

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Compliance in der spezifischen Immuntherapie bei HNO-
Patienten mit inhalativer Typ 1-Allergie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stefanie Brondics

aus Sulzbach-Rosenberg

Datum der Promotion: 18.12.2020

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	1
1 Einleitung.....	5
1.1 Grundlagen.....	5
1.2 Einteilung der Allergien.....	5
1.3 Prävalenz von Allergien.....	6
1.4 Klinik.....	7
1.5 Lebensqualität	8
1.6 Diagnostik.....	9
1.6.1 In-vivo-Diagnostik	10
1.6.2 In-vitro-Diagnostik	11
1.7 Therapie	11
1.7.1 Allergenkarenz.....	11
1.7.2 H1-Antihistaminika	12
1.7.3 Glukokortikoide	12
1.7.4 Leukotrienrezeptorantagonisten.....	13
1.7.5 Cromone	13
1.7.6 Alphasymphathomimetika.....	13
1.7.7 Spezifische Immuntherapie.....	14
1.8 Mechanismus	14
1.9 Effizienz.....	15
1.10 Sicherheit	15
1.11 Kosteneffektivität der subkutanen Immuntherapie.....	16
1.12 Dosierung	16
1.13 Compliance	17
1.14 Fragestellung dieser Arbeit.....	18

2	Patienten und Methoden	19
2.1	Patientenauswahl	19
2.2	Fragebogen	20
2.3	Diagnostik.....	20
2.4	Aufbereitung des Datenmaterials	20
2.5	Statistische Auswertung	21
3	Ergebnisse	22
3.1	Patientenkollektiv.....	22
3.2	Alter bei Behandlungsbeginn.....	22
3.3	Compliance	22
3.3.1	Geschlechterverteilung bezogen auf die Compliance	23
3.3.2	Altersgruppen bezogen auf die Compliance	24
3.4	Behandlungsdauer bezogen auf alle Patienten	25
3.5	Behandlungsabbruch.....	26
3.5.1	Geschlechterverteilung bezogen auf den Therapieabbruch.....	27
3.5.2	Alter der Therapieabbrecher bei Behandlungsbeginn.....	27
3.5.3	Alter bei Behandlungsabbruch.....	28
3.5.4	Behandlungsdauer der Therapieabbrecher	28
3.6	Ergänzung fehlender Dokumentationen in der Patientenakte	29
3.7	Therapiebeginn der Abbrecher.....	30
3.8	Gründe für Therapieabbruch	31
3.9	Patientenangaben zur Verbesserung der Therapie-Compliance.....	32
3.10	Therapieform bezogen auf alle Patienten.....	33
3.10.1	Therapieform bezogen auf Therapieabbrecher	33
3.11	Art der Allergene bezogen auf alle Patienten	34
3.11.1	Art der Allergene bezogen auf die Therapieabbrecher	34
3.12	Anzahl der Allergene bezogen auf alle Patienten.....	35

3.12.1	Anzahl der Allergene bezogen auf die Therapieabbrecher.....	36
3.13	Nebenwirkungen bezogen auf alle Patienten	37
3.13.1	Geschlechterverteilung aller Patienten bezogen auf die Nebenwirkungen	38
3.14	Nebenwirkungen bezogen auf die Therapieabbrecher.....	38
3.14.1	Geschlechterverteilung bezogen auf die Nebenwirkungen unter Therapieabbrechern	39
4	Diskussion	40
4.1	Diskussion der Methoden	40
4.2	Patientenkollektiv.....	41
4.3	Alter bei Behandlungsbeginn.....	41
4.4	Compliance	42
4.4.1	Geschlechterspezifische Compliance	43
4.5	Behandlungsdauer	44
4.5.1	Geschlechterspezifische Behandlungsdauer	45
4.5.2	Schwachpunkte der Behandlungsdauer	45
4.6	Gründe für Therapieabbruch	46
4.7	Therapieform	47
4.8	Art der Allergene.....	47
4.9	Schlussfolgerung.....	48
5	Literaturverzeichnis	51
	Tabellenverzeichnis	60
	Abbildungsverzeichnis	61
	Eidesstattliche Versicherung	62
	Lebenslauf	63
	Danksagung	64

Abstrakt

Einleitung

Die spezifische Immuntherapie ist eine sichere und effektive Methode zur Behandlung von allergischen Rhinitiden und allergischem Asthma. Um einen maximalen Therapieerfolg zu erzielen, wird eine Behandlungsdauer von drei Jahren empfohlen. Die Compliance des Patienten ist hierbei ein entscheidender Einflussfaktor. Bisher existieren bezüglich der Compliance bei der subkutanen Immuntherapie nur wenige Studien, die sich auf die reale klinische Praxis beziehen. Insbesondere der Einfluss des Geschlechts wurde neben dem Alter bisher kaum untersucht.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es auszuwerten, wie ausgeprägt die Compliance unter Patienten einer Primärversorgungs-HNO-Gemeinschafts-Praxis ist, die sich einer subkutanen Immuntherapie unterzogen. Ein Patient wurde dann als compliant eingestuft, wenn die empfohlene Behandlungsdauer von drei Jahren erreicht wurde. Untersucht wurde, welche Gründe Patienten dazu bringen die Therapie frühzeitig abzubrechen und welchen Einfluss das Geschlecht und das Alter auf die Compliance nehmen.

Methoden

Retrospektiv wurden Daten von 419 Patienten erfasst, die sich einer subkutanen spezifischen Immuntherapie unterzogen. Ausgewertet wurde, wie viele Patienten eine empfohlene Therapiedauer von drei Jahren erreichten und welche Auswirkungen die Faktoren Alter und Geschlecht auf die Compliance hatten. Hierfür wurden die Patienten in drei unterschiedliche Altersgruppen unterteilt, in die Gruppe der 6- bis 18-Jährigen, 18- bis 50-Jährigen und in die Altersgruppe der über 50-Jährigen.

Ergänzend wurden die Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch und ggf. Voraussetzungen, die aus Patientensicht die Compliance verbessern könnten, aus den Daten der Praxissoftware erfasst.

Ergebnisse

46,3 % erreichten eine empfohlene Behandlungsdauer von drei Jahren. Hinsichtlich der Compliance wurde zwischen Männern und Frauen kein signifikanter Unterschied nachgewiesen ($p = 0,434$). Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Compliance wurde bei keiner Altersgruppe festgestellt ($p = 0,609$).

Die häufigsten angegebenen Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch waren Nebenwirkungen der Immuntherapie, ein Wohnortwechsel und therapieunabhängige Erkrankungen. Der überwiegende Teil der befragten Patienten wünschte sich eine ausführlichere Beratung, besonders in Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen sowie eine kürzere Wartezeit nach erfolgter Injektion.

Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bezüglich der Compliance bei männlichen und weiblichen Patienten kein signifikanter Unterschied. Bei Betrachtung der verschiedenen Altersgruppen konnte kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die Compliance festgestellt werden.

Da eine hohe Compliance für den Therapieerfolg unerlässlich ist, ist es wichtig, möglichst detaillierte Informationen zu Einflussfaktoren, die auf die Therapieadhärenz einwirken, zu erheben. Die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse können dazu beitragen, frühzeitig einem vorzeitigen Therapieabbruch entgegenzuwirken.

Um weitere Erkenntnisse zu erhalten, sind zusätzliche, insbesondere prospektive Studien mit einer noch größeren Patientenzahl notwendig.

Abstract

Introduction

Specific immunotherapy is a safe and effective method for treatment of allergic rhinitis and allergic asthma. A treatment duration of three years is recommended. Patient compliance is a crucial parameter of success. There are only few studies regarding compliance in subcutaneous immunotherapy that relate to practical clinical experience. Besides the aspect of age, especially the influence of gender has hardly been examined.

Aim of the present study is to evaluate the compliance among patients who underwent subcutaneous immunotherapy. Patients were classed as compliant if the recommended treatment duration had been achieved. Objects of investigation were patients' reasons for premature discontinuation and the influence of gender and age on compliance behaviour.

Methods

Retrospective data of 419 patients was gleaned. Objects of evaluation were, first, the number of patients who achieved the treatment duration of three years and, second, the influence of gender and age on compliance behaviour. Patients were divided into three different age groups: people from 6 to 18, people from 18 to 50, and people above 50.

In addition, the reasons for early treatment discontinuation and any prerequisites, that could improve compliance from a patient's perspective, were recorded from the data of the practice software.

Results

46.3 % achieved a three-year duration of treatment. With regard to compliance, there was no significant difference proven between male and female patients ($p = 0,434$). Concerning compliance, no significant difference was observed in any of the age groups ($p = 0,609$).

The reasons most frequently mentioned for discontinuing therapy were, first, side effects, second, changes of residence, and, third, therapy-independent diseases. A majority of the interviewed patients wished for a more thorough consultation, especially with regards to possible side effects, as well as for shorter waiting times after the injection.

Conclusion

In the present survey, there was no significant difference proven between male and female patients with regard to compliance. In respect of the different age groups, no significant difference regarding compliance could be observed.

Due to the importance of compliance behaviour for therapeutic success, it is important to gather as much detailed information as possible regarding the factors that influence adherence to therapy. The insights obtained in the course of this study can contribute to counteract premature discontinuation of therapy at an early stage.

Further knowledge can be gained by additional, especially prospective studies with a higher number of patients.

1 Einleitung

1.1 Grundlagen

Nach mehrjähriger Forschungstätigkeit auf den Gebieten der Bakteriologie und Immunologie führte der Wiener Kinderarzt Clemens von Pirquet 1906 offiziell den Begriff „Allergie“ in die Fachwelt der Medizin ein. Er erkannte, dass der Organismus aktiv am Krankheitsgeschehen beteiligt ist und eine veränderte Reaktionsfähigkeit aufweist. ¹ Unter einer Allergie wird eine überschießende spezifische Immunreaktion gegenüber eigentlich harmlosen exogenen Substanzen verstanden. Bei erstmaligem Kontakt mit einem bestimmten körperfremden Allergen kommt es vorerst zu einer Sensibilisierung des Organismus, welche in der Regel zunächst symptomfrei verläuft. Symptomatisch erweist sich der erneute Allergenkontakt, da sich zu diesem Zeitpunkt bereits allergenspezifische Lymphozyten und Antikörper gebildet haben. ²

1.2 Einteilung der Allergien

Nach der Klassifikation von Coombs und Gell von 1963 lassen sich die immunologischen Reaktionen in vier Gruppen unterteilen. ³ Die allergische Reaktion vom Typ 1 stellt die häufigste Allergieform dar, weswegen Laien den Begriff „Allergie“ oftmals mit dieser Form gleichsetzen. ⁴

Bei der Typ 1-Reaktion tritt die klinische Symptomatik bereits wenige Sekunden bis Minuten nach dem zweiten Allergenkontakt auf, weshalb auch von einer Allergie vom Soforttyp gesprochen wird. Die auslösenden Allergene stammen unter anderem von Pollen, Hausstaubmilben, Tierhaarepithelien, Schimmelpilzen und Insekten.

Die Allergie vom Soforttyp verläuft in zwei unterschiedlichen Phasen. Während der anfänglichen Sensibilisierungsphase, die überwiegend symptomlos verläuft, werden die Allergene über die Schleimhäute oder die Haut in den Organismus aufgenommen, worüber sie in die vor Ort liegenden dendritischen Zellen gelangen. Dendritische Zellen prozessieren die aufgenommenen Allergene, um diese anschließend in die drainierenden Lymphknoten zu transportieren. Nach dortiger Präsentation der Allergenmoleküle werden spezifische CD4-positive T-Helferzellen aktiviert, die sich daraufhin zu Th-Zellen vom Typ 2 differenzieren. Diese sezernieren das Zytokin Interleukin 4, wodurch allergenspezifische B-Zellen eine große Menge von IgE-Antikörpern bilden. Mit Hilfe des Blutstroms gelangen diese in den gesamten Organismus und binden mit hoher Affinität

an Fc-Rezeptoren, welche sich auf der Oberfläche von Mastzellen und basophilen Granulozyten befinden.

Nach erfolgtem Zweitkontakt mit dem Allergen tritt die symptomatische Phase ein. Die Allergenmoleküle werden nun von den zellständigen IgE-Antikörpern erkannt und auf der Membran von Mastzellen und basophilen Granulozyten gebunden. Die Bindung des Allergens bewirkt eine Vernetzung der membranständigen IgE-Antikörper, woraufhin die Zellmembran der Mastzellen und basophilen Granulozyten destabilisiert wird. Dies hat eine Zellaktivierung zur Folge, wodurch eine Degranulation und die Freisetzung von Entzündungsmediatoren, wie Histamin, Leukotriene und Prostaglandine, in Gang gesetzt wird.

Nach mehreren Stunden tritt die zelluläre Spätphase ein. Die synthetisierten Mediatoren können hierbei eine anhaltende Entzündungsreaktion mit begleitender Gewebeschädigung hervorrufen.

Im Gegensatz zur Typ 1-Allergie bilden sich bei der Typ 2-Allergie oder Allergie vom zytotoxischen Typ, Immunkomplexe zwischen Antigenen und IgG-Antikörpern und IgM-Antikörpern aus. Dies trifft ebenso auf die Typ 3-Allergie, bzw. auf die Allergie vom Immunkomplextyp zu. Die Typ 4-Allergie, auch Spätreaktionstyp genannt, zeichnet sich durch Zytokin-freisetzende T-Lymphozyten aus. ⁵

1.3 Prävalenz von Allergien

Die Zahl der Patienten mit allergischen Erkrankungen nimmt weltweit zu. Vor allem Industrienationen sind stark betroffen. ⁶ In Europa stellt die allergische Rhinitis die häufigste Form der Typ 1-Allergie dar. ⁷ In den westeuropäischen Staaten Belgien, Frankreich, Großbritannien, Spanien, Italien und Deutschland geben 19 % der Bevölkerung an, an einer allergischen Rhinitis zu leiden. Bei 13 % wird diese Diagnose auch ärztlich gestellt. ⁸ Vor allem bei westeuropäischen Kindern im Alter von sechs bis sieben Jahren nehmen Symptome wie Asthma, allergische Rhinokonjunktivitis und atopische Ekzeme zu. ⁹

30 % der Erwachsenen in Deutschland weisen mindestens eine diagnostizierte allergische Erkrankung auf. Jeder Fünfte gibt an, an einer allergischen Rhinitis zu leiden.⁸ Die Lebenszeitprävalenz für Rhinitis allergica liegt bei 14,8 %, für Asthma bronchiale bei 8,6 %. Unter einer Insektengiftallergie leiden 2,8 %.

Die Prävalenz für Asthma bronchiale hat in den vergangenen Jahren zugenommen. Frauen sind häufiger von Asthma bronchiale und Heuschnupfen betroffen als Männer. Ab einem Alter von 50 Jahren nimmt die Prävalenz für Heuschnupfen signifikant ab. Die Lebenszeitprävalenz von Heuschnupfen blieb in den letzten Jahren für Männer und Frauen unverändert. ¹⁰

Speziell die Sensibilisierung gegenüber Inhalationsallergenen nahm in den letzten Jahren in Deutschland zu. Waren es 1998 noch 29,8 %, erfolgte bis zum Jahre 2011 eine Steigerung auf 33,6 %. Kinder und Jugendliche weisen eine Lebenszeitprävalenz von 4,7 % für Asthma bronchiale und 10,7 % für Heuschnupfen auf. Im Gegensatz zur erwachsenen Bevölkerung, wo Frauen häufiger von Asthma bronchiale und Heuschnupfen betroffen sind, ist bei Kindern und Jugendlichen die Prävalenz bei Jungen stärker ausgeprägt als bei Mädchen. Bei der Prävalenz von Asthma bronchiale ist ein Anstieg erkennbar, wohingegen die Prävalenz für Rhinitis allergica nicht signifikant angestiegen ist. ¹¹

In Berlin und den alten Bundesländern weisen Erwachsene eine höhere Prävalenz für eine Allergiediagnose auf, als Erwachsene aus den neuen Bundesländern. Eine ebenfalls höhere Prävalenz zeigt sich bei Erwachsenen mit hohem sozioökonomischen Status. Frauen mit großurbanem Wohnumfeld erhalten häufiger eine Allergiediagnose, als Frauen mit kleinstädtischem Wohnumfeld. In Berlin erhielten fast zwei Drittel aller 30– bis 39-jährigen Frauen eine Allergiediagnose. ¹⁰

1.4 Klinik

In Bezug auf Dauer und Zeitpunkt der klinischen Symptomatik werden saisonale und perenniale Beschwerden unterschieden. Klassische saisonale Auslöser sind Pollen von Gräsern, Bäumen, Getreide und Kräutern. Die perenniale allergische Rhinitis wird durch Hausstaubmilben, Schimmelpilze sowie Tierhaarepithelien hervorgerufen.

Die Symptome der inhalativen Typ 1-Allergie präsentieren sich in unterschiedlichen Formen und Ausprägungen. Im Vordergrund stehen hierbei nasale und konjunktivale Beschwerden. Während die Konjunktivitis unter anderem durch juckende, brennende sowie gerötete Augen in Erscheinung tritt, sind Niesreiz und Rhinorrhoe klassische Symptome einer allergischen Rhinitis. Da die allergische Konjunktivitis meist parallel zu

einer Rhinitis auftritt, können beide Begriffe zu der Diagnose Rhinokonjunktivitis zusammengefasst werden.¹²

Entsprechend der WHO-Klassifikation wird die allergische Rhinokonjunktivitis nach Dauer der Symptomatik in persistierend und intermittierend und bezüglich der Schwere der Symptomatik in gering und mäßig – schwer eingeteilt.¹³ Da die allergische Rhinitis einen Risikofaktor für Asthma darstellt, lässt sich zwischen dem Auftreten der allergischen Rhinitis und des allergischen Asthmas ein Zusammenhang herstellen.¹⁴ Kommt es dazu, dass sich die allergische Rhinitis zu einem allergischen Asthma ausweitet, ist vom sogenannten „Etagenwechsel“ die Rede. Hierbei breiten sich die entzündlichen Prozesse der oberen Atemwege auf die unteren Atemwege aus. 20 % derjenigen, die von einer perennialen allergischen Rhinitis betroffen sind entwickeln ebenfalls Asthma.¹⁵ Noch höher ist die Wahrscheinlichkeit an Asthma zu erkranken, wenn neben der perennialen allergischen Rhinitis zusätzlich eine saisonale besteht. In der Umkehr weisen Asthmatiker zu 80 – 90 % eine zusätzliche allergische Rhinitis auf.¹⁶

Die allergische Rhinitis steht zudem mit anderen respiratorischen entzündlichen Erkrankungen, wie der Sinusitis und der Otitis media im Zusammenhang. Diese Erkrankungen zeichnen sich durch eine Erhöhung der eosinophilen Granulozyten aus.¹⁷ Im schlimmsten Falle kann sich die allergische Erkrankung bis zu einer Anaphylaxie ausweiten.^{18,19} Daher ist es wichtig, die allergische Rhinitis adäquat zu behandeln, und einer Verschlimmerung der Komorbiditäten entgegenzuwirken.²⁰

1.5 Lebensqualität

Sowohl Asthmatiker, als auch Patienten, die eine allergische Rhinitis aufweisen, fühlen sich in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Einschränkungen im Alltag, eine herabgesetzte Vitalität und eine hierdurch resultierende verminderte soziale Aktivität führen zu emotionalen Problemen und Frustration.²¹ Treten beide Erkrankungen gemeinsam auf, ist die körperliche Einschränkung umso stärker ausgeprägt.²² Angeschwollene Nasenschleimhäute können zu Schlafstörungen führen, wodurch wiederum Konzentrationsstörungen auftreten können.¹² Sind hiervon Kinder betroffen fällt eine Einschränkung der schulischen Aktivität auf. Schulkinder, die unter einer allergischen Rhinitis leiden, zeigen eine herabgesetzte Lernfähigkeit.²³

Eine allergische Erkrankung nimmt zudem Einfluss auf das Arbeitsleben. Sowohl Asthma, als auch eine vorliegende Rhinitis, führen zu einer verminderten Arbeitseffektivität.²⁴ Der hieraus folgende Arbeitsausfall erhöht ferner die sozioökonomischen Kosten.⁶

Laut Schätzungen werden lediglich 10 % der Allergiepazienten nach den aktuellen Leitlinien behandelt. Viele Betroffene begeben sich erst dann in ärztliche Behandlung wenn die Symptome als intolerabel empfunden werden. Bis dahin nehmen Allergiker nicht verschreibungspflichtige Medikamente aus der Apotheke in Anspruch.

Sobald die Erkrankung ein fortgeschrittenes Stadium erreicht, erschwert sich die angemessene Behandlung. Auf diese Weise vollzieht sich ein Anstieg der aufgewendeten Therapiekosten.⁶

Daher sollte sowohl für den behandelten Arzt, als auch für den betroffenen Patienten, eine frühzeitige Diagnose und eine aktive Therapie an erster Stelle stehen. Hierdurch kann neben dem Patienten auch das Gesundheitssystem entlastet werden.²⁵

1.6 Diagnostik

Eine ausführliche Anamnese ist die Grundlage für eine korrekte und rasche Diagnosestellung. Hinsichtlich der Typ 1-Allergie kann bereits eine streng saisonal auftretende Symptomatik oder die Erhebung der Familienanamnese zur Ermittlung des auslösenden Allergens beitragen.

Anschließend erfolgt die klinische Untersuchung des Patienten. Mit Hilfe der anterioren Rhinoskopie werden die vorderen Abschnitte der Nase eingesehen. Mittels eines Nasenspekulums können der Schwellungszustand, die Farbe und die Sekretion der Nasenschleimhaut beurteilt werden. Da hierbei die Sicht eingeschränkt ist, dient die Nasenendoskopie als Standard der nasalen Untersuchung. Diese kann sowohl mit starren als auch flexiblen Endoskopen durchgeführt werden.¹³

1.6.1 In-vivo-Diagnostik

Die in-vivo-Diagnostik stellt das wesentliche diagnostische Verfahren dar, um eine Typ 1-Allergie nachzuweisen. Hierbei wird das Allergen an die IgE-Antikörper beladene Mastzelle herangeführt. Als diagnostischer Standard gilt der Pricktest.

Standardisierte Extrakte werden tropfenweise auf die Volarseite des Unterarms aufgetragen. Mittels einer kleinen Lanzette wird an der entsprechenden Stelle ein Hautdefekt erzeugt, wodurch in den Lösungen enthaltenen Allergene zu den Mastzellen gelangen.

Um die Testergebnisse entsprechend interpretieren zu können, werden zusätzlich eine Positiv- und eine Negativkontrolle aufgetragen. Nach etwa 15-20 Minuten können die Ergebnisse abgelesen werden.²⁶ Die in Form der Lewis Trias auftretende Testreaktion wird hauptsächlich durch Histamin ausgelöst. Charakteristisch sind eine durch Vasodilatation ausgelöste örtliche Rötung, ein durch Steigerung der Kapillarpermeabilität herbeigeführtes dermales Ödem und ein mittels Axonreflex hervorgerufenes Umgebungerythem.²⁷ Ein mittlerer Quaddeldurchmesser von ≥ 3 mm gilt als positive Testreaktion.²⁸

Die mittels Histamin durchgeführte Positivkontrolle ruft eine Rötung oder Quaddel hervor. Dementsprechend sollte bei der aus Kochsalz bestehenden Negativkontrolle keine Reaktion auftreten.

Fällt der Pricktest negativ aus, kann der Intrakutantest zur diagnostischen Ergänzung herangezogen werden. Dieser zeichnet sich durch eine ausgeprägtere Sensitivität aus und kann sowohl am Unterarm, als auch am Rücken durchgeführt werden. Ein Quaddeldurchmesser von ≥ 5 mm gilt als positive Reaktion.

Allergenspezifische IgE-Antikörper haben die Möglichkeit, sich lokal in der Nasenschleimhaut auszubilden. Hierbei handelt es sich um das Krankheitsbild der lokalen allergischen Rhinitis. Charakteristisch für diese Erkrankung ist der Umstand, dass Hauttests negativ ausfallen und im Blut kein spezifisches IgE nachgewiesen werden kann, obwohl bei Allergenkontakt eine nasale Symptomatik auftritt.²⁹

Wenn Hauttests bzw. in-vitro-Verfahren negativ ausfallen, ist der nasale Provokationstest eine probate Möglichkeit eine inhalative Typ 1-Allergie zu diagnostizieren.^{30,31}

Aber auch um klinisch relevante von irrelevanten Testreaktionen zu unterscheiden kann ein nasaler Provokationstest in Betracht gezogen werden.²⁷

1.6.2 In-vitro-Diagnostik

Unter bestimmten Umständen ist die in-vitro-Diagnostik besser geeignet um eine Allergie nachzuweisen. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn der Patient an einer Hautkrankheit leidet, bestimmte Medikamente nicht abgesetzt werden können oder ein erhöhtes Risiko einer systemischen anaphylaktischen Reaktion vorliegt.³²

Mit Hilfe des Radio-Allergo-Sorbent-Tests (RAST) können im Blut des Patienten allergenspezifische IgE-Antikörper und somit eine Sensibilisierung nachgewiesen werden. Unter den vorhandenen Immunglobulinen kommen IgE-Antikörper in einer wesentlich geringeren Konzentration im Serum vor.³³ Der RAST zeichnet sich hierbei durch eine hohe Sensitivität und Spezifität aus.³⁴ Die Ergebnisse des RAST werden entsprechend der vorliegenden Konzentration der IgE-Antikörper in fünf, bzw. beim CAP-RAST in sieben Klassen unterteilt.

Die Resultate der in-vivo- und in-vitro-Diagnostik hängen letztendlich jedoch stark von der Qualität der Allergenextrakte ab.³²

Ein positiver Hauttest bzw. im Serum nachgewiesene IgE-Antikörper deuten eine Immunantwort auf ein Allergen an. Eine Allergie wird hierdurch allerdings nicht bewiesen. Es besteht die Möglichkeit, dass eine klinisch stumme Sensibilisierung vorliegt.³⁵ Unter diesen Umständen erfolgt in der Regel keine Therapie.

1.7 Therapie

Ziel der Therapie ist es, die Symptome einer Erkrankung zu lindern. Im Fall der Typ 1-Allergie besteht die Therapie in der Allergenkenz, der Pharmakotherapie und der spezifischen Immuntherapie.

1.7.1 Allergenkenz

Zunächst gilt es, auslösende Faktoren zu umgehen. Bei der Hausstaubmilbenallergie kann durch einen verminderten Milbenkontakt eine geringere Ausprägung der Allergiesymptome erzielt werden. Hierdurch ist es zudem möglich, die medikamentöse Therapie zu reduzieren. Auch die bronchiale Hyperreaktivität kann sich durch eine eingehaltene Allergenkenz vermindern.³⁶ Als Hilfsmittel dienen milbendichte Matratzen- und Bettbezüge. Das sogenannte „Encasing“ bietet die Möglichkeit, die

Hausstaubmilbenkonzentration soweit zu reduzieren, dass eine Verbesserung der Allergiesymptome herbeigeführt werden kann.³⁷

1.7.2 H1-Antihistaminika

In den meisten Fällen erweist sich die Allergenkarenz als nicht ausreichend, sodass eine Pharmakotherapie stufenweise entsprechend der Symptome initiiert wird.

H1-Antihistaminika wirken als inverse Agonisten, indem sie den inaktiven Zustand des Histaminrezeptors begünstigen.³⁸ Sie können topisch, z.B. als Nasenspray, oder systemisch verabreicht werden. H1-Antihistaminika der zweiten Generation besitzen im Gegensatz zu H1-Antihistaminika der ersten Generation geringere sedierende Eigenschaften. Aufgrund ihres hydrophilen Charakters passieren sie die Blut-Hirn-Schranke in einem geringeren Maße.³⁹ Da die Wirkung der topischen H1-Antihistaminika nach ca. 15 Minuten rasch einsetzt, sind sie auch für die Akuttherapie geeignet.⁴⁰ H1-Antihistaminika der zweiten Generation und topische Glukokortikoide gelten generell als Therapie der Wahl bei der intermittierenden und persistierenden allergischen Rhinitis.¹³

1.7.3 Glukokortikoide

Glukokortikoide regulieren über spezifische Glukokortikoidrezeptoren die Expression antiinflammatorischer Proteine und proinflammatorischer Genprodukte. Hierdurch können inflammatorische Signalwege ausgeschaltet werden.⁴¹

Bei der Behandlung von Asthma bronchiale und der allergischen Rhinitis gelten topische Glukokortikoide als die effektivste Medikamentengruppe.⁴² Bezüglich der Linderung nasaler Symptome weisen sie eine ausgeprägtere Effektivität auf als orale Antihistaminika. Antihistaminika wiederum besitzen hinsichtlich der Augensymptomatik eine höhere Wirksamkeit. Somit kann eine Kombination aus einem nasalen topischen Glukokortikoid und einem systemischen Antihistaminikum sinnvoll sein und einen zusätzlichen Nutzen für Patienten mit allergischer Rhinitis bieten.^{13,43}

Da ihre maximale Wirkung erst spät auftritt, sind topische Glukokortikoide nicht zur Akuttherapie geeignet.¹³ Werden Kinder behandelt, gelten dieselben Leitlinien. Allerdings sollte bei der Auswahl der topischen Kortikosteroide darauf geachtet werden, dass die systemische Bioverfügbarkeit möglichst gering ist.^{44,45} Da im Allgemeinen nur

ein geringer Teil des Wirkstoffs systemisch aufgenommen wird, weisen sie im Allgemeinen ein niedriges Risiko für systemische Nebenwirkungen auf. ⁴⁶

1.7.4 Leukotrienrezeptorantagonisten

Leukotriene fungieren als Mediatoren bei entzündlichen und allergischen Reaktionen. Sie wirken als Bronchokonstriktoren, erhöhen die vaskuläre Permeabilität und stimulieren die Schleimsekretion. ⁴⁷ Durch ihre chemotaktische Funktion sind sie in der Lage, neutrophile Granulozyten anzulocken. ⁴⁸ Leukotrienrezeptorantagonisten wirken als kompetitive Inhibitoren, indem sie Leukotrienrezeptoren blockieren und somit die Bindung von Leukotrienen an ihren Rezeptoren hemmen.

Derzeit ist in Deutschland einzig Montelukast als Medikament zugelassen. Neben der Indikation bei Asthma bronchiale kann es zudem bei der allergischen Rhinitis im „Off-Label-Use“ angewandt werden. Zwar sind Leukotrienrezeptorantagonisten bei der Behandlung der allergischen Rhinitis weniger effektiv als nasale Glukokortikoide, jedoch können Patienten, die zusätzlich an Asthma bronchiale leiden von der Therapie profitieren. ^{45,49} Im Vergleich zur Monotherapie mit H1-Antihistaminika zeigt sich bei der Kombination mit Leukotrienrezeptorantagonisten eine bessere Wirksamkeit. ⁵⁰

1.7.5 Cromone

Cromone, wie die Cromoglycinsäure, weisen eine stabilisierende Wirkung auf Mastzellen auf, indem sie deren Degranulationsprozess blockieren. ⁵¹ Sie sind ausschließlich topisch wirksam. Im Vergleich zu topischen Glukokortikoiden besitzen sie eine deutlich geringere Wirksamkeit. ⁵² Zudem sind sie den oralen und topischen Antihistaminika in ihrer Wirkung ebenfalls unterlegen. Sie stehen somit in einem Stufenschema der antiallergischen Therapie an unterster Stelle. ⁵³

1.7.6 Alphasymphathomimetika

Alphasymphathomimetika werden bei der akuten Behandlung der allergischen Rhinitis eingesetzt. Sie aktivieren α -Adrenorezeptoren, indem sie mit den Rezeptoren eine Bindung eingehen und vor Ort agonistisch wirksam sind. Die Wirkung tritt rasch ein. Alphasymphathomimetika bewirken eine Vasokonstriktion der nasalen Mukosa, wodurch

ein Anschwellen der Schleimhäute in Gang gesetzt wird. Um einen Rebound-Effekt mit der Folge einer Rhinitis medicamentosa zu verhindern, sollten sie nicht über einen längeren Zeitraum eingenommen werden.⁵⁴

1.7.7 Spezifische Immuntherapie

Bei der Behandlung mittels spezifischer Immuntherapie werden steigende Mengen eines Allergenextrakts verabreicht, um allergieassoziierte Symptome zu lindern.⁵⁵

Eingeführt wurde die Immuntherapie bereits 1911 durch Leonard Noon. Mit Hilfe einer Aufbereitungsmethode mit destilliertem Wasser wurde durch mehrfaches Einfrieren und Auftauen ein Pollenextrakt erzeugt. Noon applizierte das Pollenextrakt Patienten mit Heuschnupfen konjunktival und subkutan. Hierdurch konnte er belegen, dass die Sensibilität der Heuschnupfenpatienten verringert werden kann, wenn eine angemessene steigende Konzentration des Extrakts in geeigneten Abständen verabreicht wird. Die Sensibilität nahm bis zu einem Hundertfachen ab.⁵⁶

Neben der Allergenkarenz ist die spezifische Immuntherapie die einzige kausale Behandlungsform bei allergischen Erkrankungen. Die Behandlung kann sowohl subkutan als auch sublingual erfolgen. Während bei der subkutanen Variante regelmäßig eine Arztpraxis aufgesucht werden muss, erfolgt die sublinguale Form eigenverantwortlich durch den Patienten mittels täglich einzunehmenden Tropfen oder Tabletten.

1.8 Mechanismus

Zielzellen der spezifischen Immuntherapie sind T-Lymphozyten. Durch die vermehrte Ausschüttung des antiinflammatorischen Interleukin 10 werden TH2-Zellen gehemmt. Somit wird das TH1-TH2-Gleichgewicht zugunsten einer gegenregulatorischen TH1-Immunantwort verschoben. Das von den TH1-Zellen produzierte Zytokin Interferon- γ hemmt sowohl die IgE-Bildung, als auch die Entwicklung von TH2-Zellen.⁵⁷ Zudem wird die Bildung von IgG- und IgA-Antikörpern induziert.

Bereits 1941 konnte mit Hilfe der spezifischen Immuntherapie gezeigt werden, dass sich das Verhältnis der IgE-Antikörper zugunsten der IgG-Antikörper verschiebt.⁵⁸ IgG-Antikörper wiederum blockieren die vorhandenen IgE-Antikörper, indem sie die Bindung

des Antigens an die IgE-Moleküle verhindern.⁵⁹ Des Weiteren wird die Aktivierung von Mastzellen, eosinophilen und basophilen Granulozyten inhibiert, wodurch eine verminderte allergische Reaktionsbereitschaft herbeigeführt wird.⁶⁰

Die Fehlsteuerung des Immunsystems ist im Rahmen der Typ 1-Allergie reversibel. Mit Hilfe der spezifischen Immuntherapie kann eine Immuntoleranz erzielt werden.⁷

Die Behandlung mittels spezifischer Immuntherapie kann bei Kindern ab fünf Jahren durchgeführt werden. Zuvor besteht ein erhöhtes Risiko für systemische Reaktionen. Um diese bei Kindern unter fünf Jahren frühzeitig zu erkennen und adäquat behandeln zu können, ist ein entsprechendes fachärztliches Setting notwendig.⁶¹

1.9 Effizienz

Mit Hilfe der spezifischen Immuntherapie kann die bronchiale Hyperreagibilität vermindert und das Risiko Asthma zu entwickeln, reduziert werden.⁶² Die spezifische Immuntherapie weist darüber hinaus einen präventiven Charakter auf, indem sie eine weitere Neusensibilisierung verhindern kann. Daher ist es sinnvoll, die spezifische Immuntherapie frühzeitig zu beginnen.^{63,64} Dies gilt ebenso bei bereits bestehendem Asthma. Die Asthmasymptomatik sowie nasale Beschwerden können hierdurch deutlich verbessert werden.⁶⁵ Zudem verringern sich konjunktivale Symptome. Nach lokaler Allergenprovokation zeigt sich des Weiteren eine herabgesetzte Sensibilität der Haut.⁶⁶ Im Zuge dessen werden geringere Mengen antiallergischer Medikamente zur Therapie der allergischen Symptome notwendig.⁶⁷

1.10 Sicherheit

Bei ordnungsgemäßer Anwendung durch erfahrene und fachkundige Ärzte ist die spezifische Immuntherapie gut verträglich und sicher.⁶⁸⁻⁷⁰ Lokale Reaktionen in Form von Rötung, Schwellung oder einer juckenden Einstichstelle treten häufig auf. Allerdings steht das Risiko systemischer Reaktionen in keinem unmittelbaren Zusammenhang mit der Ausprägung lokaler Nebenwirkungen.⁷¹ 5,2 % der Patienten weisen systemische Nebenwirkungen unterschiedlicher Ausprägung auf. Dies betrifft 0,06 % bis 0,093 % der erfolgten Injektionen.^{72,73} Todesfälle im Rahmen eines allergischen Schockgeschehens treten äußerst selten auf.⁷⁴

Vor allem während der Aufbauphase sind Nebenwirkungen präsent.⁷⁵ Da sie zudem meist in den ersten 30 Minuten nach Injektion auftreten, ist es erforderlich, dass sich der Patient währenddessen in der Praxis aufhält. Sollten Nebenwirkungen auftreten, können diese unmittelbar behandelt werden.⁷⁰

Im überwiegenden Teil der Allergenpräparate ist Aluminium enthalten. Aluminium sorgt als Adjuvans dafür, dass das Allergen über einen längeren Zeitraum gleichmäßig freigesetzt wird. Zudem wird durch Aluminium die immunologische Wirkung des Allergens verstärkt.⁷⁶ In seltenen Fällen kann sich an der Injektionsstelle ein Granulom ausbilden.⁷⁷ 3 % der Patienten entwickeln eine Sensibilisierung gegenüber Aluminium, allerdings ist das Sensibilisierungspotenzial insgesamt als gering einzuschätzen.^{78,79}

1.11 Kosteneffektivität der subkutanen Immuntherapie

Die subkutane Immuntherapie kann dazu beitragen, das Gesundheitssystem zu entlasten. Im Vergleich zur Kombination mit einer spezifischen Immuntherapie erweist sich die rein symptomatische Therapie als kostspieliger.⁸⁰ Die mittleren jährlich anfallenden Behandlungskosten können hierdurch mehr als halbiert werden. Dies resultiert aus der Einsparung von Arzneimittelkosten und ärztlichen Behandlungen.⁸¹

1.12 Dosierung

Die spezifische Immuntherapie wird in eine Steigerungs- und Erhaltungsphase unterteilt. Um während der Behandlung systemische allergische Reaktionen zu vermeiden, wird die Dosis über mehrere Injektionen allmählich gesteigert. Für die jeweiligen Allergenextrakte liegen Dosierungsrichtlinien der Hersteller vor. Eine regelmäßige Dosissteigerung darf nur dann erfolgen, wenn diese vom Patienten toleriert wird. Der individuelle Therapieverlauf bestimmt hierbei die Dosierung. Wichtig ist, die ideale Konzentration des Allergens zu verabreichen, da eine zu niedrige Dosis ineffektiv ist und eine zu hohe Dosis zu systemischen Reaktionen führen kann.⁸² Wirksamkeit und Sicherheit müssen im Gleichgewicht zueinanderstehen.⁸³ Die optimale Dosis erzeugt bei den überwiegenden Patienten einen klinisch relevanten Effekt ohne dabei unzumutbare Nebenwirkungen zu verursachen.⁸⁴

Während der Steigerungsphase wird die vorherige Dosis häufig verdoppelt. Die Injektionsabstände liegen bei wässrigen Lösungen zwischen drei bis sieben Tagen, bei Semidepotlösungen zwischen ein bis zwei Wochen.⁵⁷

Ist die Maximaldosis erreicht, beginnt die Erhaltungsphase. Hierbei wird die Maximaldosis in größeren Abständen, zwischen vier bis acht Wochen, verabreicht. Werden die empfohlenen Injektionsabstände überschritten, muss die Dosis entsprechend reduziert werden. Um mögliche allergische Reaktionen erkennen und behandeln zu können, verbleibt der Patient 30 Minuten in der Praxis. Anschließend wird die Injektionsstelle inspiziert und dokumentiert.

Die spezifische Immuntherapie kann als präseasonale Kurzzeittherapie oder perenniale Behandlung durchgeführt werden. Bei saisonalen Aeroallergenen erfolgt die Steigerung bis zur Maximaldosis vor der Allergiesaison. Während der Saison wird die Therapie ausgesetzt oder mit reduzierter Dosis cosaisonal fortgeführt. Eine cosaisonale Therapie ist nur dann möglich, wenn diese vom Patienten gut toleriert wird. Hierbei ist auf eine sorgfältige Dokumentation zu achten. Nach Saisonende erfolgt in wöchentlichen Abständen erneut eine Dosissteigerung, bis die Maximalkonzentration erreicht ist.

Im Fall der präseasonalen Kurzzeittherapie werden in wöchentlichen Abständen vier bis sieben subkutane Injektionen verabreicht. Die Behandlung endet bis zu drei Monate vor Beginn der Pollensaison. Ein wesentlicher Wirkverlust ist hierdurch nicht zu verzeichnen. Um einen ausreichenden Therapieerfolg zu erzielen, werden drei bis fünf präseasonale aufeinanderfolgende Therapiezyklen empfohlen.

Bei einer Paralleltherapie mit zwei unterschiedlichen Allergenextrakten, empfiehlt es sich, die Injektionen separat an beiden Armen durchzuführen. Um Nebenwirkungen zu vermeiden, erfolgen beide Injektionen in einem Abstand von 30 Minuten. Auf körperliche Anstrengung und Hitzebelastung sollte am Behandlungstag grundsätzlich verzichtet werden.

1.13 Compliance

Patienten, die auf eine spezifische Immuntherapie ansprechen, wird eine Therapiedauer von drei Jahren empfohlen. Der Therapieerfolg hängt maßgeblich von der Regelmäßigkeit und Dauer der Behandlung ab. Die Compliance spielt hierbei eine

entscheidende Rolle. Hierunter wird das kooperative Verhalten des Patienten verstanden, indem ärztliche Anordnungen angenommen und umgesetzt werden.

Das moderne Konzept der Adhärenz beschreibt das Ausmaß der Übereinkunft zwischen Arzt und Patient. Der Patient muss in das Behandlungskonzept eingebunden werden. Entscheidungen über Therapieform und Behandlungsziel sollen gemeinsam getroffen werden.⁸⁵ Um das Mitwirken des Patienten zu fördern, muss dieser vor Therapiebeginn sorgfältig über die praktische Durchführung, die Therapiedauer, die zu erwartenden Erfolge, Risiken und Alternativen aufgeklärt werden.

1.14 Fragestellung dieser Arbeit

Anhand folgender Arbeit soll untersucht werden, wie ausgeprägt die Compliance bei Patienten ist, die eine subkutane Immuntherapie erhalten. Als Compliance wurde eine erreichte Behandlungsdauer von drei Jahren definiert. Zudem wurden in der Patientenakte dokumentierte vorzeitige Therapieabbrüche erfasst und deren Gründe ermittelt.

Wurde die Therapie vor den empfohlenen drei Jahren beendet, aber in der Patientenakte kein Therapieabbruch vermerkt, wurde davon ausgegangen, dass die Therapie im gegenseitigen Einvernehmen beendet wurde. In diesem Fall wurde der Patient nicht als Therapieabbrecher gewertet. Ausschließlich Patienten, deren Therapieabbruch eindeutig dokumentiert wurde, wurden als Therapieabbrecher definiert. Patienten, die eine empfohlene Therapiedauer von drei Jahren erreichten, können trotzdem einen Behandlungsabbruch aufweisen. Währenddessen bei Patienten ohne dokumentierten Therapieabbruch zudem die Möglichkeit besteht die empfohlene Behandlungsdauer von drei Jahren nicht erreicht zu haben.

Bei Patienten, die eine präseasonale Kurzzeittherapie erhielten, wurden nur die aktiven Behandlungsmonate mit eingerechnet, sodass ein Patient, der drei Jahre hintereinander regelmäßig zur präseasonalen Therapie erschien, nicht als compliant im Sinne von drei erreichten Behandlungsjahren eingestuft wurde. Dies traf auf 1,91 % der Patienten zu.

Folgende Aspekte wurden berücksichtigt:

1. Wie viele Patienten erreichen eine empfohlene Therapiedauer von drei Jahren?
2. Welche Gründe veranlassen die Patienten dazu, die Therapie frühzeitig abubrechen?
3. Zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen?
4. Gibt es Zusammenhänge zwischen Alter und Compliance?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenauswahl

Die vorliegenden retrospektiv ausgewerteten Patientendaten stammen aus dem Patientenkollektiv der Gemeinschaftspraxis HNO Zentrum in Berlin-Lichterfelde. Mit Hilfe der Praxissoftware Quincy wurden Patienten erfasst, die mittels subkutaner Immuntherapie behandelt wurden.

Zu den verabreichten Allergenen gehörten Pollen von Gräsern, Bäumen, Getreide und Kräutern, sowie Hausstaubmilben, Schimmelpilze und Katzenhaare. Die Allergenextrakte stammten von Allergopharma (Allergovit, Acaroid, Novo Helisen), LETI (Depigoid), HAL (Purethal), ALK (Avanz), ROXALL (Deposit) und Bencard (ADL).

Es wurden ausschließlich Patientendaten einbezogen, deren Informationen bezüglich der Therapiedauer vollständig waren. Patienten, die sich kurzfristig vertretungsweise in der Praxis vorstellten, deren Daten in Bezug auf die Regelmäßigkeit der Injektionen unvollständig waren oder deren Therapie während der Auswertungsphase noch nicht abgeschlossen war, wurden nicht mit in die vorliegende Arbeit eingeschlossen.

Es wurden sowohl präseasonale Kurzzeittherapien, als auch perenniale Behandlungen in die Untersuchung eingeschlossen. Wenn möglich, wurde eine cosaisonale Therapie ohne Dosisreduktion durchgeführt. Die cosaisonale Behandlung erfolgte jedoch nur, wenn der Patient dies gut tolerierte. War das nicht der Fall, wurde die Dosis während der Allergiesaison entsprechend reduziert. Neben der Standardtherapie mit einem Allergenkomplex erfolgten auch Simultanbehandlungen mit zwei Allergenkomplexen pro Sitzung.

523 Patienten wurden mittels subkutaner Immuntherapie behandelt. Die Diagnose inhalative Typ 1-Allergie lag mit oder ohne allergischem Asthma vor. Aufgrund einer unvollständigen Dokumentation wurden 104 Patienten von der Auswertung ausgeschlossen. Insgesamt wurden die Daten von 419 Patienten retrospektiv ausgewertet. Der Behandlungsbeginn lag hierbei zwischen 1995 und 2013. Die Altersverteilung lag zwischen 6 und 75 Jahren.

2.2 Fragebogen

Bei erstmaliger Vorstellung erhielten die Patienten einen Fragebogen. Neben Angaben zur Person und allgemeinen Vorerkrankungen, wurden speziell inhalative Typ 1-Allergien erfragt.

2.3 Diagnostik

Im Anschluss erfolgte eine ausführliche ärztliche Anamnese. Die angegebenen Informationen des Fragebogens wurden konkretisiert, ergänzt und falls vorhanden mit verfügbaren Arztbriefen vervollständigt. Mit Hilfe der anterioren Rhinoskopie wurden die vorderen Abschnitte der Nase eingesehen. Anschließend erfolgte eine Nasenendoskopie. Unter Einbeziehung des RAST, Prick-, Scratch- oder nasalen Provokationstests wurde die Diagnose inhalative Typ 1-Allergie gestellt.

2.4 Aufbereitung des Datenmaterials

Innerhalb der Arztpraxis wurden die benötigten Patientendaten retrospektiv über die Praxissoftware Quincy eingesehen. Relevante Daten wurden dabei ausgelesen und mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel in eine Übersichtstabelle eingegeben und gesammelt.

Hierbei wurden primär folgende Daten erfasst:

- Geschlecht
- Alter bei Behandlungsbeginn und Therapieabbruch
- Therapieabbrüche und hierfür vorliegende Gründe
- Behandlungsdauer
- Therapieform
- Verabreichte Allergene
- Nebenwirkungen

2.5 Statistische Auswertung

Mittels Microsoft Excel wurden die Daten dokumentiert und erste Berechnungen durchgeführt. Auf diese Weise wurden Mittelwerte bezüglich des Alters bei Therapiebeginn und Behandlungsabbruch, sowie der jeweiligen Therapiedauer gebildet.

Für die weitere Auswertung wurden die Daten aus Microsoft Excel in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 23 übertragen. Hierbei erfolgte eine entsprechende Kodierung der erfassten Daten. Da an der vorliegenden Stichprobe mehrere Hypothesen gleichzeitig überprüft wurden, wurden multiple Tests durchgeführt. Um hierbei eine Alphafehler-Kumulierung zu neutralisieren wurde die Bonferroni-Korrektur angewandt. Da zwei Variablen getestet wurden, wurde das Signifikanzniveau auf 2,5 % ($p = 0,025$) festgelegt. Die Signifikanz bezüglich des Zusammenhangs zwischen Alter, Geschlecht und Compliance wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests ausgewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Von den insgesamt 419 ausgewählten Patienten waren 210 (50,1 %) weiblich und 209 (49,9 %) männlich. Der Behandlungsbeginn lag zwischen den Jahren 1995 und 2013.

3.2 Alter bei Behandlungsbeginn

Das Alter der Patienten lag bei Behandlungsbeginn zwischen 6 und 75 Jahren. Männer begannen eine Therapie durchschnittlich in der dritten Dekade, Frauen in der vierten Dekade. Unter Berücksichtigung aller Patienten wurde eine spezifische Immuntherapie mit durchschnittlich 31,7 Jahren begonnen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Alter bei Behandlungsbeginn in Jahren

Geschlecht	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung	Median
männlich	28,7	6	69	15,7	28,0
weiblich	34,7	7	75	15,3	35,0
Gesamt	31,7	6	75	15,8	32,0

3.3 Compliance

46,3 % (n = 194) der Patienten erreichten eine empfohlene Therapiedauer von drei Jahren (Abb. 1). Darunter wiesen 186 Patienten während der Behandlung keinen Therapieabbruch auf. Sechs Patienten, darunter fünf weibliche und ein männlicher Patient, brachen die Therapie ab, nachdem drei Behandlungsjahre erreicht waren. Zwei weibliche Patienten brachen die Therapie während der dreijährigen Behandlungszeit ab, begannen die Therapie neu und erreichten daraufhin drei Behandlungsjahre.

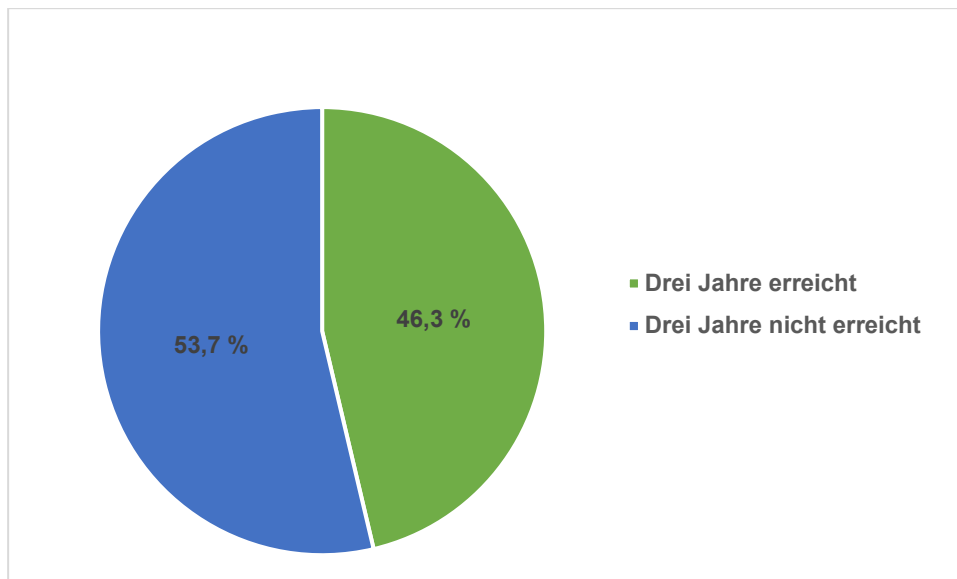


Abb. 1: Erreichte Therapiedauer von drei Jahren $n = 419$

3.3.1 Geschlechterverteilung bezogen auf die Compliance

Im geschlechterspezifischen Vergleich erreichten Männer häufiger eine empfohlene Behandlungsdauer von drei Jahren (Abb. 2). Ein signifikanter Unterschied konnte hierbei zwischen den Geschlechtern nicht nachgewiesen werden ($p = 0,434$).

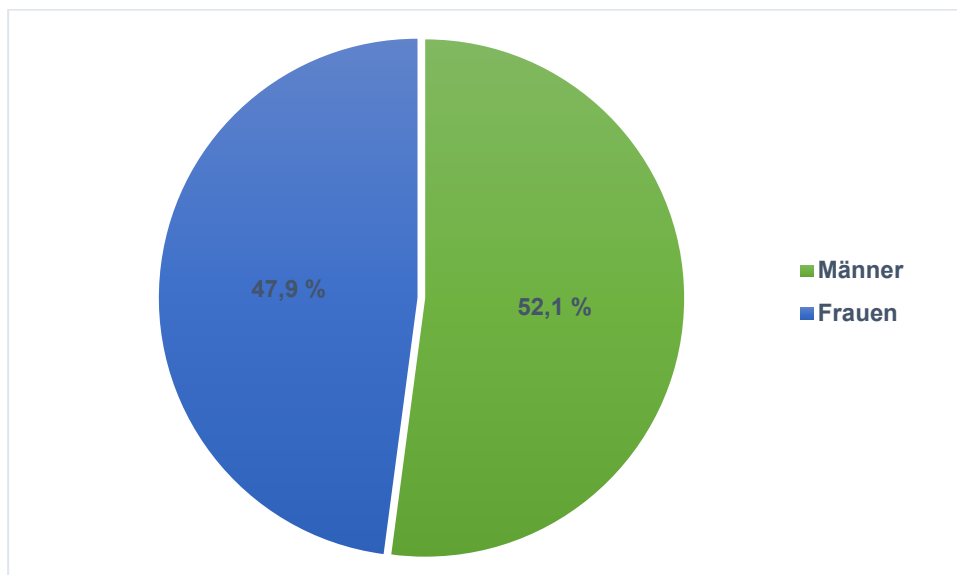


Abb. 2: Geschlechterspezifisch erreichte Therapiedauer von drei Jahren $n = 194$

3.3.2 Altersgruppen bezogen auf die Compliance

Das Patientenkollektiv wurde in drei unterschiedliche Altersgruppen unterteilt. In die Gruppe der 6- bis 18-Jährigen, 18- bis 50-Jährigen und in die Gruppe der über 50-Jährigen.

Die Gruppe der über 50-Jährigen zeigte die ausgeprägteste Compliance (Abb. 3). Keine der Gruppen wies eine signifikant ausgeprägte Compliance auf ($p = 0,609$).

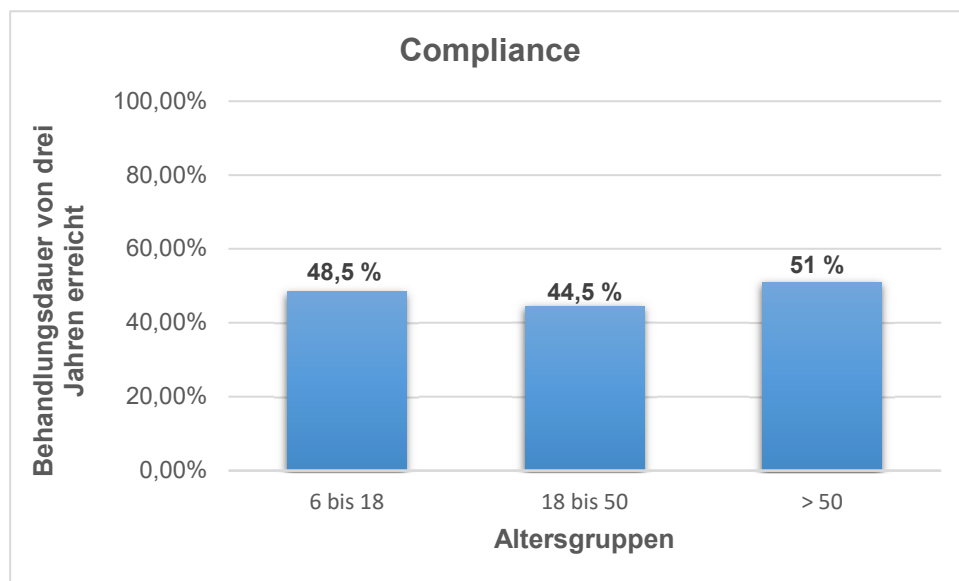


Abb. 3: Compliance bezogen auf die Altersgruppen

Gegliedert in die minimal erreichte Behandlungsdauer von ein, zwei oder drei Jahren, zeigten die über 50-Jährigen durchweg die ausgeprägteste Compliance (Tabelle 2).

Tabelle 2: Minimal erreichte Behandlungsdauer von ein, zwei oder drei Jahren unterteilt in Altersgruppen $n = 419$

Altersgruppe	12 Monate	24 Monate	36 Monate
6 bis 18	81,6 %	77,7 %	48,5 %
18 bis 50	83 %	72,5 %	44,5 %
> 50	96,1 %	84,3 %	51 %

3.4 Behandlungsdauer bezogen auf alle Patienten

Bei allen 419 Patienten lag der Mittelwert bezüglich der Behandlungsdauer bei 981,6 Tagen. Frauen wiesen im Schnitt eine um 53,5 Tage kürzere Behandlungsdauer auf als männliche Patienten (Abb. 4).

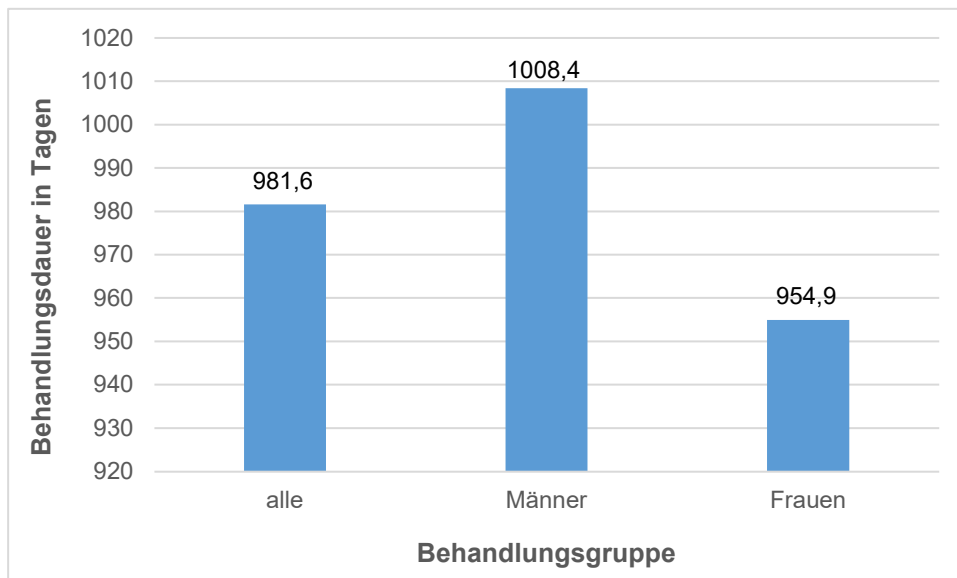


Abb. 4: Durchschnittliche Behandlungsdauer in Tagen n = 419

Der überwiegende Patientenanteil der 419 eingeschlossenen Patienten erreichte eine Therapiedauer von ≥ 36 Monaten. Die zweitgrößte Gruppe mit 28,9 % (n = 121) beendete die Therapie innerhalb des dritten Behandlungsjahres. Hierbei wurden ausschließlich die Behandlungstage aller Patienten ausgewertet. Bei den 121 Patienten handelt es sich nicht um die Therapieabbrecher, hier haben zufällig auch 121 Patienten eine Behandlungsdauer von 24 - 36 Monaten erreicht. Ob Abbruch oder nicht wurde bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt. Die kleinste Patientengruppe mit 10,3 % (n = 43) erreichte eine Behandlungsdauer von 12 – 24 Monaten (Tabelle 3).

Tabelle 3: Erreichte Therapiedauer n = 419

Dauer (Monate)	n (%)
0 – 12	61 (14,5 %)
12 – 24	43 (10,3 %)
24 – 36	121 (28,9 %)
≥ 36	194 (46,3 %)

Der Großteil unter den behandelten Patienten war mit 63,2 % (n = 265) in der Altersgruppe der 18- bis 50-Jährigen vertreten. Die über 50-Jährigen machten mit 12,2 % (n = 51) die kleinste Patientengruppe aus (Tabelle 4).

Tabelle 4: Erreichte Behandlungsdauer unterteilt in Altersgruppen n = 419

Altersgruppe	0 – 12 Monate	12 – 24 Monate	24 – 36 Monate	≥ 36 Monate	Gesamt
6 - 18	14	9	30	50	103
18 - 50	45	28	74	118	265
> 50	2	6	17	26	51

3.5 Behandlungsabbruch

Insgesamt wurde bei 121 (28,9 %) Patienten ein frühzeitiger Therapieabbruch in der Patientenakte dokumentiert (Abb. 5).

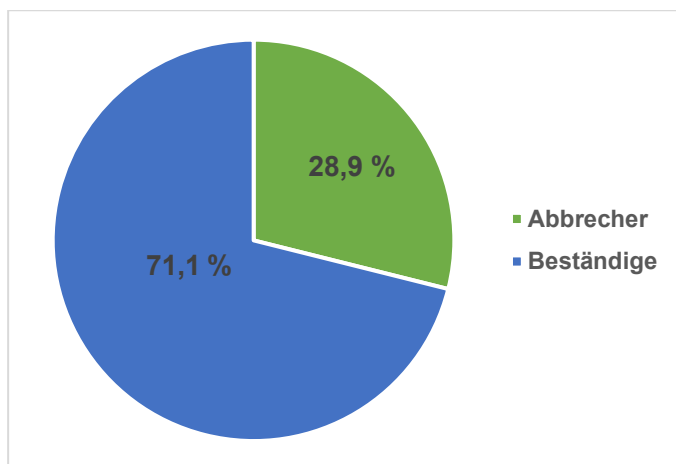


Abb. 5: Abbruchquote

3.5.1 Geschlechterverteilung bezogen auf den Therapieabbruch

Im geschlechterspezifischen Vergleich wiesen weibliche Patienten eine höhere Abbruchrate auf (Abb. 6).

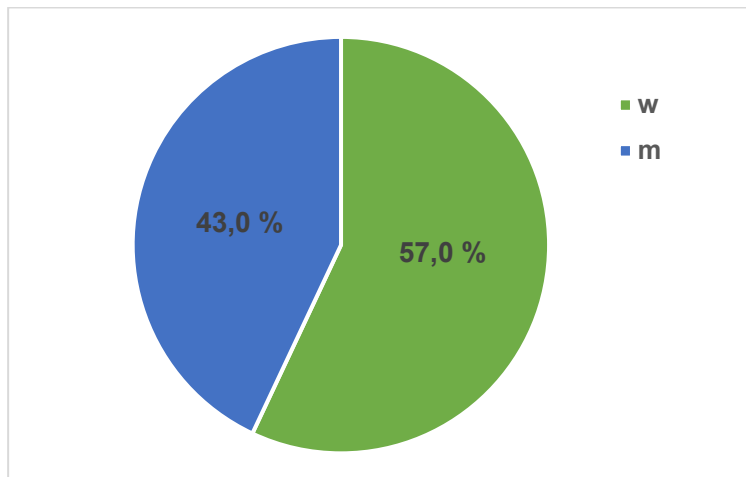


Abb. 6: Geschlechterspezifische Abbruchquote

3.5.2 Alter der Therapieabbrecher bei Behandlungsbeginn

Alle 121 Therapieabbrecher wiesen bei Behandlungsbeginn ein Durchschnittsalter von 28,6 Jahren auf und waren somit im Schnitt 3,1 Jahre jünger als alle 419 Patienten bei Therapiebeginn. Die weiblichen Therapieabbrecher waren bei Behandlungsbeginn durchschnittlich 29,8 Jahre alt. Die männlichen Patienten begannen eine Behandlung durchschnittlich mit 27,1 Jahren (Tabelle 5).

Tabelle 5: Alter bei Behandlungsbeginn bei Abbrechern

Geschlecht	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung	Median
männlich	27,1	7	66	13,4	24,5
weiblich	29,8	9	69	11,2	29,0
Gesamt	28,6	7	69	12,2	27,0

3.5.3 Alter bei Behandlungsabbruch

Das Alter der Patienten bei Behandlungsabbruch lag zwischen 8 und 72 Jahren. Männer brachen die Therapie im Durchschnitt in der dritten Dekade ab, Frauen beendeten die Therapie frühzeitig durchschnittlich in der vierten Dekade. Zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs wiesen alle Therapieabbrecher in Hinblick auf das Alter einen Mittelwert von 30,1 Jahren auf (Tabelle 6).

Tabelle 6: Mittelwert Alter bei Therapieabbruch in Jahren

Geschlecht	n	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung	Median
männlich	52	28,6	8,0	66,0	13,7	25,0
weiblich	69	31,2	9,0	72,0	11,5	30,0
Insgesamt	121	30,1	8,0	72,0	12,5	29,0

3.5.4 Behandlungsdauer der Therapieabbrecher

Alle 121 Patienten, die ihre Therapie frühzeitig abbrachen, zeigten bezüglich der Behandlungsdauer einen Mittelwert von 493,2 Tagen. Frauen wiesen eine kürzere durchschnittliche Behandlungsdauer auf als Männer (Abb. 7).

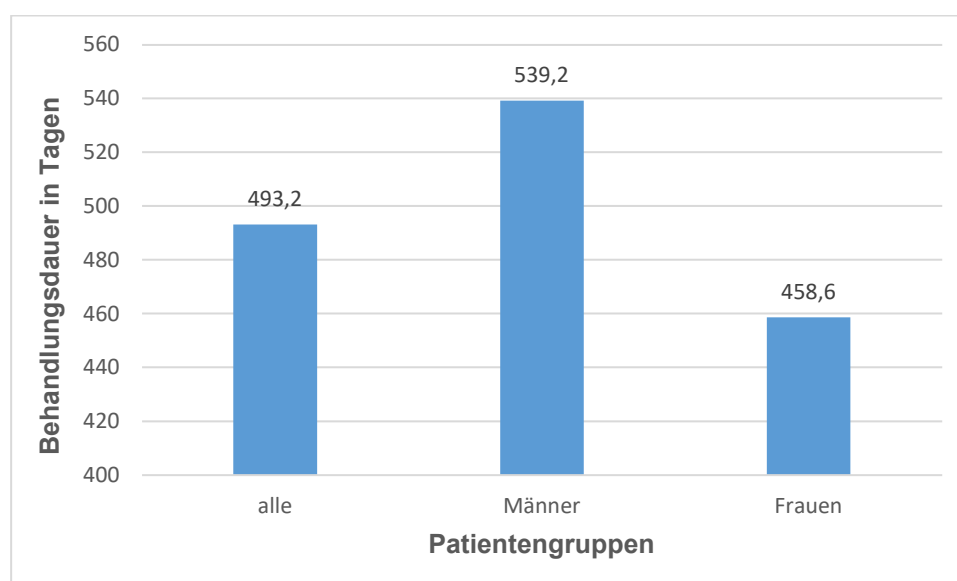


Abb. 7: Durchschnittliche Behandlungsdauer bei Therapieabbrechern

3.6 Ergänzung fehlender Dokumentationen in der Patientenakte

Zunächst wurden die Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch aus den retrospektiv erfassten Patientendaten ermittelt. Bei 53 (43,8 %) Therapieabbrechern konnten die Abbruchgründe hierdurch erfasst werden. Bei 68 (56,2 %) Patienten konnte aus den Akten kein Grund für den Therapieabbruch herausgelesen werden. Die fehlenden Daten bezüglich des Grundes für den vorzeitigen Therapieabbruch wurden durch die behandelnden Ärzte bei den Patienten angefragt. Hierdurch konnte bei weiteren 28 Patienten die Akte diesbezüglich ergänzt werden. Bei 40 Patienten konnte der Grund für den vorzeitigen Therapieabbruch nicht ergänzt werden.

Die fehlenden Daten bezüglich des Grundes für den vorzeitigen Abbruch der Behandlung wurden versucht durch Anfrage der behandelnden Ärzte zu erhalten. Hierbei wurden im Rahmen der Anfrage folgende Fragen gestellt.

1. Warum wurde die Therapie vorzeitig abgebrochen?
2. Was könnte innerhalb des Praxisbetriebes verbessert werden, um als Patient motivierter zu sein, regelmäßig zur Therapie bis zur empfohlenen Behandlungsdauer von drei Jahren zu erscheinen?

Bei 40 (58,8 %) Patienten konnte der Grund für den Therapieabbruch mittels ärztlicher Anfrage nicht eruiert werden. Hierbei konnten 34 Patienten (50 %) nicht erreicht werden, da die Telefonnummer nicht mehr aktuell war oder die Patienten nicht ans Telefon gingen.

3.7 Therapiebeginn der Abbrecher

Der Behandlungsbeginn der Therapieabbrecher lag zwischen den Jahren 1995 und 2013. Der größte Patientenanteil mit 18,2 % begann die Therapie im Jahre 2007.

Bei 51,2 % der Therapieabbrecher lag der Therapiebeginn mindestens zehn Jahre zurück, sodass bei einigen Patienten die Telefonnummer bzw. die Kontaktdaten nicht mehr aktuell waren (Abb. 8).

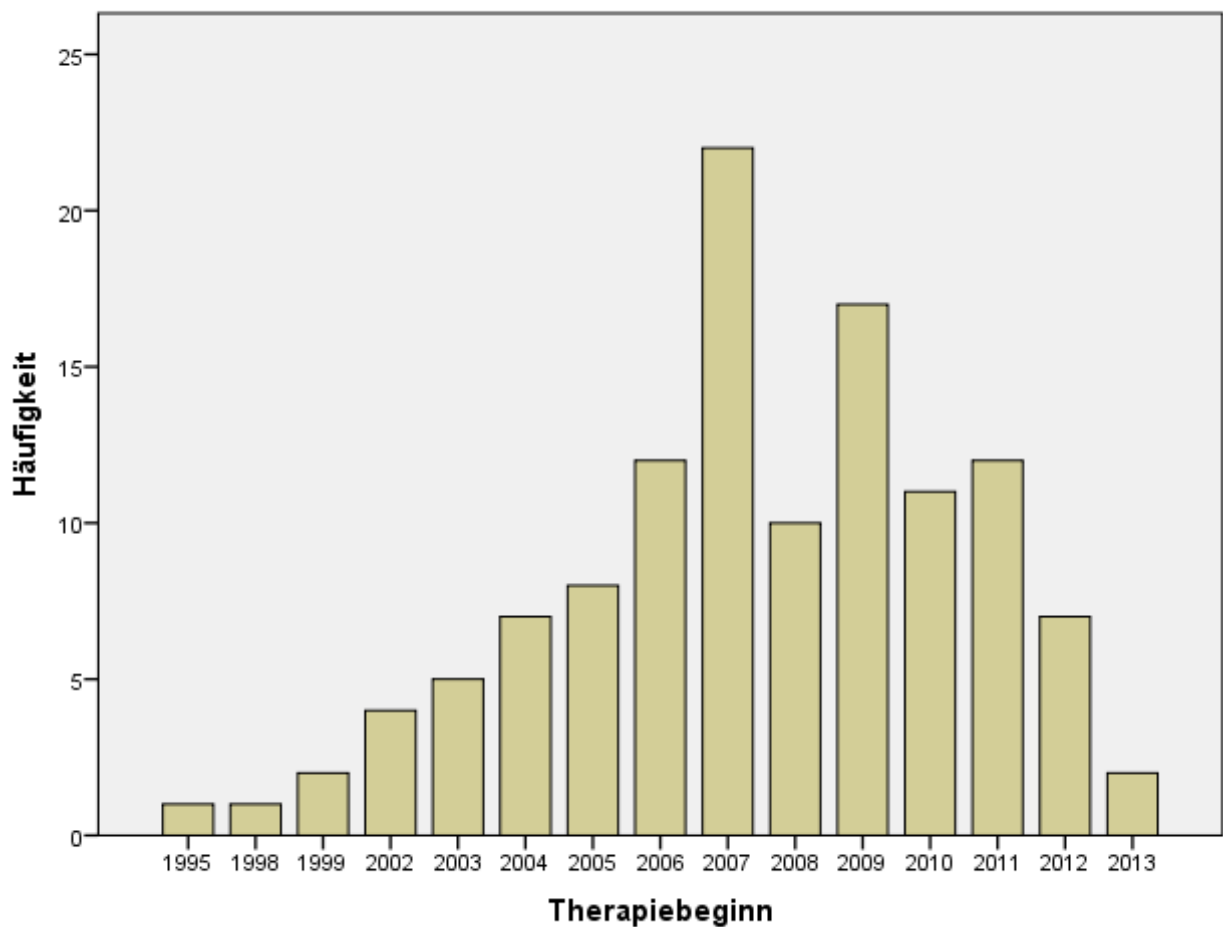


Abb. 8: Therapiebeginn von Abbrechern $n = 121$

3.8 Gründe für Therapieabbruch

Insgesamt konnten von 81 Patienten die Gründe für den Behandlungsabbruch erfasst werden. Die häufigsten angegebenen Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch waren Nebenwirkungen der Immuntherapie, ein Wohnortwechsel und therapieunabhängige Erkrankungen (Abb. 9).

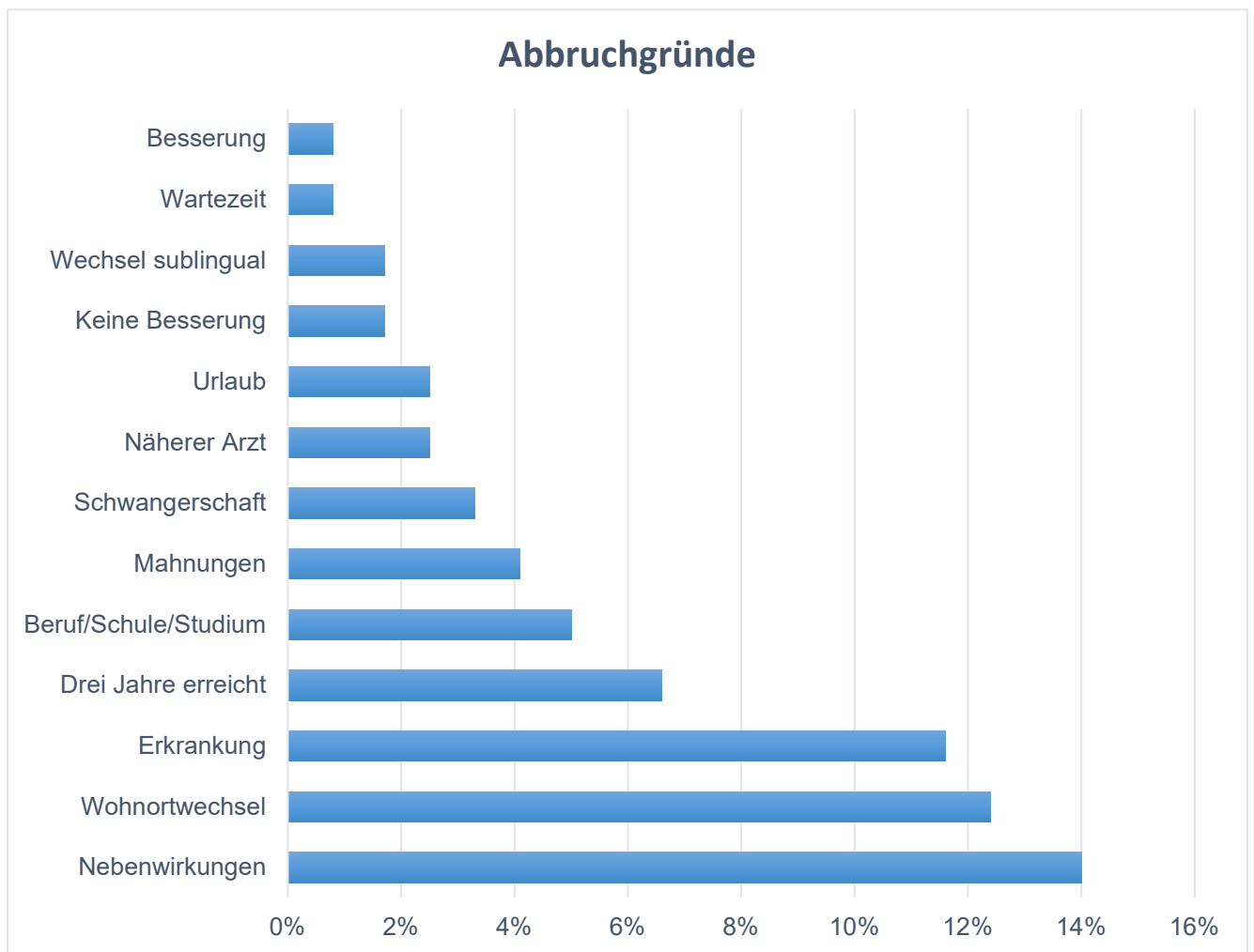


Abb.9: Abbruchgründe n = 121

3.9 Patientenangaben zur Verbesserung der Therapie-Compliance

Bei 73 Patienten lagen keine Angaben darüber vor, wie die Therapie-Compliance verbessert werden könnte. Von 8 Patienten lagen Angaben vor, wie die Therapie-Compliance verbessert werden könnte.

Von den 8 Patienten, über die subjektive Angaben zur Verbesserung der Therapie-Compliance vorlagen, sind der Wunsch über eine ausführlichere Beratung hinsichtlich der Therapieinhalte und kürzere Wartezeiten beim Praxisbesuch dokumentiert. Die ausführlichere Beratung bezog sich auf mögliche Nebenwirkungen und die daraus resultierenden Therapiemaßnahmen. Darüber hinaus sind weitere individuelle Einflussfaktoren vermerkt, die in Abbildung 10 dargelegt sind.

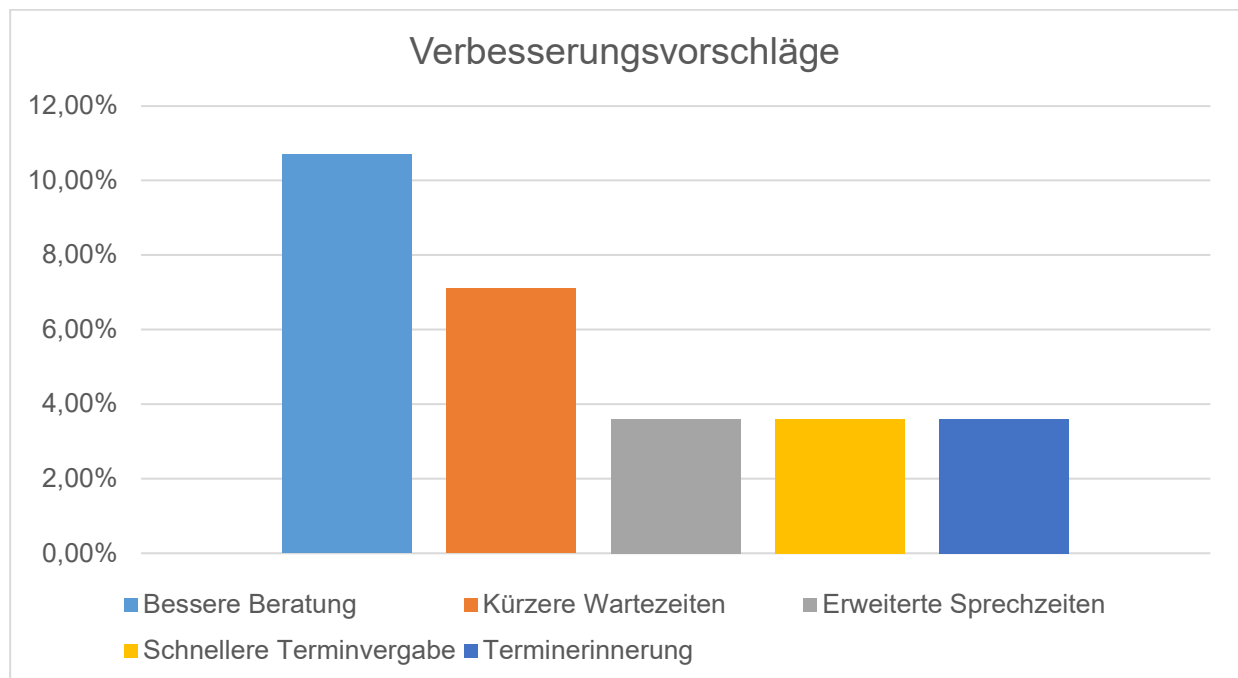


Abb. 10: Verbesserungsvorschläge

3.10 Therapieform bezogen auf alle Patienten

Insgesamt erfolgte bei 303 (72,3 %) Patienten eine Standardtherapie mit einem Allergenkomplex. 116 (27,7 %) Patienten erhielten eine Simultantherapie mit zwei Allergenkomplexen, welche in einem Abstand von 15 Minuten verabreicht wurden.

Mit 74,6 % der männlichen Patienten und 70 % der weiblichen Patienten überwog bei beiden Geschlechtern die Standardtherapie (Tabelle 7).

Tabelle 7: Geschlechterspezifische Einteilung von Standard- und Simultantherapie

	Geschlecht		Gesamt
	männlich	weiblich	
Anzahl Standardtherapie	156	147	303
Anzahl Simultantherapie	53	63	116
Gesamt	209	210	419

3.10.1 Therapieform bezogen auf Therapieabbrecher

Von 121 Abbrechern erhielten 81 (66,9 %) Patienten eine Standardtherapie mit einem Allergenkomplex und 40 (33,1 %) Patienten eine Simultantherapie mit zwei Allergenkomplexen. Bei geschlechterspezifischer Betrachtung spiegelt sich diese Verteilung wider. Sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Therapieabbrechern überwog bei der durchgeführten Therapieform die Standardtherapie. 66,7 % der Frauen und 67,3 % der Männer erhielten eine Standardtherapie (Tabelle 8).

Tabelle 8: Therapieform bezogen auf Therapieabbrecher

	Geschlecht		Gesamt
	männlich	weiblich	
Anzahl Standardtherapie	35	46	81
Anzahl Simultantherapie	17	23	40
Gesamt	52	69	121

3.11 Art der Allergene bezogen auf alle Patienten

Unter allen 419 Patienten wurden am häufigsten die Allergene Frühblüher, Gräser/Roggen und Milben verabreicht (Tabelle 9). Unterteilt in männliche und weibliche Patienten spiegelte sich diese Verteilung wider. Eine weibliche Patientin wurde aufgrund einer Katzenhaarallergie behandelt. Gegen Getreide wurde bei einem männlichen Patienten therapiert.

*Tabelle 9: Häufigkeit der mittels subkutaner Immuntherapie verabreichten Allergene in absteigender Reihenfolge
n = 419*

Allergen
Frühblüher
Gräser/Roggen
Milben
Birke
Beifuß
Gräser
Alternaria
Wegerich
Katzenhaare
Getreide

3.11.1 Art der Allergene bezogen auf die Therapieabbrecher

Bei allen 121 Therapieabbrechern erfolgte am häufigsten eine subkutane Immuntherapie gegen Gräser/Roggen, Frühblüher oder Milben. Unterteilt in männliche und weibliche Patienten spiegelte sich diese Verteilung wider (Tabelle 10).

Tabelle 10: Häufigkeit der mittels subkutaner Immuntherapie verabreichten Allergene bei allen Therapieabbrechern in absteigender Reihenfolge n = 121

Allergen
Gräser/Roggen
Frühblüher
Milben
Beifuß
Birke
Gräser
Alternaria
Wegerich
Katzenhaare

3.12 Anzahl der Allergene bezogen auf alle Patienten

Die Anzahl der mittels subkutaner Immuntherapie verabreichten Allergene variierte zwischen einem und sechs Allergenen. Hierbei wurden Gräser als ein Allergen gezählt. Frühblüher, bestehend aus Birke, Erle und Hasel zählten als drei Allergene und Milbe I und II wurden jeweils als ein Allergen gewertet. Den überwiegenden Patienten (35,8 %) wurden drei Allergene injiziert (Tabelle 11). Dies galt auch jeweils für die männlichen und weiblichen Patienten.

Tabelle 11: Anzahl der verabreichten Allergene n = 419

Anzahl der Allergene	Häufigkeit	Prozent
Gültig		
1	110	26,3
2	79	18,9
3	150	35,8
4	20	4,8
5	53	12,6
6	7	1,7
Gesamt	419	100,0

Bei der geschlechterspezifischen Betrachtung erhielten sowohl Männer als auch Frauen überwiegend drei Allergene (Tabelle 12 und Tabelle 13).

Tabelle 12: Anzahl der Allergene bezogen auf männliche Patienten

Anzahl der Allergene	Häufigkeit	Gültige Prozente
Gültig		
1	62	29,7
2	39	18,7
3	72	34,4
4	7	3,3
5	25	12,0
6	4	1,9
Gesamt	209	100,0

Tabelle 13: Anzahl der Allergene bezogen auf weibliche Patienten

Anzahl der Allergene		Häufigkeit	Gültige Prozente
Gültig	1	48	22,9
	2	40	19,0
	3	78	37,1
	4	13	6,2
	5	28	13,3
	6	3	1,4
	Gesamt	210	100,0

3.12.1 Anzahl der Allergene bezogen auf die Therapieabbrecher

Der Mehrzahl der Therapieabbrecher (28,1 %) wurden drei Allergene verabreicht (Tabelle 14). Dies traf auch auf die weiblichen Abbrecher zu (Tabelle 16). Männliche Therapieabbrecher erhielten mit 28,8 % überwiegend zwei Allergene (Tabelle 15).

Tabelle 14: Anzahl der Allergene bezogen auf die Therapieabbrecher n = 121

Anzahl der Allergene		Häufigkeit	Gültige Prozente
Gültig	1	29	24,0
	2	30	24,8
	3	34	28,1
	4	9	7,4
	5	18	14,9
	6	1	,8
	Gesamt	121	100,0

Tabelle 15: Anzahl der Allergene bezogen auf männliche Abbrecher n = 52

Anzahl der Allergene		Häufigkeit	Gültige Prozente
Gültig	1	13	25,0
	2	15	28,8
	3	13	25,0
	4	1	1,9
	5	10	19,2
	Gesamt	52	100,0

Tabelle 16: Anzahl der Allergene bezogen auf weibliche Abbrecher n = 69

Anzahl der Allergene		Häufigkeit	Gültige Prozente
Gültig	1	16	23,2
	2	15	21,7
	3	21	30,4
	4	8	11,6
	5	8	11,6
	6	1	1,4
	Gesamt	69	100,0

3.13 Nebenwirkungen bezogen auf alle Patienten

Von insgesamt 419 Patienten wiesen 160 (38,2 %) Patienten Nebenwirkungen auf. Sieben (1,7 %) Patienten konnten aufgrund fehlender Daten bezüglich der Nebenwirkungen nicht berücksichtigt werden (Tabelle 17).

Tabelle 17: Nebenwirkungen n = 419

Nebenwirkungen		Häufigkeit	Prozent
	ja	160	38,2
	nein	252	60,1
	Gesamt	412	98,3
	keine Angabe	7	1,7
Gesamt		419	100,0

3.13.1 Geschlechterverteilung aller Patienten bezogen auf die Nebenwirkungen

Insgesamt gaben Frauen häufiger an unter Nebenwirkungen zu leiden (Tabelle 18).

Tabelle 18: Geschlechterverteilung bezogen auf die Nebenwirkungen n = 160

		Nebenwirkungen	
		Anzahl	Prozent
Geschlecht	männlich	68	42,5 %
	weiblich	92	57,5 %
Gesamt		160	100 %

3.14 Nebenwirkungen bezogen auf die Therapieabbrecher

Von 121 Abbrechern wiesen 48 (39,7 %) Nebenwirkungen auf. Fünf Patienten (4,1 %) konnten aufgrund fehlender Daten nicht berücksichtigt werden (Tabelle 19).

Tabelle 19: Nebenwirkungen bezogen auf die Therapieabbrecher n = 121

Nebenwirkungen	Abbruch	
	Anzahl	Prozent
ja	48	39,7 %
nein	68	56,2 %
Gesamt	116	95,9 %
Keine Angabe	5	4,1 %
Gesamt	121	100 %

3.14.1 Geschlechterverteilung bezogen auf die Nebenwirkungen unter Therapieabbrechern

Unter den 48 Therapieabbrechern, die Nebenwirkungen aufwiesen, überwogen die weiblichen Patienten (Abb. 11).

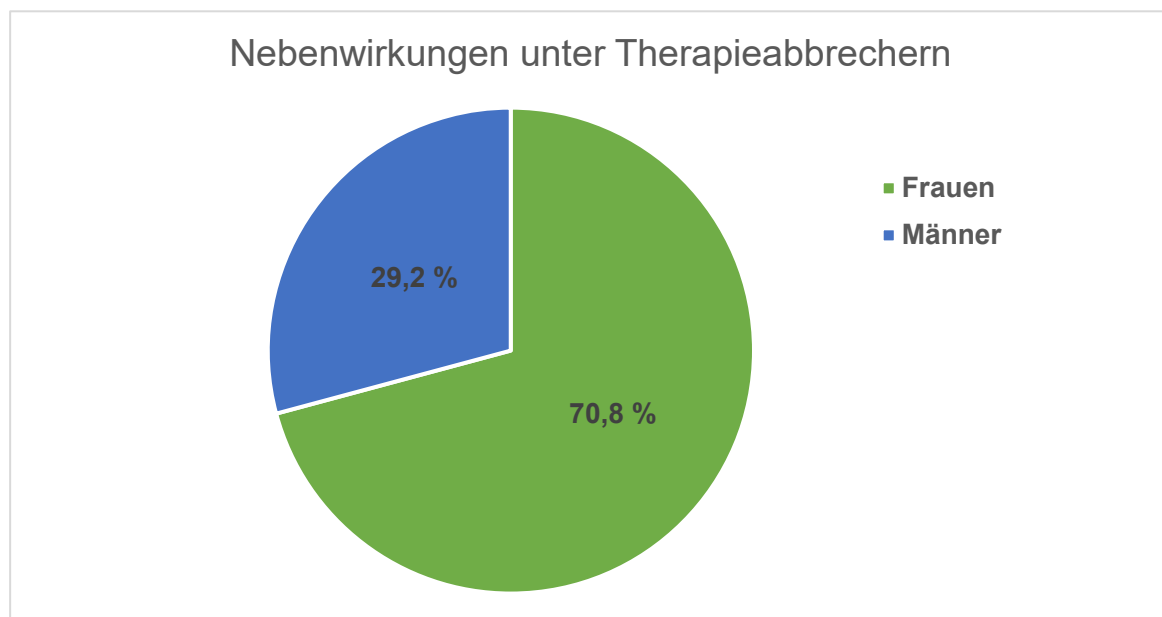


Abb. 11: Geschlechterspezifische Verteilung bezogen auf die Nebenwirkungen unter Therapieabbrechern

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

Die spezifische Immuntherapie gilt als effiziente und sichere Behandlungsmethode bei allergischem Asthma und allergischer Rhinitis. Die Compliance des Patienten spielt für den Therapieerfolg eine entscheidende Rolle. Bisher gibt es in Bezug auf die Compliance bei der subkutanen Immuntherapie nur wenige Daten, die sich auf die reale klinische Praxis beziehen. Neben dem Alter wurde insbesondere der Einfluss des Geschlechts auf die Compliance bisher kaum untersucht.

Ziel dieser Arbeit war es, die Compliance hinsichtlich einer subkutan erfolgten spezifischen Immuntherapie zu untersuchen. Ermittelt wurde, wie viele Patienten eine empfohlene Behandlungsdauer von drei Jahren erreichen, welche Gründe zu einem vorzeitigen Therapieabbruch führen und welchen Einfluss Alter und Geschlecht auf die Compliance nehmen.

Diskutiert wird, ob die ermittelten Ergebnisse mit anderen Studien vergleichbar sind und neue Erkenntnisse bezüglich eines vorzeitigen Therapieabbruchs gewonnen werden konnten. Weiter wird sich damit auseinandergesetzt, ob aufgrund der vorliegenden Ergebnisse Veränderungen in der klinischen Praxis in Betracht gezogen werden können, um die Compliance der Patienten zu stärken und zu verbessern.

Die hierfür notwendigen Patientendaten wurden retrospektiv mit Hilfe einer Datenbank in einer großen Primärversorgungs-HNO-Gemeinschafts-Praxis in Berlin erfasst.

Retrospektive Studien weisen allerdings erkenntnistheoretische Nachteile auf. Durch retrospektive Studien können zwar Hypothesen aufgestellt werden, jedoch ist es nicht möglich, beweisend einen kausalen Zusammenhang zwischen Ursache und Wirkung herzustellen. Zudem konnte auf die Qualität und Vollständigkeit der ausgewerteten Daten kaum Einfluss genommen werden. Aussagekräftige Ergebnisse werden maßgeblich von der gewissenhaften Dokumentation vonseiten der Praxismitarbeiter beeinflusst. Die retrospektive Auswertung der Patientendaten ist daher anfällig für Dokumentationsfehler und Unvollständigkeiten.

Zwar wurden Patientendaten, deren Informationen in Hinblick auf die Therapiedauer unvollständig waren, ausgeschlossen, doch lassen sich fehlerhafte oder unvollständige Eintragungen innerhalb der Patientenakte nicht vollständig ausschließen. Zum Teil handelte es sich bei den ausgewerteten Patientendaten um handschriftliche,

eingescannte Dokumente, welche zu einem Zeitpunkt entstanden, als die digitale Dokumentation in der HNO-Praxis noch nicht verfügbar war. Da diese partiell schlecht lesbar waren, könnten Informationen übersehen, oder auch falsch übernommen worden sein.

4.2 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden Daten von 419 Patienten retrospektiv ausgewertet. Die Patienten wurden nicht vorselektiert, sondern stammten aus dem realen klinischen Alltag, sodass das Kollektiv als repräsentativ für die Gesamtbevölkerung angesehen werden kann. Da die Patientendaten nicht in Form einer klinischen Studie erfasst wurden, wurde das Verhalten der Patienten nicht durch das Wissen, in einer Studie mitzuwirken, beeinflusst. Der jeweilige Behandlungsbeginn lag zwischen den Jahren 1995 und 2013 und umfasste somit eine Zeitspanne von 18 Jahren. Die Geschlechterverteilung war ausgeglichen. Das Patientenkollektiv umfasste 210 (50,1 %) weibliche und 209 (49,9 %) männliche Patienten. Während der Anteil an Frauen bei anderen Studien eindeutiger überwog^{86,87}, beinhaltete die Studie von Musa et al. mehr männliche Patienten.⁸⁸

Im Rahmen des Gesundheitsmonitorings des Robert Koch-Instituts erschien 2013 die „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). Darin wird beschrieben, dass Frauen häufiger von allergischer Rhinitis und Asthma bronchiale betroffen sind als Männer.¹⁰ Hiervon ausgehend könnte erwartet werden, dass im Patientenkollektiv signifikant mehr weibliche Patienten vertreten sind als männliche, was in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht der Fall war.

4.3 Alter bei Behandlungsbeginn

Die Patienten wiesen bei Behandlungsbeginn ein breites Altersspektrum auf. Der Jüngste war sechs Jahre alt, der Älteste begann im Alter von 75 Jahren eine Therapie. Alle 419 Patienten starteten durchschnittlich mit 31,7 Jahren mit einer spezifischen Immuntherapie (Tabelle 1). Zwei weitere Studien ermittelten ein ähnliches Einstiegsalter.^{87,88}

Bei einer Studie von Kiel et al. hingegen begannen die eingeschlossenen Patienten durchschnittlich in der fünften Dekade mit einer Therapie.⁸⁶ Bei Guenechea-Sola et al. waren die Patienten bei Behandlungsbeginn sogar durchschnittlich in der sechsten Dekade. Allerdings wurden Kinder hierbei nicht in die Studie eingeschlossen.

Ausschließlich Daten von Erwachsenen ab 18 Jahren wurden berücksichtigt, wodurch der Altersdurchschnitt nach oben verschoben wurde.⁸⁹

Im Geschlechtervergleich begannen Männer durchschnittlich in der dritten Dekade mit einer subkutanen Immuntherapie, während Frauen bei Therapiebeginn in der vierten Dekade ihres Lebens waren. Zudem waren die weiblichen Patienten im Schnitt sechs Jahre älter als männliche Patienten (Tabelle 1).

Speziell in Berlin haben fast zwei Drittel aller 30– bis 39-jährigen Frauen bereits eine Allergiediagnose erhalten.¹⁰ Dies könnte eine Erklärung dafür sein, warum Frauen gerade in dieser Altersspanne eine Therapie beginnen. Allerdings bezieht sich diese Zahl auf die Lebenszeitprävalenz. Wann genau eine Allergie auftrat, wird hierbei nicht ersichtlich. Zudem geht daraus auch nicht hervor, um welche Allergie es sich genau handelt.

Bei Betrachtung der männlichen Bevölkerung hat laut Langen et al. bei 18- bis 29-jährigen Männern die Asthmaprävalenz signifikant zugenommen.¹⁰ Dies könnte begründen, warum sich Männer bei Behandlungsbeginn durchschnittlich in der dritten Dekade ihres Lebens befinden. Dieser Zusammenhang kann nur vermutet werden, da nicht darauf eingegangen wird, wann die Asthmasymptomatik ihren Beginn fand.

4.4 Compliance

Insgesamt erreichten 194 (46,3 %) Patienten eine Behandlungsdauer von drei Jahren (1). In einer deutschen, ebenfalls retrospektiven Studie von Egert-Schmidt et al. aus dem Jahre 2014 wurden ähnliche Zahlen ermittelt. Hierbei wurden Verkaufsdaten von verschiedenen Allergenpräparaten des Herstellers Allergopharma GmbH & Co. KG über einen Zeitraum von fünf aufeinanderfolgenden Jahren ausgewertet. 85.241 Patienten mit subkutan erfolgter Immuntherapie waren involviert. Speziell betrachtet wurden Pollen- und Hausstaubmilbenpräparate. Die Compliance wurde in diesem Fall dadurch ermittelt, ob die benötigte Anzahl an Rezepten, im Hinblick auf das jeweils empfohlene Therapieschema, eingelöst wurde. 42 % der Patienten, die ein Pollenpräparat verabreicht bekamen, und 45 % derjenigen, die eine Hausstaubmilbenallergie behandeln ließen, erreichten drei Behandlungsjahre.

Mehrere Studien definierten Compliance als eine erreichte Therapiedauer von drei Jahren. Dementsprechend wurden Patientendaten ausgewertet. Die Complianceraten variierten hierbei zwischen 23 % und 58,7 %. Die Auswertung erfolgte jeweils

retrospektiv. Die Daten stammten aus einer Apothekendatenbank, aus Patientenakten und ausgewerteten Fragebögen. Die Studien beinhalteten zwischen 139 und 2.796 Patienten.⁸⁶⁻⁸⁸

More et al. ermittelte mit 77,4 % eine deutlich höhere Compliancerate. Allerdings wurde die Compliance hierbei als eine Mindestbehandlungsdauer von fünf Jahren definiert.⁹⁰

4.4.1 Geschlechterspezifische Compliance

Männer erreichten mit 52,1 % häufiger eine dreijährige Therapiedauer als weibliche Patienten (Abb. 2). Auch die durchschnittliche Behandlungsdauer war bei männlichen Patienten mit 1008,4 Tagen ausgeprägter als bei weiblichen Patienten mit 954,9 Tagen (Abb. 4). Ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen bezüglich der Compliance wurde jedoch nicht ermittelt.

Eine geringfügig höhere Compliance bei männlichen Patienten ermittelte Lower et al. in einer 1993 durchgeführten Studie. Allerdings wurden hierbei die Daten von 315 Patienten im Alter zwischen fünf und 18 Jahren ausgewertet. Erwachsene Patienten wurden nicht mit einbezogen.⁹¹

Es gibt jedoch weitere Studien, in welchen auch Erwachsene in das Patientenkollektiv mit eingeschlossen wurden. Kiel et al. und More et al. ermittelten in Bezug auf männliche und weibliche Patienten keine Unterschiede hinsichtlich der Compliance.^{86,90}

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten in drei Altersgruppen unterteilt. In die Gruppe 6- bis 18-Jährige, 18- bis 50-Jährige und über 50-Jährige. Die höchste Compliance mit 51 % wurde bei Patienten der Altersgruppe von über 50 Jahren ermittelt (Abb. 3). Dies war zudem die kleinste Patientengruppe innerhalb des Patientenkollektivs, was daraus resultieren könnte, dass ab einem Alter von 50 Jahren die Prävalenz für eine allergische Rhinitis signifikant sinkt.¹⁰ 6- bis 18-Jährige wiesen eine Compliance von 48,5 % auf, während die Patientengruppe der 18- bis 50-Jährigen die niedrigste Compliance mit 44,5 % aufwies (Abb. 3). Keine der Altersgruppen wies eine signifikant ausgeprägte Compliance auf.

More et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Im Vergleich zur Patientengruppe der 18- bis 45-Jährigen zeigte sowohl die jüngste, als auch älteste Patientengruppe eine bessere Compliancerate.⁹⁰ Weitere Studien ermittelten, dass ältere Patienten eine höhere Compliance aufweisen als jüngere.^{86,89}

Bei einer in den USA durchgeführten Studie, deren Patientenkollektiv aus Veteranen bestand, stieg die Compliance mit zunehmendem Alter stetig an. Dieses Ergebnis wurde darauf zurückgeführt, dass Veteranen, die älter als 66 Jahre sind, sich in der Regel im Ruhestand befinden und somit keinen weiteren Verpflichtungen wie Arbeit, Familienangehörige oder Schule nachkommen müssen.⁸⁹

Im Kontrast dazu zeigte sich bei Egert-Schmidt et al. die höchste Compliance bei der jüngsten Patientengruppe von 5- bis 11-Jährigen. Mit zunehmendem Alter nahm hierbei die Compliance ab, sodass die ≥ 18 -Jährigen die niedrigste Compliance aufwiesen.⁹²

Eine mögliche Erklärung dafür, dass die Patientengruppe der über 50-Jährigen die ausgeprägteste Compliance aufweist, ist, dass die Patienten sich schon seit einer längeren Zeit mit dem Thema Allergie und deren Behandlung auseinandersetzen konnten. Somit ist diese Patientengruppe besser über Risiken, Nebenwirkungen und die Notwendigkeit einer regelmäßigen Behandlung informiert, wodurch sie einem Behandlungserfolg realistischer und geduldiger entgegenseht. Zudem könnte das Bewusstsein für den eigenen Körper und die Wahrnehmung für körperliche Beschwerden im Alter zunehmen. Die Wahrscheinlichkeit, neben der Allergie unter weiteren Erkrankungen zu leiden, nimmt mit fortschreitendem Alter zu. Die Motivation für die eigene Gesundheit aktiv etwas zu tun, könnte hierdurch ausgeprägter sein. Gleichfalls reduzieren sich berufliche Verpflichtungen mit zunehmendem Erreichen von Karrierezielen und etwaige Kinder sind bereits erwachsen und beanspruchen somit weniger Zeit, wodurch sich die Patienten mehr auf sich selbst und ihre eigenen Bedürfnisse konzentrieren können.

4.5 Behandlungsdauer

Bei der Auswertung der Gesamtbehandlungsdauer wurden sowohl Patienten mit einbezogen, die eine Behandlung frühzeitig abbrachen, als auch Patienten, die eine Therapiedauer von über drei Jahren erreichten. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug bei allen 419 Patienten 981,6 Tage (Abb. 4). Dies entspricht einer Behandlungsdauer von 2,7 Jahren. Musa et al. beschrieben mit 2,6 Jahren eine ähnliche durchschnittliche Behandlungsdauer.⁸⁸ Hierbei wurden 150 Patienten in die Studie eingeschlossen. Mit Hilfe von Fragebögen wurden die Behandlungsdauer und die Gründe für einen frühzeitigen Therapieabbruch erfasst.

Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit, war die Behandlungsdauer bei Kiel et al. mit 3,7 Jahren im Schnitt ein Jahr länger.⁸⁶ Die aus den Niederlanden stammende Studie umfasste Patientendaten von 2.796 Patienten, welche retrospektiv mit Hilfe einer Apothekendatenbank erfasst wurden. Hierbei wurde anhand von abgeholten Medikamenten ausgewertet, wie lange die Behandlungsdauer war und ob Therapieabbrüche auftraten. Ein Therapieabbruch wurde dann vermerkt, wenn die Medikamente nicht rechtzeitig abgeholt wurden. Hierbei geht allerdings nicht hervor, ob die abgeholten Medikamente auch tatsächlich verabreicht wurden.

4.5.1 Geschlechterspezifische Behandlungsdauer

Frauen wiesen mit 954,9 Tagen eine kürzere durchschnittliche Behandlungsdauer auf als Männer mit 1008,4 Tagen (Abb. 4). Dies könnte daran liegen, dass Frauen in der vorliegenden Studie häufiger an Nebenwirkungen litten (Tabelle 18). Nebenwirkungen stellten den häufigsten Grund dar, warum Patienten ihre Therapie frühzeitig abbrachen (Abb. 9). Weibliche Patienten brachen die Therapie häufiger ab als männliche Patienten (Abb. 6). Unter den 121 Therapieabbrechern erwies sich die Behandlungsdauer bis zum Therapieabbruch bei Frauen im Schnitt 80,6 Tage kürzer als bei den männlichen Patienten (Abb. 7).

Alle Therapieabbrecher wiesen eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 493,2 Tagen auf (Abb. 7). Dies entspricht einer Behandlungsdauer von 1,4 Jahren. Bei Kiel et al. erreichten die Patienten bis Therapieabbruch eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 1,7 Jahren.⁸⁶ Dies entspricht knapp der in der vorliegenden Arbeit ermittelten Therapiedauer.

4.5.2 Schwachpunkte der Behandlungsdauer

Basierend auf den für cosaisonale Therapieformen methodisch sinnvollen Auswertungsparametern „Compliance“ und „durchschnittliche Behandlungsdauer“ ergibt sich die folgende Problematik durch die Einbeziehung von Patienten mit präseasonaler Kurzzeittherapie. Acht Patienten (1,91 %) erhielten eine präseasonale Kurzzeittherapie. Diese Patienten wurden ebenfalls mit in die Berechnung der durchschnittlichen Behandlungsdauer mit einbezogen. Hierbei wurden aber nur die aktiven

Behandlungsmonate mit eingerechnet, sodass ein Patient, der drei Jahre hintereinander regelmäßig zur präseasonalen Therapie erschien, nicht als compliant im Sinne von drei erreichten Behandlungsjahren eingestuft wurde. Dies hat zur Folge, dass die Anzahl derer, die die Behandlung im ersten Jahr beendeten, falsch überrepräsentiert ist. Dieser Berechnungsunterschied wurde nicht durch eine Berücksichtigung der Ruhezeit als aktive Behandlungsdauer nivelliert, da einzelne Patienten die präseasonale Kurzzeittherapie nicht fortlaufend über drei Jahre durchführten, sondern zum Teil mehrjährige Pausen zwischen den Behandlungsintervallen aufwiesen und somit die Behandlungsdauer überdurchschnittlich lange gewesen wäre. Da zudem ein Teil der Patienten gleichzeitig präseasonale und perenniale Therapien erhielt, wurde eine einheitliche Berechnung der aktiven Behandlungstage festgelegt. Da es sich hierbei jedoch lediglich um 1,91 % der Patienten handelt, ist dieser Fehler als gering einzuschätzen. Patienten, die eine Behandlungsdauer von drei Jahren erreichten, wurden als compliant definiert. Wurde die Therapie vor den empfohlenen drei Jahren beendet, aber in der Patientenakte kein Therapieabbruch vermerkt, wurde davon ausgegangen, dass die Therapie im gegenseitigen Einvernehmen beendet wurde. In diesem Fall wurde der Patient nicht als Therapieabbrecher gewertet. Ausschließlich Patienten, deren Therapieabbruch eindeutig dokumentiert wurde, wurden als Therapieabbrecher definiert. Unterstellt man bei einer aktiven Dokumentation, bezogen auf den Akteneintrag „Therapieabbruch“, einen gewissen Anteil von Dokumentationsfehlern durch Unterlassen der aktiven Dokumentation, so wären in der Auswertung nicht alle Abbrecher erfasst worden. Dieser Fehler ist vermutlich als sehr gering anzusehen und nicht weiter spezifizierbar. Dennoch führt dies dazu, dass durch diesen Fehler die Anzahl der Therapieabbrecher etwas höher als tatsächlich angegeben anzunehmen wäre.

4.6 Gründe für Therapieabbruch

Die häufigsten angegebenen Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch waren Nebenwirkungen, ein erfolgter Umzug und Krankheit (Abb. 9). In vergleichbaren Studien wurden mit der Immuntherapie verbundenen Unannehmlichkeiten als die häufigsten Abbruchgründe angeführt.^{87,88,90,93} Bei der von Musa et al. durchgeführten Studie beinhaltete der Begriff Unannehmlichkeiten, die Häufigkeit der Injektionen, die lange Behandlungsdauer und das Pendeln zur Praxis, um die Injektionen zu erhalten.⁸⁸ Bei

zwei weiteren Studien wurde als zweithäufigster Abbruchgrund eine aufgetretene Krankheit angegeben.^{90,93}

Nebenwirkungen wurden im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen selten als Grund für einen vorzeitigen Therapieabbruch angeführt. Lediglich in einer Studie stellten Nebenwirkungen den dritthäufigsten Grund eines Therapieabbruchs dar.⁹⁰ Bei Hsu et al. standen Nebenwirkungen sogar an letzter Stelle der Abbruchgründe.⁸⁷ Auch bei Musa et al. spielten Nebenwirkungen nur eine geringe Rolle.⁸⁸

Die Patienten gaben als Verbesserungsvorschlag, um die Motivation einer dreijährigen Behandlungsdauer zu erhalten, eine kürzere Wartezeit nach erfolgter Injektion an (Abb. 10). Jedoch lässt sich die Wartezeit nach der Injektion bei leitliniengerechter Vorgehensweise nicht verkürzen. Eine kürzere Wartezeit vor der Injektion, wäre ein Zustand, der innerhalb der Praxis logistisch verändert werden könnte.

4.7 Therapieform

Bei allen Patienten, egal ob männlich, weiblich oder Therapieabbrecher, überwog die Standardtherapie (Tabelle 7). Die Unterteilung der Behandlungsform in Standard- und Simultantherapie fand in einer vergleichbaren Studie Erwähnung. Während bei Kiel et al. grob ein Viertel der Patienten eine Simultantherapie erhielten, wurde bei 27,7 % des Patientenkollektivs der vorliegenden Arbeit eine Simultantherapie durchgeführt (siehe Abschnitt 3.10).⁸⁶

4.8 Art der Allergene

Im ausgewerteten Patientenkollektiv erhielt der überwiegende Anteil eine subkutane spezifische Immuntherapie mit Frühblüher-, Gräser-/Roggen- und Milbenallergenen (Tabelle 9). Bei der Studie von Haftenberger et al. wird die Prävalenz der unterschiedlichen Sensibilisierungen in der deutschen erwachsenen Bevölkerung dargestellt. Am häufigsten treten hiernach Sensibilisierungen gegen Gräser, Frühblüher, Roggen und Hausstaubmilben auf. Abgesehen davon, dass hierbei ein größerer Anteil der Patienten eine Sensibilisierung gegen Gräser als gegen Frühblüher aufweist, stellen sich die Prävalenzen überdies ähnlich dar.⁹⁴

4.9 Schlussfolgerung

Zwar wird eine Compliance von über 80 % als akzeptabel angesehen, eine allgemeine Einigung darüber besteht allerdings nicht. Es gibt keinen einvernehmlichen Standard dafür, wie die Compliance angemessen ermittelt werden kann. Während manche Studien eine Compliance von über 80 % als akzeptabel ansehen, betrachten andere Studien erst eine Compliance von über 95 % als akzeptabel. Hierbei wird allerdings Bezug auf Patienten genommen, die schwere Ausgangsbedingungen aufweisen.⁹⁵

Es existieren verschiedene Messmethoden und Vorgehensweisen, um die Compliance zu ermitteln. Zudem führt die Definition der Compliance an sich zu einer Vielzahl unterschiedlichster durchgeführter Varianten. Dadurch ist es schwierig, allgemeine Schlussfolgerungen zu ziehen. Außerdem stammen die zum Vergleich herangezogenen Studien aus unterschiedlichsten Ländern mit unterschiedlichen Allergenextrakten und Therapieschemata.

In dieser Arbeit wurden die Durchschnittswerte aller Immuntherapiepatienten in einer räumlich definierten Patientengruppe ausgewertet, ungeachtet ob es sich um saisonale, perenniale oder gemischte Allergien handelte. Die Patienten erhielten unterschiedlichste Allergene in Form von Pollen, Hausstaubmilben, Schimmelpilzen und Katzenhaaren von verschiedenen Herstellerfirmen, als Standardtherapie mit einem Allergenkomplex oder Simultantherapie mit zwei Allergenkomplexen. Manche Patienten erhielten während der ausgewerteten Zeitspanne von 18 Jahren mehrere, aufeinander folgende Therapien. Der hierbei ermittelte Durchschnittswert der Behandlungsdauer ist durch die bewusst nicht vorgenommene Differenzierung der verabreichten Allergene nicht repräsentativ für ein bestimmtes Allergen. Die Anzahl der verabreichten Allergene variierte zwischen einem und sechs Allergenen (Tabelle 11), sodass auch hier die Ausgangsbedingungen unterschiedlich waren.

Die eingeschlossenen Patienten erhielten zu einem geringen Anteil (1,91 %) präseasonale Kurzzeittherapien und in einem überwiegenden Anteil (98,09 %) perenniale Behandlungen. Um gleiche Bedingungen zu schaffen, sollten diese Behandlungsformen grundsätzlich separat betrachtet werden, was jedoch bei Vorliegen eines sehr geringen Anteils von präseasonalen Kurzzeittherapien und der damit in dieser Gruppe deutlich reduzierten Aussagekraft nicht umgesetzt wurde. Grundsätzlich wäre eine weitere Differenzierung der Patienten in die zuvor genannten Subgruppen wünschenswert. Die Anzahl der in einer deutschen Primärversorgungs-HNO-Gemeinschafts-Praxis

inkludierbaren Patienten ist jedoch selbst in einem Zeitraum von 18 Jahren zu gering um statistisch verwertbare Aussagen zu den einzelnen Subgruppen zu generieren.

Der überwiegende Teil der befragten Patienten wünschte sich eine ausführlichere Beratung, besonders in Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen und daraus resultierenden Therapiemaßnahmen. Des Weiteren gaben die Patienten an, durch eine kürzere Wartezeit nach erfolgter Injektion motivierter zu sein eine dreijährige Behandlung durchzuhalten (Abb. 10). Die Wartezeit nach der Injektion lässt sich bei leitliniengerechter Vorgehensweise jedoch nicht verkürzen. Wäre vonseiten der Patienten als Verbesserungsvorschlag eine kürzere Wartezeit vor der Injektion angeführt worden, wäre dies ein Zustand, der innerhalb der Praxis logistisch verändert werden könnte. Ein weiterer Kritikpunkt seitens der Patienten bezog sich auf die Terminplanung und Vorstellungintervalle in der Praxis mit dem Wunsch nach einer Terminerinnerung seitens der Praxis. Diesem Wunsch der Patienten lässt sich ohne weiteres telefonisch, per Email oder SMS nachkommen, um diese an ihre Termine zu erinnern. Alternativ könnte den Patienten ein Therapiekalender mit den eingetragenen Terminen mitgegeben werden.

Nebenwirkungen stellten den häufigsten angegebenen Grund für einen vorzeitigen Therapieabbruch dar. So litten 38,2 % aller hier eingeschlossenen Patienten und 39,7 % der Therapieabbrecher unter Nebenwirkungen. Daher beziehen sich die Entwicklungsanstrengungen der verschiedenen Pharmaunternehmen auf eine Reduktion der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung bzw. Steigerung der Wirksamkeit der Allergenextrakte.

Ist bekannt, weshalb und zu welchem Zeitpunkt die Patienten eine Therapie frühzeitig abbrechen, besteht die Möglichkeit Patienten zu diesem Zeitpunkt nochmals im persönlichen Gespräch zu motivieren, die Behandlung bis zum Erreichen des Therapiezielzeitpunktes fortzusetzen.

Mit Hilfe einer ärztlichen Anfrage konnte erwartungsgemäß nur ein geringer Anteil der Patienten, hier 28 von 68 Patienten, erreicht werden. Aufgrund der geringen Patientenzahl lassen sich die gewonnenen Verbesserungsvorschläge nur schwer auf Immuntherapiepatienten im Allgemeinen übertragen. Für eine repräsentative Patientenzahl hätte eine repräsentativere Anzahl der Therapieabbrecher befragt werden müssen. Da die Therapie bei vielen Patienten einige Jahre zurück lag, waren die benötigten Informationen vom Erinnerungsvermögen der Patienten und deren Mitarbeit

abhängig (siehe Abschnitt 3.7). So waren manche Patienten beispielsweise der Meinung, ihre Therapie nicht abgebrochen zu haben, obwohl in der Patientenakte ein Therapieabbruch dokumentiert wurde.

Die Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten repräsentiert die Verteilung des Patientenkollektivs einer durchschnittlichen deutschen Primärversorgungs-HNO-Gemeinschafts-Praxis, das sich einer spezifischen Immuntherapie unterzogen hat und gestattet damit erstmalig eine Datenerhebung zur Therapieadhärenz in Anlehnung an die alltägliche klinische Praxis. Die erhobenen Daten in dieser Studie hinsichtlich der Therapie-Compliance bestätigen die Daten der Arbeit von Kiel et al., die an einem deutlich größeren Patientengut erhoben wurden, wobei die Fehlerquellen der Arbeit von Kiel et al., hinsichtlich der tatsächlichen Therapieumsetzung am Patienten, in dieser Arbeit durch die Auswertung unmittelbar am Klientel einer Primärversorgungs-HNO-Gemeinschafts-Praxis ausgeschlossen werden konnten. Die Ergebnisse dieser Untersuchung lassen sich als Grundlage für weitere Untersuchungen nutzen, insbesondere im Hinblick auf die Inhalte bei der Planung und Gestaltung einer prospektiven Studie. Um die Compliance zu verbessern und damit den Therapieerfolg zu fördern, sind weitere Untersuchungen mit einer größeren Patientenzahl unter prospektiven Maßgaben notwendig. Durch die hier erhobenen Erkenntnisse, welche Faktoren die Compliance beeinflussen, könnte in Zukunft einem frühzeitigen Therapieabbruch entgegengewirkt und hierdurch der anvisierte Therapieerfolg der spezifischen Immuntherapie weiter verbessert werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Huber B. [100 years of allergy: Clemens von Pirquet--his concept of allergy and his basic understanding of the disease: 2: The Pirquet concept of allergy]. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:718-27.
2. Fujita H, Meyer N, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immune tolerance to allergens. *Chemical immunology and allergy* 2012;96:30-8.
3. Rajan TV. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends in immunology* 2003;24:376-9.
4. Estler C-J, Schmidt H. *Pharmakologie und Toxikologie* 6. Auflage ed. Stuttgart: Schattauer, F.K. Verlag GmbH; 2007.
5. Sudowe S. Klassifizierung von allergischen Reaktionen. *Allergo Journal* 2015;24:16-8.
6. Biermann J, Merk HF, Wehrmann W, Klimek L, Wasem L. Allergic disorders of the respiratory tract – findings from a large patient sample in the German statutory health insurance system. *Allergo J* 2013;22:366-73.
7. Riechelmann H. [Immunotherapy with allergen extracts for allergic rhinitis]. *Hno* 2005;53:517-20, 22-6, 28-30.
8. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758-64.
9. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, Williams H. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet* 2006;368:733-43.
10. Langen U, Schmitz R, H S. Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2013;56:698-706.
11. Bergmann K, Heinrich J, Niemann H. Aktueller Stand zur Verbreitung von Allergien in Deutschland. *Allergo journal international* 2016;25:6-10.
12. Schroder K, Finis D, Meller S, Buhren BA, Wagenmann M, Geerling G. [Seasonal and perennial allergic rhinoconjunctivitis]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2014;231:496-504.
13. Bachert C, Borchard U, Wedi B, Klimek L, Rasp G, Riechelmann H, Schultze-Werninghaus G, Wahn U, Ring J. [Allergic rhinoconjunctivitis. Guidelines of the DGAI in association with the DDG]. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 2006;4:264-75.

14. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, Jorgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002;57:1048-52.
15. Rowe-Jones JM. The link between the nose and lung, perennial rhinitis and asthma--is it the same disease? *Allergy* 1997;52:20-8.
16. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2000;106:S201-5.
17. Rasp G, Thomas PA, Bujia J. Eosinophil inflammation of the nasal mucosa in allergic and non-allergic rhinitis measured by eosinophil cationic protein levels in native nasal fluid and serum. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 1994;24:1151-6.
18. Swaine IL, Riding WD. Respiratory arrest in a male athlete after running through a wheat field. *International journal of sports medicine* 2001;22:268-9.
19. Tsunoda K, Ninomiya K, Hozaki F, Kaga K. Anaphylaxis in a child playing in tall grass. *Allergy* 2003;58:955-6.
20. Baroody FM. Allergic rhinitis: broader disease effects and implications for management. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2003;128:616-31.
21. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 1991;21:77-83.
22. Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;162:1391-6.
23. Vuurman EF, van Veggel LM, Uiterwijk MM, Leutner D, O'Hanlon JF. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Annals of allergy* 1993;71:121-6.
24. Blanc PD, Trupin L, Eisner M, Earnest G, Katz PP, Israel L, Yelin EH. The work impact of asthma and rhinitis: findings from a population-based survey. *Journal of clinical epidemiology* 2001;54:610-8.
25. Maurer M, Zuberbier T. Undertreatment of rhinitis symptoms in Europe: findings from a cross-sectional questionnaire survey. *Allergy* 2007;62:1057-63.
26. Dreborg S. Histamine reactivity of the skin. *Allergy* 2001;56:359-64.
27. Rueff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grubl A, Jung K, Klimek L, Musken H, Pfaar O, Przybilla B, Sitter H, Wehrmann W. [Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 2011;65:484-95.

28. Nelson HS, Lahr J, Buchmeier A, McCormick D. Evaluation of devices for skin prick testing. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1998;101:153-6.
29. Gómez E, Campo P, Rondón C, Barrionuevo E, Blanca-López N, Torres MJ, Herrera R, Galindo L, Mayorga C, Blanca M. Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013;132:975-6.e5.
30. Deuschl H, Johansson SG. Specific IgE antibodies in nasal secretion from patients with allergic rhinitis and with negative or weakly positive RAST on the serum. *Clinical allergy* 1977;7:195-202.
31. Riechelmann H, Bachert C, Goldschmidt O, Hauswald B, Klimek L, Schlenter WW, Tasman AJ, Wagenmann M. [Application of the nasal provocation test on diseases of the upper airways. Position paper of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (ENT Section) in cooperation with the Working Team for Clinical Immunology]. *Laryngo- rhino- otologie* 2003;82:183-8.
32. Ownby DR. Allergy testing: in vivo versus in vitro. *Pediatric clinics of North America* 1988;35:995-1009.
33. Renz H, Becker WM, Bufe A, Kleine-Tebbe J, Raulf-Heimsoth M, Saloga J, Werfel T, Worm M. [In vitro allergy diagnosis. Guideline of the German Society of Asthma and Immunology in conjunction with the German Society of Dermatology]. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 2006;4:72-85.
34. Crobach MJ, Kaptein AA, Kramps JA, Hermans J, Ridderikhoff J, Mulder JD. The Phadiatop test compared with RAST, with the CAP system; proposal for a third Phadiatop outcome: "inconclusive". *Allergy* 1994;49:170-6.
35. de Weck AL. Diagnostic approaches to allergy. *International archives of allergy and immunology* 1993;101:346-51.
36. Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkins SR. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet (London, England)* 1982;2:675-8.
37. Ehnert B, Lau-Schadendorf S, Weber A, Buettner P, Schou C, Wahn U. Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1992;90:135-8.
38. Simons FE, Simons KJ. H1 antihistamines: current status and future directions. *The World Allergy Organization journal* 2008;1:145-55.
39. Timmerman H. Factors involved in the absence of sedative effects by the second-generation antihistamines. *Allergy* 2000;55 Suppl 60:5-10.

40. Horak F, Ziegelmayer UP, Ziegelmayer R, Kavina A, Marschall K, Munzel U, Petzold U. Azelastine nasal spray and desloratadine tablets in pollen-induced seasonal allergic rhinitis: a pharmacodynamic study of onset of action and efficacy. *Current medical research and opinion* 2006;22:151-7.
41. Barnes PJ. Corticosteroid effects on cell signalling. *Eur Respir J* 2006;27:413-26.
42. Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Report of a workshop held in Eze, France, October 1992. *The American review of respiratory disease* 1993;148:S1-26.
43. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D, Munzel U, Bousquet J. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2012;129:1282-9.e10.
44. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halcken S, Hellings PW, Papadopoulos NG, Rotiroti G, Scadding G, Timmermans F, Valovirta E. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2013;68:1102-16.
45. Brehler R, Stocker B, Grundmann S. Allergy--current insights into prevention and diagnostic workup of immediate-type allergy and treatment of allergic rhinoconjunctivitis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 2015;13:747-62; quiz 63-4.
46. Bonsmann U, Bachert C, Delank KW, Rohdewald P. Presence of fluticasone propionate on human nasal mucosal surface and in human nasal tissue over a period of 24 h after intranasal application. *Allergy* 2001;56:532-5.
47. Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science (New York, NY)* 1983;220:568-75.
48. Ford-Hutchinson AW, Bray MA, Doig MV, Shipley ME, Smith MJ. Leukotriene B, a potent chemokinetic and aggregating substance released from polymorphonuclear leukocytes. *Nature* 1980;286:264-5.
49. Pullerits T, Praks L, Skoogh BE, Ani R, Lotvall J. Randomized placebo-controlled study comparing a leukotriene receptor antagonist and a nasal glucocorticoid in seasonal allergic rhinitis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;159:1814-8.
50. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, Prenner BM, Wei LX, Weinstein SF, Wolfe JD, Reiss TF. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2000;105:917-22.
51. Ratner PH, Ehrlich PM, Fineman SM, Meltzer EO, Skoner DP. Use of intranasal cromolyn sodium for allergic rhinitis. *Mayo Clinic proceedings* 2002;77:350-4.

52. Bousquet J, Chanal I, Alquie MC, Charpin D, Didier A, Germouty J, Greillier P, Ickovic MH, Maria Y, Montane F, et al. Prevention of pollen rhinitis symptoms: comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and disodium cromoglycate aqueous nasal spray. A multicenter, double-blind, double-dummy, parallel-group study. *Allergy* 1993;48:327-33.
53. Schata M, Jorde W, Richarz-Barthauer U. Levocabastine nasal spray better than sodium cromoglycate and placebo in the topical treatment of seasonal allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1991;87:873-8.
54. Graf P, Hallen H, Juto JE. Four-week use of oxymetazoline nasal spray (Nezeril) once daily at night induces rebound swelling and nasal hyperreactivity. *Acta otolaryngologica* 1995;115:71-5.
55. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1998;102:558-62.
56. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *The Lancet* 1911;177:1572-3.
57. 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]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 2001;55:438-44.
58. Sherman WB. Changes in serological reactions and tissue sensitivity in hay fever patients during the early months of treatment. *Journal of Allergy* 1941;12:419-20.
59. Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, Staple SQ, Aalberse RC, Till SJ, Durham SR. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 2004;172:3252-9.
60. Rolland JM, Gardner LM, O'Hehir RE. Allergen-related approaches to immunotherapy. *Pharmacology & therapeutics* 2009;121:273-84.
61. Ownby DR, Adinoff AD. The appropriate use of skin testing and allergen immunotherapy in young children. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1994;94:662-5.
62. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, Koivikko A, Koller DY, Niggemann B, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *The Journal of allergy and clinical immunology* 2002;109:251-6.
63. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2001;31:1392-7.

64. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, Ricciardi L. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2001;31:1295-302.
65. Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ. Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and of nonspecific bronchial hyperreactivity. *Allergy* 2001;56:301-6.
66. Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ (Clinical research ed)* 1991;302:265-9.
67. Bousquet J, Becker WM, Hejjaoui A, Chanal I, Lebel B, Dhivert H, Michel FB. Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple-pollen species. II. Efficacy of a double-blind, placebo-controlled, specific immunotherapy with standardized extracts. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1991;88:43-53.
68. Kartal O, Gulec M, Caliskaner Z, Musabak U, Sener O. Safety of subcutaneous immunotherapy with inhalant allergen extracts: a single-center 30-year experience from Turkey. *Immunopharmacology and immunotoxicology* 2015;37:280-6.
69. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, Rivas MF, Ribel M, Durham SR. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2006;118:434-40.
70. Walker SM, Varney VA, Gaga M, Jacobson MR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy: efficacy and safety during a 4-year follow-up study. *Allergy* 1995;50:405-13.
71. Kelso JM. The rate of systemic reactions to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2004;92:225-7.
72. Ragusa FV, Passalacqua G, Gambardella R, Campanari S, Barbieri MM, Scordamaglia A, Canonica GW. Nonfatal systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: a 10-year experience. *Journal of investigational allergology & clinical immunology* 1997;7:151-4.
73. Nettis E, Giordano D, Pannofino A, Ferrannini A, Tursi A. Safety of inhalant allergen immunotherapy with mass units-standardized extracts. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2002;32:1745-9.

74. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J, Friedrichs F, Fuchs T, Gieler U, Jakob T, Klimek L, Lange L, Merk HF, Niggemann B, Pfaar O, Przybilla B, Ruëff F, Rietschel E, Schnadt S, Seifert R, Sitter H, Varga E-M, Worm M, Brockow K. Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis. *Allergo journal international* 2014;23:96-112.
75. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1993;92:6-15.
76. Lopez S, Pelaez A, Navarro LA, Montesinos E, Morales C, Carda C. Aluminium allergy in patients hyposensitized with aluminium-precipitated antigen extracts. *Contact dermatitis* 1994;31:37-40.
77. Frost L, Johansen P, Pedersen S, Veien N, Ostergaard PA, Nielsen MH. Persistent subcutaneous nodules in children hyposensitized with aluminium-containing allergen extracts. *Allergy* 1985;40:368-72.
78. Netterlid E, Hindsen M, Siemund I, Bjork J, Werner S, Jacobsson H, Guner N, Bruze M. Does allergen-specific immunotherapy induce contact allergy to aluminium? *Acta dermato-venereologica* 2013;93:50-6.
79. Paul-Ehrlich-Institut. 21.01.2014; <https://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2014/ablage2014/2014-01-21-sicherheitsbewertung-von-aluminium-in-therapieallergenen.html>, 23.10.2018.
80. Bruggenjurgen B, Reinhold T, Brehler R, Laake E, Wiese G, Machate U, Willich SN. Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2008;101:316-24.
81. Greiner W, Graf v d Schulenburg JM, Gillissen A. Kosten und Nutzen der Hyposensibilisierung bei allergischem Asthma und Rhinitis. *Gesundh ökon Qual manag* 2003;8:179-86.
82. Van Metre TE, Jr., Adkinson NF, Jr., Lichtenstein LM, Mardiney MR, Jr., Norman PS, Jr., Rosenberg GL, Sobotka AK, Valentine MD. A controlled study of the effectiveness of the Rinkel method of immunotherapy for ragweed pollen hay fever. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1980;65:288-97.
83. Esch RE, Plunkett GA. Immunotherapy preparation guidelines, rules, and regulation. *Current allergy and asthma reports* 2013;13:406-13.
84. Haugaard L, Dahl R, Jacobsen L. A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: clinical efficacy and side effects. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1993;91:709-22.

85. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, Friedrichs F, Fuchs T, Hamelmann E, Hartwig-Bade D, Hering T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp MV, Merk H, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Schuster A, Schwerk N, Sitter H, Umpfenbach U, Wedi B, Wohrl S, Worm M, Kleine-Tebbe J, Kaul S, Schwalfenberg A. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo journal international* 2014;23:282-319.
86. Kiel MA, Röder E, Gerth van Wijk R, Al MJ, Hop WCJ, Rutten-van Mölken MPMH. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013;132:353-60.e2.
87. Hsu NM, Reisacher WR. A comparison of attrition rates in patients undergoing sublingual immunotherapy vs subcutaneous immunotherapy. *International forum of allergy & rhinology* 2012;2:280-4.
88. Musa F, Al-Ahmad M, Arifhodzic N, Al-Herz W. Compliance with allergen immunotherapy and factors affecting compliance among patients with respiratory allergies. *Hum Vaccin Immunother* 2016:1-4.
89. Guenechea-Sola M, Hariri SR, Galoosian A, Yusin JS. A retrospective review of veterans' adherence to allergen immunotherapy over 10 years. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2014;112:79-81.
90. More DR, Hagan LL. Factors affecting compliance with allergen immunotherapy at a military medical center. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2002;88:391-4.
91. Lower T, Henry J, Mandik L, Janosky J, Friday GA, Jr. Compliance with allergen immunotherapy. *Annals of allergy* 1993;70:480-2.
92. Egert-Schmidt AM, Kolbe JM, Mussler S, Thum-Oltmer S. Patients' compliance with different administration routes for allergen immunotherapy in Germany. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:1475-81.
93. Cohn JR, Pizzi A. Determinants of patient compliance with allergen immunotherapy. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1993;91:734-7.

94. Haftenberger M, Laussmann D, Ellert U, Kalcklosch M, Langen U, Schlaud M, Schmitz R, Thamm M. [Prevalence of sensitisation to aeroallergens and food allergens: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2013;56:687-97.

95. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. The New England journal of medicine 2005;353:487-97.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Alter bei Behandlungsbeginn in Jahren	22
Tabelle 2: Minimal erreichte Behandlungsdauer von ein, zwei oder drei Jahren unterteilt in Altersgruppen n = 419	24
Tabelle 3: Erreichte Therapiedauer n = 419	25
Tabelle 4: Erreichte Behandlungsdauer unterteilt in Altersgruppen n = 419.....	26
Tabelle 5: Alter bei Behandlungsbeginn bei Abbrechern.....	27
Tabelle 6: Mittelwert Alter bei Therapieabbruch in Jahren.....	28
Tabelle 7: Geschlechterspezifische Einteilung von Standard- und Simultantherapie	33
Tabelle 8: Therapieform bezogen auf Therapieabbrecher.....	33
Tabelle 9: Häufigkeit der mittels subkutaner Immuntherapie verabreichten Allergene in absteigender Reihenfolge n = 419.....	34
Tabelle 10: Häufigkeit der mittels subkutaner Immuntherapie verabreichten Allergene bei allen Therapieabbrechern in absteigender Reihenfolge n = 121	34
Tabelle 11: Anzahl der verabreichten Allergene n = 419	35
Tabelle 12: Anzahl der Allergene bezogen auf männliche Patienten.....	35
Tabelle 13: Anzahl der Allergene bezogen auf weibliche Patienten	36
Tabelle 14: Anzahl der Allergene bezogen auf die Therapieabbrecher n = 121	36
Tabelle 15: Anzahl der Allergene bezogen auf männliche Abbrecher n = 52	37
Tabelle 16: Anzahl der Allergene bezogen auf weibliche Abbrecher n = 69.....	37
Tabelle 17: Nebenwirkungen n = 419.....	38
Tabelle 18: Geschlechterverteilung bezogen auf die Nebenwirkungen n = 160	38
Tabelle 19: Nebenwirkungen bezogen auf die Therapieabbrecher n = 121	39

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Erreichte Therapiedauer von drei Jahren n = 419	23
Abb. 2: Geschlechterspezifisch erreichte Therapiedauer von drei Jahren n = 194.....	23
Abb. 3: Compliance bezogen auf die Altersgruppen.....	24
Abb. 4: Durchschnittliche Behandlungsdauer in Tagen n = 419	25
Abb. 5: Abbruchquote	26
Abb. 6: Geschlechterspezifische Abbruchquote	27
Abb. 7: Durchschnittliche Behandlungsdauer bei Therapieabbrechern	28
Abb. 8: Therapiebeginn von Abbrechern n = 121	30
Abb. 9: Abbruchgründe n = 121.....	31
Abb. 10: Verbesserungsvorschläge.....	32
Abb. 11: Geschlechterspezifische Verteilung bezogen auf die Nebenwirkungen unter Therapieabbrechern	39

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stefanie Brondics, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Compliance in der spezifischen Immuntherapie bei HNO-Patienten mit inhalativer Typ 1-Allergie**“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Dr. med. Andreas Haisch für die Überlassung des Dissertationsthemas und die geduldige und engagierte Betreuung bedanken.

Dem Team des HNO Zentrums Lichterfelde-Ost danke ich für ihre freundliche Unterstützung.

Ebenso danke ich meinen Freunden, die mir beim Korrekturlesen geholfen haben und mich während der Entstehungsphase motivierten.