION	58
4.1. ZUSAMMENFASSUNG DER VORLIEGENDEN STUDIE	58
4.2. KRITIK DER METHODEN	58
4.1.2. SPEZIALAMBULANZ	59
4.3. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	59
4.3.4. LUNGENFUNKTIONSPARAMETER	60
4.3.5. VERTRÄGLICHKEIT DER SPEZIFISCHEN IMMUNTHERAPIE, NEBENREAKTIONEN UND NEBENWIRKUNGEN	61
4.3.6. BESSERUNG DER ALLERGISCHEN BESCHWERDEN	62
4.3.7. MEDIKAMENTENEINSPARUNG, STEROIDEINSPARUNG	63
4.4. ZUSAMMENFASSUNG UND RESÜMEE - IST DIE SIMULTANE SPEZIFISCHE IMMUNTHERAPIE EINE SINNVOLLE ALTERNATIVE?	64
4.4.1. BEDEUTUNG DER SPEZIFISCHEN IMMUNTHERAPIE AUFGRUND HÖHERER KUMULATIVDOSIS	65
5. AUSBLICK	66
6. ANHANG	67
6.1. LITERATURVERZEICHNIS	67
6.2. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	76
6.3. DIAGRAMME	77
6.4. TABELLENVERZEICHNIS	78
6.5 DANKSAGUNG	79
6.6 LEBENS LAUF	80
6.7. PUBLIKATIONS LISTE	81

1. Einleitung

1.1. Allgemeines

Allergien gehören zu den Krankheiten deren Prävalenz zurzeit stark zunimmt. Sie beeinträchtigen die Gesundheit von mindestens 20% der Bevölkerung (Lebenszeitprävalenz), die Tendenz ist steigend. Meist beginnt die Erkrankung bereits in der Kindheit und begleitet die PatientInnen über Jahrzehnte. Damit verbunden sind oft Einschränkungen im Sozialleben und der schulischen sowie beruflichen Leistungsfähigkeit. Unter einer Allergie wird heute eine überschießende Reaktion des Immunsystems gegen eigentlich harmlose, exogene Substanzen verstanden. Die exogenen Substanzen werden im Falle der Allergie als Allergene bezeichnet. (vgl. Wahn, U, von Mutius, E 2001)

Oft sind PatientInnen mit allergischer Rhinitis gleichzeitig an Asthma, atopischer Dermatitis, Nahrungsmittelallergien oder chronischer Sinusitis erkrankt. Bei PatientInnen mit allergischer Rhinitis ist das Risiko, Asthma zu entwickeln, 3,2 mal höher als in der Normalbevölkerung.

Die allergische Rhinitis wird klinisch definiert, es kommt nach Allergenexposition zu einer Immunglobulin-E (IgE) vermittelten Entzündungsreaktion der Nasenschleimhäute. Sie wird laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) bezüglich ihrer Dauer eingeteilt in intermittierende und saisonale Typen. Und aufgrund der Schwere der Symptomatik in gering bis mäßig und schwer ausgeprägt (vgl. Bachert et al 2003).

1.2. Pathophysiologie

Die allergische Rhinitis stellt eine Entzündungsreaktion dar. Die Freisetzung von Histamin spielt eine wesentliche Rolle, außerdem werden Arachidonsäuremetabolite (Leukotriene), Kinine, proinflammatorische und TH2 assoziierte Zytokine und Chemokine freigesetzt. TH2 Zellen werden aktiviert, und einige Studien legen die

Vermutung nahe, dass auch TH1 Zellen aktiviert werden (vgl. Mamessier et al 2007, Herrick et al 2002). Dann werden Adhäsionsmoleküle ausgebildet, so dass es zur Migration von Zellen kommt. Es werden Eosinophile, T- Zellen, B Lymphozyten, und Mastzellen aktiviert und freigesetzt. Die Überlebenszeit von Entzündungszellen ist verlängert. Klinisch ist die allergische Rhinitis gekennzeichnet durch eine persistierende nasale Hyperreaktivität. Auf unspezifische Reize wie z.B. Staub, Gerüche, Rauch, körperliche Anstrengung kommt es zu verstärkten Antworten wie Niesen, Sekretion oder auch nasale Obstruktion (vgl. Bachert et al 2003).

1.3. Einteilung der Allergien

Allergien werden nach der Einteilung von Coombs und Gell in vier Typen gegliedert.

1.3.1. Typ I Allergien: Soforttyp, Anaphylaktische Reaktion

Die allergische Rhinitis gehört zur Typ I Reaktion, eine Immunglobulin E vermittelte Echtzeitreaktion. Diese Sofortreaktion wird in zwei Phasen unterteilt: In der frühen Phase (early phase reaction - wenige Sekunden bis ca. 20 min) werden auf der Oberfläche der Effektorzelle durch die Auseinandersetzung mit Antigenen IgE Moleküle kreuzvernetzt und Mediatoren freigesetzt. Diese Mediatoren wirken z.B. auch bei der Quaddelbildung auf der Haut mit. Durch Effekte der Mediatorzellen kommt es zur allergen-spezifische T-Zellen Aktivierung und daraufhin zum Einstrom von weiteren Entzündungszellen (Eosinophilen, Basophilen und Monozyten) in die entsprechenden Gewebe wie Lunge oder Haut, die die späte Phase (late phase reaction) einleiten. Die späte Phase erreicht nach ungefähr 4-6 Stunden ihr Maximum. Besonders beim allergischen Asthma spielt die späte Phase eine klinisch wichtige Rolle und muss gekannt und beachtet werden. Sie ist durch Kortikosteroide unterdrückbar (vgl. Renz et al 1998, Zenner 1993).

Die allergische Entzündungsreaktion wird v.a. von T-Zellen bestimmt. Dabei handelt es sich um CD-4-positive T-Zellen, die HLA-DR, IL-2 und CD45Ro als Aktivierungsmarker exprimieren. CD45Ro-T-Zellen sind Effektor-T-Zellen, die Interleukine v.a. IL-4, IL-5, IL-13 ausschütten und bei der Synthese von Immunglobulinen Hilfe leisten (vgl. Renz et al 1998, Bellinghausen et al 2006).

Vor jeder allergischen Reaktion steht die Sensibilisierung. Am Ende dieses

Vorgangs steht die Stimulation der T-Lymphozyten, sodass diese dann proallergische Zytokine sezernieren können.

Die Allergene werden zu Beginn durch die Antigen-Präsentierenden-Zellen (APC) phagozytiert, prozessiert und über Histokompatibilitätsantigene II (MHC Klasse II) den T-Zellen dargeboten. Peptide von T-Zell-Epitopen werden an die MHC II Moleküle gebunden und danach an der Oberfläche der antigenpräsentierenden Zellen repräsentiert, so dass der MHC-Peptidkomplex von T-Zellen über den T-Zell-Rezeptor (TCR) erkannt werden kann. Jede vollständig aktivierte T-Zelle bildet einen individuellen TCR aus und produziert nun regulatorische Zytokine und Interleukine für verschiedene immunologische Prozesse.

Die T-Helfer-1-Zellen sezernieren Muster mit Dominanz von IL-2 und IFN- γ , die T-Helfer-2-Zellen auch Tumornekrosefaktor- β . TH-2-Zellen produzieren vor allem IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 und IL-13. Wenn die nun stimulierten und für ein individuelles Antigen sensibilisierten T-Zellen auf ein Allergen treffen, kommt es zu einer Interaktion mit ruhenden B-Zellen.

B-Zellen können an ihrer Oberfläche Allergene binden und erkennen (vgl. Renz et al 1998). Vereinfacht dargestellt werden hierfür Teile dieser Antigene B-Lymphozyten präsentiert, die zu diesen Antigenteilen passende Lymphozyten proliferieren und produzieren für die Antigene spezifische Immunglobuline. Die Hauptzelle ist dabei der Th2-Lymphozyt. Als bedeutsam sind hierbei Antigene von Pflanzen, z.B. Pollen, oder von Pilzsporen, Tierepithelien, Milben, Insekten und Nahrungsmittelbestandteilen. Bei richtiger Dosierung des Antigens oder entsprechenden Begleitumständen kann ein Organismus gegen jedes Antigen IgE Antikörper bilden und somit nach Exposition allergisch reagieren. Die IgE-Antikörper binden mit hoher Affinität an IgE-Rezeptoren, die sich auf der Oberfläche von Mastzellen und basophilen Granulozyten befinden.

Bei Allergenexposition kommt es also zur Bindung der Allergene und Kreuzvernetzung mehrerer IgE-Moleküle und so zur Mastzelldegranulation. Daraus resultiert die bekannte Mediatorfreisetzung vor allem von Histamin. Durch das Histamin werden viele der typischen klinischen Symptomaten der Typ-I Reaktion hervorgerufen (vgl. Renz et al 1998).

Beispiele für Histam-Rezeptorwirkungen sind allergische Reaktionen mit Vasodilatation, Bronchokonstriktion, Erhöhung der Schleimproduktion, Tachykardie, Hypotension und die Modulation der Rekrutierung (Chemokinese) von eosinophilen und neutrophilen Granulozyten. Eine intrakutane Injektion von Histamin löst in der Haut die so genannte „Triple response“ aus, eine allergische Reaktion, die aus einer Rötung und einem flüchtigen Exanthem in Folge arteriolärer und „Axon-Reflex“ induzierter Vasodilatation sowie einer juckenden Quaddelbildung (erhöhte Gefäßpermeabilität) besteht (vgl. Barnes, 1998).

Bei der Anaphylaxie reicht die Wirkung von Histamin bis hin zu Übelkeit und (lebensbedrohlichem) Schock. Unter anderem kommt es zur Freisetzung von Produkten des Arachidonsäurestoffwechsels. Hierbei werden sowohl die Produkte der Cyclooxygenasen als auch der Lipooxygenase liberiert. Prostaglandin D₂ (PgD₂) stellt das vorherrschende Prostaglandin dar, während Leukotrien C₄ (LTC₄) als dominierendes Produkt der 5-Lipoxygenase gilt. PgD₂ ist ein potenter Bronchokonstriktor. LTC₄ wird neben Mastzellen auch von anderen an allergischen Reaktionen beteiligten Zellen, wie etwa eosinophilen Granulozyten produziert und freigesetzt. Es wird zum aktiven LTD₄ metabolisiert, welches anschließend zum nicht-aktiven LTE₄ abgebaut wird, das über die Niere ausgeschieden wird. Der Nachweis eines erhöhten Wertes von Leukotrien E₄ im Urin stellt einen Indikator für die Aktivität der allergischen Erkrankung dar. Seine biologischen Wirkungen umfassen neben der Bronchokonstriktion auch die Produktion von Schleim. Mastzellen produzieren außerdem geringe Mengen chemotaktisch wirkenden LTB₄, Thromboxan B₂, sowie PgE₂ (vgl. Ruëff et al 2000, Theissen et al 1995, Simons, FE, Frew A 2007).

1.3.2. Typ II Allergie: Zytotoxische Allergie

Allergien vom Typ II sind IgM oder IgG vermittelte Reaktionen gegen an Körperzellen gebundene Antigene. Durch die Bindung sind die Zellen „markiert“, opsoniert und werden anschließend lysiert. Beim Allergietyp IIa erfolgt die Zerstörung der Zelle, beim IIb-Typ die Aktivierung von Zellfunktionen, die eine Schädigung der Zellen bewirken. Die Typ IIa Allergie spielt bei Thrombopenien, hämolytischen Anämien, Agranulozytose und dem Goodpasture-Syndrom (Bildung

von Autoantikörper gegen Kollagen Typ IV in der Lunge und den Nieren) eine Rolle. Typische Beispiele für die IIb Allergien sind der M. Basedow, dabei werden Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor gebildet und die chronische Urtikaria, bei der gegen den IgE Rezeptor gerichtete Autoantikörper gebildet werden.

1.3.3. Typ III Allergie: Immunkomplexallergie

Bei Typ III Allergien werden Antikörper gegen lösliche Antigene gebildet, die sich daraufhin an die Antigene binden. In der Folge kann es durch multivalente Bindungen zu Immunkomplexen kommen, die sich in Kapillaren z.B. in den Nieren ablagern und zu lokalen Infarkten und anderen Schädigungen führen. Außerdem kann durch die Immunkomplexe Komplement aktiviert werden, was zu Entzündungsreaktionen führt. Typische Beispiele für eine Typ-III Allergie sind die Serumkrankheit, der systemische Lupus erythematodes und die exogen-allergische Alveolitis. Bei letztgenannter kommt es nach Einatmung organischer Stäube zu einer entzündlichen Veränderung der Alveolen.

1.3.4. Typ IV Allergie: Verzögerter Typ

Dieser Allergietyp wird durch die Aktivierung allergenspezifischer T-Zellen ausgelöst. Immunglobuline spielen keine Rolle. Die Reaktionen richten sich gegen lösliche Antigene oder Zell-gebundene Antigene. Es kommt zur Aktivierung von Th1 und Th2 Zellen und zur Lyse bzw. Phagozytose durch Makrophagen und Eosinophile. Typische Beispiele sind die Kontaktallergie, das Arzneimittelexanthem und die Transplantatabstoßung (vgl. J. Riedler et al 2001, M. Yazdanbakhsh 2004, I. Kull et al. 2006).

1.4. Asthma

Asthma bronchiale ist charakterisiert durch eine chronische Entzündung der Atemwege mit anfallsartigem Auftreten von reversibler Obstruktion der Atemwege nach Allergenkontakt oder unspezifischer Stimuli wie Nebel, Anstrengung und Rauch. Die bronchiale Hyperreagibilität ist eine mögliche Reaktionsweise des Asthma bronchiale, diese ist gekennzeichnet durch Eosinophileninfiltrate ins

Lungengewebe sowie intraluminal erhöhte IL-4,-5,-13-Spiegel, antigenspezifischen IgE und Schleimüberproduktion (vgl. Webb DC 2001). Sie kann neben dem Allergen auch durch Acetylcholin, Carbachol und durch Histamin, Leukotriene, PAF und Prostaglandine ausgelöst werden. Als Reaktion auf eine Allergenprovokation kommt es zu einer vor allem durch Mastzellen dominierten Frühphasenreaktion. Durch die Freisetzung von PGD₂, LTC₄, LTD₄ und LTE₄ kommt es zu einer nicht allein durch Histamin bedingten Bronchokonstriktion und erhöhten Gefäßpermeabilität. Darauf folgt eine Spätphasenreaktion in der mehr die zellulären Bestandteile der Abwehr wie Eosinophile, Mastzellen und aktivierte T-Zellen, als Mediatoren, dominieren. Die Pathogenese wird also primär durch die von TH-2 ausgelöste Immunantwort getriggert. Als Folge setzen Eosinophile ihre zytotoxischen Mediatoren ECP, EDN, EPO und MBP, von denen letzteres die Hauptrolle spielt, frei. Über parasympathische Nervenfasern und Prostaglandine kommt es so zu einer Bronchokonstriktion (vgl. Evans, CM, 1997, Holgate, ST 2008).

Der Schweregrad des Asthma bronchiale variiert stark von gelegentlichen leichten Symptomen bis hin zu ständiger Atemnot bei geringster physischer Anstrengung. Meist ist ein chronischer Verlauf zu beobachten, welcher mit vorübergehenden Verschlechterungen der PatientInnen durch paroxysmale oder selten auch permanente Atemwegobstruktion einhergeht. (vgl. Reinhardt, 1996). Meist ist eine lebenslange Behandlung notwendig (vgl. Wettengel & Volmer, 1994).

Die Inzidenz des Asthma variiert je nach Erhebung und Land zwischen ca. 0,5% und 10,5%. Im Mittel liegt sie weltweit bei 5% (vgl. Reinhardt, 1996; Clark & Rees, 1997; Wang, 1990; Gergen & Weiss, 1995). Demzufolge sind in Deutschland etwa vier Millionen Menschen an Asthma erkrankt (vgl. Urbanek, 1990; Volmer, 1994). Im Kindesalter liegt die Prävalenz deutlich höher, bei 10 bis ca. 20%. Im Alter bis zu 10 Jahren sind Neuerkrankungen häufig, jedoch mit sehr unterschiedlichem Verlauf und Schweregrad. (vgl. Clark & Rees, 1997; Urbanek, 1990). Asthma bronchiale ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter (vgl. Dorsch, 1990). Im Adoleszentenalter fällt die Häufigkeit (vgl. Von Mutius, 1996b), jenseits des 40. Lebensjahres steigt sie wieder an (vgl. Clark & Rees, 1997; Urbanek, 1990; Strachan et al., 1996).

Weltweit sind sowohl eine bedenkliche Zunahme der Asthmaprävalenz (vgl. Woolcock & Peat, 1997) als auch immer mehr vorangeschrittene Asthmastadien

(vgl. Erzen et al., 1995) zu beobachten. Zukünftig ist daher mit einer steigenden Krankheitslast zu rechnen.

1.5. Hauttests

Es wurde ein enger Zusammenhang zwischen der Empfindlichkeit im Hauttest und der Überempfindlichkeit der Atemwege festgestellt (vgl. Probst, 1997). Daher kann die aussagefähige Diagnostik einer Typ I- Allergie sehr gut mit einem Hauttest durchgeführt werden. (Pricktest, Scratchtest, Reibtest und Intrakutantest). Beim Pricktest wird ein Tropfen der Allergenlösung auf die Haut aufgetragen, diese wird anschließend mit einer Prick-Nadel eingeritzt, so dass das Allergen in die Haut eindringen kann. Dann wird die Größe der hierdurch ausgelösten Quaddel gemessen und protokolliert. Die Quaddel muss dann mit einer Positiv- (Histaminquaddel) und einer Negativkontrolle (Kochsalzquaddel) verglichen werden (vgl. Urbanek 1990). Als Testsubstanzen dienen wässrige Allergenlösungen verschiedener Verdünnungsstufen. Durch eine Titrationsreihe an Verdünnungsstufen kann der Sensibilisierungsgrad der PatientInnen beurteilt werden, um darüber die erste zu applizierende Allergendosis abzuleiten. Dieses Vorgehen wird besonders bei InsektengiftallergikerInnen bevorzugt.

Die Testung wird in der Regel an der Volarseite des Unterarms, (gute Zugänglichkeit, Reproduzierbarkeit, Vergleichbarkeit), alternativ aber auch auf dem großflächigen Rücken durchgeführt (vgl. Klimek et al. 1998). Eine etwaige Reaktion kann das erste Mal nach 20 Minuten abgelesen werden und wird schriftlich, zumeist in einem Testprotokoll, semiquantitativ mit Hilfe einer Bewertungsskala von 0 (negativ) bis +++ (3-fach positiv) festgehalten (vgl. Klimek et al. 1998). Der Prick-Test ist schnell durchzuführen, einfach und nicht kostenintensiv (vgl. Kay & Lessof, 1992; Canadian Paediatric Society, 1990).

Allerdings leiden nicht alle Patienten mit einer im Hauttest nachweislichen Reaktion auch an einer klinisch manifesten allergischen Erkrankung bzw. allergischem Asthma (vgl. Probst, 1997; Kay & Lessof, 1992). Ein Hauttest ist ein wichtiger Bestandteil eines diagnostischen und begründet hierarchisch abgestuften Paketes aus differenzierter Anamnese, körperlicher Untersuchung und anderen funktionellen Parametern. Letztendlich sollte durch Testverfahren ein Verdacht auf

eine Allergie bestätigt und nicht primär geäußert werden. Der Goldstandard der allergologischen Diagnostik bei inhalativen Allergenen sieht eine Anamnese gekoppelt an einen Prick-Test oder einen serologischen Nachweis von IgE-Antikörpern vor um eine Diagnose eindeutig begründen zu können (vgl. Müller, 1994a; Patterson et al.1995).

Ein Provokationstest ist immer dann besonders sinnvoll, wenn die Ergebnisse aus dem Hauttest nicht mit den anamnestischen Angaben übereinstimmen (vgl. Urbanek, 1990). Aber auch bei perennialen Allergenen wie z.B. Pilzsporen und Milben werden Provokationstests eingesetzt, um das klinisch relevante Allergen identifizieren zu können (vgl. Müller, 1994a; Klein-Tebbe & Kunkel, 1991). Beim Provokationstest kann die Reaktion des Organismus auf das Allergen unter kontrollierten Bedingungen beobachtet werden. So kann differenziert werden, ob ein spezifisches Agens oder unspezifische Faktoren die hauptsächlichen Auslöser für die asthmatischen Beschwerden sind, was besonders bei ganzjährigen Allergien wichtig ist.

1.6. Kausaltherapie allergischer Krankheiten und des allergischen Asthma bronchiale

Die Therapie allergischer Erkrankungen sollte primär immer kausal angelegt sein. Dabei ist die Allergenkarenz die eigentliche Kausaltherapie. Sie wird eingesetzt zur Primär- Sekundär- und Tertiärprävention.

Nach einer britischen Studie gibt es „Hinweise darauf, dass die Reduktion der Milbenexposition bei Neugeborenen und Säuglingen eine Sensibilisierung bei atopischer Prädisposition verschieben kann.“ (vgl. Lau et al 1998). Empfohlen wird weiterhin, keine Haus- und Felltiere zu halten, die Luftfeuchtigkeit der Innenräume zu senken, regelmäßig zu lüften, keine Teppiche u.ä. auszulegen, sondern wischbare Fußböden herzustellen, Matratzen und Bettüberzüge mit Goretextbeschichtung zu verwenden und Teppichböden ggf. zu entfernen. (vgl. Lau et al 1998).

Neben der kausalen spielt die symptomatische Therapie bei allergischen Erkrankungen eine wichtige Rolle. Dabei werden Mastzellstabilisatoren, Antihistaminika, Leukotrienantagonisten und Glukokortikoide eingesetzt.

1.7. Momentane Therapie der allergischen Rhinitis

1.7.1. Mastzellstabilisatoren

Mastzellstabilisatoren wie Cromoglycinsäure wirken an den Mastzellen der oberen Luftwege, jedoch nicht an den Mastzellen in der Haut oder an basophilen Lymphozyten. Gleichzeitig vermindert Cromoglycinsäure die Freisetzung von z.B. Histamin. Da die Resorptionsquote aus dem Darm mit ca. 1-3% sehr gering ist, aus der Lunge jedoch höher, wird sie bevorzugt topisch eingesetzt.

Cromoglycinsäure eignet sich ausschließlich zur Prophylaxe allergischer Erkrankungen im Intervall. Gleichzeitig bessern sich bei einer Behandlung meist auch Hyperreagibilitätserscheinungen an den Bronchien.

Lodoxamid wird ausschließlich zur topischen Behandlung am Auge bei allergischer Konjunktivitis eingesetzt.

Ambroxol wurde seit 1978 als Expektorantium eingesetzt, besitzt jedoch, wie erst später bekannt wurde, hemmende Wirkung auf die Freisetzung von Mediatoren wie IL-1 und TNF, Histamin, Leukotrien B₄. Gelegentlich treten allergische bzw. pseudoallergische Reaktionen als unerwünschte Wirkungen auf.

1.7.2. H1-Antihistaminika

Diese Gruppe der Antiallergika wird seit ca. 1950 eingesetzt. Anfangs war die Anwendung allerdings durch ihre stark sedierenden Eigenschaften limitiert. Doch schon die zweite Generation Antihistaminika wirkte weniger sedierend, u.a. da sie die Eigenschaft besitzen, schnell zu hydrophilen Metaboliten verstoffwechselt zu werden, die die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können. Die heutigen H1-Antihistaminika blockieren nicht nur H1-Rezeptoren, sondern haben auch andere unspezifische Wirkungen, die zum therapeutischen Effekt beitragen. Z.B. Hemmung der Histaminfreisetzung, Hemmung der Leukotriensynthese, Hemmung der

Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, Hemmung der Zelladhäsion (vgl. Schmutzler 1994, Kleine-Tebbe et al 1994). H1-Antihistaminika eignen sich bei allergischer Rhinitis und anderen allergischen Erkrankungen sowie milden Formen des allergischen Asthma (vgl. Schmutzler 1998).

1.8. Aktuelle Therapieempfehlungen bei Asthma bronchiale

1.8.1. Bronchodilatoren

Adrenalin stellt nach wie vor das wichtigste Medikament zur Behandlung des akuten anaphylaktischen Schocks dar. Es bewirkt durch seine α - und β -sympathomimetische Wirkung ein Abschwellen der Bronchialschleimhaut und eine Dilatation der Bronchien. Dabei muss es gelegentlich intravenös gegeben werden, um eine schnelle Wirkung zu erzielen.

Außerdem werden kurzwirksame Bronchodilatoren d.h. Sympathomimetika wie Salbutamol und Fenoterol eingesetzt sowie z.B. Bambuterol als „pro drug“ mit einer verzögerten Freisetzung und längerer Wirksamkeit. Sie bewirken eine erhöhte intrazelluläre cAMP-Konzentration und verringern so das intrazelluläre Kalzium. Wie das Adrenalin besitzen auch die anderen Sympathomimetika eine bronchodilatierende Wirkung, außerdem steigern sie die mukoziliäre Clearance und hemmen die Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen und basophilen Leukozyten. Allerdings müssen die Nebenwirkungen der Sympathomimetika besonders beachtet werden. Vor allem die positive Inotropie und die Tachykardie stellen in Zusammenhang mit vorbestehenden Herzerkrankungen wie z.B. koronarer Herzkrankheit oder Tachyarrythmien ernst zunehmende Probleme dar (vgl. Schmutzler 1998).

1.8.2. Methylxanthine

Theophyllin wird seit Jahrzehnten in der Asthmatherapie eingesetzt, es hat Bronchospasmolyse, Steigerung der mukoziliären Clearance und eine Erweiterung der Arteria Pulmonalis zur Folge. Es wirkt über die unspezifische Hemmung der Phosphodiesterase und erhöht die intrazelluläre cAMP-Konzentration. Außerdem

hat Theophyllin einen zentralen atemstimulierenden Effekt. Es kommt beim akuten Asthmaanfall zum Einsatz und inhalativ zur Langzeitkontrolle und -prävention v.a. nächtlicher Anfälle. Da die therapeutische Breite des Theophyllin sehr gering ist, sollte der Serumspiegel regelmäßig kontrolliert werden. Jedoch kann es trotz gut eingestellter Wirkstoffkonzentration zu toxischen Effekten kommen, da die interindividuelle Toleranz sehr stark variiert. So ist ein Serumspiegel von 8-20µg/ml erforderlich um eine therapeutische Wirkung zu erreichen, allerdings wird bei dieser Konzentration bereits Tremor, Schlaflosigkeit und Reflux beobachtet. Bei einer Konzentration von 20-25µg/ml kommt es zu Unruhe und Sinustachykardie, über 35µg/ml zu Tachyarrythmien und Hypokaliämien. Eine Konzentration von ca. 100µg/ml ist lebensgefährlich, führt zu Hyperglykämien und Krampfanfällen. Aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen und geringen therapeutischen Breite hat Theophyllin in der Asthmatherapie an Wichtigkeit verloren und wird v.a. bei PatientInnen eingesetzt, die eine inhalative Therapie nicht durchführen können bzw. die an lokalen Nebenwirkungen der Inhalationstherapie leiden (vgl. R. Buhl et al 2006, W. Schmutzler 1998).

1.8.3. Anticholinergika

Ipratropium-Bromid bewirkt eine Hemmung der Aktivität des vagovagalen Reflexes und wird topisch bei Asthma mit cholinergischer Komponente eingesetzt (vgl. Schmutzler 1998). Anticholinergika wirken bronchodilatativ, vermindern die Schleimsekretion und die subjektive Dyspnoe der PatientInnen. Sie entfalten ihre volle Wirkung ca. 20-30 Minuten nach der Inhalation und wirken bis zu 8 Stunden, sodass sie zur Langzeittherapie gut geeignet sind. Relevante unerwünschte Wirkungen sind Harnverhalt bei Patienten mit Prostatahyperplasie und Mundtrockenheit. In Studien wurde im Vergleich mit Beta-2-Sympathomimetika eine ähnlich gute Wirkung gezeigt. Besonders die Kombination von Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika hat in klinischen Studien einen positiven und additiven bronchodilatativen Effekt gezeigt (vgl. Schmutzler 1998).

1.8.4. Leukotrien-Rezeptorantagonisten

Durch Leukotrien-Rezeptorantagonisten wie z.B. Montelukast wird die leukotriengesteuerte Bronchokonstriktion durch Blockade des CysLT1-Rezeptors unterbunden und damit die Aktivität der Cystiinleukotriene gehemmt. Sie haben einen antientzündlichen Effekt durch Verminderung von Entzündungszellen im Blut. Leukotrien-Rezeptorantagonisten können somit v.a. in Kombination mit Kortikosteroiden zur Kontrolle der Früh- und Spätphase des allergischen Asthma bronchiale eingesetzt werden. Sie tragen zur Reduktion des Steroidverbrauchs bei (vgl. Barnes 2006).

1.8.5. Kortikosteroide

Steroide werden heute sowohl im Intervall zur Prophylaxe von Asthmaanfällen als auch im akuten Asthmaanfall eingesetzt. Sie reduzieren die Anzahl der Entzündungszellen (Mastzellen, Basophile, Eosinophile, Lymphozyten, Makrophagen) und können außerdem die Synthese von antiinflammatorischen Proteinen wie z.B. Lipocortine und β -Rezeptoren induzieren. Dadurch kann die Empfindlichkeit der Organe für β -adrenerge Amine normalisiert werden (Hamann et al 1995). In Folge dessen wird die Regeneration von Epithelzellen begünstigt, die mukoziliäre Clearance kann sich verbessern und Hyperreagibilitätserscheinungen können sich zurückbilden. Jedoch ist eine Beeinflussung der Frühreaktion erst nach mehreren Tagen oder Wochen möglich, die Spätreaktion des Asthma kann bereits wenige Stunden nach Applikation gehemmt bzw. günstig beeinflusst werden.

Zu beachten sind die mineralokortikoiden Nebenwirkungen besonders bei Hydrokortisonen. Die Nebenwirkungen aller Kortisone wie Hypertonus, verstärkte Körperbehaarung, Gewichtszunahme und Vollmondgesicht (Cushing Syndrom), Kalzium-Mangel, Osteoporose, Diabetes Mellitus, Immunsuppression, Wachstumsstörungen bei Kindern u.v.m. lassen sich jedoch durch topischen Einsatz unter Beachtung der jeweiligen Grenzdosen weitestgehend vermeiden (vgl. W. Schmutzler 1998).

1.9. Die Asthma Stufentherapie der Global Initiative For Asthma, GINA Guidelines

Um die Behandlung des Asthma bronchiale leichter steuern und evaluieren zu können, wurden verschiedene Stufenschemata entwickelt wie z.B. die GINA Guidelines und Nul. Exemplarisch sollen hier die GINA Guidelines (the global initiative for asthma), welche breite Verwendung finden, erläutert werden.

Ziel der Stufenschemata allgemein ist das Finden der für das jeweilige Stadium der Erkrankung optimalen Therapie, das Asthma soll mit so wenigen Medikamenten wie möglich kontrolliert werden, und gleichzeitig soll soviel wie nötig gegeben werden. (siehe Tabelle 1)

Dazu wird das Krankheitsbild des Asthma bronchiale in vier Stufen eingeteilt. Eine Erhöhung um eine Stufe erfolgt, wenn das Asthma auf der derzeitigen Behandlungsstufe nicht mehr kontrolliert werden kann, d.h. Einschränkungen der Lebensqualität oder Aktivität auftreten, wenn nachts und/oder tagsüber Asthmasymptome auftreten, der Peak-Flow oder die Einsekundenkapazität unter 80% des persönlichen Maximums sinken oder Bedarfsmedikation mehr als zwei mal pro Woche benötigt wird.

Als Basistherapie wird bei jedem Schweregrad bei Bedarf ein inhalatives, schnell wirksames Beta-2-Mimetikum gegeben. Bei Asthma der Stufe eins, d.h. bei intermittierendem Asthma, kommt keine Dauertherapie hinzu.

Bei Asthma der Stufe zwei, gering persistierendes Asthma, kommt zum kurzwirksamen Beta-2-Mimetikum bei Bedarf ein kurzwirksames inhalatives Steroid oder ein Leukotrienrezeptorantagonist als Dauertherapie hinzu.

In der dritten Stufe der Asthmatherapie, beim mittelgradig persistierenden Asthma werden zum kurzwirksamen Beta-2-Mimetikum bei Bedarf ein niedrig dosiertes inhalatives Steroid und ein lang wirksames Beta-2-Mimetikum als Dauertherapie gegeben. Alternativ dazu finden mittel oder hoch dosierte inhalative Steroide oder niedrig dosierte inhalative Steroide und Leukotrienrezeptorantagonisten oder niedrig dosierte inhalative Steroid und Theophyllin Anwendung als Dauertherapeutikum.

Bei schwergradig persistierendem Asthma, der Stufe vier der Asthmatherapie wird zur Bedarfstherapie ein inhalatives rasch wirksames Beta-2-Sympathomimetikum ein orales Steroid und/oder ein IgE-Antikörperpräparat gegeben. (vgl. Schultze-Werninghaus, G, Duchna HW 2004, Holgate, ST, Polosa, R 2006).

	Stufe 1 (Intermittierendes Asthma bronchiale)	Stufe 2 (Gering persistierendes Asthma bronchiale)	Stufe 3 (Mittelgradig persistierendes Asthma bronchiale)	Stufe 4 (Schwergradig persistierendes Asthma bronchiale)
Bedarfs- mediaktion:	Kurzwirksame β_2 Mimetika	Kurzwirksame β_2 Mimetika	Kurzwirksame β_2 Mimetika	kurzwirksame β_2 Mimetika
Dauer- therapie:	Keine	Entweder/ oder	Entweder/ oder	Plus 1 oder mehrere
		Niedrig dosiertes inhalatives Steroid	Niedrig dosiertes inhalatives Steroid+ lang wirksames β_2 Mimetikum	Mittel- oder langwirksames inhalatives Steroid + langwirksames β_2 Mimetikum
		Leukotrienrezeptor- antagonist	Mittel- oder hochdosiertes inhalatives Steroid	IgE Antikörper
			Niedrig dosiertes inhalatives Steroid + Leukotrienrezeptor- antagonist	Orales Steroid (niedrig dosiert)
			Niedrig dosiertes inhalatives Steroid + Theophyllin	Leukotrienrezeptor- antagonist
				Theophyllin

Tabelle 1. Asthmastufentherapie (vgl. GINA Guidelines 2007, KV Berlin 2007)

1.10. Neue Therapieansätze bei allergischem Asthma

In der Allergologie konnten in den letzten Jahren neue Strategien zur Behandlung von inhalativen Allergien eingeführt und geprüft werden. Dies ist vor allem einem besseren Verständnis der immunologischen Grundlagen zu verdanken. So können neue Medikamente gezielt an einzelnen Stufen der allergischen Kaskade angreifen (Abb. 2, vgl. Holgate, ST 2008, Kay AB 2006).

1.10.1. Anti-IgE-Antikörper

Der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab bindet zirkulierende IgE und blockiert so die Bindung von allergenspezifischen IgE an membranständige Mastzellen und eliminiert gebundene Komplexe durch das hepatische reticuloendotheliale System. So wird die IgE vermittelte Degranulation der Mastzellen blockiert und die allergischen Reaktionen, einschließlich Gewebseosinophilie und Beeinträchtigung der Lungenfunktion in der Früh- und Spätreaktion vermindert. Die Immunkaskade wird hierbei auf einer frühen Stufe der allergischen Entzündungsreaktion unterbrochen, hierdurch können der Bedarf und Verbrauch kurzwirksamer Beta-2-Mimetika und oraler wie inhalativer Kortikosteroide gesenkt werden (vgl. G. D'Amato 2006, S. Soresi, A. Togias et al 2006, O. Noga 2008). Außerdem gibt es Hinweise, dass bei polysensibilisierten PatientInnen die Anwendung von Anti-IgE-Antikörpern in Kombination mit einer spezifischen Immuntherapie zu deutlicher Besserung der allergischen Beschwerden führt (vgl. J. Kuehr 2002, Kopp MV, Hamelmann, E et al 2009, Holgate ST 2009).

1.10.2. Anti TNF

Einige Studien wie z.B. „TNF- α in asthma“ zeigen (vgl. M Berry 2007), dass bei schwerem Asthma und schwerer COPD TNF- α -Antikörper erfolgreich eingesetzt werden können. Bei den PatientInnen verbesserte sich die Lebensqualität, die Lungenfunktion und bronchiale Hyperreagibilität. Außerdem nahm die Zahl der Exazerbationen ab und die Steroiddosis konnte reduziert werden (vgl. Barnes 2003, Brightling 2007).

1.10.3. IL-4

Da die Zytokine IL-4, IL-5 und Interleukin 13 eine Schlüsselposition in der Signalkaskade des allergischen Asthma innehaben, sollte in neuen Therapieansätzen versucht werden, sie zu blockieren oder zu deaktivieren um so die zytokinvermittelten Effekte blockieren zu können. Vor kurzem wurde versucht, mit einem monoklonaler Antikörper (Y124D), der als IL-4 Antagonist die IL-4 verursachte Isotypenumschaltung nach IgE blockiert, die zytokinvermittelte Gewebeansammlung eosinophiler Granulozyten zu hemmen. Es sollte versucht werden, die Symptome von schwerem Asthma zu reduzieren und besser kontrollieren zu können. Dieser Therapieversuch versagte jedoch weitgehend, möglicherweise profitieren einige Subgruppen. Versuche und Studien dahingehend sind jedoch noch nicht abgeschlossen. (vgl. Barnes 2003, Wenzel 2007).

1.10.4. IL-5

SB-240563 ist ein Anti-Interleukin-5 Antikörper, der die Anzahl der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut und in den Atemwegen reduziert. Allerdings wird die für das Asthma typische bronchiale Hyperreagibilität nicht vermindert, auch die Früh- und Spätreaktion des allergischen Asthma konnte nicht beeinflusst werden, so dass bei Asthma bronchiale nicht von Erfolg gesprochen werden kann. Wie auch bei IL-4 Antikörpern gibt es bei IL-5 Antikörpern eventuell Subgruppen (z:b. Nicht-allergisches hypereosinophieles Asthma bronchiale), welche von einem Therapieversuch dennoch profitieren könnten, jedoch liegen noch keine abschließenden Ergebnisse vor. (vgl. Korn 2007, Barnes 2003).

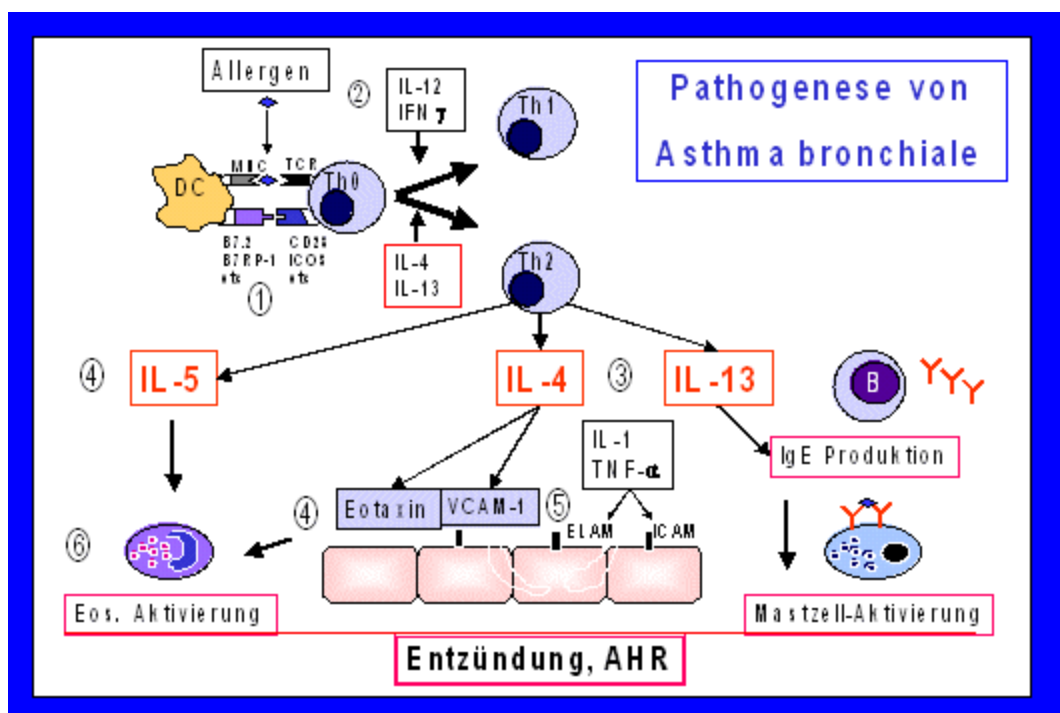


Abb.2. Pathogenese des Asthma bronchiale, neue therapeutische Ansätze (vgl. Hamelmann 2002)

1.11. Spezifische Immuntherapie

1.11.1. Geschichte der Hyposensibilisierung

Die Grundsteine der Immunologie und auch der Allergologie wurde im 19. Jahrhundert von Louis Pasteur und Edward Jenner gelegt, als diese anfangen, sich mit der Mikrobiologie zu beschäftigen und die Impfungen gegen Milzbrand, Tollwut und Pocken entwickelten. 1906 führte Clemens von Pirquet den Begriff „Allergie“ ein, als er bemerkte, dass das Immunsystem den Organismus nicht nur schützen sondern Antikörper auch eine Ursache für Überempfindlichkeitsreaktionen sein können. Pirquet entwickelte daraufhin den ersten Tuberkulintest, der auch „Pirquet-Reaktion“ genannt wurde.

Die spezifische Immuntherapie oder auch Hyposensibilisierung wurde 1911 erstmals von Axon und Freemann zur Behandlung der allergischen Rhinitis erfolgreich eingesetzt. Seit diesem Zeitpunkt wurde das Verfahren ständig

weiterentwickelt und breit eingesetzt, z.B. bei inhalativen Allergenen und v.a. bei Insektengiftallergien. Besonders bei allergischer Rhinitis und allergischem Asthma sind die Effekte der spezifischen Immuntherapie gut belegt (vgl. Kim et al 2003, Scott et al 1998, Bellinghausen et al 2006).

1.11.2. Anwendung

Indiziert ist eine Spezifische Immuntherapie bei Vorliegen einer IgE- vermittelten und klinisch relevanten Sensibilisierung gegenüber Allergene vom Soforttyp sowie klinischen Beschwerden bei Exposition. Wichtige Voraussetzung auf Patientenseite für eine spezifische Immuntherapie sind hohe Motivation und Compliance. Schwerwiegende Krankheiten der Atemwege wie z.B. Tuberkulose, immunsuppressive Erkrankungen, Malignome, schwere psychische Erkrankungen, geringe Compliance, eine FEV1<70% oder fortgeschrittene Krankheiten wie Cor Pulmonale und Emphyseme stellen eine Kontraindikationen dar. Eine Immuntherapie sollte nicht in der Schwangerschaft begonnen werden. Eine relative Kontraindikation ist gegeben z.B. bei Schwangerschaft, Kindern unter fünf Jahren, chronischen Entzündungen, koronarer Herzkrankheit, zerebralen Krampfanfällen (vgl. Reinhardt 1996, Malling 1994, Albegger 1990).

Bei der Zusammenstellung des Allergieextraktes gilt es, möglichst wenige verschiedene Komponenten zu verwenden (vgl. Sennekamp et al 2002). Die Wirksamkeit der SIT wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen, allerdings nur bei Monotherapien mit einem Allergenextrakt. Daher wird bei wenigen Allergenen von einer höheren Wirksamkeit ausgegangen. Es sollte die Vermischung von ganzjährigen Allergenen wie z.B. Milben oder Tierhaaren mit saisonalen Allergenen wie Pollen vermieden werden. Auch sollten Pollen- nicht mit Schimmelpilzextrakten gemischt werden (vgl. Kleine -Tebbe et al 2006).

Die Injektion muss immer von allergologisch weitergebildeten oder erfahrenen ÄrztInnen durchgeführt werden, sie darf auf keinen Fall an anderes Personal delegiert werden. Die Injektionen werden streng subkutan z.B. mit einer graduierten ein- ml-Spritze an der Streckseite des Oberarmes zehn cm handbreit oberhalb der Ellenbogengelenke appliziert. Durch Aspiration muss gewährleistet werden, dass

kein Extrakt in die Blutbahn gelangt (vgl. Albegger, 1990; Müller, 1994a; Wüthrich, 1993; Kleine-Tebbe & Kunkel, 1991; Fuchs, 1988; Fuchs, 1991).

Der Ablauf der Injektion sowie die jeweilige Zwischenanamnese sind zu protokollieren, außerdem müssen die PatientInnen 30 Minuten nach der Injektion des Allergens in der Praxis/Klinik warten, damit eine sofortige ärztliche Betreuung bei einer eventuellen unerwünschten Reaktion erfolgen kann. Bei guter Verträglichkeit wird die Dosis nach den Angaben des Herstellers gesteigert, bei Nebenwirkungen muss in Abhängigkeit von der Schwere der Reaktion die nächste Dosis reduziert werden. Die Abstände zwischen zwei Injektionen betragen normalerweise 7 bis 14 Tage (vgl. Kleine-Tebbe, J, Fuchs, T et al 2001).

In seltenen Fällen ist auch eine schnellere Hyposensibilisierung möglich, indem unter intensiver ärztlicher Beobachtung (stationär) mehrere Injektionen an einem Tag durchgeführt werden. Bei starken Allgemeinreaktionen und bei RisikopatientInnen kann auch bei der „normalen“ langsamen Hyposensibilisierung initial eine stationäre Therapie notwendig sein.

Bei der spezifischen Immuntherapie mit zwei Extrakten werden die Extrakte im Abstand von min. 15 Minuten am rechten und am linken Arm injiziert. Falls möglich, sollten darüber hinaus die Injektionen auf zwei verschiedene Wochentage verteilt werden. Während der Hyposensibilisierung gilt oberste Allergenkenz, d.h. die allergenen Nahrungsmittel, Pollen, etc. sind zu meiden (vgl. Kleine-Tebbe & Kunkel, 1991).

1.11.3. Wirkungen

Die Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie als Einzelhyposensibilisierung ist in vielen plazebokontrollierten Doppelblindstudien nachgewiesen worden. Nachgewiesen wurde eine „mittlere Reduktion der Beschwerden [...] um ca. 45%. Eine Metaanalyse zur allergischen Rhinokonjunktivitis zeigte deutlich bessere Effekte beim Vergleich von Verum gegenüber Placebo“ (vgl. J. Kleine- Tebbe 2000, Calderon et al 2007). Das Risiko der Hyposensibilisierung ist bekannt und kann bezüglich schwerer Zwischenfälle als niedrig eingeschätzt werden. Es zeigten sich keine negativen Spät- oder Langzeitfolgen (vgl. Calderon et al 2007). Auch bei

Tierhaar- und Schimmelpilzallergien gibt es einige Studien, die die Wirksamkeit der SIT belegen (vgl. Bucur et al 1989, Dreborg et al 1986).

1.11.4. Immunologische Wirkung der Spezifischen Immuntherapie

Durch die SIT werden die zelluläre und die humorale Immunantwort modifiziert. Der Anteil der TH1 Zellen steigt im Verhältnis zur Zahl der TH2 Zellen, Makrophagen, Monozyten und B-Zellen produzieren vermehrt Interleukin-10. Interleukin-10 ist wahrscheinlich mit dem ebenfalls vermehrt produzierten Transforming Growth Faktor- β (TGF- β) an der immunologischen Umwandlung und vermehrten Produktion von IgA, IgG1 und IgG4 beteiligt. IgA, IgG1 und IgG4 konkurrieren mit IgE um die allergenen Bindungskapazitäten, so dass das allergene Potential verringert wird. Außerdem sinken durch die SIT die Zahl der Mastzellen und die Bereitschaft der Mastzellen, Mediatoren frei zusetzen. Dadurch wird ebenfalls der Zustrom von eosinophilen und neutrophilen Zellen vermindert (vgl. Holgate, 2008, Mamessier, 2007, Bellinghausen, I, Knop, J, Saloga, J 2006). Außerdem zeigen neueste Studien, dass die SIT auch auf die regulatorischen T Zellen (Treg), CD4+, CD25+ und den Transkriptionsfaktor Foxp3 Einfluss haben, diese bei atopischen Erkrankungen erniedrigten TH1 Zellen werden durch die SIT vermehrt sezerniert (vgl. S Nandakumar, C WT Miller, U Kumaraguru, 2009).

1.11.5. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen der SIT können sich unspezifisch als Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Übelkeit und Schwindel äußern (vgl. Reinhardt, 1996; Albegger, 1990). Eine häufige lokale Nebenwirkung ist die Rötung an der Einstichstelle mit oder ohne lokalen Juckreiz, Schwellung, Infektion oder Granulombildung. Lokalreaktionen treten bei bis zu 25% der Patienten auf. Eine übersteigerte Lokalreaktion kann nach der subkutanen Applikation des Therapieextraktes als fortschreitendes Erythem, Quaddel oder Schwellung mit einem Durchmesser über 4 cm sichtbar werden. Allgemeinreaktionen äußern sich in milder Form durch Konjunktivitis, Rhinitis, Juckreiz, Urtikaria. Starke systemische Nebenwirkungen treten in Form von Asthmaanfällen oder als intestinale Symptomatik auf (vgl. Reinhardt, 1996). Gefürchtet wird vor allem die Extremvariante der

Allgemeinreaktion bis hin zum anaphylaktischen Schock mit Herzrhythmusstörungen, Hypotonie und als Extremvariante der Atem- und Kreislaufstillstand. Allgemeinreaktionen treten meist wenige Minuten bis ca. 30 Minuten nach der Injektion auf. Alarmsymptome sind Juckreiz an Handflächen und Fußsohlen (vgl. Klein & Aigner, 1993; Fuchs, 1991), starker Blutdruckabfall und Benommenheit (vgl. Albegger, 1990). Der Schock kann aus Lokal- oder Allgemeinsymptomen hervorgehen, sie können aber auch fehlen. Anaphylaktische Reaktionen bzw. allgemeine Nebenwirkungen sind bei Asthmaerkrankten während der spezifischen Hyposensibilisierung eher zu erwarten als bei PatientInnen mit allergischer Rhinitis (vgl. Albegger, 1990; Hejjaoui et al., 1992). Sollte eine Allgemeinreaktion auftreten, ist eine sofortige entsprechende Therapie notwendig. Bei einer Anaphylaxie ist Adrenalin das Mittel der Wahl (vgl. Albegger, 1990; Metzger, 1990). Bei Schwangeren gilt dieses eingeschränkt, da Adrenalin zu uterinen Kontraktionen und Verminderung der Durchblutung führen kann (vgl. Metzger, 1990). Tödliche Zwischenfälle, die im Zusammenhang mit einer spezifischen Immuntherapie vorgekommen sind, wurden beschrieben (1 auf 750 000 Injektionen); (vgl. Urbanek, 1990, Bousquet & Michel, 1994). Zwischen 1981 und 1988 waren dem Paul-Ehrlich-Institut in einem Spontanerfassungssystem 22 Todesfälle in Deutschland gemeldet worden, die im Zusammenhang mit einer Allergenapplikation standen. Dabei waren in rund 70 % der nachvollziehbaren Settings ein Therapiefehler des Arztes oder eine mangelnde Anweisung des Patienten mitursächlich für den tödlichen Verlauf. Die Angaben über Häufigkeiten von systemischen Reaktionen variieren stark von 0,4% bis 10 % (vgl. Douglas et al., 1997; Zychowicz et al., 1990; Matloff et al., 1993; Ragusa et al., 1997), wobei zumeist exakte Definitionen, einer systemischen Reaktion fehlen. Eine Anaphylaxie tritt bei erfahrenen TherapeutInnen in etwa 1 % aller Injektionen auf, zumeist jedoch in Form einer milden Urtikaria (Quaddelbildung) (vgl. Wahn, 1991; Ragusa et al., 1997). In der Praxis wird die Nebenwirkungsrate teilweise pro 100 Injektionen ermittelt, so dass Angaben von 0,06 % bis 0,19 % systemischer Reaktionen resultieren (vgl. Ragusa et al., 1997; Adkinson et al., 1997; Frew, 1993). Das letale Risiko wird in den USA als ein Todesfall auf ein bis drei Millionen Injektionen kalkuliert (vgl. Reid et al., 1993). Durch letztere Berechnungsform als Ratio wird das steigende absolute Risikopotential bei geforderter mehrjähriger Therapiedauer und

kumulativer Injektionsfrequenz offensichtlicher (vgl. Sennekamp et al. 2002, Ruppert, 1985; Reinhardt 1996; Douglas et al., 1997; Albegger, 1990).

Es werden 5 Schweregrade einer allergischen anaphylaktischen Reaktion definiert:

0. Nicht - Keine Symptome
1. spezifische Symptome, möglicherweise nicht IgE vermittelt z.B. Unwohlsein, Kopfschmerzen, Arthralgien
2. Milde Allgemeinsymptome: Hautreaktionen (Rötung, Schwellung, Juckreiz) mit adäquatem Ansprechen auf Antihistamine mildes Asthma mit adäquatem Ansprechen auf β -Agonisten / (Prednisolon)
3. Nicht lebensbedrohliche Reaktionen: Urtikaria, Angioödem, Asthma mit gutem Ansprechen auf entsprechende Behandlung
4. Anaphylaktischer Schock

Tabelle 2 Nebenwirkungen der Spezifischen Immuntherapie (vgl. EAACI, 1993)

1.11.6. Voraussetzung, Aufbau, Anwendung der Spezifischen Immuntherapie

Die spezifische Immuntherapie kann bei Kindern und Erwachsenen im Allgemeinen ab dem fünften Lebensjahr oder der zweiten Pollensaison durchgeführt werden. Vorausgehen muss selbstverständlich eine sorgfältige Anamnese und Testung. Dabei stellt die gründliche Anamnese bezüglich Familienanamnese, Krankheitsverlauf, Symptomen, Allergenbelastung durch Umgebungsfaktoren (Beruf, Freizeit) und Allergenkarrenz die wichtigste Säule in der Diagnostik dar (vgl. Wettengel & Volmer, 1994, Urbanek, 1990). Die Diagnose einer allergischen Erkrankung basiert zu 50-75% auf der Anamnese.

Daran schließen sich der klinische Befund sowie In-Vivo- und In-Vitro-Tests an. Getestet werden sollte auf der Haut. Zusätzlich sind teilweise ein In-Vitro-Test und manchmal auch ein Provokationstest erforderlich.

1.11.7. Beginn der Hyposensibilisierung

In Abhängigkeit von den Herstellerangaben wird die spezifische Immuntherapie mit der ersten Allergendosis von z.B. 0,1ml aus der ersten Flasche des Allergenextraktes begonnen. Bei sehr starker Sensibilisierung kann auch mit der Hälfte der vom Hersteller empfohlenen Dosis oder noch geringeren Mengen begonnen werden. Die weiteren Injektionen werden in aufsteigender Dosierung in Abhängigkeit vom Auftreten von eventuellen Nebenwirkungen vorgenommen. Das Extrakt wird streng subkutan in den Oberarm injiziert. (vgl. Sennekamp 2002).

1.11.8. Steigerung der Allergenmenge bei der spezifischen Immuntherapie

Bei der zweiten Injektion wird nach vorangegangener Anamnese und sich daraus ergebender guter Verträglichkeit die Dosis gesteigert. Dabei muss entsprechend den Herstellerangaben vorgegangen werden. Bei Depotextrakten wird anfangs meist wöchentlich auf das Doppelte gesteigert, gegen Ende erfolgt die Steigerung langsamer. Nach dem Auftreten von Nebenwirkungen erfolgt keine Steigerung sondern eine Reduktion in Abhängigkeit von der Schwere der unerwünschten Wirkung. Die vom Hersteller empfohlene Dosis auf der Packung soll nicht überschritten werden. (vgl. Sennekamp 2002).

1.11.9. Vorgehen bei Nebenwirkungen

Bei Auftreten von Nebenwirkungen ist es wichtig, die Art und das Ausmaß der unerwünschten Reaktionen exakt zu erfragen. Danach muss in Abhängigkeit zur Schwere der Reaktion eine Anpassung der folgenden Dosis erfolgen. Beim Erwachsenen wird bei kleineren Schwellungen an der Einstichstelle bis zu 8 cm Durchmesser die letzte Dosis wiederholt, bei Schwellungen zwischen 8 und 12 cm wird im Dosierungsschema einen Schritt zurückgegangen, bei Schwellung zwischen 12 und 20 cm wird zwei Schritte im Schema zurückgegangen. Bei lokalen Reaktionen und Schwellungen, die größer als 20 cm sind, wird drei Schritte zurückgegangen.

Bei einer anaphylaktischen Reaktion im Stadium eins sollte die Dosis um zwei bis drei Schritte reduziert werden und auch nachfolgend langsamer gesteigert werden. Bei einer anaphylaktischen Reaktion im zweiten Stadium sollten drei bis fünf Schritte

im Therapieprotokoll zurückgegangen werden und nachfolgend gleichermaßen langsamer gesteigert werden. Falls anaphylaktische Reaktionen der Stadien drei oder vier erreicht worden sind, sollte die generelle Eignung für die Spezifische Immuntherapie überdacht und geprüft werden. Falls die Entscheidung für die Weiterführung der Therapie fällt, sollte wieder mit der ersten Dosis begonnen werden (vgl. Sennekamp 2002).

Stadium	Nebenreaktion		Weiteres Vorgehen
0	Durchmesser der Schwellung		
	Kinder	Erwachsene	
	< 5 cm	< 8 cm	Wiederholung der letzten Dosis
	5–7 cm	8–12 cm	Dosisreduktion 1 Schritt im Dosierungsschema
	7–12 cm	12–20 cm	Dosisreduktion 2 Schritte im Dosierungsschema
	12–17 cm	> 20 cm	Dosisreduktion 3 Schritte im Dosierungsschema
1			Dosisreduktion 2–3 Schritte im Dosierungsschema, langsamere Dosissteigerung
2			Dosisreduktion 3-5 Schritte im Dosierungsschema, langsamere Dosissteigerung
3 und 4			Eignung des Patienten für eine spezifische Immuntherapie generell überprüfen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einer Insekten-giftallergie. Im Falle einer Weiterbehandlung sicherheitshalber wieder mit Flasche 1 beginnen!

Tabelle 3. Vorgehen nach Nebenreaktionen bei Spezifischer Immuntherapie (vgl. Sennekamp 2002)

1.11.10. Simultane Spezifische Immuntherapie

Bei PatientInnen, die gegen mehr als ein Allergen sensibilisiert sind, stellt die simultane Applikation der Spezifischen Immuntherapie eine Alternative zur Standard Therapie dar. Diese Methode wird seit einiger Zeit angewandt, obwohl bisher nur wenige Daten und Erfahrungen über die Therapie, ihre Wirkungen und

Nebenwirkungen vorhanden sind. Die PatientInnen werden wie alle anderen Hyposensibilisierungen über einen Zeitraum von 3 Jahren behandelt und wurden währenddessen und anschließend im Rahmen dieser Arbeit evaluiert. Bei der simultanen Therapie bekommen die PatientInnen statt der gewöhnlichen Mischung aus verschiedenen Allergenextrakten in einer Injektion zwei Subkutanspritzen mit Allergenextrakten in kurzem Abstand von ca. 15 Minuten. Dabei wird, abgesehen von den beiden simultanen Injektionen das gleiche Prozedere wie bei der Standard-Spezifischen Immuntherapie verfolgt: Die Dosis wird nach Therapieprotokoll, in Abhängigkeit von auftretenden Nebenwirkungen und -reaktionen, erhöht bzw. gesenkt (vgl. Kleine-Tebbe 2006). Allerdings existieren bisher keine Untersuchungen, Leitlinien oder Veröffentlichungen, so dass es allein der Erfahrung der/des behandelnden ÄrztIn obliegt, die Indikationen, Entwicklungen und Erfolge der Therapie einzuschätzen. Das Ziel dieser Arbeit ist es, die simultane SIT mit der Standard SIT zu vergleichen und hinsichtlich Wirkungen, Nebenwirkungen und Besonderheiten zu untersuchen. Besonders interessant sind dabei die Auswirkungen und der eventuelle Nutzen für die PatientInnen.

1.11.11. Sublinguale Hyposensibilisierung – Einschränkungen und Leitlinien

Alternativ zur subkutanen spezifischen Immuntherapie (SCIT) steht seit einiger Zeit auch die sublinguale spezifische Immuntherapie (SLIT) zur Verfügung. Dabei wird das Allergenextrakt unter die Zunge appliziert. Dadurch entfallen Injektionen und damit verbundene Schmerzen, was diese Therapieform zukünftig besonders für die Pädiatrie interessant macht, obwohl für PatientInnen unter 18 Jahren bisher noch nicht genügend Daten vorliegen.

Besonders bei saisonalen Allergenen und allergischer Rhinitis kann die SLIT eingesetzt werden, die Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo wurde in Studien bewiesen. Bei Hausstaubmilbenallergien und anderen ganzjährigen Symptomen sind bisher noch keine einheitlichen Daten vorhanden, so dass die SLIT nur dann eingesetzt werden sollte, wenn die SCIT aufgrund von Nebenwirkungen nicht in Frage kommt oder von den PatientInnen abgelehnt wird. Gleiches gilt für das allergische Asthma, auch hier sind im Gegensatz zur allergischen Rhinitis nur wenige Daten mit kleinen Fallzahlen vorhanden, so dass die SLIT derzeit nicht leitliniengerecht empfohlen werden kann. (vgl. Frew, AJ 2008)

Nebenwirkungen der SLIT können v.a. lokale Schleimhautreaktionen sein. Darüber hinaus besteht nach bisherigen Erkenntnissen ein geringes Risiko für schwerere Nebenwirkungen. Allerdings ist die Daten- und Studienlage zurzeit noch nicht so umfangreich wie bei der subkutanen Hyposensibilisierung. Besonders Langzeiteffekte konnten noch nicht ausreichend belegt werden, so dass die SLIT zurzeit noch nicht als Ersatz für die SCIT gelten kann. (vgl. Pfaar, O, Klimek, L 2008). Jedoch zeigen neueste Studien, dass die über fünf Jahre gegebene SLIT bei Gras- Pollen- Allergie die Symptome deutlich bessert und den Bedarf an Notfall Medikamenten senkt (vgl. Wahn, U, Tabar, A et al 2009).

1.12. Zielsetzung dieser Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die bereits gut bekannte und vielseitig evaluierte Standard-Spezifische Immuntherapie mit der relativ neuen Methode der Simultanen Spezifischen Immuntherapie, zu vergleichen. Mit der Standard-Spezifischen Immuntherapie können viele PatientInnen mit allergischem Asthma und allergischer Rhinitis gut behandelt werden, jedoch verbleibt eine größer werdende Gruppe von PatientInnen, welche aufgrund ihrer Multisensibilisierung nicht ausreichend von einer Standard- SIT profitieren. Diesen PatientInnen werden seit einiger Zeit zwei simultane Dosen verschiedener Lösungen mit Allergenextrakt verabreicht, wobei regelmäßig gute Ergebnisse beobachtet wurden.

In der vorliegenden Arbeit wird eine wissenschaftliche Aufarbeitung und Zusammentragung der Daten der Simultanen und Standard Spezifischen Immuntherapie erfolgen, die bisher noch nicht stattgefunden hat. Ergebnisse von beiden Methoden, Nebenwirkungen, die Zufriedenheit der PatientInnen sowie die Komplikationen beider Verfahren werden zusammengetragen und miteinander verglichen. Außerdem soll versucht werden, Kriterien zu entwickeln, nach welchen die Entscheidung, eine PatientIn der einen oder der anderen Behandlungsgruppe zu zuordnen leichter und standardisiert getroffen werden kann.

2. Material und Methoden

2.1. Datenerhebung

Für die vorliegende Studie wurden sämtliche Krankenakten bzw. Therapieprotokolle von PatientInnen mit Spezifischer Immuntherapie der Asthma-Poliklinik retrospektiv ausgewertet. Dabei wurden die PatientInnen nach Alter, Geschlecht, Vorhandensein von Asthma, Zeitpunkt des Startes der SIT, Medikamenteneinnahme und Allergene der SIT aufgelistet und ausgewertet. Einschlusskriterien waren: allergische Rhinitis und/oder allergisches Asthma bronchiale, Sensibilisierung gegen Frühblüher und/oder Gräser sowie ganzjährig durchgeführte subkutan spezifische Immuntherapie. Parametrisch wurden das Gesamt IgE, das jeweilige allergenspezifische IgE und die Lungenfunktionsparameter FEV1, FEV1%, Rtot, Rtot%, FVC und FVC% berücksichtigt.

Alle PatientInnen wurden im Rahmen der Eingangsuntersuchung vor Beginn der Spezifischen Immuntherapie einem Prick-Hauttest unterzogen. Nur PatientInnen, die ein deutlich positives Ergebnis im Hauttest zeigten, kamen für eine Hyposensibilisierung in Frage.

Von allen PatientInnen wurde im Rahmen der Erfolgskontrolle nach einem Jahr Therapie Immunglobulin G₄ (IgG₄) und das spezifische Immunglobulin E (IgE) bestimmt.

2.2. Lungenfunktionstest/ Bodyplethymographie

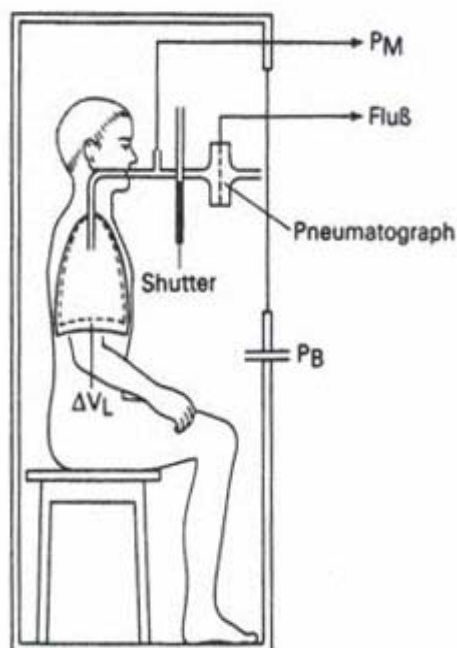


Abb. 4 Aufbau und Funktion der Bodyplethymographie (vgl. Heine 2007)

Die Lungenfunktionsparameter werden mit Hilfe der Bodyplethymographie bestimmt, wobei die gesamte pulmonale Atemmechanik analysiert wird. Dabei sitzen die PatientInnen in einer luftdicht abgeschlossenen, ca. 700 bis 1000l großen Kabine, ähnlich einer Telefonzelle und atmen durch ein Mundstück. Dabei werden über Sensoren Druck und Volumen gemessen. Bei inspiratorischer Anstrengung können dann die Änderung des Druckes im Mund und die Änderung des Druckes in der Kammer gemessen werden. Daraus lässt sich mit dem Boyle-Mariotte-Gesetz (das Produkt aus Druck und Volumen bleibt konstant; $P \times V = \text{konst.}$; $P_1 \times V_1 = P_2 \times V_2$) das intrathorakale Gasvolumen und der Atemwegswiderstand berechnen. Die Resistance R wird bestimmt, indem bei ruhiger Atmung der Atemstrom, die Änderungen des Alveolardruckes und die Änderung des Kammerdrucks, aufgezeichnet werden. Der Alveolardruck wird als Munddruck am Mund gemessen.

Der Atemwegswiderstand wird bestimmt, indem die Atmung der PatientIn für den Bruchteil einer Sekunde durch ein Verschlussventil unterbrochen wird. Das Verhältnis von Alveolardruck (P_{alv}), bei kurzzeitigem Verschluss am Mund gemessen, zum Munddruck (PM) ist bei freier Atmung ein Maß des Widerstandes der Atemwege. Dann kommt es zu einem Ausgleich zwischen Mund- und Alveolardruck. Der am Mund messbare Druck ist somit abhängig vom Alveolardruck und vom Atemwiderstand.

Zur Bestimmung des forcierten expiratorischen Volumens (FEV1) und der forcierten Vitalkapazität (FVC) müssen die PatientInnen mitarbeiten und erhöhte Atemdrücke aufbringen. Diese sind umso höher desto der Widerstand gegen den

Atemstrom ist. Der Widerstand steigt, wenn die Bronchien verengt sind oder Lungengewebe starr und unelastisch ist (Vgl. Schmidt/ Thews 2007; Ruff 2003).

Der große Vorteil der Bodyplethysmographie besteht darin, dass die Messergebnisse nicht wie bei der Spirometrie abhängig von der Mitarbeit und körperlichen Belastung(sfähigkeit) der PatientInnen sind. Dieser Aspekt wird vor allem dann deutlich, wenn PatientInnen nicht zu aktiver Mitarbeit in der Spirometrie in der Lage sind wie bei schwerer Dyspnoe oder bei kleinen Kindern. Beim Asthma bronchiale können mit der Bodyplethysmographie Aussagen zu erhöhten Lungenvolumina, Atemwegwiderstand und zur Lungenüberblähung gemacht werden. Die gewonnenen Messwerte haben ein hohes Maß an Sensitivität, Spezifität und prädiktivem Wert (Vgl. Ruff 2003; Neustädter 2000).

2.2.1. Messwerte

Unter der FEV₁ (Forciertes expiratorisches Volumen, Tiffenau-Index)) versteht man das Volumen in Liter (l), welches nach maximaler Inspiration bei einer forcierten Expiration in der ersten Sekunde ausgeatmet wird (ca. 75% der VC).

Die forcierte Expiration ist nicht physiologisch. Sie dient in erster Linie zur Feststellung einer Obstruktion und zur Differenzierung der Dyspnoe von einer Restriktion, da es bei einer intrathorakalen Obstruktion zu einer expiratorischen Flussbehinderung kommt. R_{tot} bezeichnet den totalen Atemwegwiderstand in $kPa \cdot s/l$. FVC ist die forcierte Vitalkapazität und bezeichnet das Volumen, das nach maximaler Inspiration mit stärkster Anstrengung schnellst möglich ausgeatmet wird in Liter (l) (vgl. Neustädter 2000, Heine 2007).

2.3. IgE, spezifisches IgE, IgG₄

Bei allen PatientInnen wurde vor Beginn der Therapie und nach ca. einem Jahr Therapiedauer das Gesamt- IgE, das spezifische IgE und IgG₄ bestimmt. IgE binden an Mastzellen und basophile Granulozyten und spielen eine wichtige Rolle bei allergischen Reaktionen, über die Bindung an Mastzellen und Granulozyten werden Mediatoren wie Histamin freigesetzt (vgl. Löffler 1998). Dadurch kommt es zu allergischen Symptomen wie Gefäßerweiterung, Hautrötung, Quaddelbildung und

u.U. Bronchokonstriktion. Freies (d.h. ungebundenes) IgE liegt in sehr geringen Konzentrationen von ca. 30ng/ml Serum vor, es hat die für Immunglobuline typische Y- Form.

Die Menge an spezifischem IgE ist bei allergischen Diathesen und allergischen Erkrankungen (insbesondere allergisches Asthma und allergische Rhinitis) erhöht. Über die Bestimmung von spezifischem IgE sind bei gleichzeitig vorliegender Klinik Rückschlüsse auf das auslösende Allergen zulässig. Bei erfolgreicher Spezifischer Immuntherapie kann ein sinkender Spiegel des spezifischen IgE nachgewiesen werden.

IgG sind eine Vielzahl polyklonaler Antikörper und überwiegen mit 80% aller Immunglobuline im Plasma. Sie sind relativ klein, mit einem Molekulargewicht von 150 000 sind sie die kleinsten Immunglobuline und können die Plazentaschranke durchdringen und stellen dadurch die Immunabwehr und damit einen wichtigen Infektionsschutz des Neugeborenen dar. Spezifische IgG4 haben eine blockierende Funktion, der Anstieg von IgG4 kann den Erfolg einer SIT anzeigen. Bei Bienengiftallergikern stellt ein IgG4- Anstieg einen Hinweis auf das gesunkene Risiko einer Sofortreaktion dar (vgl. Schmidt 1995, Bayer 2008).

2.3. ELISA

Der ELISA (enzyme linked immuno sorbent assay) ist ein häufig zum Nachweis gelöster, gering konzentrierter Antigene oder (meist) Antikörper verwendeter Test. Der Nachweis basiert auf einer enzymatischen Farbreaktion, wobei zum Antikörpernachweis entsprechende Antigene an ein Trägermaterial gekoppelt und die zu untersuchenden Patientenserum auf eine Mikrotiterplatten pipetiert werden. Wenn in den Seren die gesuchten spezifischen Antikörper gegen die aufgetragenen Antigenproteine enthalten sind, bilden sich Protein-Antikörper-Komplexe, die nach Auswaschen der überschüssigen, ungebundenen Bestandteile der Probe und Zugabe eines „Detection-Antikörpers“ eines sekundären Antikörpers, der sich gegen den Fc-Teil menschlicher Immunglobuline richtet, nachgewiesen werden. Üblicherweise ist der sekundäre Antikörper mit einem Markerenzym (Meerrettichperoxidase) gekoppelt, wodurch eine Farbreaktion ausgelöst wird. Die Protein-Antikörperkomplexe färben sich als dunkle Banden und werden so sichtbar

gemacht. Beim ELISA werden lösliche Substrate (o-Phenylendiamin) eingesetzt, um gleichzeitig eine Aussage über die Menge der Antikörper im Serum machen zu können (vgl. Alberts et al 1995, Löffler, Wiederandes 2003).

2.4. Fragebogen

Um neben den objektiven Daten, welche von der behandelnden ÄrztIn in der Akte dokumentiert werden, auch subjektive Einschätzungen der PatientInnen einbeziehen zu können, wurde ein Fragebogen entwickelt. Hier wurden alle in die Studie eingeschlossenen PatientInnen zunächst nach Alter, Geschlecht und Sensibilisierung befragt. Dann folgten Angaben zum Auftreten von Nebenwirkungen unter der spezifischen Immuntherapie, deren Ausprägung und Häufigkeit sowie den dabei empfundenen subjektiven Beeinträchtigungen.

Im nächsten Schritt machten die Befragten Angaben zum Verlauf ihrer Beschwerden unter der Hyposensibilisierung (zwischen 0= z.Z. treten keine Beschwerden mehr auf bis 6= Verschlechterung der Allergiesymptomatik), zum Bedarf an β -Mimetika (Asthma-Notfallspray), inhalative Steroide sowie steroidhaltige Nasensprays. Abschließend vergaben die TeilnehmerInnen Punkte wie Schulnoten, womit die Zufriedenheit mit dem Ergebnis der spezifischen Immuntherapie evaluiert wurde. Alle Angaben zum Verlauf der spezifischen Immuntherapie und zum Krankheitsverlauf wurden mit Hilfe von Nominalskalen erhoben.

3. Ergebnisse

3.1. Demographische Daten

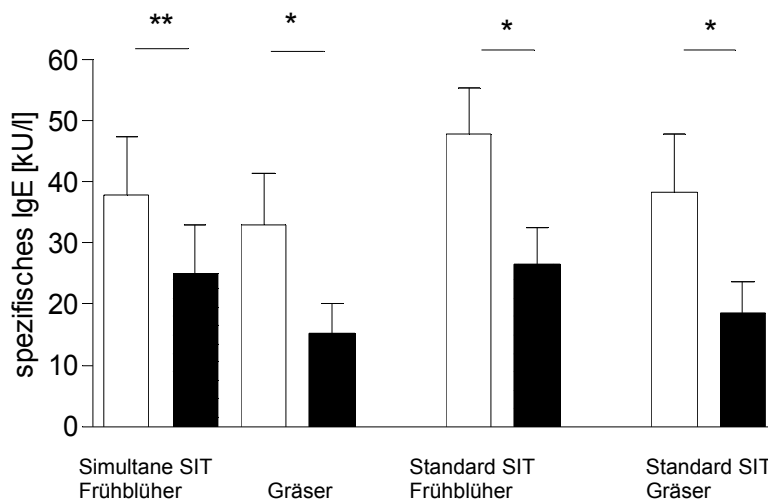
	Gesamt	simultane SIT	SIT Frühblüher	SIT Gräser
Anzahl der PatientInnen	77	25	29	23
Anzahl der Frauen	45	13	20	12
Anzahl der Männer	32	12	9	11
Durchschnittliches Alter in Jahren	38,42	34,28	43,6	36,34
Anzahl mit Asthma und allergischer Rhinitis	43	13	20	10
Anzahl nur allergische Rhinitis	34	12	9	13
Mittelwert IgE ges. in kU/l	290	375	290	190
Mittelwert IgE spez. Allergen I [kU/l]	38,8	38	48	38
Mittelwert IgE spez. Allergen II [kU/l]		31		
Mittelwert FEV-1 [l] (%)	3,39 (97,6%)	3,5 (99,50%)	3,04 (93,50%)	3,7 (99,00%)
Mittelwert Rtot [kPa*s/l] (%)	0,27 (93,4%)	0,25 (87,2%)	0,31 (109,69%)	0,22 (78,4%)
Mittelwert FVC[l] (%)	5,02 (101,9%)	4,54 (103,1%)	3,8 (100,3%)	4,5 (100,9%)

Tabelle 4. Demographische Daten der in die vorliegende Studie einbezogenen PatientInnen

77 PatientInnen wurden in die Untersuchung einbezogen. 25 erhielten eine Doppelhyposensibilisierung, 29 eine Hyposensibilisierung gegen Frühblüher (Birke, Erle, Hasel) und 23 gegen Gräser und Roggen. Die PatientInnen waren zu Beginn der Untersuchung zwischen 10 und 71 Jahren alt, im Mittel 38,42 Jahre. 40 Frauen und 27 Männer wurden einbezogen. 43 der 77 Patienten hatten Asthma, 34 eine allergische Rhinitis. Die PatientInnen mit Doppelhyposensibilisierung (darunter 18 mit Asthma) waren im Mittel 34,3 Jahre alt, darunter 13 Frauen und 12 Männer. Ihr Gesamt-IgE betrug anfangs im Durchschnitt 375 kU/l. Die PatientInnen mit einer Hyposensibilisierung gegen Frühblüher waren Durchschnitt 43,6 Jahre alt, 22 hatten Asthma, das anfängliche Gesamt-IgE betrug 290 kU/l. Gegen Frühblüher hyposensibilisiert wurden 20 Frauen und 9 Männer. Eine Gräser spezifische Immuntherapie bekamen 23 PatientInnen. Ihr Gesamt-IgE betrug zu Anfang 190 kU/l, sie waren durchschnittlich 36,34 Jahre alt, 10 hatten Asthma. Es waren 17 Frauen und 6 Männer (siehe auch Tabelle 4).

3.3. Spezifisches Immunglobulin E

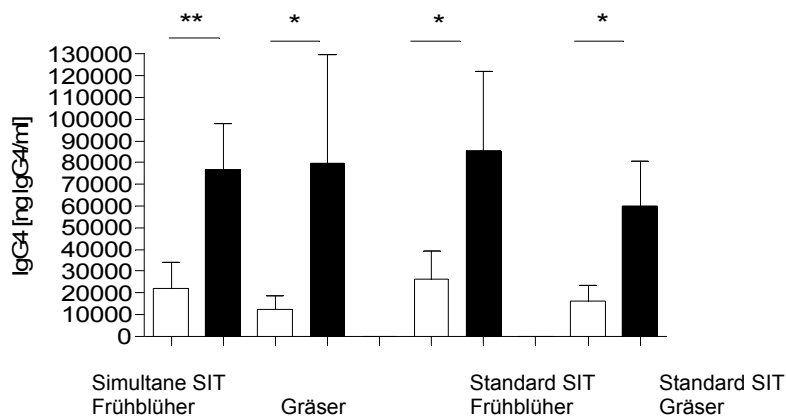
Bei allen drei Formen der Hyposensibilisierungstherapie sank das für das jeweilige Allergen spezifische Immunglobulin E. Bei den PatientInnen mit Doppelhyposensibilisierung sank beim ersten Allergen, den Frühblühern, das spezifische IgE von 37,9 auf 25 kU/l in einem Jahr, das IgE für das zweite Allergen, den Gräsern sank von 32,9 auf 15,2 kU/l. Bei den PatientInnen die eine Einzelhyposensibilisierung gegen Frühblüher erhielten sank das durchschnittliche spezifische IgE von 47,9 auf 26,5 kU/l, bei den PatientInnen mit Hyposensibilisierung gegen Gräser sank dieser Parameter von 38,4 auf 18,4 kU/l innerhalb eines Jahres.



Graph 1. Spezifisches Immunglobulin E im Serum. Weiße Balken= vor Therapie, schwarze Balken nach einem Jahr SIT. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$

3.4. Immunglobulin G4

Das IgG₄ stieg beim ersten Allergen der Doppelhyposensibilisierungen (Frühblüher) von 22119 auf 76914 ngIgG₄/ml (SE= 11823). Bei den Gräsern, dem zweiten Allergen der Doppelhyposensibilisierungen stieg das IgG₄ von 12598 auf 79886 ngIgG₄/ml (SE=6139). Das IgG₄ der einzelnen Hyposensibilisierungstherapien stieg bei den Frühblühern von 26387 ngIgG₄/ml auf 85687 ngIgG₄/ml (SE= 12828) und bei den Gräsern von 16244 ng IgG₄/ml auf 59960 ngIgG₄/ml (SE= 7073).



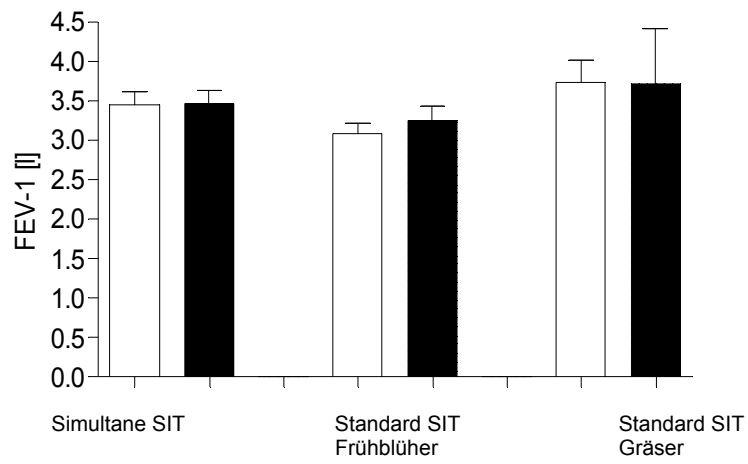
Graph 2. Immunglobulin G₄ im Serum. Weiße Balken= vor Therapie, schwarze Balken nach einem Jahr SIT. * p≤ 0,05, ** p≤ 0,01

3.5. Lungenfunktionsparameter

3.5.1. Lungenfunktionsparameter allgemein

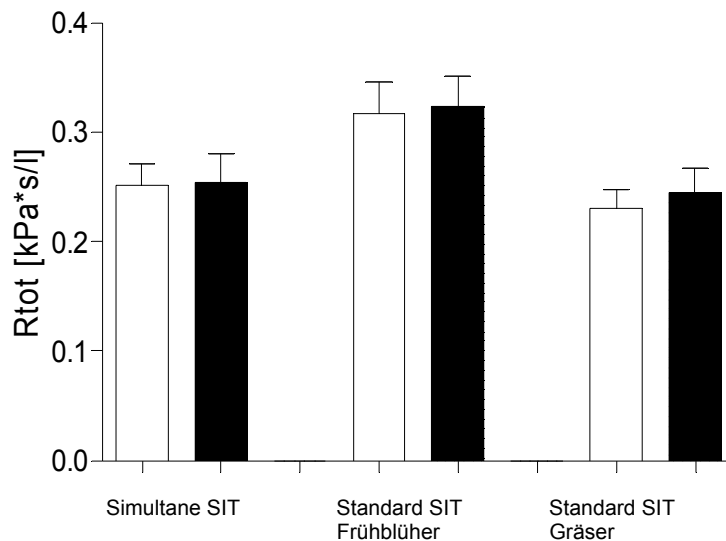
3.5.1.1. Einsekundenkapazität (FEV₁) und FEV₁%

Von den Lungenfunktionsparametern werden die Einsekundenkapazität FEV₁, FEV₁%, der Widerstand R_{tot}, R_{tot}% und FVC berücksichtigt. Die PatientInnen mit Doppelhyposensibilisierung hatten anfangs eine FEV₁ von 3,45, die nach einjähriger Therapie bei 3,46 lag. Der FEV₁% Wert stieg leicht von 99,64% auf 99,92 Prozent ab. Bei den PatientInnen mit Frühblüher-Hyposensibilisierung stieg die Einsekundenkapazität von 3,07 auf 3,24 l. Der FEV₁% Wert war anfangs 94,26 und nach einem Jahr 95,52 %. Der FEV₁ Wert bei der Gräser Hyposensibilisierung fiel leicht von 3,72 auf 3,71 l, gleichermaßen sank der FEV₁% Wert von 99,12 auf 97,91%. Keine der Änderungen der Einsekundenkapazität oder der prozentualen Einsekundenkapazität ist statistisch signifikant.



Graph 3. Einsekundenkapazität FEV₁ [l] Weiße Balken= vor Therapie, schwarze Balken nach einem Jahr SIT.

3.5.1.2. Atemwegswiderstand R_{tot}



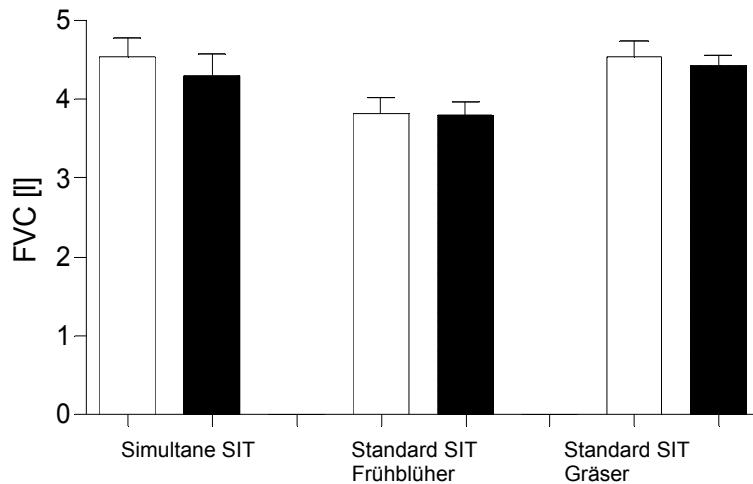
Graph 4. Atemwegswiderstand R_{tot} [kPa* s/l] Weiße Balken= vor Therapie, schwarze Balken nach einem Jahr SIT. Berücksichtigt

Der Atemwegswiderstand bei Doppelhyposensibilisierung änderte sich nicht signifikant. Er lag anfangs bei 0,253 und nach einem Jahr bei durchschnittlich 0,257 kPa*s/l. $R_{tot}\%$ stagnierte ebenfalls bei 87,1% und 86,5% nach einem Jahr. R_{tot} bei Hyposensibilisierungen gegen Frühblüher stieg leicht von 0,317 auf 0,323 kPa* s/l an, $R_{tot}\%$ blieb konstant bei 109,69. Ähnlich entwickelte sich der Widerstand R_{tot} bei Gräsern, anfangs lag er bei 0,23, nach einem Jahr bei 0,25 kPa* s/l. ($R_{tot}\%$ anfangs 78,43%, nach einem Jahr 81,56%). Die Änderungen des Widerstandes R_{tot} sind nicht statistisch signifikant.

3.5.1.3. Forcierte Vitalkapazität FVC

Die forcierte Vitalkapazität ändert sich, wie erwartet, nicht signifikant unter der spezifischen Immuntherapie. Die FVC sinkt bei allen drei Untergruppen leicht ab: bei den Doppelhyposensibilisierungen von 4,53 auf 4,31 l, bei den Frühblühern von 3,83 auf 3,78 l und bei den Gräsern von 4,53 auf 4,41 l, jedoch jeweils ohne Signifikanz. Ebenso verhält sich $FVC\%$. Sie sinkt leicht ab, bei den Doppelhyposensibilisierungen von 103,5 auf 99%, bei den Frühblühern von 100,9

auf 100,4% und bei den Gräsern von 100,8 auf 98,7%. Auch diese marginalen Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

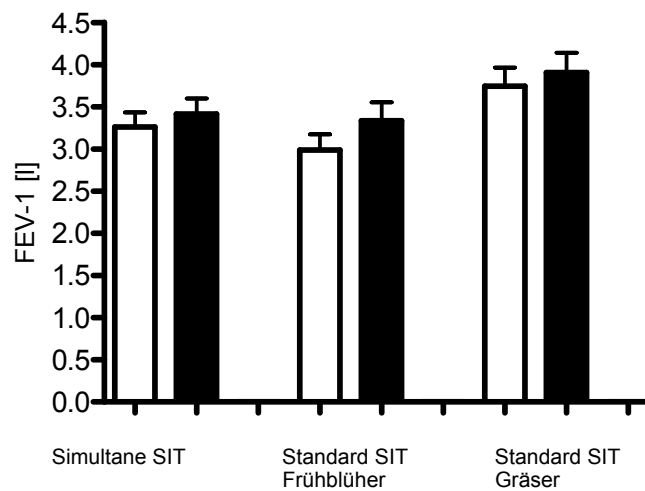


Graph 5. Forcierte Vitalkapazität FVC [l] Weiße Balken= vor Therapie, schwarze Balken nach einem Jahr SIT. Berücksichtigt wurden alle eingeschlossenen PatientInnen.

3.5.2. Lungenfunktionsparameter im Vergleich bei AsthmatikerInnen und PatientInnen ohne Asthma - mit allergischer Rhinitis

3.5.2.1. FEV₁ bei AsthmatikerInnen

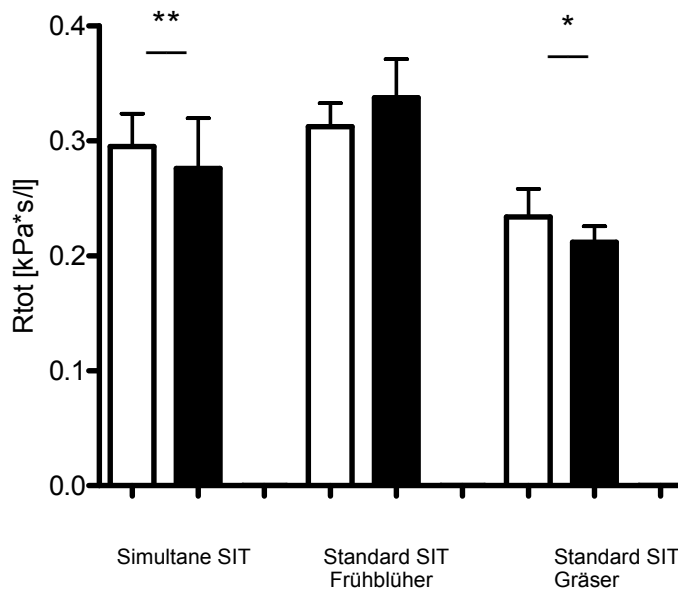
Auch bei der Analyse der Lungenfunktionsparameter ausschließlich bei PatientInnen mit Asthma zeigen sich. Bei den PatientInnen mit Asthma und Doppelhyposensibilisierung steigt die Einsekundenkapazität FEV₁ unter Therapie von 3,26 auf 3,42 l ($p=0,0048$). Bei den AsthmatikerInnen, die gegen Frühblüher hyposensibilisiert wurden, steigt sie leicht von 2,99 auf 3,33 l ($p=0,15$). Bei Asthma und Hyposensibilisierung gegen Gräser steigt die Einsekundenkapazität von 3,74 auf 3,91 l an ($p=0,0229$). Der Anstieg der Einsekundenkapazität ist bei den simultanen und den Spezifischen Immuntherapien für Gräserpollen statistisch signifikant.



Graph 6. Einsekundenkapazität FEV₁ [l] bei PatientInnen mit Asthma. Weiße Balken= vor Therapie, schwarze Balken nach einem Jahr SIT. * p≤ 0,05, ** p≤ 0,01

3.5.2.3. Widerstand (R_{tot}) bei AsthmatikerInnen

Der Vergleich des Widerstandes bei PatientInnen mit Asthma brachte folgendes Ergebnis: Bei PatientInnen mit simultaner SIT sank er von 0,30 vor Therapiebeginn auf 0,28 kPa·s/l (p=0,0048) nach einem Jahr Therapie. Bei Standard-Therapie mit Frühblüher-Extrakt blieb er fast konstant bei 0,31 und 0,34 kPa·s/l (p=0,15) und bei der Gräser Therapie sank er von 0,23 auf 0,21 kPa·s/l (p=0,0229). Die Widerstandsänderungen der simultanen und der Gräser- Therapien sind statistisch signifikant.



Graph 7. Atemwegswiderstand R_{tot} [kPa*s/l] bei AsthmatikerInnen Weiße

Balken= vor Therapie, schwarze Balken nach einem Jahr SIT. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$

3.6. Verträglichkeit

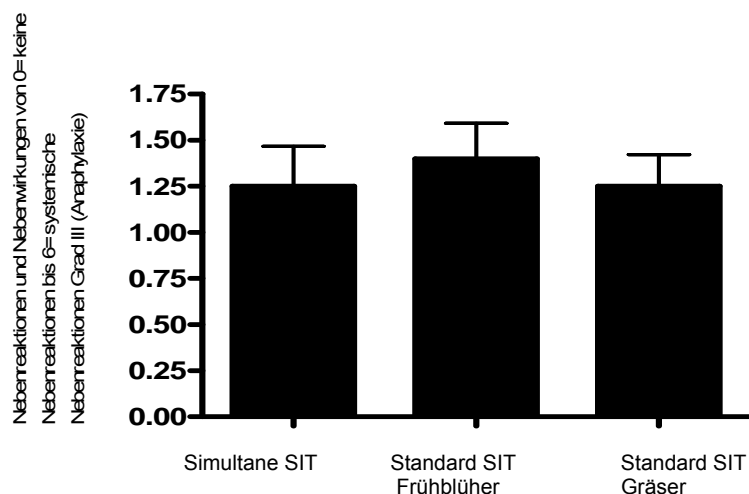
In alle drei Untergruppen zeigt die spezifische Immuntherapie eine gute Verträglichkeit. Anhand von objektiven Kriterien aus dem Therapieprotokoll der Patientenakte lässt sich kein einziger Fall von schweren, sofort ärztliches Handeln erfordernder Fall von Nebenwirkungen oder Komplikationen belegen. Anaphylaktische Reaktionen traten nicht auf.

3.6.1. Anzahl und Anteil der Nebenwirkungen

Ob unter der spezifischen Immuntherapie subjektiv wahrgenommene Nebenwirkungen auftraten, sowie deren Art und Intensität wurde anhand eines Fragebogens ermittelt. Auf die Frage, ob bei ihnen Nebenwirkungen auftraten, antworteten insgesamt 53 (86,89%) mit ja (15 (75%) PatientInnen mit simultaner SIT, 23 (92%) PatientInnen mit Frühblüher-Therapie sowie 15 (93,75%) PatientInnen mit Gräser- Therapie beobachteten Nebenwirkungen).

3.6.2. Stadien der Nebenwirkungen

Welche unerwünschten Wirkungen auftreten, differenzierten sie auf einer Skala von 0-5. 0 entspricht keinen, 5 starken Nebenwirkungen wie starke Luftnot oder Anaphylaxie. Im Durchschnitt hatten die PatientInnen mit Doppelhyposensibilisierung eine maximale Intensität von 1,25 d.h. ausschließlich lokale Reaktionen wie Rötungen oder Juckreiz an der Einstichstelle. Die PatientInnen mit Hyposensibilisierung gegen Frühblüher hatten durchschnittlich eine Nebenwirkungsreaktion von 1,4 und die PatientInnen mit Gräsertherapie hatten eine Nebenwirkungsintensität von 1,25. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapien sind statistisch nicht signifikant, so dass von einem gleich niedrigen Nebenwirkungsniveau bei allen drei untersuchten Formen der Hyposensibilisierung ausgegangen werden kann.



Graph 8. Grad der unter SIT aufgetretenen Nebenreaktionen und Nebenwirkungen nach Selbsteinschätzung der PatientInnen auf einer 6-Punkte-Skala (1-6). 1,2= lokale Nebenreaktionen, 3= systemische Reaktion Grad I, 4= systemische Nebenwirkungen Grad II, 5,6= systemische Nebenwirkungen Grad III. (5 und 6

	Gesamt n, %	Simultane SIT n, %	Standard SIT Frühblüher n, %	Standard SIT Gräser n, %
Keine Reaktionen	8 (13,11%)	5 (25%)	2 (8%)	1 (6,25%)
Lokale Reaktionen	47 (77%)	14 (70%)	19 (76%)	14 (87,5%)
systemische Reaktion Grad 1	4 (6,5%)	0	3 (12%)	1 (6,26%)
systemische Reaktion Grad 2	2 (3,28%)	1 (5%)	1 (4%)	0
systemische Reaktion Grad 3	0	0	0	0

Tabelle 5. Systemische und lokale Reaktionen bei Spezifischer Immuntherapie. Angaben als absolute Zahlen n und in Prozent %. (Einteilung nach EAACI Positionspapier 1993; vgl. EAACI 1993)

Prozentual ausgedrückt bedeutet dies, dass insgesamt 13,11% der untersuchten PatientInnen keine Nebenwirkungen hatten, 77% hatten leichte Nebenreaktionen wie lokale Rötungen und Schwellungen, 6,5% systemische Nebenwirkungen ersten Grades wie z.B. Juckreiz und Husten und 3,28% hatten systemische Nebenwirkungen zweiten Grades wie leichte asthmatische Beschwerden. Schwere Nebenwirkungen dritten Grades wie schwere Asthmaanfälle, stärkere Luftnot oder Herz-Kreislaufstillstand traten nicht auf.

Bei den PatientInnen mit simultaner SIT traten bei 25% keine Nebenwirkungen auf, bei 70% lokale Reaktionen, und bei 5% systemische Reaktionen Grad I. Unter den PatientInnen mit Spezifischer Immuntherapie gegen Frühblüher hatten 8% keine Nebenreaktionen, 76% zeigten lokale, 12% systemische Reaktionen Grad I und 4% hatten systemische Reaktionen Grad II. Bei den PatientInnen mit Gräser-Therapie wurden bei 6,25% keine Nebenwirkungen dokumentiert, bei 87,5% lokale Reaktionen und 6,26% erstgradige systemische Nebenwirkungen. Schwerere Nebenwirkungen traten in dieser Gruppe nicht auf.

3.6.2.2. Anzahl der Nebenwirkungsereignisse pro Jahr

Besagte Nebenwirkungen traten bei den Doppelhyposensibilisierungen durchschnittlich 6,14-mal pro Jahr auf, bei den Frühblüchern 5,42-mal pro Jahr und bei den Gräsern 7,85-mal pro Jahr. Zwischen den Gräsern und den Frühblüchern besteht ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,0137$).

3.7. Subjektive Einschätzung des Therapieerfolges

Auf einer nach objektiven Kriterien anhand der ärztlichen Verlaufskontrolle vorgenommenen Einschätzung auf einer Skala von 1-5, wobei abschließend Zahl und Qualität der Nebenwirkungen und Besserung bzw. Linderung der Beschwerden berücksichtigt wurde, erhielt die Doppelhyposensibilisierungstherapie durchschnittlich eine 1,56, die PatientInnen mit Therapie gegen Frühblüher eine 1,65 und die PatientInnen mit spezifischer Immuntherapie gegen Gräser eine 1,42. Wiederum gibt es zwischen den einzelnen Ergebnissen keine signifikanten Unterschiede.

3.8. Besserung der Beschwerden

Bei 31,1% (19) der Gesamtanzahl der PatientInnen traten nach der Spezifischen Immuntherapie keinerlei Beschwerden mehr auf bzw. wurden die Beschwerden sehr deutlich reduziert, bei weiteren 55,74% (34) besserten sich die Beschwerden und bei 13,1% (8) der PatientInnen trat keine wesentliche Besserung auf.

Die Verteilung der Wirkung unterscheidet sich anhand der verschiedenen Therapien: Bei den PatientInnen mit Doppelhyposensibilisierung konnte bei 35% (7) völlige oder annähernde Beschwerdefreiheit erreicht werden, bei 50% (10) wurde eine Besserung der allergischen oder asthmatischen Beschwerden erreicht und bei 15% (3) wurde keine wesentliche Linderung der Beschwerden unter der Therapie erreicht.

Bei den Frühblüchern wurde bei 44% (11) der PatientInnen Beschwerdefreiheit völlig oder annähernd erzielt, bei 44% (11) wurden die Beschwerden gebessert, bei 12% (3) wurden die Beschwerden nicht wesentlich reduziert.

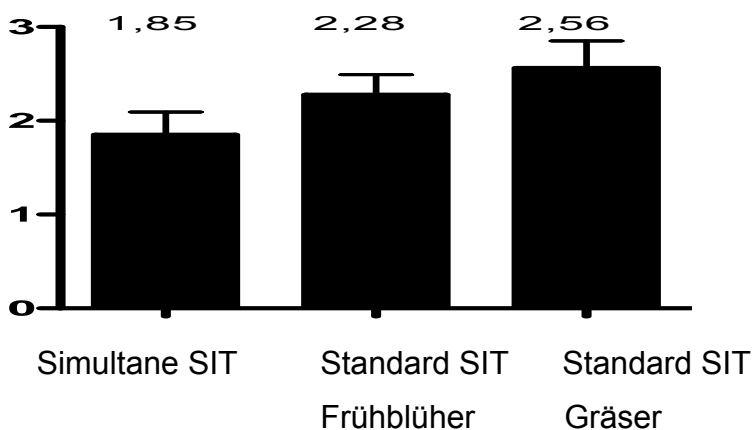
Bei den Gräsern verzeichneten 6,25% (1) eine völlige oder annähernde Beschwerdefreiheit, bei 81,25% (13) wirkte die Therapie und verminderte die Symptome, bei 12,5% (2) trat keine wesentliche Verbesserung auf. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Therapieformen waren nicht signifikant.

	Gesamt	Simultane SIT	Standard SIT Frühblüher	Standard SIT Gräser
Keine Beschwerden mehr, bzw. nur noch sehr leichte	19 (31,1%)	7 (35%)	11 (44%)	1 (6,25%)
Deutliche Besserung der allergischen Symptome	34 (55,74)	10 (50%)	11 (44%)	13 (81,25%)
Keine wesentliche Verbesserung der Symptomatik	8 (13,1%)	3 (15%)	3 (12%)	2 (12,5%)

Tabelle 6. Besserung der Beschwerden unter und nach Spezifischer Immuntherapie nach Selbsteinschätzung der PatientInnen auf einer 6-Punkte-Skala (0-5). 0= jetzt keine allergischen Beschwerden mehr, 1= nur noch sehr leichte allergische Beschwerden, 2= sehr deutliche Reduktion der allergischen Beschwerden, 3= Reduktion der allergischen Beschwerden, 4= Beschwerden sind gleich geblieben, 5= Verschlechterung der allergischen Symptome während und nach der Therapie.

3.9. Zufriedenheit mit der Therapie

Zur Zufriedenheit mit der Therapie wurden alle PatientInnen befragt und gebeten eine Bewertung in Anlehnung an Schulnoten zwischen eins und sechs vorzunehmen. Eine Eins bedeutet "sehr zufrieden" und eine 6 "sehr unzufrieden". Insgesamt vergaben die PatientInnen im Durchschnitt eine 2,22, die beste Bewertung erreichte die Doppelhyposensibilisierung mit durchschnittlich 1,85. Die Frühblüher-Therapie wurde durchschnittlich mit 2,28 und die Gräser-Therapie mit 2,56 bewertet. Die Unterschiede in der Bewertung zwischen den einzelnen Therapieformen sind nicht signifikant.



Graph 9. Bewertung der Spezifischen Immuntherapie durch die PatientInnen. 1= sehr zufrieden, 6= sehr unzufrieden.

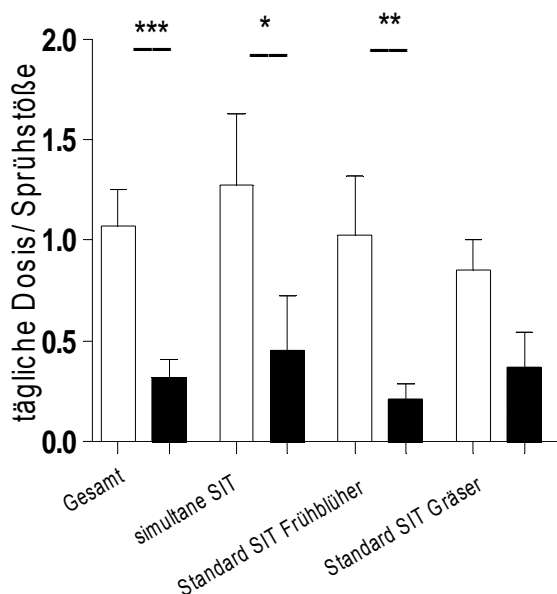
3.10. Medikamenteneinsparung

69% der PatientInnen mit Doppelhyposensibilisierung konnten unter der Therapie ihre Medikamente reduzieren, insbesondere Beta-Mimetika und Steroide. Von den mit einer Therapie gegen Frühblüher Behandelten reduzierten 72% die einzunehmenden Medikamente und bei den Gräsern 56%. Die Unterschiede zwischen den Therapieformen sind nicht signifikant.

3.10.1. Reduktion der benötigten Dosis inhalativer Kortikosteroide (ICS)

In der Gesamtbetrachtung konnte die Anzahl der ICS Sprühstöße von 1,069 auf 0,3167 täglich reduziert werden. In der Gruppe der Simultanen SIT nahm der ICS Bedarf von 1,273 auf 0,4545 mal täglich ab, bei den Frühblühern sank er von 1,028 auf 0,2111 und bei den Gräsern von 0,8571 auf 0,3714 mal täglich.

Prozentual sank der ICS Verbrauch gesamt um 70,37% ($p < 0,0001$), bei den Doppelhyposensibilisierungen um 64,3% ($p = 0,0246$), bei den Frühblühern um 79,47% ($p = 0,006$) und bei den Gräsern um 56,67% ($p = 0,0973$).

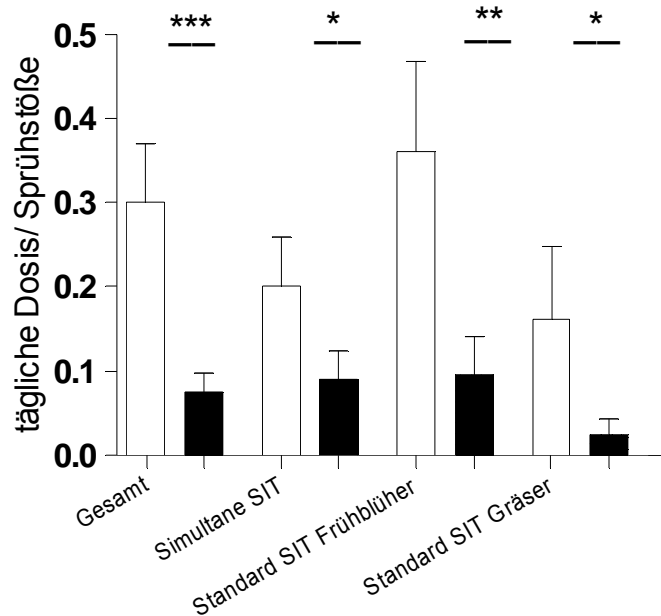


Graph 10. Abnahme der täglichen ICS Dosis unter Immuntherapie, Angabe in Anzahl der Sprühstöße bei AsthmatikerInnen. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,001$, *** $p \leq 0,0001$. Weiße Balken= vor Therapie, schwarze Balken= nach einem Jahr SIT.

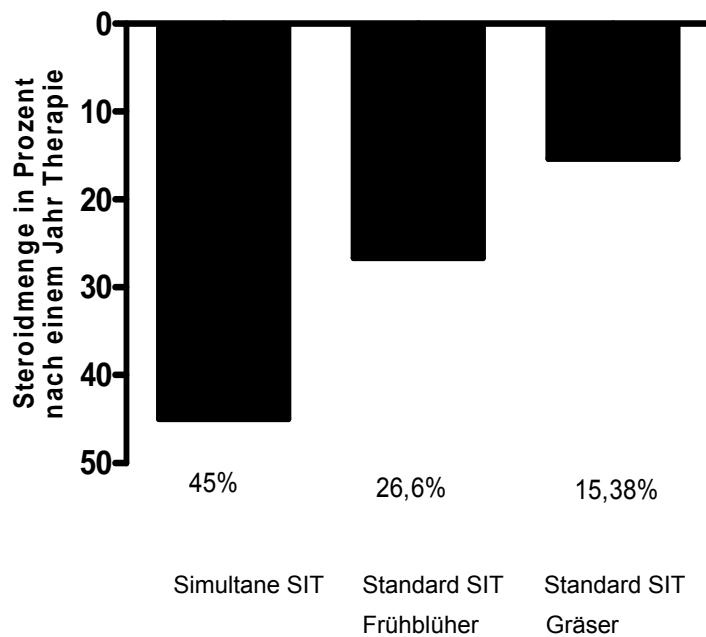
3.10.2. Reduktion des Verbrauches topischer Steroide

Auch die Dosis der topischen Steroide, insbesondere steroidhaltiges Nasenspray, konnte reduziert werden. Hierbei wurden alle PatientInnen, mit Asthma und nur mit allergischer Rhinitis, untersucht. Insgesamt sank der Verbrauch an topischen Steroiden von 0,3 mal auf 0,075 mal täglich, bei den simultanen SIT von 0,2 mal auf 0,09 mal täglich, bei den Frühblühern von 0,36 mal auf 0,096 mal täglich und bei den Gräsern von 0,16 mal auf 0,025 mal täglich.

Prozentual sank der Gesamtverbrauch an topischen Steroiden um 74,86% ($p < 0,0001$), bei den Doppelhyposensibilisierungen um 55% ($p = 0,0234$), bei den Frühblüherern um 73,33% ($p = 0,0039$) und bei den Gräsern um 84,6% ($p = 0,0154$).



Graph 11. Tägliche Dosis topischer Steroide bei AsthmatikerInnen und Nicht-AsthmatikerInnen. Weiße Balken= vor Therapie, schwarze Balken= nach einem Jahr SIT. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,001$, *** $p \leq 0,0001$.



Graph 12. Tägliche Dosis topischer Steroide bei AsthmatikerInnen und Nicht-AsthmatikerInnen. Darstellung in Prozent, nach einem Jahr Therapie. (siehe Abbildung 16), ausgehend von 100%-Dosis vor Therapiebeginn.

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der vorliegenden Studie

Ziel dieser Arbeit war es, die bereits gut bekannte Standard-Spezifische Immuntherapie mit der relativ neuen Methode der Simultanen Spezifischen Immuntherapie zu vergleichen. Seit einiger Zeit wird die Simultane Spezifische Immuntherapie häufig angewandt, bisher jedoch ohne das Vorliegen von Studien und genaueren Zahlen zu Wirkung, Verträglichkeit, Nebenwirkungen, etc.

In die dieser Arbeit zeigte sich die Simultane Spezifische Immuntherapie nicht nur als gleichwertig bezogen auf Laborwerte und deren Veränderung unter der Therapie (Spezifisches IgG, IgG₄), sondern übertraf diese sogar in einigen Punkten. So konnte bei gleich bleibenden Lungenfunktionsparametern eine deutlichere Besserung der Allergie- Symptomatik und eine signifikante Senkung der benötigten Steroiddosis erreicht werden. In der Gruppe der Simultanen Spezifischen Immuntherapie sind vor Therapiebeginn die höchsten Steroiddosen zu verzeichnen. Gleichzeitig zeigten sich die mit Simultaner Spezifischer Immuntherapie behandelten am zufriedensten mit dem Therapieergebnis und der erreichten Besserung ihrer allergischen Symptome.

4.2. Kritik der Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, es wurden bereits vorhandene Akten ausgewertet. Aus diesen Daten wurde ein Kollektiv an PatientInnen zusammengestellt, dass möglichst gleich verteilt eine der drei Möglichkeiten der spezifischen Immuntherapie erhalten sollte.

Darin besteht aber auch der methodische Nachteil dieser Studie: Es konnte keine Ein- bzw. Ausschlussuntersuchung der PatientInnen stattfinden. Es gab keinen vor Therapiebeginn feststehenden Studienablauf und -plan, der standardisierte Untersuchungen zu bestimmten Zeitpunkten festlegte. Auch sind in bestimmten

Untergruppen, bedingt durch die relativ geringe Fallzahl von 77 PatientInnen nur wenige Personen vertreten

4.1.2. Spezialambulanz

Die Asthma-Poliklinik ist eine Ambulanz der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin und damit eine Spezialambulanz eines Universitätsklinikums. Daraus resultiert ein spezielles Patientengut mit schlechteren Eingangskriterien als teilweise in der Literatur beschrieben. Die PatientInnen sind teilweise älter als in der Literatur eingeschlossen, (10 Personen zwischen 50 und 71 Jahre zum Zeitpunkt der Untersuchung). Trotz nicht mehr vorhandener Altersbegrenzung ist es schwieriger eine Immuntherapie bei Älteren durchzuführen, oftmals haben die allergischen Erkrankungen bereits zu Sekundärveränderungen geführt. Außerdem weitet sich das Sensibilisierungsspektrum im Verlauf der Erkrankung meist aus, so dass es klinisch manchmal schwierig ist, den Erfolg einer Immuntherapie zu beurteilen bzw. der klinische Erfolg auch ganz ausbleiben kann. Kinder und junge Erwachsene profitieren außerdem besonders vom immunmodulatorischen Effekt der Immuntherapie, auch der Etagenwechsel ist eventuell noch aufzuhalten (vgl. Kleine-Tebbe 2006, Jacobson et al. 2007). Viele in die Studie eingeschlossene PatientInnen hatten bereits eine oder mehrere SIT abgeschlossen oder nach einiger Zeit abgebrochen.

Dennoch sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie gut verwertbar, da das Patientenkollektiv eher dem klinischen Alltag als eine Studie mit männlichen, jungen Patienten zwischen 20 und 30 Jahren ohne Begleiterkrankungen entspricht. Auch unter dem Gesichtspunkt der älter werdenden Bevölkerung sind die Ergebnisse dieser Studie zu betrachten, es wurden PatientInnen mit höherem Alter, Begleiterkrankungen und Vormedikation eingeschlossen.

4.3. Diskussion der Ergebnisse

Wie auch in der Literatur beschrieben, sank unter SIT, sowohl bei Standard- als auch Simultaner Applikation, spezifisches IgE, einige Autoren beschreiben einen verlangsamten saisonalen Anstieg von allergenspezifischen IgE. (vgl. Garcia

Villalmanzo 1999), Keskin 2006). Auch steigt IgG₄ wie erwartet deutlich und signifikant unter der Immuntherapie an. Dabei war nur ein geringer Unterschied zwischen den simultanen und den Standard SIT festzustellen. Lediglich das Ausgangsniveau liegt bei den nach Standard Therapie behandelten Personen teilweise (Frühblüher) höher. Damit kann bestätigt werden, was Oehling et al 1998 schrieben "...das antigenspezifische IgG₄ [sei] der [...] passende und leicht zu bestimmende Parameter, der für eine Evaluation der Immuntherapie existiert." Außerdem kann so der subjektiv durch die PatientInnen dokumentierte Erfolg, auch der simultanen SIT laborparametrisch bestätigt werden. Auch in vergleichbaren Arbeiten zeigt sich ein deutlicher Anstieg von IgG₄ unter spezifischer Immuntherapie, der seinen höchsten Wert nach 6 Jahren erreicht (vgl. Bousquet 1999, Garcia Villamanzo 1999, Oehling 1998). In der vorliegenden Arbeit kann somit auch laborchemisch durch den Anstieg des protektiven IgG₄ eine statistisch nachvollziehbare Wirkung der simultanen SIT bewiesen werden.

4.3.4. Lungenfunktionsparameter

Bei der Auswertung aller PatientInnen mit allergischem Asthma zeigt sich, dass sich die Lungenfunktionsparameter unter der Therapie nicht wesentlich ändern. Bei der Betrachtung des Atemwegswiderstandes der AsthmatikerInnen zeigt sich insgesamt ein höherer Atemwegswiderstand R_{tot} , ein wie erwartet leicht erniedrigtes Niveau der Einsekundenkapazität FEV₁ und unter der Therapie eine leichte Zunahme der FEV₁. Allerdings sind auch diese Werte nicht statistisch signifikant.

Allerdings ist zu berücksichtigen, dass unter der Therapie bei gleich bleibender Lungenfunktion die Medikamentendosis, insbesondere die ICS Dosis, deutlich gesenkt werden konnte, auf 45% der Ausgangsdosis bei den PatientInnen mit simultaner SIT, auf 26,66% bei den PatientInnen mit Frühblüher-SIT und sogar auf nur 15,38% der Dosis bei Therapiebeginn bei Gräser-Therapie. Andere Arbeiten belegen zwar "signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion" (vgl. Bousquet 1999), jedoch ohne den Fokus auf die Einsparung von Medikamenten zu legen. Die gleich bleibende Lungenfunktion bei sinkendem Steroid-Bedarf zeigt die Relevanz und den Erfolg der SIT, die simultane SIT zeigt ähnlich Ergebnisse wie die bereits etablierten und untersuchten Methoden. Bei oben erwähntem sinkendem Bedarf an

ICS stellt die gleich gebliebene Spirometrie der AsthmatikerInnen zusammen mit den laborchemischen Verbesserungen einen deutlichen objektiven Nachweis der Wirksamkeit der SIT dar.

4.3.5. Verträglichkeit der Spezifischen Immuntherapie, Nebenreaktionen und Nebenwirkungen

In der vorliegenden Studie litten 53 PatientInnen (86,89%) unter Nebenreaktionen und -wirkungen (15 PatientInnen (75%) unter simultaner SIT, 23 PatientInnen (92%) mit Frühblüher-Therapie sowie 15 PatientInnen (93,75%) mit Gräser- Therapie). In vergleichbaren Studien und publizierten Artikeln wird ein geringerer Anteil an Nebenwirkungen beschrieben, z.B. Winther et al 2006: "Most SIT patients completed the up dosing phase without side-effects, but there was a significant difference between allergens: wasp (89%), birch (82%), HDM (81%), cat (74%) and grass (70%) (P=0.004)." (vgl. Winther et al, 2006).

Der Anteil von 86,89% der PatientInnen, die unter Nebenreaktionen und Nebenwirkungen litten erscheint unvergleichbar hoch. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass aufgrund des Designs dieser retrospektiven Studie die PatientInnen nicht während der Durchführung der Therapie auf Nebenreaktionen und Nebenwirkungen untersucht werden konnten. Vielmehr berichteten sie nach Abschluss der Therapie in einem Fragebogen über Nebenreaktionen. Dieser Fragebogen stützt sich nur auf die subjektiven Wahrnehmungen der PatientInnen und kann auch anhand der ärztlichen Therapieprotokolle nicht objektiviert werden. In den Krankenakten sind Reaktionen protokolliert, die im Verlauf der ersten 30 Minuten nach der Injektion auftraten und weitere, die die PatientInnen bei der nächsten Vorstellung berichteten. Aufgrund all dessen ist zu vermuten, dass bereits kleinste Reaktionen in den Fragebogen geschrieben wurden, die in anderen Studien nicht als Nebenwirkung klassifiziert worden wären. In der von Winther et al publizierten Studie wird ausschließlich von "side-effects", d.h. Nebenwirkungen gesprochen. Leichte Nebenreaktionen, die PatientInnen "nebenbei" zur Kenntnis nehmen, die aber keinen zu behandelnden Charakter haben, werden nicht erwähnt.

Weiterhin ist wichtig, dass die meisten der aufgetretenen Nebenwirkungen und -reaktionen leichter Natur und selbst-limitierend waren. In keinem einzigen Fall bestand Lebensgefahr oder war sofortiges ärztliches Handeln erforderlich. Es gab

insgesamt zwei Fälle (3,28%) von systemischen Reaktionen zweiten Grades, die beide eigenständig mit Asthma-Bedarfsmedikation kontrolliert werden konnten. Je eine trat in der simultanen SIT Gruppe und eine in der Standard SIT-Frühblüher Gruppe auf. Auch in dieser Hinsicht ist also die Simultane SIT mit der Standard SIT vergleichbar.

Dahingegen beschreiben Winther et al 78% aller Nebenwirkungen als "milde" Grad zwei Reaktionen. In der vorliegenden Studie hingegen sind insgesamt 88,68% der beobachteten Reaktionen milde, lokale Nebenreaktionen. Dies wird durch die simultane SIT noch übertroffen, hierbei wurden 93,33% (14 von 15) aller Nebenreaktionen und Nebenwirkungen als milde, lokale Nebenreaktionen eingeordnet (vgl. Winther et al, 2006)

4.3.6. Besserung der allergischen Beschwerden

In der vorliegenden Studie gaben 53 PatientInnen (86,84%) an, dass sich unter der Immuntherapie ihre allergischen und/ oder asthmatischen Beschwerden deutlich oder mindestens spürbar gebessert haben. Für die verschiedenen Arten der SIT gab es geringe Unterschiede: 17 PatientInnen (85%), die mit einer Doppelhyposensibilisierung therapiert wurden, antworteten, dass sich ihre Beschwerden verbessert haben. Sowie 22 PatientInnen (83,4%) mit Hyposensibilisierungstherapie gegen Frühblüher und 14 PatientInnen (87,5%) unter Gräserhyposensibilisierungstherapie, die ebenfalls antworteten, dass sich ihre Beschwerden in gleicher Weise gebessert hätten. Somit liegt die Quote von 85% der PatientInnen, bei denen eine Besserung erreicht werden konnte für die simultane SIT genau in der Mitte zwischen der Frühblüher und der Gräser SIT und kann als weiterer Beweis für die gute Wirksamkeit der Therapie erbracht werden.

Die klinischen Effekte der simultanen SIT können durch die o.g. Entwicklung des IgG4 noch unterstützt werden. Das Einhergehen von klinischer Besserung und laborparametrischen Änderungen v.a. von IgG4 wird auch von Keskin et al 2006 als Beweis für den Erfolg der spezifischen Immuntherapie gewertet. Außerdem dokumentieren verschiedene Studien, dass die erfolgreich durchgeführte SIT auch vor einer Ausbildung neuer Sensibilisierungen schützt. (Vgl. Reha et al 2007) Vermutlich lässt sich in Zukunft der Stellenwert der simultanen SIT dadurch noch unterstreichen, da die so behandelten PatientInnen breiter und mit einer höheren

kumulativen Dosis geschützt sind. Diese Hypothesen lassen sich aber im Moment noch nicht belegen, da die SIT der untersuchten PatientInnen gerade abgeschlossen ist, so dass es zu früh ist, über aktuelle Effekte hinaus Aussagen zu treffen.

4.3.7. Medikamenteneinsparung, Steroideinsparung

4.3.7.1. Veränderung in der ICS-Dosierung

Insgesamt konnte für alle Untergruppen die Dosierung sowohl der topischen als auch inhalativen Steroide deutlich gesenkt werden. Insgesamt konnten bei den AsthmatikerInnen 70,37 Prozent der ICS Dosis eingespart werden, auch bei den simultanen SIT 64,3 Prozent. Auch in der Literatur finden sich ähnliche Beispiele erfolgreicher Immuntherapien. So beschreiben Blumberga et al 2006 eine Reduktion der ICS Dosis unter SIT um 82 Prozent. Dieses sehr gute Ergebnis konnte hier nicht erreicht werden, allerdings wurden bei Blumberga et al auch z.B. nur Personen zwischen 18 und 60 Jahren eingeschlossen, (das Durchschnittsalter lag bei 29,8 Jahre in der Placebo- und 28,5 Jahre in der Kontrollgruppe) und alle PatientInnen mit bereits zurückliegenden Immuntherapien ausgeschlossen. Daran zeigt sich erneut, dass ausgezeichnete Ergebnisse besonders was Medikation und therapeutische Nutzen betrifft, nur mit einem ausgewählten Patientenkollektiv zu erreichen sind (vgl. Blumberga et al, 2006).

4.3.7.1. Topische Steroide

Auch die Dosis der topischen Steroide, insbesondere steroidhaltiges Nasenspray, konnte reduziert werden. Hierbei wurden alle PatientInnen mit Asthma und nur mit allergischer Rhinitis untersucht. Insgesamt sank der Verbrauch an topischen Steroiden von 0,3 mal auf 0,075 mal täglich, bei den simultanen SIT von 0,2 mal auf 0,09 mal täglich, bei den Frühblühern von 0,36 mal auf 0,096 ml täglich und bei den Gräsern von 0,16 mal auf 0,025 mal täglich.

Prozentual sank der Gesamtverbrauch an topischen Steroiden um 74,86% ($p < 0,0001$), bei den Doppelhyposensibilisierungen um 55% ($p = 0,0234$), bei den Frühblühern um 73,33% ($p = 0,0039$) und bei den Gräsern um 84,6% ($p = 0,0154$). Leider finden sich zu dieser Frage fast keine Veröffentlichungen zum Vergleich.

Lediglich eine Studie von Ferreira 1993 ist erhältlich, darin wird festgestellt, dass in der mit SIT behandelten Gruppe 45,2% der PatientInnen keinerlei Medikamente mehr benötigten, auch keine symptomatischen. In der Placebogruppe konnte dies nur bei 5,7% der PatientInnen erreicht werden. (Vgl. Ferreira et al 1993). In der aktuellen Studie konnte dieser Wert nicht erreicht werden, lediglich bei 9 TeilnehmerInnen (14,75%), die zu Beginn der SIT topische Steroide einnahmen, konnten diese im Laufe der Therapie völlig weggelassen werden. Allerdings war das Augenmerk der vorliegenden Studie auch vermehrt auf die klinische Besserung und die Reduzierung der inhalativen Steroide ausgelegt. Die topischen Steroide sind nur eine Randbeobachtung, die bei weitergehendem Interesse näher untersucht werden müsste (vgl. Ferreira et al, 1993).

4.4. Zusammenfassung und Resümee - Ist die Simultane Spezifische Immuntherapie eine sinnvolle Alternative?

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass sich die simultane spezifische Immuntherapie hinsichtlich Lungenfunktion, Laborparametern, Nebenwirkungen, Therapieerfolg und Medikamenteneinsparung nicht von der herkömmlich Immuntherapie mit einer Injektion unterscheidet. Die Zufriedenheit der PatientInnen ist bei der simultanen Immuntherapie besonders hoch. Dies zeigt, dass 1. zwei simultane subkutane Injektionen kein Problem für die PatientInnen darstellen und bei Erfolgsaussicht gut toleriert werden können und 2., die objektiv feststellbaren Verbesserungen der allergischen Symptomatik auch subjektiv nachvollzogen werden können.

Diese Ergebnislage, erlaubt es nicht nur, die simultane SIT fortzusetzen und weiterhin bei genauer Evaluierung der PatientInnen einzusetzen, sondern fordert es außerdem, an den gewonnenen Ergebnissen weiterzuarbeiten. Einerseits übertrifft die Zahl und Schwere der Nebenwirkungen nicht die der einfachen Hyposensibilisierungen, andererseits erstreckt sich der Nutzen und Gewinn der Therapie jedoch auf zwei Allergene und deckt dadurch ein breiteres Allergenspektrum ab, so dass für die PatientInnen eine deutlichere Linderung oder Verringerung der Beschwerden erreicht werden kann. Außerdem ist zu beachten, dass bei Standard SIT Anwendung zwei Therapien hintereinander von insgesamt

mindestens sechs Jahren angewandt werden müssten, um die kumulative Dosis der simultanen SIT zu erreichen.

Die Effekte der SIT, egal welcher Form lassen sich nicht mit den Lungenfunktionsparametern belegen. Das liegt sicherlich daran, dass alle PatientInnen schon vor Beginn der Hyposensibilisierung wegen ihrer allergischen Rhinitis oder ihres Asthmas therapiert wurden. Bei den AllergikerInnen ohne Asthma ist die Lungenfunktion stabil und im Normbereich und bei den AsthmatikerInnen dank der medikamentösen Behandlung des Asthma bronchiale ebenfalls stabil. Trotzdem lässt sich ein vielfältiger Nutzen der SIT, der simultanen wie der Standard-Form belegen. Die PatientInnen gaben zu 86% eine Minderung ihrer Beschwerden, sowie zu einen niedrigeren Verbrauch an Steroiden an.

4.4.1. Bedeutung der Spezifischen Immuntherapie aufgrund höherer Kumulativdosis

Da den PatientInnen immunologisch höhere wirksame Dosen verabreicht werden (Kumulativdosis aus den einzelnen Injektionen), kommt es zu einem besseren Ansprechen und einer höheren Wirksamkeit. In Leitlinien für die Standard SIT wird derzeit eine dreijährige Therapiedauer empfohlen, um nach einer Steigerungsphase eine längere Erhaltungsphase durchlaufen zu können (vgl. Bachert et al 2003). Bei gleicher (dreijähriger) Therapiedauer haben mit Simultaner SIT behandelte PatientInnen daher eine deutliche höhere kumulative Allergenmenge erhalten, somit ist langfristig eine bessere Wirksamkeit zu erwarten.

5. Ausblick

Im Anschluss an diese retrospektive Studie wäre es sinnvoll, eine Untersuchung zur simultanen Spezifischen Immuntherapien durchzuführen, in die die PatientInnen nach festgelegten Kriterien und einer Einschlussuntersuchung aufgenommen werden würden und von Anfang an gleiche, standardisierte Untersuchungen und Messungen durchgeführt werden würden.

Außerdem wäre es interessant zu untersuchen, wie sich verschiedene Therapien bei PatientInnen mit der gleichen Sensibilisierung auswirken würden. So müsste untersucht werden, was passiert, wenn PatientInnen die gegen Frühblüher und Gräser sensibilisiert sind, a) eine Monotherapie für Frühblüher, b) eine Monotherapie für Gräser, c) eine Monotherapie gemischt mit Allergenextrakten Frühblüher/Gräser und d) eine simultane SIT für Frühblüher und Gräser erhalten.

In der Praxis ist dies schwer durchführbar, da den PatientInnen eine effektive und vorhandene Therapie nicht einfach vorenthalten werden kann. In der vorliegenden Studie wurden die Mischungen aus verschiedenen Allergenextrakten, mit denen ein Großteil der PatientInnen behandelt wird, überhaupt nicht berücksichtigt. Auch alle anderen Studien und v.a. Leitlinien empfehlen Monotherapien und haben entsprechend Spezifische Immuntherapien vor allem mit einem oder mit sehr wenigen Allergenextrakten untersucht. In der Praxis jedoch gibt es eine große Anzahl von Fertigkombinationen und unendlich viele individuelle Zubereitungen, die den PatientInnen als Cocktail mit meist mehr als "ein oder wenige verschiedene Allergene" wie in den Leitlinien (vgl. Bachert et al 2003) empfohlen, verabreicht werden. Dabei kann für die Einzelallergene keine hohe kumulative Dosis erreicht werden und der Erfolg ist bisher ausschließlich klinisch überprüfbar, jedoch die gesamte Therapie nicht durch Studien und Untersuchungen begründet und kontrolliert.

6. Anhang

6.1. Literaturverzeichnis

1. Adkinson N, Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR, Hamilton RG, Weiss ME, Arshad H, Meinert CL, Tonascia J, Wheeler B. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 336 (5): 324-31, 1997.
2. Albegger K. Aktuelle Aspekte der Hyposensibilisierung. *HNO* 38 (7): 233-41, 1990.
3. Alberts BDB, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, James Watson. *Molekularbiologie der Zelle*. Vol. 3. Weinheim, New York: VCH Verlagsgesellschaft mbH, pp. 214-216, 1995.
4. Allergy Section CPS, Na. Blood tests for allergy in children. *CMAJ* 142(11): 1207-8, 1990.
5. Bachert. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI), in Abstimmung mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG); Allergische Rhinokonjunktivitis. *AWMF online*. Vol. 2007, 2003.
6. Barnes P. Pharmacology of airway smooth muscle. *Am J Respir Crit Care Med*. 158: S123-32, 1998.
7. Barnes P. Cytokine-directed therapies for the treatment of chronic airway diseases. *Cytokine growth factor Rev*. 6: 511-22, 2003.
8. Barnes PJ. Drugs for asthma. *Br J Pharmacology* 147 Suppl 1: 297-303, 2006.
9. Bayer. Relevanz der Bestimmung von spezifischem IgG4 (sIgG4) in der rationalen Diagnostik der Nahrungsmittelunverträglichkeiten Vergleichende Untersuchungen zu sIgG und sIgG4. *Allergie-Info* 3. 2008.
10. Bellinghausen, I, Knoop, J, Saloga, J. Mechanisms of specific immunotherapy. *Der Hautarzt*. 57(10): 855-9. 2006.
11. Bellinghausen, I, König, B, Böttcher, I, Knop, J, Saloga, J. Inhibition of human allergic T-helper type 2 immune responses by induced regulatory T cells requires the combination of interleukin-10-treated dendritic cells and transforming growth factor-beta for their introduction. *Clin Exp Allergy*, 36 (12) 1546-55, 2006

12. Bellinghausen I, J. Knop, J. Saloga. Wirkmechanismen der spezifischen Immuntherapie. *Der Hautarzt* 57: 855-859, 2006.
13. Berry, M, Christopher Brightling, Ian Pavord and AJ Wardlaw. TNF- α in asthma. *Science direct* 7 (3): 279-282.
14. Blumberga G, Groes L, Haugaard L, Dahl R. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy* 61(7): 843-8, 2006.
15. Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma. *Allergy Proc* 15 (6): 329-33, 1994.
16. Bousquet J, Scheinmann P, Guinnepain MT, Perrin-Fayolle M, Sauvaget J, Tonnel AB, Pauli G, Caillaud D, Dubost R, Leynadier F, Vervloet D, Herman D, Galvain S, André C. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 54(3): 249-60, 1999.
17. Brightling C, Berry M, Amrani Y. Targeting TNF-alpha: a novel therapeutic approach for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 121: 5-10, 2008.
18. Bucur J, Dreborg S., Einarsson R. Immunotherapy with dog and cat allergen preparations in dog -sensitive and cat -sensitive asthmatics. *Annals of Allergy* 62 (4): 355-61, 1989.
19. Buhl R, Berdel D, Criée CP, Gillissen A, Kardos P, Kroegel C, Leupold W, Lindemann H, Magnussen H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Rabe K, Rolke M, Schultze-Werninghaus G, Sitter H, Ukena D, Vogelmeier C, Welte T, Wettengel R, Worth H. Guidelines for diagnosis and treatment of asthma patients. *Pneumologie* 60(3): 139-77, 2006.
20. Calderon Mea. Subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunktivitis. *Cochrane database Syst. Rev.* 1, 2007.
21. Cevit O, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Specific allergen immunotherapy: effect on immunologic markers and clinical parameters in asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 17(5): 286-91, 2007.
22. Clark T, Rees J. Asthma - Diagnose und Therapie. Deutscher Ärzte-Verlag. Köln: Hrsg. Rees J, Clark T., 1997.
23. Dorsch W. Asthma bronchiale: Allergie und Entzündung. Grundlagen einer rationalen Asthmatherapie. *Monatsschr Kinderheilkd* 138 (9): 578-83, 1990.
24. Dreborg S, Agrell B., Foucard T., Kjellman NI, Koivikko A., Nilsson S. A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. I. Clinical results. *Allergy* 41 (2): 131-40, 1986.

25. D'Amato G. Role of anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the treatment of bronchial asthma and allergic respiratory diseases. *Eur J Pharmacol* 533(1-3): 302-7, 2006.
26. Douglass J, Thien FC, O'Hehir RE. Immunotherapy in asthma. *Thorax* 52 (Suppl 3): S22-29, 1997.
27. EAACI TEAoAaCI. EAACI Immunotherapy Position Paper. *Allergy*. 48: 7-35, 1993.
28. Erzen DRL, Manfreda J, Anthonisen NR:. Changes in asthma severity in Manitoba. *Chest* 108 (1): 18-23, 1995.
29. Evans C. Pretreatment with antibody to eosinophil major basic protein prevents hyperresponsiveness by protecting neuronal M2 muscarinic receptors in antigen-challenged guinea pigs. *The Journal of clinical investigation* 100 (9): 2254-62, 1997.
30. Ferreira N, Trindade JC. Specific immunotherapy 3 years follow-up in asthmatic children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 21(5): 185-92, 1993.
31. Frew A. Injection immunotherapy. British Society for Allergy and Clinical Immunology Working Party. *BMJ* 307: 919-23, 1993.
32. Frew A. Sublingual Immunotherapy. *The new England Journal of Medicine*, 358(21): 2259-2264. 2008
33. Fuchs E. Hyposensibilisierung bei allergischen Krankheiten? *Dtsch Med Wochenschr* 113 (25): 1025-28, 1988.
34. Fuchs T. Was ist gesichert bei der Hyposensibilisierung von IgE-vermittelten Erkrankungen? Indikation, Kontraindikationen, Ergebnisse, Nebenwirkungen. *Internist Berl* 32 (12): 721-8, 1991.
35. García Villalmanzo I, Hernández MD, Campos A, Giner AM, Polo F, Cortés C, Basomba A. Immunotherapy with a mass unit *Parietaria judaica* extract: a tolerance study with evidence of immunological changes to the major allergen Par j 1. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 9(5): 321-9, 1999.
36. Gergen P, Weiss KB. Epidemiology of asthma: ST H, ed. *Asthma and Rhinitis*. Boston, Oxford, London: Blackwell Scientific Publications, pp. 15-31, 1995.
37. Gina Reports OB, Paul. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2007 (update)*. Vol. 2008, 2007.
38. Group TCISS, listed] Na. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 112(6) (24.05.2007): 1514-21, 1997.

39. Hamann WFA, Schmutzler W., Zwadlo-Klarwasser G. Characterization of a novel anti-inflammatory factor produced by RM3/1 macrophages derived from glucocorticoid treated human monocytes. *Inflamm Res* 44: 535-540, 1995.
40. Hamelmann E. Mechanismus der Allergen-induzierten Ausbildung von Atemwegs-Entzündung und Atemwegs-Hyperreaktivität. Vol. 2008. Berlin, 2002.
41. Heine R. Grundlagen der Bodyplethysmographie. Vol. 2008. Halle, 2007.
42. Hejjaoui J, Ferrando R, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J.: Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 89: 925-33, 1992.
43. Herrick C, Xu L, Wisnewski AV, Das J, Redlich CA, Bottomly K. A novel mouse model of diisocyanate-induced asthma showing allergic-type inflammation in the lung after inhaled antigen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 109: 873-878, 2002.
44. Holgate, ST. Novel targets of therapy in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 15(1): 63-71. 2009.
45. Holgate, ST. Pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy.* 38 (6): 872-97. 2008.
46. Holgate, ST, Polosa, R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet*, 368(9537): 780-93. 2006.
47. Holgate, ST, Polosa, R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat Rev Immunol.* 8(3): 218-30. 2008.
48. Holt P, Macaubas C, Stumbles PA, Sly PD. The role of allergy in the development of asthma. *Nature* 402 (6760 Suppl): B12-7, 1999.
49. Jacobson L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Koivikko A, Norberg LA, Valovirta E, Wahn U, Möller C. Specific immunotherapy has a long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 62: 943-948, 2007.
50. Kay, AB. Naturel killer cells and asthma. *The new England Journal of medicin.* 354 (11): 1186-1188. 2006.
51. Kay A, Lessof MH. Allergy. Conventional and alternative concepts. A report of the Royal College of Physicians Committee on Clinical Immunology and Allergy. *Clin Exp Allergy* 22: (Suppl 3): 1-44, 1992.
52. Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, Saçkesen C, Kalayci O. The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunological parameters in children with allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 17(6): 396-407, 2006.

53. Kim D, Drake- Lee AB. Allergen immunotherapy in ENT: historical perspective. *The journal of laryngolog and otology* 117 (12): 940-5, 2003.
54. Klein G, Aigner K. IgE-vermittelte Allergien (Typ-I-Allergien)--Klinik und Therapie bei Erwachsenen. *Wien Klin Wochenschr* 105 (23): 661-8, 1993.
55. Kleine Tebbe, J, Fuchs, T, Klimek, L, Kuhr, J, Lepp, U, Niggemann, B, Rakoski, J, Renz, H, Saloga, J, Simon, J. Allergen Immunotherapy – a position paper of the German society for allergology and clinical immunology. *Pneumonologie*. 55(9): 438-44. 2001
56. Kleine-Tebbe J, Karl-Christian Bergmann, Frank Friedrichs, Thomas Fuchs, Kirsten Jung, Ludger Klimek, Joachim Kühr, Wolfgang Lässig, Ute Lepp, Bodo Niggemann, Jürgen Rakoski, Wolfgang Rebien, Harald Renz, Joachim Saloga, Jan Simon, Helmut Sitter, Christian Virchow, Margitta Worm. Leitlinien: Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J* 15: 56-74, 2006.
57. Kleine-Tebbe J, Kunkel G. Der aktuelle Stellenwert der spezifischen Hyposensibilisierung bei der Behandlung des Asthma bronchiale. *Pneumologie* 45 (8): 630-2, 1991.
58. Kleine-Tebbe J, C Josties, G. Frank, D. Stalleicken, A. Buschaner, W. Schunack, B. Czarnetzki. Inhibition of IgE and non-IgE-mediated histamine release from human basophil leukocytes in vitro by a histamine antagonist, desethoxy-carbonyl-loratidine. *J Allergy Clin Immunol* 93: 494-500, 1994.
59. Klimek L, Saloga J, Mann W, Knop J (Eds.). Allergische Rhinitis. In: Verlag S, ed. Stuttgart; New York, pp. Kapitel 2, 5, 9, 1998.
60. Kopp MV, Hamelmann, E, Zielen, S, Kamin, W, Bergmann, KC, Sieder, C, Stenglein, S, Seyfried, S, Wahn, U, Dual study group. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 39(2): 271-9. 2009.
61. Korn S, R Günther, C Taube, R Buhl. Therapie mit Anti-Interleukin-5 bei Patienten mit hypereosinophilem Asthma. *Pneumologie* 61, 2007.
62. Kuehr, J, Brauburger, J, Zielen, S, Schauer, U, Kamin, W, Von Berg, A, Leupold, W, Bergmann, KC, Rolinck-Werninghaus, C, Gräve, M, Hultsch, T, Wahn, U. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 109 (2): 274-80. 2002
63. Kull I, Bergström A, Melén E, Lilja G, van Hage M, Pershagen G, Wickman M. Early-life supplementation of vitamins A and D, in water-soluble form or in peanut oil, and allergic diseases during childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 118(6): 1299-304, 2006.

64. KV-Berlin. Asthma: Medikamentöse Therapie bei Erwachsenen (Stufentherapie). Vol. 2008. Berlin, 2007.
65. Lau S. Therapie, p. 147-49, 1998.
66. Lesley S, Julie Dean. Allergen-Immuntherapie: Therapeutische Impfstoffe für allergische Krankheiten, 1998.
67. Löffler, G. Basiswissen der Biochemie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, pp. 553-556, 1998.
68. Löffler G, Bernd Wiederandes. Bioenergetik und Enzymologie. Biochemie und Pathobiochemie. Vol. 7. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, pp. 126-127, 2003.
69. Malling H. Immunotherapy in Europe. Clin Exp Allergy 24 (6): 515-21, 1994.
70. Mamessier E, Milhe F, Giulot C, Birnbaum J, Dupuy P, Lorec A-M, Vervloet D, Magnan A. T-cell activation in occupational asthma and rhinitis. Allergy 62: 162-169, 2007.
71. Matloff S, Bailit IW, Parks P, Madden N, Greineder DK. Systemic reactions to immunotherapy. Allergy Proc 14 (5): 347-50, 1993.
72. Metzger W. Indications for allergen immunotherapy during pregnancy. Compr Ther 16(3): 17-26, 1990.
73. Mutius E. Progression of allergy and asthma through childhood to adolescence. Thorax 51: S3-6, 1996.
74. Müller U. Der Stellenwert der Immunotherapie in der Behandlung IgE-vermittelter allergischer Krankheiten. Ther Umsch 51 (1): 67-76, 1994
75. Nandakumar, S, C WT Miller, U Kumaraguru. T regulatory cells: an overview and intervention techniques to modulate allergy outcome Clinical and Molecular Allergy 10.1186/1476-7961-7-5, 2009
76. Nature PG. Specific Immunotherapy. Nature, 2006.
77. Neustädter I. Erweiterung der pulmologischen Diagnostik in der Nuklearmedizin - kombinierte Ventilations - Inhalationsszintigraphie, HU, 2000.
78. Noga O, G. Hanf; G. Kunkel; J. Kleine- Tebbe. Basophil Histamin release decreasing during Omalizumabtherapy in allergic asthma. Int. Arch. Allerg. Immunol. 146: 66-70, 2008.
79. Oehling A, Sanz ML, Resano A. Importance of IgG4 determination in in vitro immunotherapy follow-up of inhalant allergens. J Investig Allergol Clin Immunol 8(6): 333-9, 1998.

80. Patterson R, Grammer LC, Harris KE, Shaughnessy MA. The role of allergens in airways disease. In: Publications BS, ed. *Asthma and Rhinitis*. Boston, Oxford, London: Holgate ST, Busse WW, pp. 895-897, 1995.
81. Pfaar, O, Klimek, L. Efficacy and safety of specific immunotherapy with high-dose sublingual grass pollen preparation: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 100 (3): 258-63. 2008.
82. Probst D, Müller D.: *Asthma bronchiale und Foradil*. In: Hrsg. Müller D PD, ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1997.
83. Ragusa F, Passalacqua G, Gambardella R, Campanari S, Barbieri M M, Scordamaglia A, Canonica GW. Nonfatal systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: A 10-year experience. *J Investig Allergol Clin Immunol* 7 (3): 151-4, 1997.
84. Reha C, Ebru A. Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities. *Allergol Immunopathol (Madr)* 35(2): 44-51, 2007.
85. Reid M, Lockey RF, Turkeltaub PC et al. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* 92 (1 PT 1): 6-15, 1993.
86. Reinhardt D. *Asthma bronchiale im Kindesalter*. Berlin, Springer Verlag: Reinhardt, 1996.
87. Renz H. *Immunologische Grundprinzipien der allergischen Entzündung*. Berlin: Werner Heppt, 1998.
88. Riedler J, Braun-Fahländer C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, Carr D, Schierl R, Nowak D, von Mutius E; ALEX Study Team. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: A cross-sectional survey. *Lancet* 358: 1129-33, 2001.
89. Ruëff F. *Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie*. Vol. 2007, 2000.
90. Ruff L, H. Teschler; R. Dierkesmann; A. Hellmann; M. Barczok. *Bodyplethysmographie bei obstruktiven Atemwegserkrankungen und ihre Wertigkeit im Vergleich zu anderen Lungenfunktionsprüfungen*. Vol. 2008, 2003.
91. Ruppert V. *Asthmafibel*. In: Ruppert. HV, ed. *Asthmafibel*. Stuttgart: Schwarzeck-Verlag GmbH, 1985.
92. Saraçlar Y, Sekerel BE, Kalayci O, Adalioglu G, Tuncer A. The effect of house dust mite specific immunotherapy on cysteinyl leukotriene production by blood leukocytes in subjects with perennial allergic rhinitis and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 8(2): 98-104, 1998.

93. Schmidt L, Thews. Physiologie des Menschen. Vol. 30. Heidelberg: Springer - Verlag, p. 1030, 2007.
94. Schmidt L, Thews. Physiologie des Menschen. Vol. 26 Springer Verlag Berlin, Heidelberg p. 438-439, 1995.
95. Schmutzler W. Unerwünschte Wirkungen der H1-Antihistaminika. *Allergo Journal* 3: 442-450, 1994.
96. Schmutzler W. Antiallergische und antientzündliche Pharmakotherapie. In: Heppt W, ed. *Allergologie*. Vol. 1. Berlin, Heidelberg, New Vork, Barcelona: Springer- Verlag, pp. 160-174, 1998.
97. Scott R, Tan DT, Miampamba M, Sharkey KA. Anaphylaxis-induced alterations in intestinal motility: role of extrinsic neural pathways. *Am J Physiol* 275(4 Pt 1): G812-21, 1998.
98. Sennekamp JTF, Barthold Hornung, Werner Kersten, Ludger Klimek, Wolfgang Leupold, Hans Merk, Wolfgang Rebien. Empfehlungen zur praktischen Durchführung der spezifischen Immuntherapie mit Allergenen (Hyposensibilisierung). *Allergologie* 26: 212-219, 2003.
99. Soresi S, A. Togias. Mechanism of action of anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy Asthma Proc.* 27 (2Suppl 1): S15-23, 2006.
100. Strachan D, Butland B, Anderson H. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 312: 1195-99, 1996.
101. Schultze-Werninghaus, G, Duchna, HW, Rasche, K, Orth, M. Acute severe asthma in older adults. *Internist (Berl)*. 45(5): 518-26. 2004.
102. Simons, FE, Frew A, Ansotequi, IJ, Bochner, BS, Golden DB, Finkelman FD, Leung, DY, Lotvall, J, Marone, G, Metcalfe, DD, Müller, U, Rosenwasser, LJ, Sampson, HA, Schwartz, LB, van Hage, M, Walls, AF. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 120: S2-24. 2007.
103. Theissen J, Zahn P, Theissen U, Brehler R. Allergic and pseudo-allergic reactions in anesthesia. I: Pathogenesis, risk factors, substances. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS* 1: 3-12, 1995.
104. Urbanek R. Hyposensibilisierung: Indikation und Erwartungen. *Pädiatr Pädol* 25: 397-404, 1990.
105. Volmer T. Klinische Studien zur Lebensqualität bei Asthma. In: *Lebensqualität und Asthma*. In: Verlag Q, ed. München: Hrsg. Bergmann KC, Petermann F, pp. 83-97, 1994.

106. Wahn U, Niggemann B, Renz H. Orale und sublinguale Hyposensibilisierung bei allergischen Atemwegserkrankungen. *Dtsch Ärzteblatt* 36: C-15661569, 1991.
107. Wahn, U, Tabar, A, Kuna, P, Halcken, S, Montagut, A, de Beaumont, O, Le Gall, M, SLIT Study Group. *J Allergy Clin Immunol*. 123 (1): 160-166. 2009
108. Wahn, U, von Mutius, E. Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *J Allergy Clin Immunol* 107 (4): 567-74. 2001
109. Wang Z. An allergy prevalence survey in population of 10144 people. *Chung Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih* 11 (2): 100-2, 1990.
110. Webb D. Distinct spatial requirement for eosinophil-induced airways hyperreactivity. *Immunology and Cell Biology* 79 (2): 165-9, 2001.
111. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet*. 370: 1396-8, 2007.
112. Wettengel R, Volmer T. Asthma. Medizinische und ökonomische Bedeutung einer Volkskrankheit. In: Rupp. HN, ed. Stuttgart:, pp. 123, 1994.
113. Winther L, Arned J, Malling HJ, Nolte H, Mosbech H. Side-effects of allergen-specific immunotherapy: a prospective multi-centre study. *Clin Exp Allergy* 36(3): 254-60, 2006.
114. Woolcock A, Peat JK:. Evidence for the increase in asthma worldwide. *Ciba Found Symp* 206: 122-34, discussion 134-9, 157-9, 1997.
115. Wüthrich B, Scheitlin T, Wyss M. Resultate einer prospektiven Studie über die Hyposensibilisierung mit Aluminiumhydroxid-adsorbierten Insektengiftextrakten. *Allergo Journal* 2 Sonderdruck: 95-102, 1993.
116. Yazdanbakhsh M, et al. Parasites and the hygiene hypothesis: Regulating the immune system? *Clin Rev Allergy Immunol*. 26: 15-24, 2004.
117. Zenner. Immunologische Grundlagen. Allergologie in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde Pathogenese-Klinik-Therapie, 1993.
118. Zychowicz C, Koczynska Nowacka K, Wicinska W, Misiowiec H, Pawelska R, Chorazykiewicz M. 10-letnie doswiadczenie w zakresie odczulania swoistego dzieci chorych na dyschawice oskrzelowa. (Abs: Ten years of experience with specific desensitization in children with bronchial asthma.). *Pol Tyg Lek* 45(29-31): 612-5, 1990.

6.2. Abbildungsverzeichnis

1. European academy of Allergology and Clinical Immunology. Nebenwirkungen der Spezifischen Immuntherapie. 1993.
2. GINA Guidelines. Asthmastufentherapie, Kassenärztliche Vereinigung Berlin 2007
3. Holt, PG et al. Zelluläre Mechanismen der allergischen Entzündung. Nature 1999.
4. Hamelmann, Eckhart. Mechanismus der allergeninduzierten Ausbildung von Atemwegs-Entzündungen und Atemwegs- Hyperreaktivität., Pathogenese des Asthma bronchiale, neue therapeutische Ansätze.
<http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/hamelmann-eckhart-2002-12-05/HTML/2002>
5. Heine, R. Grundlagen der Bodypletymographie. <http://www.diakoniewerk-halle.de/downloads/lungenfunktionskurs%202002%20Lungenfunktion.pdf>. 2007.
6. Nature Publishing Group. Immunologische Wirkung der Spezifischen Immuntherapie. Nature, 2006.
7. Sennekamp et al. Vorgehen bei Nebenreaktionen nach Spezifischer Immuntherapie. 2002.

6.3. Diagramme

- Graph 1. Spezifisches Immunglobulin E im Serum.
- Graph 2. Immunglobulin G4 im Serum.
- Graph 3. Einsekundenkapazität FEV1
- Graph 4. Atemwegswiderstand R_{tot}
- Graph 5. Forcierte Vitalkapazität FVC
- Graph 6. Einsekundenkapazität FEV1 [l] bei PatientInnen mit Asthma
- Graph 7. Einsekundenkapazität FEV1 [l] bei PatientInnen mit allergischer Rhinitis, ohne Asthma.
- Graph 8. Atemwegswiderstand R_{tot} [kPa* s/l] bei AsthmatikerInnen
- Graph 9. Atemwegswiderstand R_{tot} [kPa* s/l] bei allergischer Rhinitis, ohne Asthma.
- Graph 10. Grad der unter SIT aufgetretenen Nebenreaktionen und Nebenwirkungen nach Selbsteinschätzung der PatientInnen auf einer 6-Punkte-Skala (1-6)
- Graph 11. Abnahme der täglichen ICS Dosis unter Immuntherapie, Angabe in Anzahl der Sprühstöße bei AsthmatikerInnen.
- Graph 12. Tägliche Dosis topischer Steroide bei AsthmatikerInnen und Nicht AsthmatikerInnen

6.4. Tabellenverzeichnis

1. Demographische Daten
2. Systemische und lokale Reaktionen bei Spezifischer Immuntherapie.
3. Besserung der Beschwerden unter und nach Spezifischer Immuntherapie nach Selbsteinschätzung der PatientInnen auf einer 6-Punkte-Skala (0-5).

6.5 Danksagung

Hiermit möchte ich mich ganz herzlich bei allen, die mich bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben, bedanken. Zuallererst bei meinem Betreuer Dr. Oliver Noga sowie PD Dr. Matthias Krüll für die Bereitstellung des Themas, der Materialien, die tatkräftige Unterstützung, Ermutigung und das offene Ohr für meine Fragen und Probleme sowie seine Geduld mit meiner Ungeduld.

Weiterhin danke ich meiner Mutter, Johanna Röder, für ihre Unterstützung und Geduld während meines Studiums und der nachfolgenden Doktorarbeit.

Susanne Paulsen danke ich für die Ermunterung und Zuverlässigkeit bei den Arbeitssitzungen in der Bibliothek, meinem Freund Charles Schupet, meiner Schwester Beate Röder und Sebastian Jobs danke ich für das Korrekturlesen. Burghard Güther verdanke ich einen wieder funktionierenden Computer, ohne seine Hilfe hätte die Fertigstellung dieser Arbeit noch länger gedauert.

Dem Team der Asthma-Poliklinik danke ich für die Bereitschaft, mich bei der Suche nach Akten, verschwundenen Patientendaten und tief gefrorenem Serum zu unterstützen. Und natürlich für die kleinen Gespräche und die nette Atmosphäre in den Pausen.

6.6 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

6.7. Publikationsliste

Simultaneous SCIT with 2 separate allergen extracts demonstrates comparable safety compared to SCIT with a single allergen extract.

Röder A, Darrelmann N, Klingenberg W, Krüll M, Suttorp N, Noga O

J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19(6):512-3.