

Aus dem Allergie- und Asthma-Zentrum Westend (AAZW) und
Untersuchungszentrum Dermatologie, Allergologie und Asthma (UZDAA)
Spandauer Damm 130, Haus 9
14050 Berlin

DISSERTATION

Untersuchung zur Sicherheit, Verträglichkeit und maximal
verträglichen Dosis eines mikroverkapselten
Lieschgraspollenextraktes zur oralen Immuntherapie bei
Probanden mit Gräserpollenallergie: Eine randomisierte,
doppelblinde, placebokontrollierte Studie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Gunther Kretschmar

aus Eisenhüttenstadt

- Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. J. Keine-Tebbe
2. Prof. Dr. med. M. Worm
3. Prof. Dr. B. Wedi

Datum der Promotion: 14. Juni 2009

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	9
1.1	Bedeutung der allergischen Rhinokonjunktivitis.....	9
1.2	Pathophysiologie der Allergie	9
1.3	Therapie der allergischen Rhinokonjunktivitis.....	10
1.3.1	<i>Überblick</i>	<i>10</i>
1.3.2	<i>Die subkutane Immuntherapie</i>	<i>10</i>
1.3.3	<i>Die sublinguale Immuntherapie.....</i>	<i>11</i>
1.3.4	<i>Die orale Immuntherapie</i>	<i>11</i>
1.4	Ein protektives Applikationssystem zum Schutz von Allergenextrakten	13
1.5	Die Fragestellung.....	14
2	Methodik	16
2.1	Überblick.....	16
2.2	Dosissteigerung und klinische Kriterien der Sicherheit.....	16
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien	17
2.4	Das Prüfpräparat	19
2.5	Einnahme des Prüfpräparates	20
2.6	Rekrutierung der Patienten	20
2.7	Eignungsuntersuchung	21
2.7.1	<i>Allgemeines.....</i>	<i>21</i>
2.7.2	<i>Lungenfunktion, Messung des expiratorischen Spitzenflusses</i>	<i>21</i>
2.8	Nachuntersuchung.....	21
2.9	Patientensicherheit	22
2.10	Das Tagebuch der Patienten	23
2.11	Erfassung unerwünschter Ereignisse	23
2.12	Der Haut-Prick-Test.....	23
2.13	Statistische Analyse.....	24
2.14	Ethik / Recht	24
3	Ergebnisse.....	26
3.1	Eignungsuntersuchung, Randomisierung, Demographien.....	26
3.2	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	27
3.3	Erreichen der höchstverträglichen Dosis	27

3.4	Unerwünschte Ereignisse im Überblick	27
3.5	Ausführliche Betrachtung der unerwünschten Ereignisse nach verschiedenen Gesichtspunkten	27
3.5.1	<i>Betrachtung der Anzahl der unerwünschten Ereignisse nach dem Median (Zentralwert)</i>	<i>28</i>
3.5.2	<i>Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufwiesen.</i>	<i>28</i>
3.5.3	<i>Auswertung der Anzahl unerwünschter Ereignisse normiert auf die durchschnittliche Anzahl der unerwünschten Ereignisse pro Patient</i>	<i>30</i>
3.5.4	<i>Auswertung des Anteils der einzelnen Patienten an den unerwünschten Ereignissen.</i>	<i>32</i>
3.5.5	<i>Zu den unerwünschten Ereignisse des Patienten 101 im Detail</i>	<i>34</i>
3.5.6	<i>Auswertung der unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit der Dosissteigerung</i>	<i>35</i>
3.5.7	<i>Einteilung und Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach den MedDRA® Organsystemklassen.....</i>	<i>35</i>
3.5.8	<i>Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach der Intensität.....</i>	<i>38</i>
3.5.9	<i>Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Verum- und Placebo-Kohorte im Auftreten der unerwünschten Ereignisse</i>	<i>39</i>
3.5.10	<i>Auswertung der Messung des expiratorischen Spitzenflusses.....</i>	<i>41</i>
4	Diskussion	46
4.1	Die maximal verträgliche Dosis von mikroverkapseltem Lieschgraspollenextrakt bei wöchentlicher Dosissteigerung um das Doppelte	46
4.2	Sicherheit und Verträglichkeit des mikroverkapselten Lieschgraspollenextraktes ohne vorherige Dosissteigerung.....	46
4.3	Verträglichkeit des Prüfpräparates im Vergleich zwischen Placebo und Verum	47
4.3.1	<i>Auftreten unerwünschter Ereignisse unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet.....</i>	<i>47</i>
4.3.2	<i>Der Patient mit der Randomnummer 101</i>	<i>48</i>
4.3.3	<i>Der expiratorische Spitzenfluss</i>	<i>49</i>

4.3.4	<i>Die Verträglichkeit des Prüfpräparates in der Gesamtschau der Befunde</i>	49
4.4	Die Ergebnisse dieser Studie im Vergleich zu anderen publizierten Studien.....	50
4.5	Grenzen der Aussagefähigkeit	51
4.5.1	<i>Einfluss der Art der Erhebung unerwünschter Ereignisse und des Tagebuches</i>	51
4.5.2	<i>Compliance der Patienten</i>	52
4.5.3	<i>Zu seltenen schweren Nebenwirkungen</i>	52
4.5.4	<i>Anzahl der Patienten</i>	53
4.6	Die weitere Entwicklung des Applikationssystems und des Prüfpräparates	53
4.7	Ausblick	53
5	Zusammenfassung	55
5.1	Hintergrund	55
5.2	Prüfpräparat.....	55
5.3	Aufgabenstellungen	55
5.4	Studiendesign	56
5.5	Ergebnisse.....	56
5.6	Schlussfolgerungen	57
	Literaturverzeichnis	58
	Danksagung	64
	Lebenslauf.....	65
	Publikationsliste	66
	Erklärung zur Selbstständigkeit	68

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Graduierung von Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen.....	17
Tabelle 2:	Demographien der Patienten Kohorte A.....	26
Tabelle 3:	Demographien der Patienten Kohorte B.....	26
Tabelle 4:	Ergebnisse der Prüfung auf statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen der Verum- und Placebo-Kohorte im Auftreten unerwünschter Ereignisse in den einzelnen Dosisstufen der Kohorte A	40
Tabelle 5:	Ergebnisse der Prüfung auf statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen der Verum- und Placebo-Kohorte im Auftreten unerwünschter Ereignisse in den einzelnen MedDRA® Organsystemklassen der Kohorte A	40
Tabelle 6:	Ergebnisse der Prüfung auf statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen der Verum- und Placebo-Kohorte im Auftreten unerwünschter Ereignisse in den einzelnen MedDRA® Organsystemklassen der Kohorte B	41

Verzeichnis der Abbildung

Abbildung 1:	Schematische Darstellung des Prüfpräparates.....	20
--------------	--------------------------------------------------	----

Verzeichnis der Diagramme

Diagramm 1:	Relativer Anteil der Patienten der Kohorte A in Prozent, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis registriert wurde.....	29
Diagramm 2:	Relativer Anteil der Patienten der Kohorte B in Prozent, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis registriert wurde.....	30
Diagramm 3:	Durchschnittliche Anzahl der unerwünschten Ereignisse pro Patient in den einzelnen Dosisstufen und insgesamt in der Kohorte A	31
Diagramm 4:	Durchschnittliche Anzahl der unerwünschten Ereignisse pro Patient in der Kohorte B	32
Diagramm 5:	Anteil der einzelnen Verum-Patienten der Kohorte A an den unerwünschten Ereignissen	33
Diagramm 6:	Anteil der einzelnen Placebo-Patienten der Kohorte A an den unerwünschten Ereignissen	34

Diagramm 7: Relativer Anteil der Patienten der Kohorte A in Prozent, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis der jeweiligen Organsystemklasse (entsprechend MedDRA [®]) aufwiesen	36
Diagramm 8: Durchschnittliche Anzahl der unerwünschten Ereignisse der Kohorte A aufgeteilt nach Organsystemklassen entsprechend MedDRA [®]	37
Diagramm 9: Änderung des expiratorischen Spitzenflusses vor und zwei Stunden nach der ersten Dosierung der jeweiligen Dosisstufe der Kohorte A	42
Diagramm 10: Änderung des expiratorischen Spitzenflusses vor und zwei Stunden nach der ersten Dosierung der Kohorte B	42
Diagramm 11: Die PEF Werte zwei Stunden nach der jeweils ersten Dosierung jeder Dosisstufe der Verum-Patienten der Kohorte A.....	44
Diagramm 12: Die PEF Werte zwei Stunden nach der jeweils ersten Dosierung jeder Dosisstufe der Placebo-Patienten der Kohorte A	45

Liste der Abkürzungen

ÄDA	Ärzteverbände Deutscher Allergologen
AE(s)	Unerwünschtes Ereignis (engl. „adverse event“)
BAU	Biological Allergy Units
BMI	Body Mass Index
DGAKI	Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
FcεRI	High-affinity receptor for immunoglobulin E
GPA	Gesellschaft für pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin
ICH	International Conference for Harmonisation
IgE	Immunglobulin E
IgG(4)	Immunglobulin-G (4)
IL	Interleukin
kU/l	Kilo-Units pro Liter
MedDRA®	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (engl. „Medical Dictionary for Regulatory Activities“)
MGPE	Microencapsulated grass pollen extract
MHC II	Major histocompatibility complex II
M-Zellen	Microfold cells
OIT	Orale Immuntherapie
PEF	Expiratorischer Spitzenfluss (engl. „Peak expiratory flow“)
SAE	Schweres unerwünschtes Ereignis (engl. „serious adverse event“)
SCIT	Subkutane Immuntherapie
SIT	Spezifische Immuntherapie
SLIT	Sublinguale Immuntherapie
TGF-β	Transforming growth factor beta
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha
T _{Reg} Zellen	Regulatorische T-Zellen

1 EINLEITUNG

1.1 Bedeutung der allergischen Rhinokonjunktivitis

Weltweit leiden etwa 500 Millionen Menschen unter einer allergischen Rhinokonjunktivitis, bei steigender Tendenz [1]. Graspollen sind dabei ein besonders häufig auslösendes Allergen [2]. Die Symptome der allergischen Rhinitis sind Niesen, Juckreiz, Hypersekretion und Schleimhautschwellung [3]. Zum Symptomenkomplex einer Graspollen-Allergie gehören häufig auch die Konjunktivitis [1], daher der Begriff allergische Rhinokonjunktivitis, und/oder das Asthma bronchiale [4]. Die klinische Symptomatik beeinträchtigt die Patienten in ihrem Befinden und in ihrer Leistungsfähigkeit oft erheblich.

1.2 Pathophysiologie der Allergie

Die Symptomatik der allergischen Rhinokonjunktivitis beruht auf einer übersteigerten Reaktion des Immunsystems auf das Allergen. In der Sensibilisierungsphase werden Epitope des Allergens von antigenpräsentierenden Zellen auf den „Major histocompatibility complex II“ (MHC II)-Molekülen den naiven CD4 positiven T-Zellen präsentiert. Die CD4 positiven T-Zellen differenzieren sich zu TH2-Zellen. Diese interagieren mittels ihres CD40-Liganden mit dem CD40-Molekül der B-Zellen. Es kommt nun zur Interaktion der TH2- und der B-Zellen. Durch die Zytokine Interleukin-4 und -13 (IL-4, IL-13) werden die B-Lymphozyten zur Produktion von spezifischem Immunglobulin E (IgE) stimuliert. Das ebenfalls von TH2-Zellen gebildete Interleukin-5 (IL-5) verlängert die Überlebenszeit von eosinophilen Granulozyten. Kommt der Körper nun erneut mit dem Allergen in Kontakt, so bindet sich dieses Allergen an IgE, das mit seinem Fc-Fragment über den „high affinity IgE receptor“ (FcεRI) an Mastzellen und Basophile gebunden ist. Die Vernetzung mindestens zweier gebundener Moleküle führt zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin, IL-4 und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α). Diese Mediatoren, die für die klinische Symptomatik der Soforttyp-Allergie verantwortlich sind [5], lösen darüberhinaus durch Rekrutierung weiterer Entzündungszellen wie eosinophile Granulozyten und T-Zellen eine nachhaltige Entzündungsreaktion (late phase response) aus.

1.3 Therapie der allergischen Rhinokonjunktivitis

1.3.1 Überblick

Die Therapie der allergischen Rhinokonjunktivitis beruht auf prophylaktischen Maßnahmen (Allergenvermeidung), einer symptomatischen Therapie (Pharmakotherapie) und der kausalen Therapie (spezifische Immuntherapie bzw. Hyposensibilisierung [1;6]).

Die symptomatische Therapie der allergischen Rhinitis besteht aus modernen systemischen Antihistaminika [7; 8], antihistaminhaltigen Nasensprays, topisch anzuwendenden Glukokortikoiden, Cromonen, Leukotrienrezeptorantagonisten und dekongestiven Nasentropfen [1].

Die spezifische Immuntherapie (SIT) stellt die einzige kausale Therapieoption dar [9].

Die aktuellen Empfehlungen zur SIT sind in den

- internationalen Leitlinien der „World Health Organisation“ (WHO) [10]
- aktualisierten Empfehlungen der internationalen Initiative „ Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma“ (ARIA) [4]
- praktischen Empfehlungen der „European Academy of Allergy and Clinical Immunology“ (EAACI) [11]
- und in der gemeinsamen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA) und der Gesellschaft für pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) [12] festgehalten.

1.3.2 Die subkutane Immuntherapie

Die subkutane Immuntherapie (SCIT) ist am besten untersucht und im deutschsprachigen Raum am weitesten verbreitet [1]. Sie wurde erstmals 1911 beschrieben [13] und seitdem beständig weiter entwickelt. Es gibt verschiedene Varianten der SCIT. Das Grundprinzip besteht aus wiederholten subkutanen Injektionen des Allergens über Monate und Jahre, wobei die Allergendosis gesteigert wird [14]. Die SCIT bewirkt eine Aktivierung von Allergen-spezifischen regulatorischen T-Zellen (T_{Reg} Zellen). Diese produzieren vermehrt IL-10 und „transforming growth factor beta“ (TGF- β). Beide Zytokine bewirken eine Suppression von T-Helfer-Zellen, was zu einer geringeren Produktion von proinflammatorischen Zytokinen führt [15]. In den B-Zellen verstärken T_{Reg} Zellen die Produktion von Allergen-spezifischem Immunglobulin-G 4

(IgG4) und hemmen die Produktion von IgE. Mastzellen und Basophile werden ebenfalls in ihrer entzündungsfördernden Aktivität gehemmt.

Die klinische Wirksamkeit der SCIT zur Therapie der allergischen Rhinokonjunktivitis [16] und der Therapie des Asthma bronchiale [17] ist in zahlreichen Studien belegt. Auch wird die SCIT bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis als Präventivmaßnahme gegen die Entwicklung eines Asthma bronchiale angesehen [18; 19].

Auch bei richtiger Anwendung ist die SCIT nicht frei von Nebenwirkungen und Risiken [12;14;20]. Gefürchtet sind der schwere Bronchospasmus und die Anaphylaxie. Die „American Academy of Allergy, Asthma and Immunology“ beziffert das Risiko des Todes aufgrund dieser Nebenwirkungen mit 1 zu 2,5 Millionen, d.h. bei 2,5 Millionen Injektionen kommt es zum Tod eines Patienten [21]. Weitere Nachteile der SCIT sind die lange Zeitdauer bis zum Erreichen der therapeutischen Dosis, die subjektiven Unannehmlichkeiten bei den Patienten aufgrund der schmerzhaften Injektionen, die Notwendigkeit häufiger Arztbesuche und der mindestens 30 Minuten dauernde Aufenthalt dort.

1.3.3 Die sublinguale Immuntherapie

Eine der Alternativen zur SCIT ist die sublinguale Applikation. Die sublinguale Allergengabe wird als sublinguale Immuntherapie (SLIT) bezeichnet. Seit 2006 ist eine gefriergetrocknete Tablette mit einem Lieschgraspollenextrakt europaweit und seit 2008 eine weitere Tablette mit einem Gräserpollen-Mischextrakt in Deutschland zur Anwendung als SLIT-Präparat zugelassen. Diese Therapien haben sich als klinisch wirksam und kosteneffektiv erwiesen [22-24].

Ein Vergleich von SLIT und SCIT ist allerdings bisher nur in wenigen Studien erfolgt [25]. Aussagekräftige größere Untersuchungen bezüglich der vergleichenden klinischen Wirksamkeit fehlen [1].

1.3.4 Die orale Immuntherapie

Als weitere Alternative zur SCIT wird die orale gastro-enterale Immuntherapie diskutiert. Sie wird als orale Immuntherapie (OIT) bezeichnet. Der theoretische Ansatz der OIT beruht auf der Erkenntnis, dass auch im Gastrointestinaltrakt ganze Pollen und komplette Proteine resorbiert werden und der Darm ein immunologisch aktives Organ ist [26-31].

Der Mechanismus der Aufnahme von Partikeln und vollständigen Proteinen wird gegenwärtig intensiv untersucht. Es ist bekannt, dass so genannte „M-Zellen“ (engl. „microfold cells“) Antigene durch die Darmwand zu den Lymphfollikeln transportieren [28;32-34]. Weitere Transportwege, die diskutiert werden, sind der Transport über dendritische Zellen, die passive Aufnahme über die Schleimhaut und die Aufnahme über intestinale Makrophagen [35].

Bisher wurden widersprüchliche Studienergebnisse zur OIT publiziert. In älteren Studien wurde das Allergen als wässrige Lösung oral verabfolgt. Wahn et al. zeigten 1976 [36] in einer nicht verblindeten Studie mit 70 Kindern, die mit einem entsprechend ihrer Sensibilisierung individuell angepassten Allergenextrakt in Form von Tropfen therapiert wurden, eine Verbesserung der klinischen Symptome des Asthma bronchiale und der Konjunktivitis. Die Symptome der allergischen Rhinokonjunktivitis hingegen blieben unbeeinflusst. In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde die orale Gabe von Hausstaubmilbenallergen über drei Jahre untersucht [37]. Ab dem zweiten Jahr ließ sich hier ein therapeutischer Effekt nachweisen. Urbanek und Gehl [38] führten eine doppelblinde placebokontrollierte Studie mit allergenhaltigen Tropfen an 23 Kindern durch, die an ganzjährigem Asthma bronchiale oder ganzjähriger allergischer Rhinitis infolge einer Hausstaubmilbenallergie litten. Dabei war die Verum-Gruppe hinsichtlich der Symptome, Prick-Test, IgE, Lungenfunktion, Rhinomanometrie und nasaler Provokation der Placebo-Gruppe nicht überlegen.

Rebin et al. [39] verglichen in einer nicht verblindeten Studie SCIT und OIT (wässrige Lösung) an 50 Kindern mit Graspollen-Allergie. Die kumulative orale Dosis war 3,5-mal höher als die subkutane Dosis. Die orale Therapie zeigte sich der subkutanen Therapie hinsichtlich der Symptome und immunologischen Parameter unterlegen.

Überlegungen, dass die Magensäure das Allergen bei der OIT denaturiert, bestehen schon länger [40]. Daher wurde eine orale Allergen-Applikation in Form von magensäurefesten Kapseln entwickelt. Vereinzelt haben Studien gezeigt, dass die mittels Kapseln verabreichten Allergene bei der OIT einen Effekt haben. Bei zwei doppelblinden placebokontrollierten Studien mit magensaftresistenten Applikationen von Birkenpollenallergen kam es zu einer Reduktion der Allergiesymptome [41;42]. In einer weiteren ebenfalls doppelblinden placebokontrollierten Studie konnte die Wirksamkeit einer im Anschluss an eine SCIT durchgeführten OIT gezeigt werden [43]. Dem stehen allerdings doppelblinde, placebokontrollierte Studien gegenüber, die keinen

therapeutischen Vorteil aufwiesen [44-47]. In einer Studie von Urbanek [48] erwies sich die SCIT der OIT als deutlich überlegen.

1.4 Ein protektives Applikationssystem zum Schutz von Allergenextrakten

Das in der vorliegenden Arbeit verwendete Applikationssystem wurde an der University of Cincinnati, USA entwickelt. Es schützt das Allergen vor Denaturierung durch die Magensäure. Das Allergen wird auf Kohlehydratkügelchen aufgesprüht und mit einer speziellen magensaftresistenten Beschichtung versehen. Das Allergen liegt dann mikroverkapselt vor. Die Beschichtung ist so aufgebaut, dass das Allergen im Duodenum freigesetzt wird. Während des gesamten Herstellungsprozesses wird das Allergen nur wässrig gelöst und nicht erwärmt, um es somit vor Denaturierung zu schützen. Bisher sind vier Studien publiziert worden, die dieses neue Applikationssystem untersuchten. Für die erste Studie am Menschen wurde ein Pollenextrakt des Traubenkrauts (Ambrosia, „Ragweed“) verwendet [49]. Neun Patienten, die an einer allergischen Rhinokonjunktivitis aufgrund einer Traubenkrautallergie litten, erhielten in dieser offenen Studie über 16 Wochen eine steigende Allergendosis beginnend bei 0,03 µg bis maximal 36 µg pro Tag. Die Dosissteigerung wurde entsprechend der Verträglichkeit individuell angepasst, teilweise auch wieder reduziert. Die Dosis lag im Mittel nur wenig über der für diesen Traubenkrautextrakt gebräuchlichen Dosis zur SCIT. Die Symptome unterschieden sich während der gesamten Traubenkrautsaison gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe nicht signifikant. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Symptome bestand jedoch während des Gipfels der Traubenkrautsaison. Bei der Verum-Gruppe fand sich eine gegenüber dem Ausgangswert erhöhte spezifische IgG-Konzentration im Blut, wohingegen in der Placebo-Gruppe keine Änderungen der spezifischen IgG-Konzentration auftraten. Das Präparat erwies sich insgesamt als gut verträglich. Jedoch traten bei vier der neun mit Traubenkrautallergen behandelten Patienten unerwünschte Ereignisse in Form von gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit, abdominalen Krämpfen, Diarrhoe und Erbrechen auf.

Dasselbe Applikationssystem wurde in einer ähnlichen, jedoch doppelblind placebokontrollierten Studie untersucht [50]. Die Maximaldosis des Allergens betrug hier 24 µg des Traubenkraut-Majorallergens Amb a 1 pro Tag. Hier fand sich auch während des Gipfels der Traubenkrautsaison kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Symptome zwischen Verum- und Placebo-Gruppe. Das führten die Autoren auf die

niedrige Belastung mit Traubenkrautpollen während der beobachteten Saison zurück. Ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der beobachteten unerwünschten Ereignisse zwischen der Verum- und Placebo-Gruppe bestand nicht.

In einer dritten Studie wurden 12 Patienten der Verum-Gruppe mit 11 Patienten der Placebo-Gruppe verglichen. Die Initialdosis betrug 3 µg des Traubenkrautallergens Amb a 1. Die Maximaldosis betrug 24 µg pro Tag. Die spezifische Gesamt-IgG- und IgG4-Konzentration waren bei der Verum-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant höher. Ein signifikanter Unterschied in der allergischen Symptomatik bestand zwischen Verum- und Placebo-Gruppe jedoch nicht.

In einer vierten Studie (doppelblind, 12 Patienten in der Verum-Gruppe, 11 Patienten in der Placebo-Gruppe) wurde Lieschgraspollenextrakt mit dem beschriebenen Applikationssystem verwendet [51]. Die Dosis wurde wöchentlich verdoppelt und über zehn Wochen gegeben. Sie lag zwischen 12,5 und 6400 biologisch aktiven Einheiten (engl. „biological allergy units“, BAU) pro Tag. Die Verum-Gruppe zeigte eine signifikante Verbesserung der Symptome und/oder eine Reduktion im Verbrauch der symptomatisch wirksamen Medikamente. Der antigenspezifische „Proliferations-Score“ der T-Zellen in der Verum-Gruppe war gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant reduziert. Der Unterschied der spezifischen IgG-Konzentration im Blut zwischen Placebo- und Verum-Gruppe war jedoch nicht signifikant. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der unerwünschten Ereignisse zwischen Verum- und Placebo-Gruppe.

1.5 Die Fragestellung

Die in der Studie von TePas et al. [51] beschriebene klinische Wirksamkeit und die gute Verträglichkeit der mittels OIT applizierten Lieschgraspollen-Allergendosis gaben Anlass zu der Erwartung, dass deutlich höhere Dosen des Allergens mit einer deutlicheren klinischen Verbesserung der allergischen Symptomatik verbunden sein könnte. Dafür ist es jedoch zunächst erforderlich, die Sicherheit und Verträglichkeit deutlich höherer Dosen zu untersuchen, die höchste verträgliche Dosis zu ermitteln, und zu untersuchen, welche Startdosis ohne vorige Steigerung der Dosis gut vertragen wird. Die Erkenntnisse aus dieser Studie könnten dann genutzt werden, um die Wirksamkeit an großen Patientenkollektiven nachzuweisen.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es, in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie die maximal verträgliche Dosis des nach dem oben beschriebenen Verfahren hergestellten mikroverkapselten Graspollenextraktes zu ermitteln.

2 METHODIK

2.1 Überblick

Wir führten eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie an zwei Kohorten durch. Als Prüfpräparat verwendeten wir einen mikroverkapselten Lieschgraspollenextrakt (Microencapsulated grass [Phleum pratense] pollen extract [MGPE]).

Die Studie wurde zwischen Dezember 2007 und April 2008 durchgeführt.

Kohorte A:

Kohorte A bestand aus 20 Patienten in der Verum-Gruppe und zehn Patienten in der Placebo-Gruppe (Randomisierungsverhältnis 2:1). Das primäre Studienziel war die Ermittlung der höchstverträglichen Dosis von täglich oral eingenommenen mikroverkapseltem Lieschgraspollenextrakt bei einer wöchentlichen Verdoppelung der Allergendosis. Die Anfangsdosis betrug 1000 BAU. Nach Studienprotokoll waren sieben Steigerungen der Dosis bis auf maximal 64000 BAU vorgesehen. Sekundäres Studienziel war die Sicherheit und Verträglichkeit einer Dosissteigerung des mikroverkapselten Lieschgraspollenextraktes festzustellen.

Kohorte B:

Kohorte B bestand aus zehn Patienten in der Verum-Gruppe und fünf Patienten in der Placebo-Gruppe (Randomisierungsverhältnis 2:1). Das Studienziel war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit des mikroverkapselten Lieschgraspollenextraktes an Patienten, die das Präparat ohne Dosissteigerung über eine Woche täglich bekamen. Dabei kam die Hälfte der in Kohorte A ermittelten höchstverträglichen Dosis zum Einsatz.

2.2 Dosissteigerung und klinische Kriterien der Sicherheit

Zur Ermittlung der höchst verträglichen Dosis wurden vor Beginn der Studie klinische Sicherheitskriterien festgelegt. Bei Auftreten mindestens eines dieser Kriterien sollte die Studie und somit die Dosissteigerung gestoppt werden.

Die Abbruchkriterien waren:

- Der Leiter der Klinischen Prüfung beurteilt die Zahl und Schwere der unerwünschten Ereignisse (engl. „adverse event“, AE) als inakzeptabel

- Eintritt eines Todesfalles, bei dem ein möglicher Zusammenhang mit dem Prüfpräparat angenommen wird
- Gehäuftes Auftreten von Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen
- Eintreten eines oder mehrerer schwerer unerwünschter Ereignisse (engl. „serious adverse event“, SAE), bei denen ein möglicher Zusammenhang mit dem Prüfpräparat angenommen wird
- Eintreten von schweren allergischen Reaktionen, die im Zusammenhang mit dem Prüfpräparat gesehen werden.

Da die möglichen Nebenwirkungen Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen auch Symptome einer Infektionskrankheit sein können, wurden sie als Abbruchkriterien nur dann bewertet, wenn sie bei Patienten in der Verum-Gruppe auftraten. Diese Entscheidung blieb einem vom Studienteam völlig unabhängigen Arzt vorbehalten, dem die Zuordnung der Patienten in die Verum- oder Placebo-Gruppe bekannt war (Kenntnis der Randomisierungsliste).

Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen wurden gemäß Tabelle 1 graduiert.

Tabelle 1: Graduierung von Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen

Grad	Diarrhoe	Übelkeit / Erbrechen
0	Keine	Keine
I	Kurzzeitig, <2 mal pro Tag	Übelkeit
II	Tolerierbar, >2 mal pro Tag	Gelegentliches Erbrechen
III	Therapiebedürftige Diarrhoe	Therapiebedürftiges Erbrechen
IV	Hämorrhagische Diarrhoe	Schwerstes unstillbares Erbrechen

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In diese Studie wurden Erwachsene einbezogen, die an einer mäßig- bis schwergradigen Lieschgraspollenallergie litten.

Einschlusskriterien waren:

- Alter: 18 – 65 Jahre
- Allergische saisonabhängige Rhinokonjunktivitis in den letzten zwei Jahren von Ende Mai an. Das Maximum in den Monaten Juni/Juli soll eine antiallergische Therapie erfordert haben (Antihistaminika, Leukotrien-Antagonisten, nasale Steroide oder Cromone lokal)
- Positive Reaktion auf Lieschgraspollenextrakt im Prick-Test der Haut
- Lieschgraspollen-spezifische IgE-Konzentration von mindestens 0,7 kU/l (Phadia ImmunoCAP Assay, Freiburg)
- Negativer Graviditätstest bei gebärfähigen Frauen; Anwendung von zwei hocheffektiven Methoden der Kontrazeption bei sexuell aktiven Frauen während der Studie
- Verständnis der Patienten an die Anforderungen der Studie , um die speziellen studienspezifischen Anweisungen einhalten zu können
- Möglichkeit des jederzeitigen Aufsuchens des Studienzentrums muss bestehen
- Schriftliche Einwilligungserklärung in die Studie.

Ausschlusskriterien waren:

- Begleiterkrankungen, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Datenauswertung beeinflussen oder ein zusätzliches Risiko für den Patienten bedeuten könnten
- Begleiterkrankungen wie schwere Autoimmunkrankheit, Immunschwäche, klinisch relevantes Malignom, ganzjährige oder vasomotorische Rhinitis mit Therapiebedürftigkeit (Antihistaminika oder nasale Steroide im Dezember und Januar), spezifische Immuntherapie gegen Lieschgraspollen zum Zeitpunkt der Studie
- Moderates oder schweres, bzw. insuffizient therapiertes Asthma bronchiale
- irreversible Atemwegsobstruktion (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV₁) unter 70% des Normwertes)
- chronische Sinusitis, Rhinitis medicamentosa
- systemische oder schwere lokale Reaktion auf den Lieschgraspollenextrakt im Prick-Test der Haut

- Medikamente: tägliche Einnahme von Protonenpumpenhemmern, oralen Steroiden, Antihistaminika, trizyklischen Antidepressiva, organotoxischen Medikamenten, Betablockern
- Sonstiges: Schwangerschaft oder Stillperiode, positive Testergebnisse auf HIV1, HIV2, Hepatitis B und C, Drogenmissbrauch (einschließlich Alkohol), zu erwartende unzureichende Compliance des Patienten.

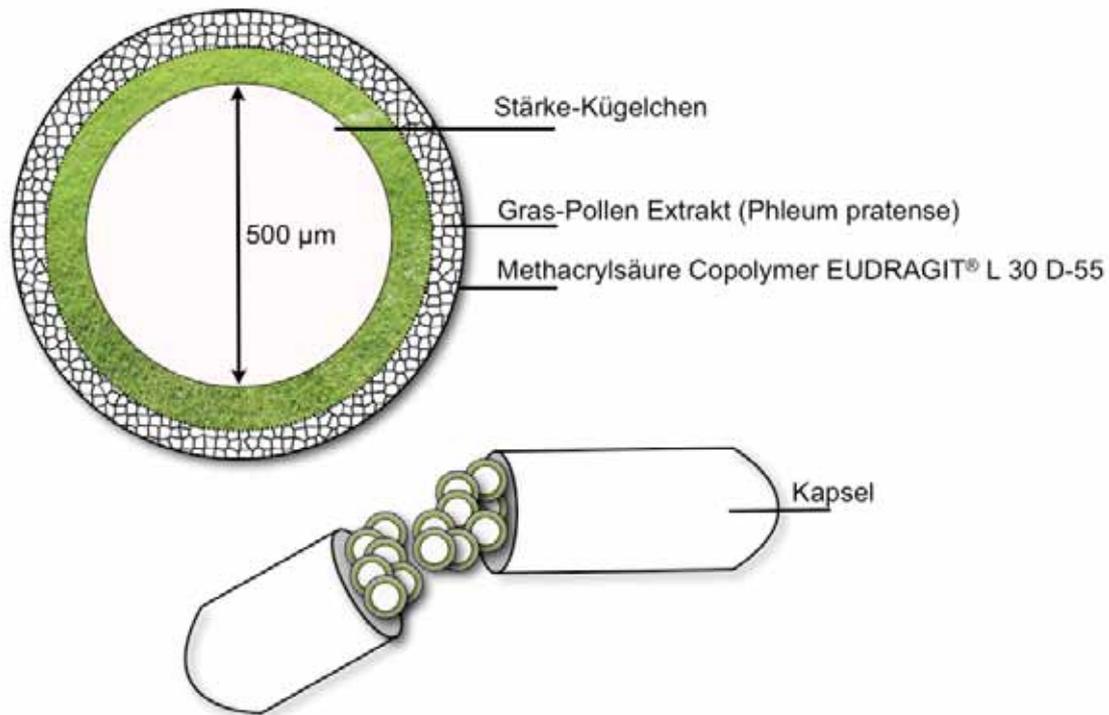
2.4 Das Prüfpräparat

Das Prüfpräparat bestand aus mikroverkapseltem Lieschgraspollenextrakt (Phleum pratense; „Microencapsulated grass pollen extract“ [MGPE]).

Zur Herstellung des Prüfpräparates ist ein spezielles Verfahren, die so genannte Wurster Technologie notwendig [52]. Dabei wird Lieschgraspollenextrakt in Polyvinylpyrrolidon gelöst und auf 500 µm große Stärke-Kügelchen aufgesprüht. Danach werden die Kügelchen mit einer weiteren Schicht aus Methacrylsäure Copolymer EUDRAGIT® L 30 D-55 überzogen. Diese oberste Schicht ist resistent gegen die Magensäure, gibt aber bei einem pH über sechs den darunter liegenden Pollenextrakt frei [51]. Bei diesem Herstellungsprozess werden keine organischen Lösungsmittel verwendet, die das Allergen denaturieren könnten. Die so mit Allergen beschichteten Kügelchen werden in Gelatine kapseln eingefüllt.

In den Dosisstufen von 1000 bis 32000 BAU konnte das Allergen auf zwei Kapseln (pro Einnahme) aufgeteilt werden. In der höchsten Dosisstufe von 64000 BAU mussten vier Kapseln eingenommen werden. Die Kapseln waren in Blistern verpackt und entsprechend des Arzneimittelgesetzes beschriftet. Das Placebo-Präparat und Verum-Präparat war äußerlich identisch.

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Prüfpräparates



2.5 Einnahme des Prüfpräparates

Die erste Dosis jeder Dosisstufe wurde im Studienzentrum unter ärztlicher Kontrolle verabreicht. Die verbleibenden sechs Dosierungen nahmen die Patienten zu Hause ein und notierten die Einnahmezeit in einem dafür vorgesehenen Tagebuch. Die leeren Blister sammelten die Patienten und brachten sie zum nächsten Termin wieder in das Studienzentrum mit. Die Einnahme erfolgte morgens nüchtern. Das Frühstück wurde eine Stunde nach Einnahme des Prüfpräparates eingenommen.

2.6 Rekrutierung der Patienten

Die Patienten wurden über Ausschreibungen (z.B. Annoncen) und über die Patientendatenbank der PAREXEL International GmbH Berlin rekrutiert.

2.7 Eignungsuntersuchung

2.7.1 Allgemeines

Nachdem die Patienten schriftlich der Teilnahme an der Studie zugestimmt hatten, wurden sie zur Eignungsuntersuchung eingeladen. Dabei wurde eine vollständige klinische Anamnese erhoben einschließlich der exakten Ermittlung der Allergiesymptome, eine körperliche Untersuchung durchgeführt, der Body Mass Index (BMI; kg/m²), Blutdruck und Puls bestimmt, ein 12-Kanal EKG geschrieben und Blut für Laboruntersuchungen abgenommen (großes Blutbild, Natrium, Kalium, Chlorid, Phosphat, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Glucose, Albumin, Gesamtbilirubin, Alkalische Phosphatase, γ GT, GOT, GPT, CRP, β -HCG [bei gebärfähigen Frauen], Gesamtcholesterin, Triglyceride, Fibrinogen, Prothrombinzeit, Infektionsparameter: HIV1-AK und HIV2-AK, HbsAg, HCV-AK; alles bestimmt bei W&T GmbH Berlin). Außerdem wurden Gesamt-IgE und Lieschgraspollen-spezifisches IgE bestimmt (im Labor des Allergie- und Asthmazentrums Berlin Westend). Des Weiteren führten wir eine Urinanalyse mittels Combur-10[®] Dipstick Test (Roche Diagnostics, Mannheim) durch. Der Urin wurde im Labor der PAREXEL International GmbH auf Drogen (Amphetamine, Barbiturate, Benzodiazepine, Cannabinoide, Kokain, Methadon, Opiate) und Alkohol untersucht.

2.7.2 Lungenfunktion, Messung des expiratorischen Spitzenflusses

Im Rahmen der Eignungsuntersuchung wurde die Lungenfunktion mittels Spirometrie unter Verwendung eines Viasys Mastescope[®] (Viasys, Würzburg) überprüft und der expiratorischen Spitzenfluss mit dem Mini-Wright Standard Peak Flow Meters[®] (Clement Clarke International Ltd. Essex, England) gemessen.

Die Messung des expiratorischen Spitzenflusses (engl. peak expiratory flow, PEF) wurde unmittelbar vor und zwei Stunden nach der ersten Gabe des Prüfpräparates einer jeden Dosisstufe durchgeführt. Zudem wurde den Patienten die Handhabung des Peak Flow Meter ausführlich erklärt, da sie es mit nach Hause nahmen und im Falle von Atembeschwerden ihren expiratorischen Spitzenfluss selbst messen sollten.

2.8 Nachuntersuchung

Sieben bis zehn Tage nach der letzten Medikation wurde eine Nachuntersuchung (Follow-up visit) aller Patienten durchgeführt.

Sie beinhaltete die Erfassung des aktuellen Befindens, die Erfassung der Begleitmedikation, das Messen von Blutdruck und Puls, die Aufzeichnung eines 12-Kanal EKG und die Durchführung der körperlichen Untersuchung. Abgesehen von den Infektionsparametern, wurden dieselben Laboranalysen von Blut und Urin wie zur Eingangsuntersuchung erhoben.

2.9 Patientensicherheit

Die Patientensicherheit hatte bei der Studie höchste Priorität. Entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien wurden nur Patienten eingeschlossen, für die eine Studienteilnahme kein erhöhtes Risiko darstellte. Nach erstmaliger, ärztlich kontrollierter Einnahme des Prüfpräparates verblieben die Patienten in den Räumen des Studienzentrums der PAREXEL International GmbH unter ärztlicher Überwachung mindestens für zwei Stunden. Vor Entlassung wurden sie nach ihrem Wohlbefinden befragt und eine Messung des expiratorischen Spitzenflusses durchgeführt, die mit dem Wert vor der Ersteinnahme des Präparates verglichen wurde. Das Prüfzentrum liegt auf dem Gelände des DRK Klinikum Westend und ist an das Notrufsystem der Anästhesie dieses Krankenhauses angeschlossen. Eine vollständige, stets einsatzbereite Notfallausrüstung (Notfallkoffer, Defibrillator, Sauerstoff) steht in jeder Etage bereit. Alle Mitarbeiter nehmen regelmäßig an Notfallschulungen, Trainings und Notfallsimulationen teil. Zusätzlich nehmen alle Ärzte aller zwei Jahre an einen zweitägigen zertifizierten Advanced Cardiac Life Support Kurs teil.

Für die Zeit außerhalb des Studienzentrums bekamen die Patienten Notfallmedikamente mit, welche im Einzelnen waren: eine Packung Cetirizin 10 mg mit 20 Tabletten, eine Packung Prednisolon 10 mg mit 20 Tabletten und das Dosieraerosol Salbutamol (100 µg pro Sprühstoß, ausreichend für 100 Sprühstöße).

Die Patienten erhielten zudem eine Notfallkarte mit genauen Anweisungen. Eine ständige ärztliche Rufbereitschaft war eingerichtet, die Telefonnummer war auf der Notfallkarte vermerkt.

Im Studiencenter lagen für jeden Patienten Umschläge zur vorzeitigen Entblindung bereit.

2.10 Das Tagebuch der Patienten

Die Patienten erhielten ein Tagebuch. Darin hatten sie die tägliche Einnahme des Prüfpräparates und, falls zutreffend, ihre Beschwerden zu vermerken. Stuhlfrequenz, Magen-Darm-Beschwerden und allergische Reaktionen wurden explizit abgefragt. Im Tagebuch gab es auch Raum, um die eventuell eingenommenen Notfallmedikamente und den bei Bedarf gemessenen Peak Expiratory Flow Wert zu notieren.

2.11 Erfassung unerwünschter Ereignisse

Der Begriff eines unerwünschten Ereignisses (engl. „adverse events“, AE) ist im Rahmen von klinischen Studien in den Leitlinien der „International Conference for Harmonisation“ (ICH; www.ich.org) unter Absatz E2A [53] genau definiert: ein AE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis (einschließlich z.B. abnormaler Laborwerte), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichem Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Prüfpräparates auftritt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel/Medizinprodukt angenommen wird oder nicht.

AEs werden nach ihrer Schwere in „leicht“ (beeinträchtigt den Patienten in seinen täglichen Aktivitäten nicht), „mäßig“ (beeinträchtigt den Patienten in seinen täglichen Aktivitäten nur mäßig) und „stark“ (beeinträchtigt den Patienten sehr in seinen täglichen Aktivitäten) eingeteilt.

Jedes AE wird von einem verblindeten Prüfarzt ermittelt und bezüglich eines möglichen Zusammenhanges zum Prüfpräparat beurteilt.

Alle AEs wurden entsprechend der international gültigen Terminologie des medizinischen Wörterbuches für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (engl. „Medical Dictionary for Regulatory Activities“) (MedDRA[®]) erfasst. Mit diesem System werden die AEs dem Organklassensystem (Organ Class System, SOC) zugeordnet und somit eine zusammenfassende Beurteilung ermöglicht.

2.12 Der Haut-Prick-Test

Bei allen Patienten wurden folgende Allergenquellen (Allergopharma, Reinbek, Deutschland) getestet: Lieschgraspollen (*Phleum pratense*), Birkenpollen, Hausstaubmilben (*Dermatophagoides pteronyssinus*) und Katzenepithelien. Als Negativkontrolle wurde 0,9%ige Kochsalzlösung und als Positivkontrolle Histamin-Dihydrochlorid 1 mg/ml verwendet.

In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die eine positive Reaktion gegenüber Lieschgraspollenextrakt aufwiesen.

Der Prick-Test wurde nach 15 Minuten abgelesen. Die größte Längs- und Querausdehnung der Quaddel wurde ausgemessen und aus diesen beiden Werten der Mittelwert gebildet. Mittelwerte von 5 mm oder größer wurden als positiv gewertet. Jedoch wurde der Prick-Test nur als gültig gewertet, wenn der Durchmesser der Histamin Positivkontrolle nicht kleiner als 3 mm und/oder der Durchmesser der Kochsalz Negativkontrolle nicht größer als 2 mm war.

2.13 Statistische Analyse

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine klinische Studie der Phase I/II mit explorativem Charakter. Es erfolgte daher überwiegend eine deskriptive Auswertung der erhobenen Daten.

Das primäre Studienziel, die Ermittlung der höchstverträglichen Dosis, wurde durch das Erreichen von klar definierten Abbruchkriterien ermittelt. Wurden diese nicht erreicht, so galt die im Protokoll vorgesehene höchste Dosis als die höchst verträgliche.

Darüberhinaus wurde die Anzahl der unerwünschten Ereignisse in ihrer Gesamtheit als auch gesondert für jede Dosisstufe und jede MedDRA® Organsystemklasse von unerwünschten Ereignissen mit dem Mann-Whitney U-Test auf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Verum und Placebo geprüft.

2.14 Ethik / Recht

Die Studie wurde entsprechend den internationalen und deutschen Regeln und Gesetzen (Deklaration von Helsinki [54], „Guidance for Good Clinical Practice of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use“ [55], Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG), Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-V) geplant und durchgeführt. Die zuständige Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut, Langen) genehmigte die Durchführung der klinischen Prüfung. Die Ethik-Kommission des Landes Berlin stimmte dem Prüfvorhaben zu.

Die Studie wurde von dem dänischen Unternehmen Curalogic (Kopenhagen, Dänemark) finanziert. Priv. Doz. Dr. Kleine-Tebbe (Allergie- und Asthma Zentrum Berlin

Westend) war Leiter der klinischen Prüfung. Mit der Organisation und Durchführung der Studie war die PAREXEL International GmbH beauftragt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Eignungsuntersuchung, Randomisierung, Demographien

Nach erfolgter Einwilligung der Patienten in die Studie wurden insgesamt 74 Patienten auf ihre Eignung für die vorgesehene Studie untersucht. 57 Patienten erfüllten die Kriterien für einen Einschluss in die Studie.

Entsprechend dem Studienprotokoll wurden 30 Patienten in die Kohorte A und 15 Patienten in die Kohorte B eingeschlossen. Die übrigen 12 Patienten waren für die Studie vorgesehen, falls ein bereits aktiver Studienteilnehmer kurzfristig ausfallen sollte. Ein solcher Fall trat nicht ein.

Die Patienten wurden vor der Erstdosierung randomisiert. Der Reihenfolge nach wurden die Randomnummern 101 bis 130 für die Kohorte A, und 201 bis 215 für die Kohorte B vergeben.

In Tabelle 2 und 3 sind die Demographien der Patienten entsprechend ihrer Randomisierung aufgelistet. Alle 45 Patienten beendeten die Studie.

Tabelle 2: Demographien der Patienten Kohorte A

Kohorte A			
	Placebo (N=10)	Prüfpräparat (N=20)	Gesamt (N=30)
Alter [Jahre]	35,8±8,6	35,0±9,3	35,3±8,9
Größe [cm]	178,3±6,5	174,1±10,0	175,5±9,1
Gewicht [kg]	82,5±15,8	74,2±15,4	77,0±15,7
BMI [kg/cm ²]	25,8±4,2	24,2±3,0	24,8±3,5
Anteil Frauen [%]	30	30	30

Tabelle 3: Demographien der Patienten Kohorte B

Kohorte B			
	Placebo (N=5)	Prüfpräparat (N=10)	Gesamt (N=15)
Alter [Jahre]	32,6±2,2	36,6±5,6	35,3±5,0
Größe [cm]	179,6±8,0	179,5±6,1	179,5±6,5
Gewicht [kg]	76,4±11,9	82,0±14,2	80,1±13,3
BMI [kg/cm ²]	23,5±1,7	25,3±3,2	24,7±2,8
Anteil Frauen [%]	40	20	26,7

3.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Im Verlauf der Studie traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (engl. „serious adverse event“, SAE) auf.

3.3 Erreichen der höchstverträglichen Dosis

Die Dosis der Kohorte A wurde bis zur im Prüfplan vorgesehen Maximaldosis von 64000 BAU gesteigert, da zu keinem Zeitpunkt die zuvor definierten Kriterien des Studienabbruchs erfüllt waren.

Laut Prüfplan bekam die Kohorte B ohne vorherige Dosissteigerung die Hälfte der in der Kohorte A höchstverträglichen Dosis, was einer Dosis von 32000 BAU entsprach.

3.4 Unerwünschte Ereignisse im Überblick

Zu unerwünschten Ereignissen (engl. „adverse event“, AE) kam es wie folgt:

Kohorte A

Insgesamt wurden in der Kohorte A bei den 20 Patienten, die das Prüfpräparat bekamen, 264 unerwünschte Ereignisse registriert. Dabei traten diese unerwünschten Ereignisse bei 13 der 20 Patienten auf. Bei einem Patienten wurden 120 unerwünschte Ereignisse registriert.

Bei den 10 Patienten, die Placebo erhielten, wurden 56 unerwünschte Ereignisse registriert. Dabei traten diese unerwünschten Ereignisse bei 8 der 10 Patienten auf.

Kohorte B

In der Kohorte B wurden bei 3 von 10 Patienten der Verum-Gruppe insgesamt 10 unerwünschte Ereignisse registriert.

3 der 5 Patienten in der Placebo-Gruppe hatten insgesamt 19 unerwünschte Ereignisse.

3.5 Ausführliche Betrachtung der unerwünschten Ereignisse nach verschiedenen Gesichtspunkten

Im Folgenden werden die beobachteten unerwünschten Ereignisse nach verschiedenen Gesichtspunkten dargestellt. Die einzelnen unerwünschten Ereignisse führten weder in Ihrer Gesamtheit noch als Einzelereignis zum Beenden der Dosissteigerung oder zum Abbruch der Studie.

3.5.1 Betrachtung der Anzahl der unerwünschten Ereignisse nach dem Median (Zentralwert)

Alle 30 Patienten der Kohorte A hatten im Median 3 unerwünschte Ereignisse pro Patient. In der Gruppe der Placebo-Patienten wurden 4 unerwünschte Ereignisse pro Patient registriert. In der Gruppe der Verum-Patienten wurden 2,5 unerwünschte Ereignisse pro Patient registriert.

Bezogen auf die einzelnen Dosisstufen war der Median der Anzahl der unerwünschten Ereignisse pro Patient sowohl für die Gruppe aller Patienten als auch für die Verum- und Placebo-Gruppe stets 0, abgesehen von einem Median von 0,5 unerwünschter Ereignisse in der Placebo-Gruppe bei der Dosisstufe 1000 BAU.

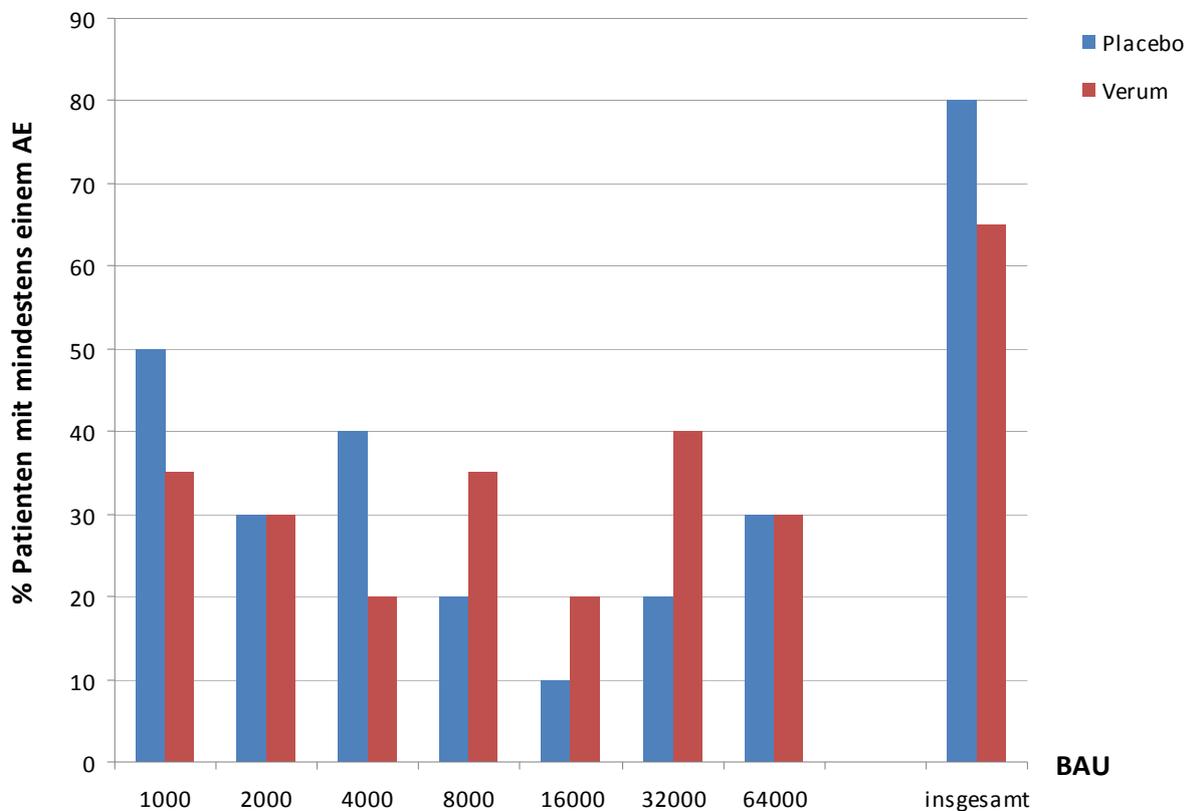
Die Ermittlung des Median für die Anzahl der unerwünschten Ereignisse aufgeschlüsselt nach MedDRA[®] ergab nur bei dem gastrointestinalen System und dem respiratorischen System einen Median über 0. Er betrug bei dem gastrointestinalen System 1 für die Gruppe aller Patienten, für die Gruppe der Placebo-Patienten und für die Gruppe der Verum-Patienten. Der Median der Anzahl der unerwünschten Ereignisse des respiratorischen Systems betrug 0 für alle Patienten und 0 für die Gruppe der Verum-Patienten. In der Gruppe der Placebo-Patienten betrug der Median 0,5 bezüglich der unerwünschten respiratorischen Ereignisse.

In der Kohorte B betrug der Median für alle 15 Patienten 0 bezüglich der unerwünschten Ereignisse pro Patient (nur 6 Patienten hatten überhaupt 1 unerwünschtes Ereignis). Der Median der Placebo-Gruppe betrug dabei 3 unerwünschte Ereignisse pro Patient, der Median der Verum-Gruppe 0 unerwünschte Ereignisse pro Patient (in der Verum-Gruppe hatten nur 3 der 10 Patienten überhaupt 1 unerwünschtes Ereignis). Nach MedDRA[®] aufgeteilt wurde nur im Bereich des respiratorischen Systems in der Placebo-Gruppe ein Median von einem unerwünschten Ereignis pro Patient registriert. Für alle anderen Gruppen war der Median immer 0.

3.5.2 Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufwiesen.

In Diagramm 1 ist der relative Anteil der Patienten der Kohorte A in Prozent dargestellt, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufwiesen. Es ist erkennbar, dass der relative Anteil dieser Patienten zwischen Placebo und Verum in der Kohorte A etwa gleich verteilt ist.

Diagramm 1: Relativer Anteil der Patienten der Kohorte A in Prozent, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis registriert wurde



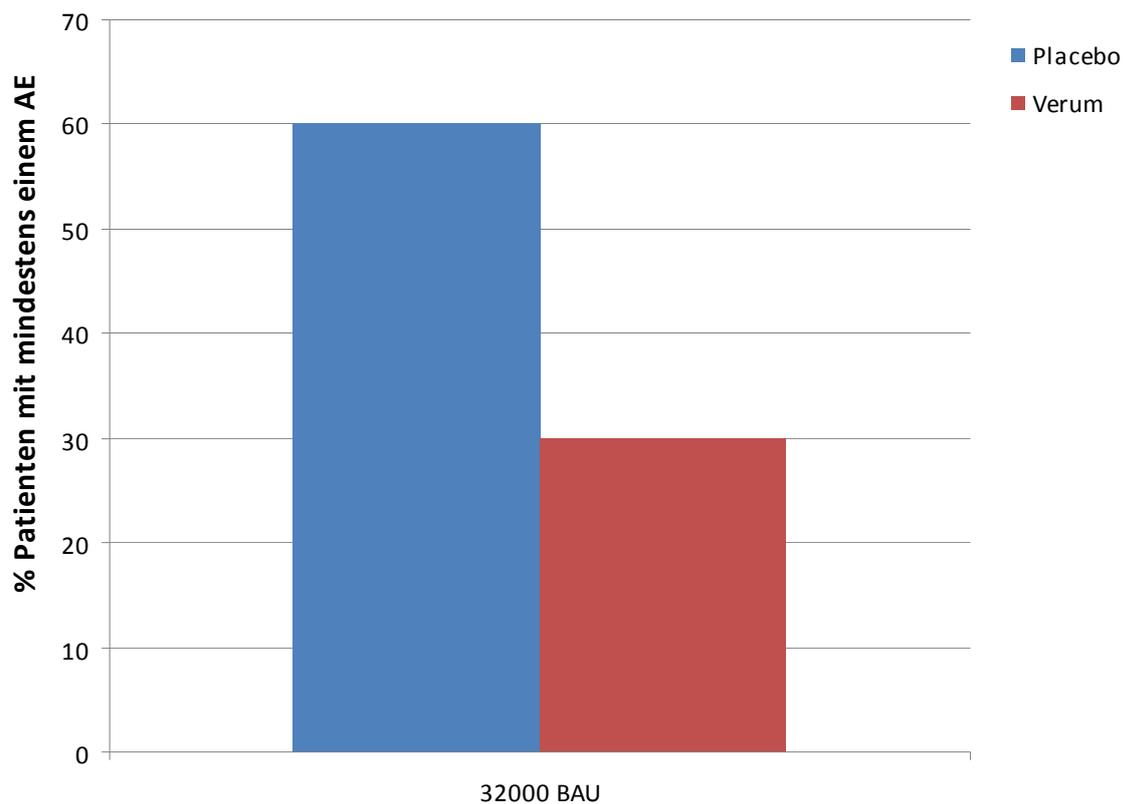
Über alle Dosisstufen zusammengenommen hatten etwas mehr Patienten der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Verum-Gruppe überhaupt ein unerwünschtes Ereignis. Bei der höchst gegebenen Dosis war dieser Anteil zwischen Verum und Placebo mit jeweils 30% gleich verteilt.

In der Verum-Gruppe lag bei der Dosisstufe 32000 BAU die höchste Zahl Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis vor (40%), während bei 4000 und 16000 BAU die geringste Zahl der unerwünschten Ereignisse (20%) aufgetreten war.

In der Placebo-Gruppe waren bei der niedrigsten Dosisstufe (1000 BAU) der höchste relative Anteil von Patienten (50%) mit unerwünschten Ereignissen zu verzeichnen. Der niedrigste relative Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen wurde bei der Dosisstufe 16000 BAU registriert (10%).

Der höchste Anteil von Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis hatten war also gleich zu Beginn der Studie bei den Placebo-Patienten aufgetreten. Auch in der Verum-Gruppe war zu Beginn der Studie der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen hoch (35%).

Diagramm 2: Relativer Anteil der Patienten der Kohorte B in Prozent, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis registriert wurde



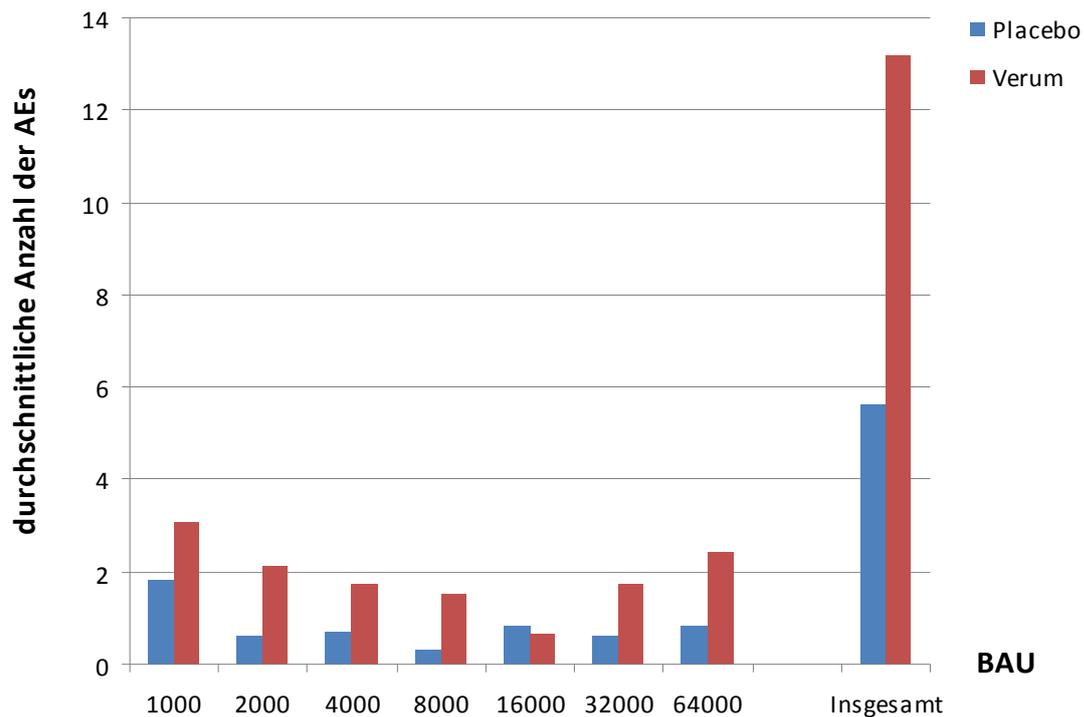
Aus Diagramm 2 geht hervor, dass in der Kohorte B (32000 BAU ohne Dosissteigerung) 30% der zehn Verum-Patienten und 60% der fünf Placebo-Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis aufwiesen. Somit war in der Kohorte B der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis bei den Placebo-Patienten doppelt so hoch wie bei den Verum-Patienten.

3.5.3 Auswertung der Anzahl unerwünschter Ereignisse normiert auf die durchschnittliche Anzahl der unerwünschten Ereignisse pro Patient

Da in Kohorte A 20 Patienten Verum und 10 Patienten Placebo bekamen und in der Kohorte B 10 Patienten Verum und 5 Placebo bekamen, kann die Anzahl der

unerwünschten Ereignisse nur nach einer Normierung erfolgen. Deshalb wird im Folgenden die durchschnittliche Anzahl der unerwünschten Ereignisse pro Patient betrachtet.

Diagramm 3: Durchschnittliche Anzahl der unerwünschten Ereignisse pro Patient in den einzelnen Dosisstufen und insgesamt in der Kohorte A

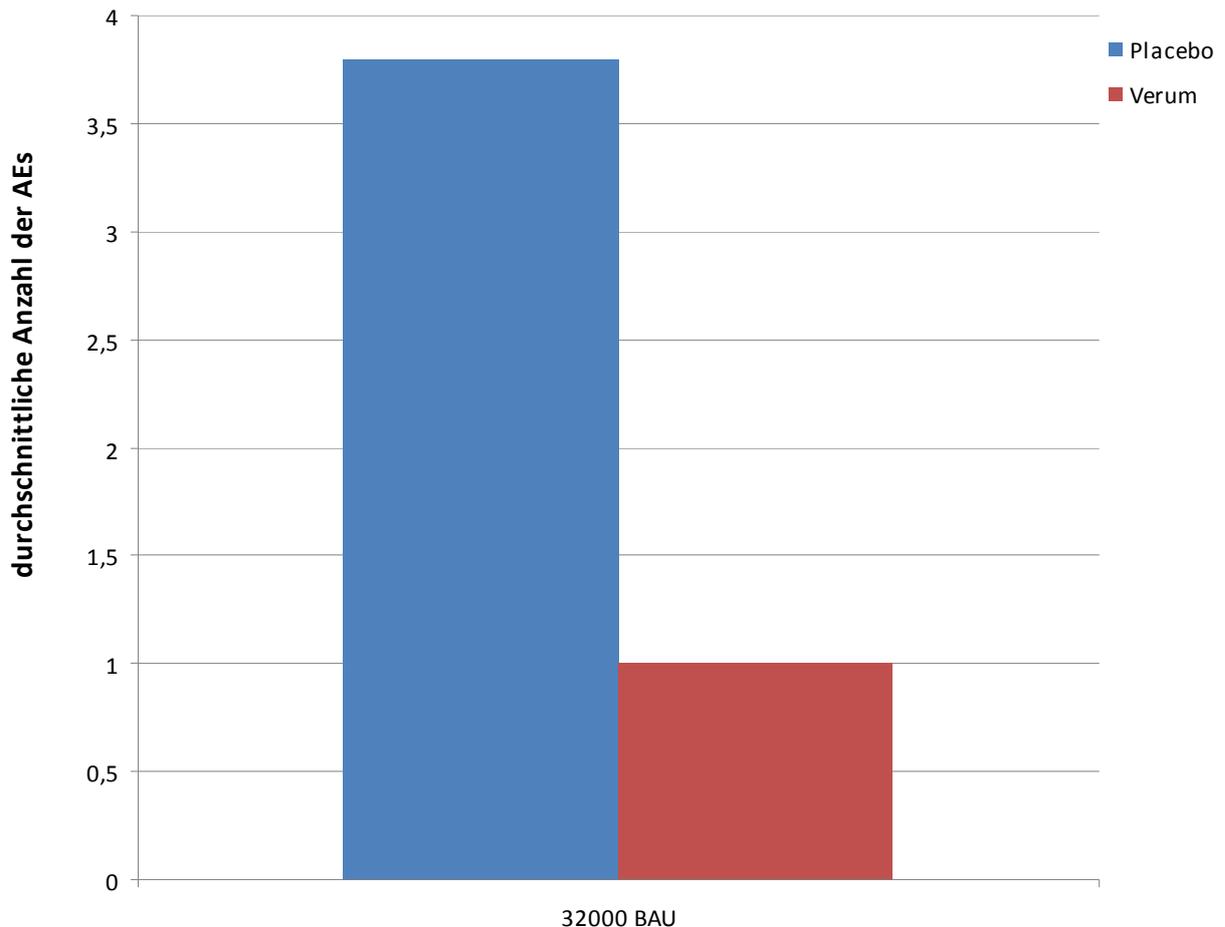


Man kann im Diagramm 3 erkennen, dass in allen Dosisstufen, außer bei 16000 BAU, mehr unerwünschte Ereignisse pro Patient in der Verum-Gruppe auftraten als in der Placebo-Gruppe. Über die ganze Studiendauer hatte jeder Patient der Verum-Gruppe durchschnittlich 13,2 unerwünschte Ereignisse und jeder Patient der Placebo-Gruppe 5,6 unerwünschte Ereignisse.

Die meisten unerwünschten Ereignisse pro Patient traten in der niedrigsten Dosisstufe auf, durchschnittlich 3,05 unerwünschte Ereignisse pro Patient der Verum-Gruppe und 1,8 unerwünschte Ereignisse pro Patient der Placebo-Gruppe.

In der Kohorte B wurde durchschnittlich 1 unerwünschtes Ereignis pro Verum-Patient registriert, wohingegen 3,8 unerwünschte Ereignisse pro Placebo-Patient registriert wurden (Diagramm 4).

Diagramm 4: Durchschnittliche Anzahl der unerwünschten Ereignisse pro Patient in der Kohorte B



3.5.4 Auswertung des Anteils der einzelnen Patienten an den unerwünschten Ereignissen.

Da der Anteil der Patienten in der Kohorte A, die mindestens 1 unerwünschtes Ereignis hatten, zwischen Verum- und Placebo-Gruppe etwa gleich verteilt, die durchschnittliche Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei der Verum-Gruppe aber deutlich höher war, müssen die Patienten der Verum-Gruppe, die überhaupt 1 unerwünschtes Ereignis hatten, mehr unerwünschte Ereignisse pro Patienten gehabt haben als die Placebo-Patienten. Die 13 der 20 Verum-Patienten, die mindestens 1 unerwünschtes Ereignis

aufwiesen (65%) hatten durchschnittlich 20,3 unerwünschte Ereignisse pro Patient (264 unerwünschte Ereignisse der Verum-Patienten der Kohorte A dividiert durch 13 Patienten, die mindestens 1 unerwünschtes Ereignis hatten). Bei den Placebo-Patienten gab es nur durchschnittlich 7 unerwünschte Ereignisse pro Patient mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (56 unerwünschte Ereignisse bei 8 Patienten).

In den Diagrammen 5 und 6 ist der Anteil der einzelnen Patienten an den unerwünschten Ereignissen für die Verum-Patienten und die Placebo-Patienten der Kohorte A dargestellt.

Diagramm 5: Anteil der einzelnen Verum-Patienten der Kohorte A an den unerwünschten Ereignissen

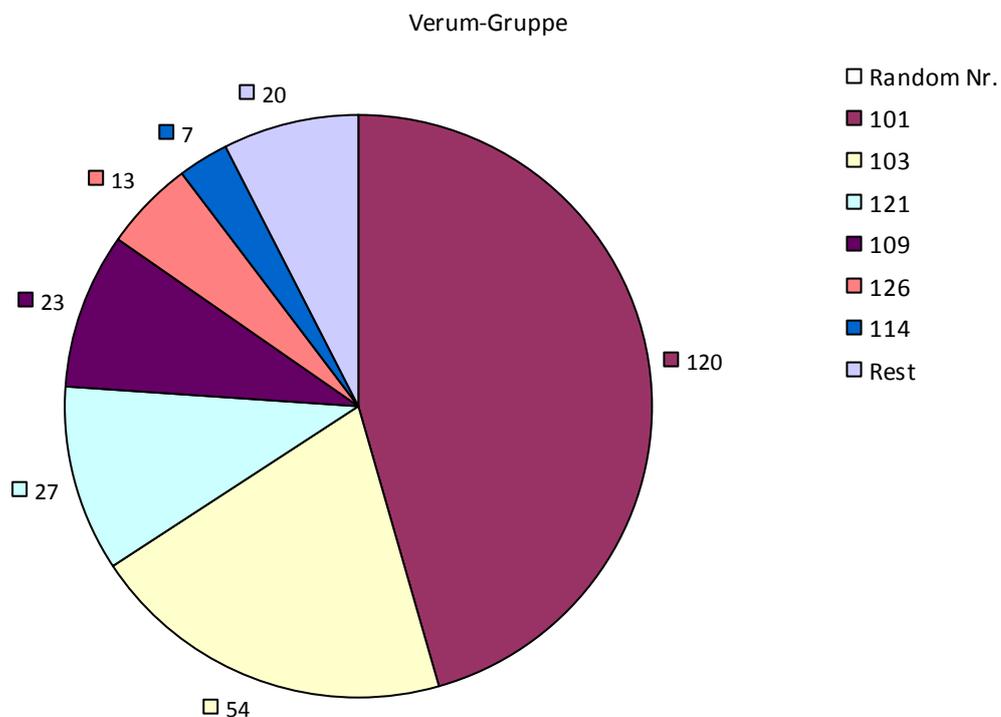
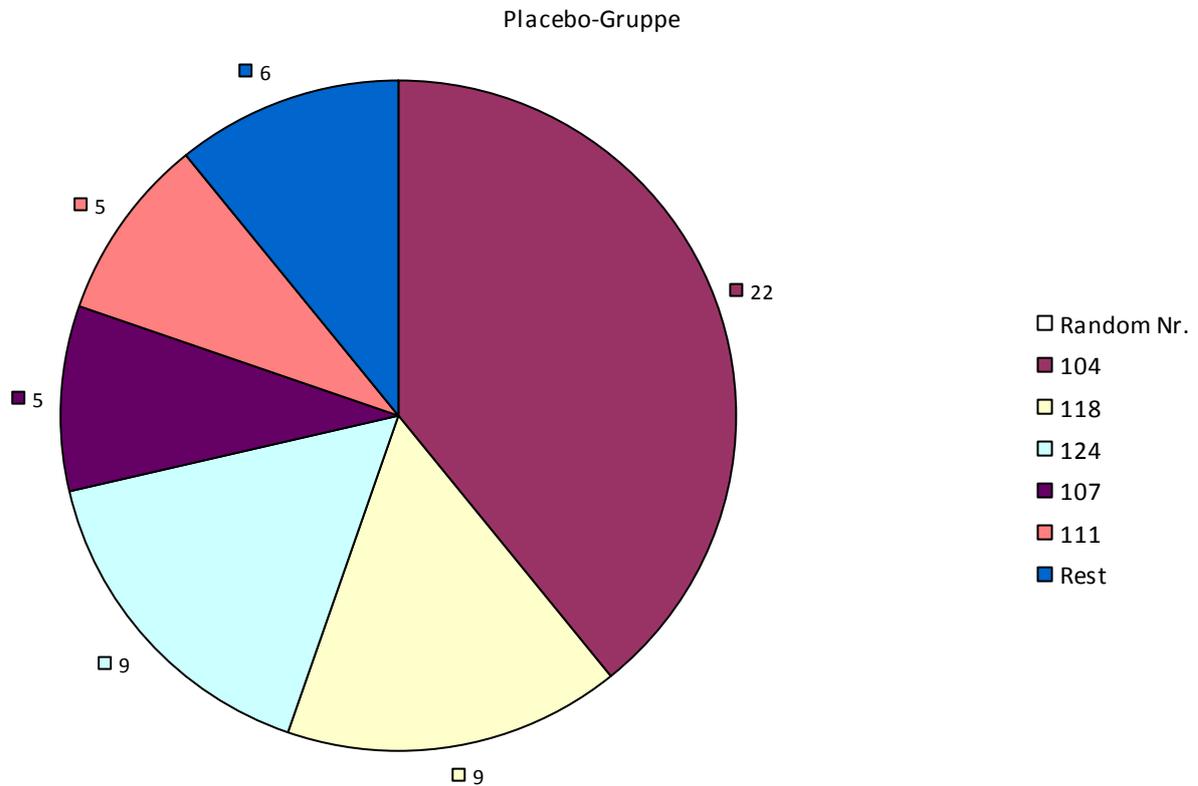


Diagramm 6: Anteil der einzelnen Placebo-Patienten der Kohorte A an den unerwünschten Ereignissen



Bei dem Patienten mit der Randomnummer 101 wurden 45% der unerwünschten Ereignisse, die bei den Verum-Patienten der Kohorte A auftraten, registriert (120 unerwünschte Ereignisse). Drei Verum-Patienten (Randomnummern 101, 103 und 121) verursachten 76% der unerwünschten Ereignisse.

Auch bei den Placebo-Patienten kann man ein ähnliches Phänomen beobachten, jedoch ist hier die Anzahl der unerwünschten Ereignisse insgesamt deutlich niedriger. Der Patient mit der Randomnummer 104 hatte 39% der unerwünschten Ereignisse der gesamten Gruppe.

3.5.5 Zu den unerwünschten Ereignisse des Patienten 101 im Detail

Alle unerwünschten Ereignisse waren in ihrer Intensität leicht, das heißt, sie beeinträchtigten den Patienten in seinem täglichen Leben nicht oder nur wenig. Keines der unerwünschten Ereignisse bedurfte einer Therapie.

Von den 120 unerwünschten Ereignissen dauerten 14 unerwünschte Ereignisse länger als 2 Stunden. Etwa die Hälfte der unerwünschten Ereignisse (62) bestanden kürzer als 1 Stunde.

71 unerwünschte Ereignisse waren Befindlichkeitsstörungen im Mund- und Rachenbereich wie Parästhesie im Mund (21 unerwünschte Ereignisse), Schmerzen oder Reizung im Rachen (43 unerwünschte Ereignisse), trockener Mund (5 unerwünschte Ereignisse) und Jucken im Mund (2 unerwünschte Ereignisse). Von den verbliebenen 49 unerwünschten Ereignissen war Husten mit 27 unerwünschten Ereignissen vorherrschend. Für alle unerwünschten Ereignisse wurde ein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat vom Prüfarzt als möglich angesehen, da es einen zeitlichen Zusammenhang mit der Dosis gab (alle unerwünschten Ereignisse traten nach der ersten Dosierung auf und sistierten nach der letzten Dosierung).

3.5.6 Auswertung der unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit der Dosissteigerung

Betrachtet man Diagramm 1 und Diagramm 3 so erkennt man, dass der relative Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis und die Anzahl der unerwünschten Ereignisse überhaupt bei der höchsten Dosisstufe stets niedriger waren als bei der niedrigsten Dosisstufe. Bei der durchschnittlichen Anzahl der unerwünschten Ereignisse pro Patient lässt sich bis 16000 BAU ein Abfall und danach ein leichter Anstieg erkennen. Das Niveau der niedrigsten Dosisstufe wird aber nicht mehr erreicht.

3.5.7 Einteilung und Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach den MedDRA® Organsystemklassen

Alle unerwünschten Ereignisse wurden mit dem international gültigen System MedDRA® kodiert. Dieses System macht eine Zusammenfassung und Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach Organsystemklassen möglich.

Diagramm 7 zeigt den Anteil der Patienten der Kohorte A in Prozent, die mindestens 1 unerwünschtes Ereignis der jeweiligen Organsystemklasse aufwiesen. Im Diagramm 8 ist das arithmetische Mittel der unerwünschten Ereignisse der Kohorte A, aufgeteilt nach Organsystemklassen dargestellt.

Diagramm 7: Relativer Anteil der Patienten der Kohorte A in Prozent, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis der jeweiligen Organsystemklasse (entsprechend MedDRA[®]) aufwiesen

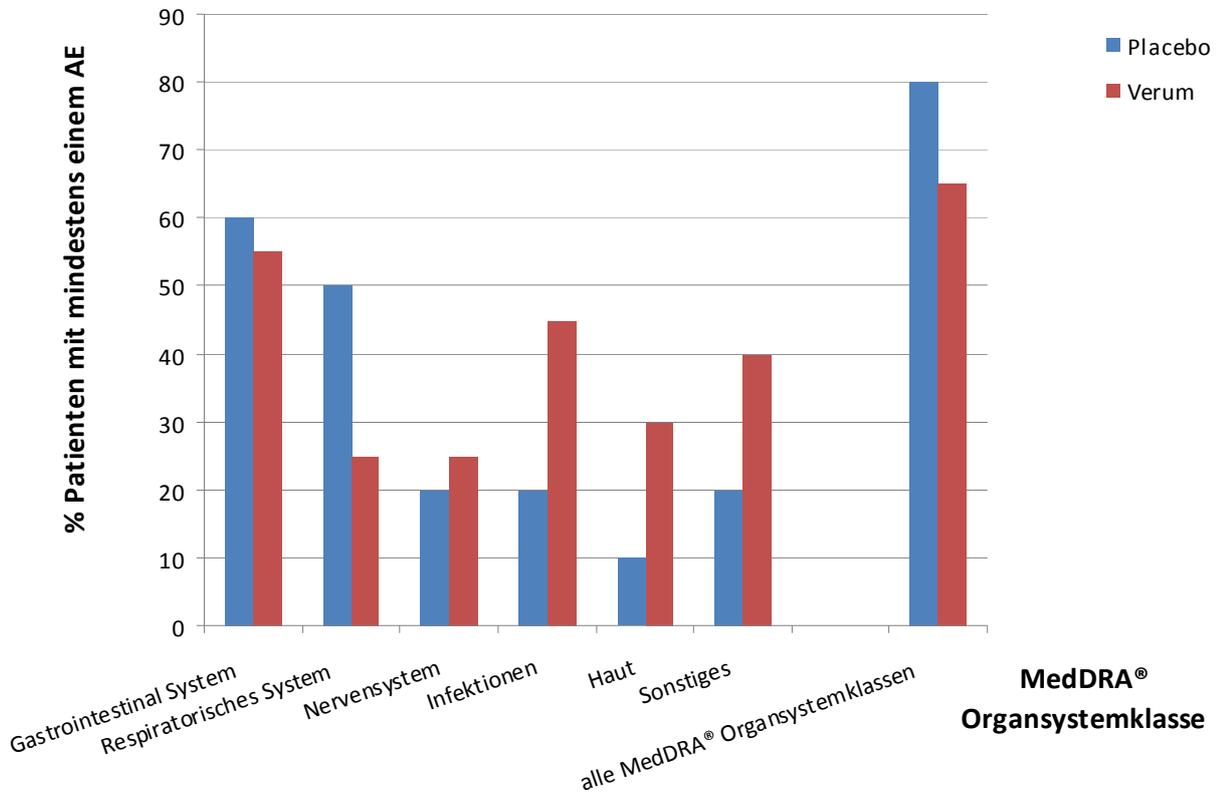
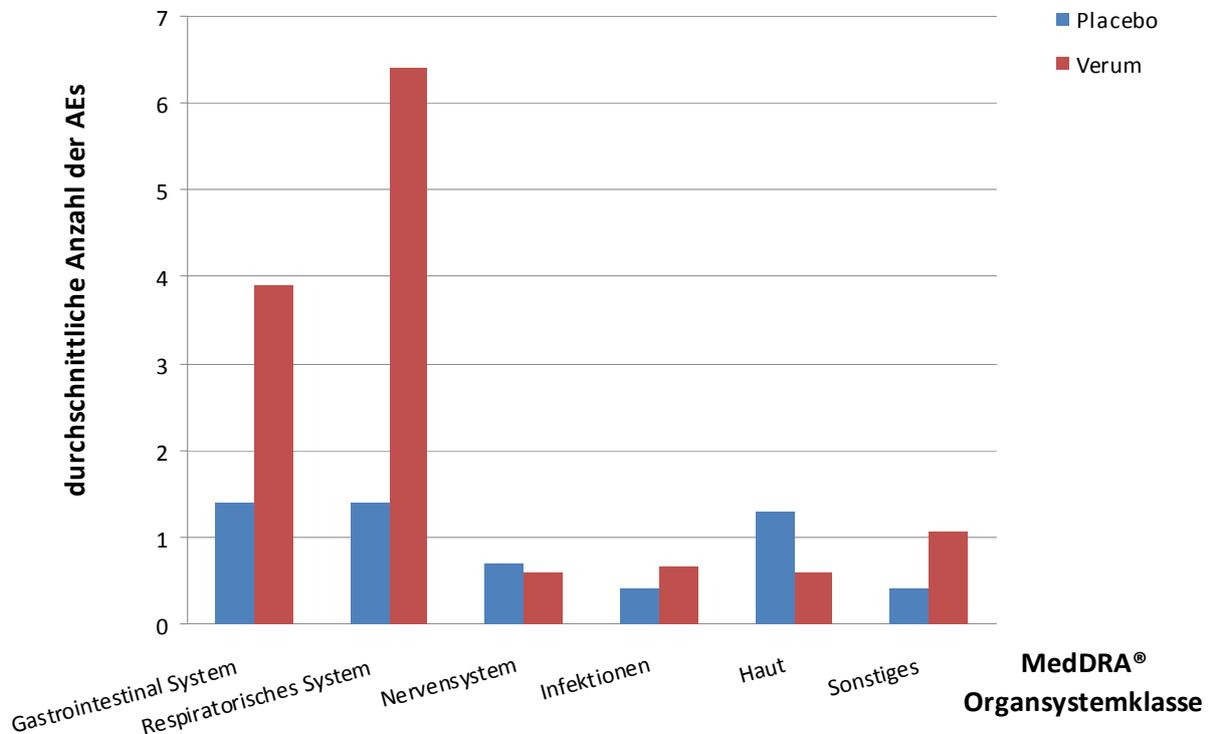


Diagramm 8: Durchschnittliche Anzahl der unerwünschten Ereignisse der Kohorte A aufgeteilt nach Organsystemklassen entsprechend MedDRA®



Der prozentuale Anteil der Patienten, die mindestens 1 unerwünschtes Ereignis aufwiesen, war im Bereich des gastrointestinalen Systems am höchsten. Das trifft sowohl für die Placebo- als auch für die Verum-Patienten zu. Betrachtet man die durchschnittliche Anzahl der unerwünschten Ereignisse pro Patient, so wird deutlich, dass in den MedDRA® Organsystemklassen „gastrointestinales und respiratorisches System“ die Gruppe der Verum-Patienten deutlich mehr unerwünschte Ereignisse pro Patient hatten als die Placebo-Patienten.

Im Folgenden werden die wichtigsten MedDRA® Organsystemklassen der unerwünschten Ereignisse beschrieben. Um eine sinnvolle Auswertung zu ermöglichen, werden nur solche Organsystemklassen besprochen, die pro Behandlungsgruppe (Verum oder Placebo) mindestens bei 20% der Patienten auftraten. Bei diesen Angaben ist zu beachten, dass sie sich auf die gesamte Behandlungszeit beziehen und einzelne Patienten mehrere dieser unerwünschten Ereignisse hatten.

Die gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse waren vor allem:

- Diarrhoe (40% der Verum- und 20% der Placebo-Patienten)

- Flatulenz (15% der Verum- und 20% der Placebo-Patienten)
- Unbehagen oder Schmerzen im Abdomen (40% der Verum- und 20% der Placebo-Patienten).

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse im respiratorischen System waren:

- Niesen (15% der Verum- und 20% der Placebo-Patienten)
- Halsschmerzen (10% der Verum- und 20% der Placebo-Patienten)
- Missempfindungen in der Nase (20% der Verum- und 5% der Placebo-Patienten).

Unter einer Nasopharyngitis (diese wird in MedDRA[®] zu Infektionen gezählt) litten 40% der Verum- und 20% der Placebo-Patienten.

Unter Kopfschmerz (wird von MedDRA[®] dem Nervensystem zugeordnet) litten 20% der Verum- und 20% der Placebo-Patienten.

Unerwünschte Ereignisse, die der Haut zugeordnet werden, gab es keine, die mit einer Häufigkeit von über 20% auftraten. Zu erwähnen ist jedoch, dass bei einem Patienten der Verum-Gruppe unabhängig vom Einnahmezeitpunkt eine Urtikaria und bei einem weiteren eine Pityriasis rosea auftrat. Bei einem Patienten der Verum-Gruppe hatte sich zudem eine bestehende Psoriasis verschlechtert.

In der Kohorte B trat nur bei 3 (von 10) Verum-Patienten überhaupt 1 unerwünschtes Ereignis auf, insgesamt wurden 10 unerwünschte Ereignisse registriert. In der Placebo-Gruppe wurden bei 3 (von 5) Patienten insgesamt 19 unerwünschte Ereignisse registriert. Es gab keine besondere Häufung von unerwünschten Ereignissen in den einzelnen MedDRA[®] Organsystemklassen. Erwähnenswert ist, dass in der Verum-Gruppe weder Diarrhoe noch Übelkeit auftraten.

Wie unter Abschnitt 3.5.1 schon dargestellt, betrug die Anzahl der unerwünschten Ereignisse in den einzelnen MedDRA[®] Organsystemklassen im Median immer 0, abgesehen von einem Median von 1 bei den Placebo-Patienten im Bereich des respiratorischen Systems.

3.5.8 Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach der Intensität

Fast alle unerwünschten Ereignisse waren von milder Intensität, beeinträchtigten die Patienten in ihrem täglichen Leben also nicht oder wenig.

In der Kohorte A wurden lediglich bei 6 Patienten der Verum-Gruppe und bei einem Patienten der Placebo-Gruppe unerwünschte Ereignisse mit einer mittleren Intensität verzeichnet. Mittlere Intensität bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Patienten durch diese unerwünschten Ereignisse Einschränkungen im täglichen Leben erfuhren. Folgende unerwünschten Ereignisse wurden mit mittlerer Intensität beurteilt: Fieber (Patient der Placebo-Gruppe), Diarrhoe (Dosis 2000 BAU, Patient der Verum-Gruppe), Urtikaria (Dosis 32000 BAU, Patient der Verum-Gruppe), Nasopharyngitis (Dosis 8000 BAU, Patient der Verum-Gruppe) und Bauchschmerz (Dosis 64000 BAU, Patient der Verum-Gruppe, der dieses Symptom wenige Stunden nach der Medikation an 3 aufeinanderfolgenden Tagen berichtete).

In der Kohorte B traten ausschließlich unerwünschte Ereignisse von milder Intensität auf.

3.5.9 Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Verum- und Placebo-Kohorte im Auftreten der unerwünschten Ereignisse

Die Überprüfung der unerwünschten Ereignisse mit Hilfe des Mann-Whitney U-Tests ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Verum und Placebo bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$. Das betraf sowohl die Überprüfung aller unerwünschten Ereignisse gemeinsam als auch separat nach Dosisstufen und Organsystemklassen.

In der Kohorte A fanden wir für alle unerwünschten Ereignisse gemeinsam einen p-Wert von 0,74. Die Ergebnisse der statistischen Prüfung der Dosisstufen sind in Tabelle 4 und die der MedDRA[®] Organsystemklassen in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse der Prüfung auf statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen der Verum- und Placebo-Kohorte im Auftreten unerwünschter Ereignisse in den einzelnen Dosisstufen der Kohorte A

	Placebo			Verum			p-Wert
	Median	Min.	Max.	Median	Min.	Max.	
Gesamt	4,0	0	22	2,5	0	120	0,74
1000	0,5	0	9	0,0	0	28	0,50
2000	0,0	0	4	0,0	0	24	0,89
4000	0,0	0	4	0,0	0	23	0,50
8000	0,0	0	2	0,0	0	17	0,42
16000	0,0	0	8	0,0	0	7	0,72
32000	0,0	0	4	0,0	0	9	0,36
64000	0,0	0	4	0,0	0	26	0,88

Tabelle 5: Ergebnisse der Prüfung auf statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen der Verum- und Placebo-Kohorte im Auftreten unerwünschter Ereignisse in den einzelnen MedDRA® Organsystemklassen der Kohorte A

MedDRA® Klasse	Placebo			Verum			p-Wert
	Median	Min.	Max.	Median	Min.	Max	
Blut	0,0	0	0	0,0	0	1	0,83
Augen	0,0	0	0	0,0	0	2	0,51
Gastrointestinales System	1,0	0	4	1,0	0	30	0,88
Allgemeine Erkrankungen	0,0	0	0	0,0	0	12	0,66
Infektionen	0,0	0	3	0,0	0	2	0,32
Verletzungen	0,0	0	3	0,0	0	0	0,66
Muskuloskelettales System	0,0	0	0	0,0	0	1	0,83
Nervensystem	0,0	0	5	0,0	0	7	0,91
Respiratorisches System	0,5	0	4	0,0	0	83	0,48
Haut	0,0	0	13	0,0	0	4	0,45

Der in Kohorte B für alle unerwünschten Ereignisse gemeinsam errechneten p-Wert betrug 0,22. Die Werte der Klassen der unerwünschten Ereignisse sind in der Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Ergebnisse der Prüfung auf statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen der Verum- und Placebo-Kohorte im Auftreten unerwünschter Ereignisse in den einzelnen MedDRA® Organsystemklassen der Kohorte B

MedDRA® Klasse	Placebo			Verum			p-Wert
	Median	Min.	Max.	Median	Min.	Max	
Gesamt	0,0	0	11	3,0	0	7	0,22
Blut	0,0	0	0	0,0	0	0	1,00
Augen	0,0	0	0	0,0	0	0	1,00
Gastrointestinales System	0,0	0	3	0,0	0	2	0,43
Allgemeine Erkrankungen	0,0	0	2	0,0	0	0	0,54
Infektionen	0,0	0	5	0,0	0	1	0,71
Verletzungen	0,0	0	0	0,0	0	0	1,00
Muskuloskelettales System	0,0	0	1	0,0	0	0	0,54
Nervensystem	0,0	0	1	0,0	0	0	0,54
Respiratorisches System	1,0	0	1	0,0	0	6	0,18
Haut	0,0	0	1	0,0	0	0	0,22

3.5.10 Auswertung der Messung des expiratorischen Spitzenflusses

Kohorte A:

An den Tagen der Verabreichung der ersten Dosis jeder Dosisstufe wurde eine Messung des expiratorischen Spitzenflusses (peak expiratory flow, PEF) vor und zwei Stunden nach der Dosierung mit dem Prüfpräparat durchgeführt.

In den Diagrammen 9 und 10 erkennt man, dass es über alle Patienten jeder Kohorte A (Diagramm 9) und B (Diagramm 10) betrachtet nur geringe Änderungen des expiratorischen Spitzenflusses vor und zwei Stunden nach Medikation gab.

Der stärkste Abfall des expiratorischen Spitzenflusses, der im gesamten Verlauf der Studie in der Kohorte A je gemessen wurde, betrug sowohl bei den Patienten der Placebo-Gruppe als auch bei den Patienten der Verum-Gruppe 13%.

Der tendenzielle Anstieg des expiratorischen Spitzenflusses in beiden Kohorten ist möglicherweise auf die Verbesserung der Lungenfunktion im Tagesverlauf zurückzuführen.

Diagramm 9: Änderung des expiratorischen Spitzenflusses vor und zwei Stunden nach der ersten Dosierung der jeweiligen Dosisstufe der Kohorte A

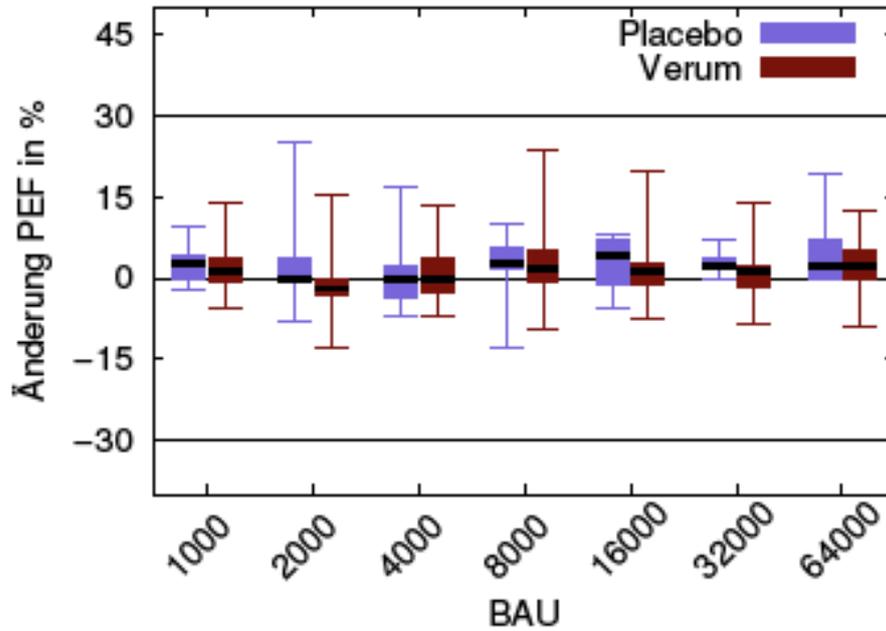
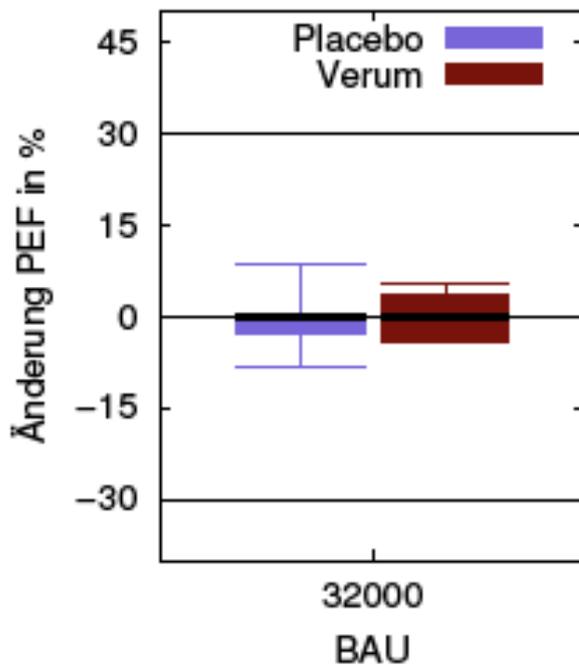


Diagramm 10: Änderung des expiratorischen Spitzenflusses vor und zwei Stunden nach der ersten Dosierung der Kohorte B



Die Boxplot-Diagramme zeigen für die Kohorte A (Diagramm 9) und die Kohorte B (Diagramm 10) die Änderung des expiratorischen Spitzenflusses (PEF) vor und zwei Stunden nach der Dosierung. Der schwarze Strich zeigt das arithmetische Mittel, die Box umfasst das obere und untere Quartil und die Striche den oberen und unteren Maximalwert.

Kohorte B:

In der Kohorte B wurde der expiratorische Spitzenfluss während der Therapiezeit nur vor der ersten Dosis (32000 BAU) und zwei Stunden danach gemessen. Es waren nur geringfügige Änderungen zu erkennen. Der stärkste Abfall des Wertes zwei Stunden nach Dosierung gegenüber dem Wert vor der Dosierung betrug für die Verum-Gruppe 4% und für die Placebo-Gruppe 8%.

In den Diagrammen 11 (Verum) und 12 (Placebo) ist zu erkennen, dass die Werte des expiratorischen Spitzenflusses zwei Stunden nach der Gabe der jeweils ersten Dosis jeder Dosisstufe der Kohorte A auch während der gesamten Zeit der Einnahme und der Dosissteigerung des Prüfpräparates relativ konstant blieben.

Diagramm 11: Die PEF Werte zwei Stunden nach der jeweils ersten Dosierung jeder Dosisstufe der Verum-Patienten der Kohorte A

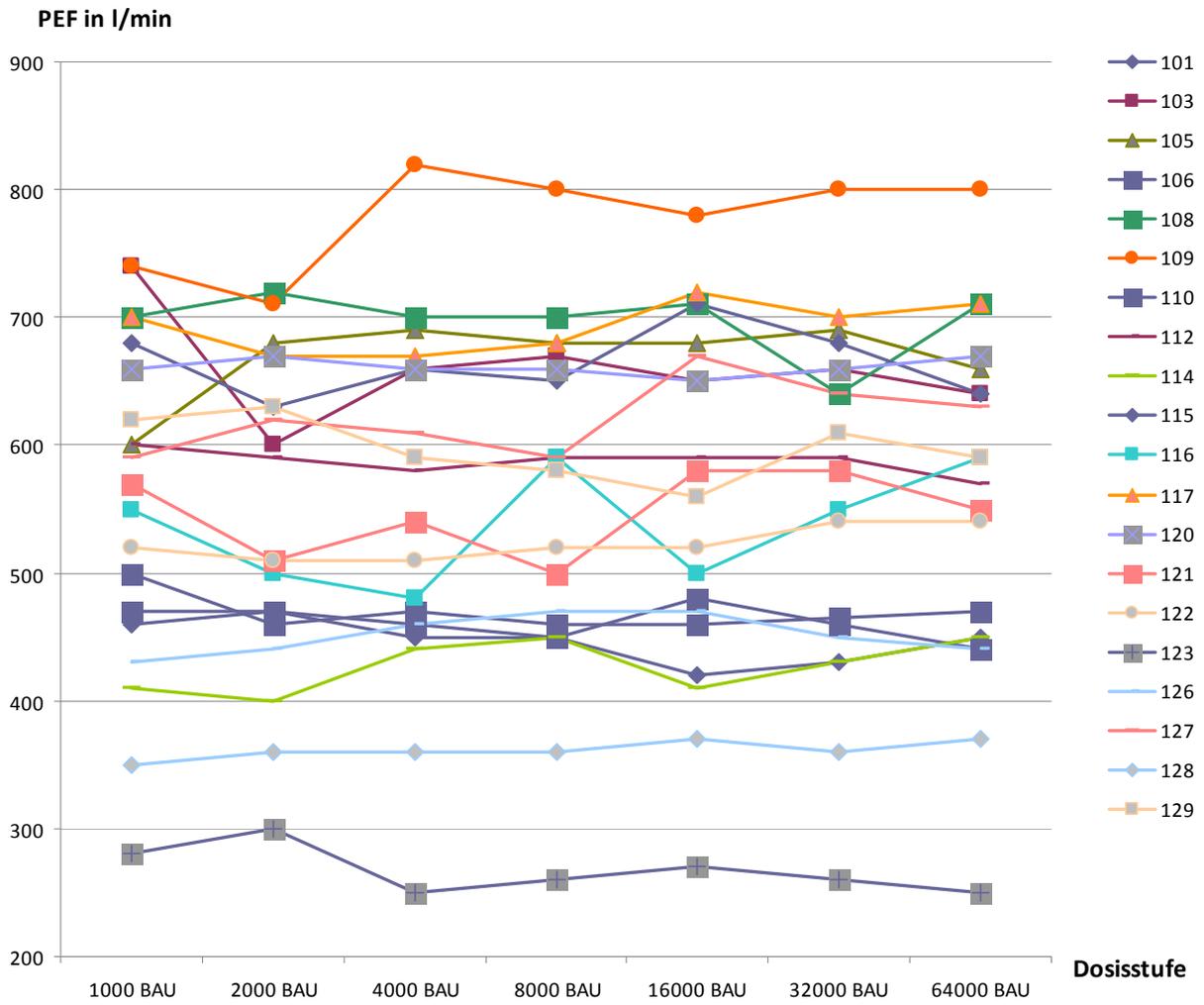
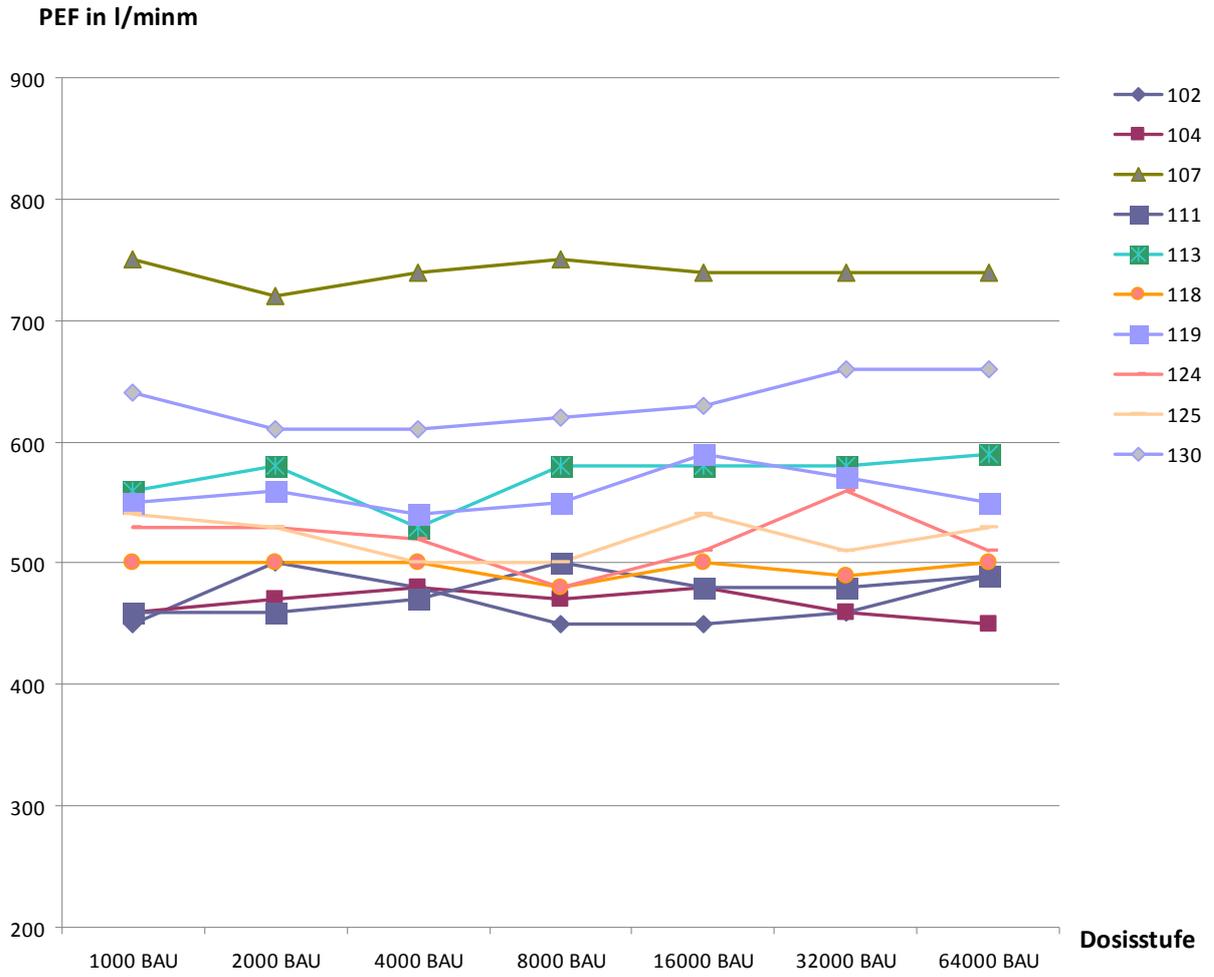


Diagramm 12: Die PEF Werte zwei Stunden nach der jeweils ersten Dosierung jeder Dosisstufe der Placebo-Patienten der Kohorte A



4 DISKUSSION

4.1 Die maximal verträgliche Dosis von mikroverkapseltem Lieschgraspollenextrakt bei wöchentlicher Dosissteigerung um das Doppelte

Hauptziel dieser Studie war die Ermittlung der höchstverträglichen Dosis von mikroverkapseltem Graspollenextrakt bei täglicher Gabe und wöchentlicher Dosissteigerung um das Doppelte. Es konnte gezeigt werden, dass die höchstverträgliche Dosis mindestens 64000 BAU beträgt.

Die wöchentliche Dosissteigerung wurde bis zur im Studienprotokoll zugelassenen Höchstdosis fortgesetzt, da keines der vorgegebenen Abbruchkriterien erfüllt wurde. Offen bleibt die Frage, ob eine noch höhere Dosis auch verträglich gewesen wäre. Abgesehen davon, dass eine höhere Gabe im Protokoll nicht vorgesehen war, ist sie mit diesem Applikationssystem praktisch auch nicht realisierbar, da bereits bei 64000 BAU täglich vier Kapseln zu einem Zeitpunkt eingenommen werden müssen. Ein geringeres Kapselvolumen ist gegenwärtig technisch nicht realisierbar. Unabhängig davon war die Gabe einer höheren Dosis nicht vertretbar, da der von uns verwendete mikroverkapselte Graspollenextrakt bisher nur in einer einzigen Studie bis zu einer Dosis von maximal 6400 BAU an 12 Patienten gegeben worden war [51]. Im Interesse der Sicherheit der Patienten wurde die maximale Dosis auf das zehnfache der bisher gegebenen Dosis festgesetzt.

4.2 Sicherheit und Verträglichkeit des mikroverkapselten Lieschgraspollenextraktes ohne vorherige Dosissteigerung

Die Kohorte B erhielt über eine Woche täglich die Hälfte der bei der Kohorte A ermittelten höchstverträglichen Dosis, also 32000 BAU, ohne vorherige Dosissteigerung. Die Patienten haben diese Dosis sehr gut vertragen. Das weist darauf hin, dass die gute Verträglichkeit des mikroverkapselten Graspollenextraktes im hohen Dosisbereich nicht auf die vorherige Dosissteigerung zurückzuführen ist. Eine mögliche „Einstiegsdosis“ für zukünftige Studien wäre also 32000 BAU.

4.3 Verträglichkeit des Prüfpräparates im Vergleich zwischen Placebo und Verum

4.3.1 Auftreten unerwünschter Ereignisse unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet

Neben der Ermittlung der höchst verträglichen Dosis wurde das Auftreten der unerwünschten Ereignisse nach unterschiedlichen Gesichtspunkten aufgearbeitet und im Ergebnisteil dieser Arbeit dargestellt. Im Median (Zentralwert) traten bei den Placebo-Patienten mehr unerwünschte Ereignisse auf als bei den Patienten, die Verum erhielten. Aufgeteilt nach den von MedDRA[®] festgelegten Organsystemklassen der unerwünschten Ereignissen und nach Dosisstufen betrug der Median bei den unerwünschten Ereignissen der Kohorte A fast immer 0. Für unerwünschte Ereignisse, die dem gastrointestinalen System zuzuordnen sind, betrug der Median sowohl für Verum als auch für Placebo 1, bei den unerwünschten Ereignissen, die dem respiratorischen System zuzuordnen sind für Placebo 0 sowie für Verum 0,5 und für alle anderen MedDRA[®] Organsystemklasse der unerwünschten Ereignisse sowohl für Verum als auch für Placebo 0. Nach Dosisstufen aufgeteilt war der Median sowohl für Verum als auch für Placebo immer null, abgesehen von einem Median von 0,5 bei Verum der Dosisstufe 1000 BAU, der niedrigsten Dosis.

Niemals war der Median der Verum-Gruppe größer als der der Placebo-Gruppe. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der Betrachtung der Patienten, die mindestens 1 unerwünschtes Ereignis aufwiesen. Sowohl in der Kohorte A als auch in der Kohorte B wurde bei mehr Patienten der Placebo-Gruppe mindestens 1 unerwünschtes Ereignis registriert als bei der Verum-Gruppe.

Anders verhält es sich mit dem arithmetischen Mittelwert (Durchschnitt) der unerwünschten Ereignisse. So wurden bei der Kohorte A über den gesamten Dosiszeitraum durchschnittlich mehr als doppelt soviel unerwünschte Ereignisse bei der Verum-Gruppe registriert als bei der Placebo-Gruppe. Abgesehen von der Dosisstufe 16000 BAU zeigte sich auch bei der Aufgliederung der Anzahl der unerwünschten Ereignisse in Dosisstufen eine durchschnittlich höhere Anzahl von unerwünschten Ereignissen bei der Verum-Gruppe.

Die durchschnittliche Anzahl der unerwünschten Ereignisse, die dem gastrointestinalen und dem respiratorischen System zuzuordnen sind, war bei der Gruppe der Verum-Patienten besonders hoch.

In der Kohorte B hingegen traten in der Placebo-Gruppe im Durchschnitt deutlich mehr unerwünschte Ereignisse auf als in der Verum-Gruppe.

Die durchschnittliche Anzahl der unerwünschten Ereignisse verhält sich also auf den ersten Blick anders als die übrigen Parameter. Das verwundert jedoch bei genauer Betrachtung der Ergebnisse nicht: Der Median ist gegen Extremwerte robust, das arithmetische Mittel (also der Durchschnitt) ist hingegen empfindlich gegen Extremwerte. Er ist auch besser für normal verteilte Werte geeignet, die hier nicht vorliegen. In der Tat wurden bei einem einzelnen Verum-Patienten extrem viele unerwünschte Ereignisse registriert. Es handelt sich um den Patienten mit der Randomnummer 101. Den Einfluss dieses einen Patienten soll folgende Modellrechnung verdeutlichen: Würde man diesen Patienten der Placebo-Gruppe zuordnen, so hätte die Gruppe der Placebo-Patienten im Durchschnitt deutlich mehr unerwünschte Ereignisse (17,6 pro Patienten) als die Verum-Gruppe (10 pro Patient). Auf den Median hingegen hätte dieser Wechsel keinen Einfluss. Es sei jedoch betont, dass diese Modellrechnung keine Studienaussage darstellt, sondern nur die beschränkte Aussagefähigkeit des arithmetischen Mittelwertes (Durchschnitt) bei solchen Daten illustrieren soll.

Die statistische Überprüfung ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Verum-Patienten und der Gruppe der Placebo-Patienten. Das trifft sowohl für die statistische Überprüfung der Gesamtheit unerwünschten Ereignisse als auch für deren statistische Überprüfung nach Aufschlüsselung in Dosisstufen und in MedDRA[®] Organsystemklassen zu.

4.3.2 Der Patient mit der Randomnummer 101

Wir registrierten bei dem Verum-Patienten mit der Randomnummer 101 insgesamt 120 unerwünschte Ereignisse. Das entspricht 45% der unerwünschten Ereignisse, die in der Verum-Gruppe der Kohorte A aufgetreten sind. Größtenteils waren diese unerwünschten Ereignisse von milder Intensität, kurzer Dauer und betrafen Befindlichkeitsstörungen im Mund- und Rachenbereich. Keines der Ereignisse erwies sich als gefährlich oder erforderte eine therapeutische Intervention. Der Patient wollte zu keinem Zeitpunkt die Studie abbrechen und auch für den Prüfarzt gab es keine Veranlassung, den Patienten aus der Studie zu entlassen. Deshalb sind die unerwünschten Ereignisse dieses Patienten kein Indiz für eine schlechte Verträglichkeit der Prüfsubstanz. An dieser Stelle sei noch erwähnt, dass auch bei einem Patienten der

Placebo-Gruppe besonders viele unerwünschte Ereignisse verzeichnet wurden. Der Placebo-Patient mit der Randomnummer 104 hatte insgesamt 22 unerwünschte Ereignisse, das sind 40% aller unerwünschten Ereignisse der Placebo-Patienten aus der Kohorte A.

4.3.3 Der expiratorische Spitzenfluss

Die Messung des expiratorischen Spitzenflusses (engl. „peak expiratory flow“, PEF) ist eine geeignete Methode zur Erkennung von Einschränkungen des Atemflusses [56]. Bei Patienten mit Asthma ist die Messung des expiratorischen Spitzenflusses der Selbsteinschätzung des Patienten überlegen [57].

Die gemessenen expiratorischen Spitzenflüsse zeigen, dass es zu keiner Einschränkung des Atemflusses kam. Der größte gemessene Abfall des Peak Expiratory Flow-Wertes betrug 13% und trat sowohl bei einem Patienten aus der Placebo-Gruppe als auch bei einem Patienten der Verum-Gruppe auf. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass die Gabe des Prüfpräparates bei den Patienten zu keiner bronchialen Obstruktion führt.

4.3.4 Die Verträglichkeit des Prüfpräparates in der Gesamtschau der Befunde

Das Prüfpräparat erweist sich in der Betrachtung der Gesamtschau der Befunde zur Sicherheit und Verträglichkeit als gut verträglich. Das lässt sich aufgrund der folgenden Tatsachen feststellen:

- Die meisten unerwünschten Ereignisse waren von milder Intensität, weniger von mittlerer und keines von schwerer Intensität
- Es trat kein schweres unerwünschtes Ereignis (SAE entsprechend der ICH Leitlinie E2A [53]) auf
- Keiner der Patienten brach die Studie ab oder musste aus der Studie genommen werden
- Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse war nicht dosisabhängig
- Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied der Anzahl der unerwünschten Ereignisse zwischen Verum und Placebo.

4.4 Die Ergebnisse dieser Studie im Vergleich zu anderen publizierten Studien

TePas et al. [51] verwendeten dasselbe Prüfpräparat, jedoch nur bis zur einer maximalen Dosis von 6400 BAU. Das Design der Studie war ähnlich, die Dosis wurde jede Woche verdoppelt. Auch in dieser Studie war das Prüfpräparat sehr gut verträglich. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Verum und Placebo und es trat kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf.

In weiteren Studien wurde zwar das gleiche Applikationssystem eingesetzt, jedoch Traubenkraut als Allergen verwendet. In einer dieser Studien [49] wurde das Prüfpräparat ebenfalls als gut verträglich beurteilt, jedoch traten gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, abdominale Krämpfe, Diarrhoe und Erbrechen bei 4 von 9 Patienten auf. Es handelte sich jedoch um eine offene Studie. Die Dosisstärke wurde entsprechend der gastrointestinalen Symptome angepasst. Sie ist nur bedingt mit der hier auszuwertenden Studie vergleichbar.

Als gut verträglich erwies sich das mit Traubenkraut-Allergen versetzte Applikationssystem in zwei weiteren Studien. So registrierten Litwin et al. [50] keine wesentlichen Abnormalitäten oder Veränderungen an den Patienten bei vor Beginn der Therapie und zum Abschluss der Studie durchgeführten Untersuchungen (körperliche Untersuchung, Blut- und Urinuntersuchungen).

Auch van Deusen et al. [58] stellten keinen signifikanten Unterschied im Auftreten unerwünschter Ereignisse zwischen Verum und Placebo in einer Studie fest, in der sie das mit Traubenkraut versetzte Applikationssystem in einer im Vergleich zu der erwähnten Studie (Litwin et al. [50]) deutlich höheren Dosierung verwendeten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich das hier verwendete Applikationssystem sowohl mit Lieschgraspollen-Allergenen als auch mit Traubenkraut-Allergenen als gut verträglich erwies. Das trifft für die hier vorliegende Studie als auch für die vier bereits publizierten Studien zu. Diese Erkenntnis entspricht auch den Erfahrungen, die bisher mit der subkutanen Immuntherapie (SCIT) [12] und der sublingualen Immuntherapie (SLIT) [22] mit Lieschgraspollenextrakt gesammelt wurden.

4.5 Grenzen der Aussagefähigkeit

4.5.1 Einfluss der Art der Erhebung unerwünschter Ereignisse und des Tagebuches

Es gibt für alle klinischen Studien Richtlinien der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), in denen definiert wird, was ein unerwünschtes Ereignis (Adverse Event) ist [53; 55].

Als unerwünschtes Ereignis gilt: „Jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder bei einem Teilnehmer an einer klinischen Prüfung nach Verabreichung eines Arzneimittels auftritt und das nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.“

Es ist bekannt, dass die Methode der Erfassung der unerwünschten Ereignisse erheblichen Einfluss auf die Rate derselben hat [59; 60].

Im Protokoll wurde die Art der Abfrage nach unerwünschten Ereignissen genau festgelegt. Die Patienten wurden zu jeder Visite mit einer offenen Frage nach Ihrem Befinden befragt. „Wie erging es Ihnen, seitdem wir Sie das letzte Mal gefragt haben?“ Es war auch bedeutsam, während der sechs Tage zwischen den Visiten die Ereignisse genau zu erfassen, die für die Sicherheit der Patienten und die Einhaltung der für die Dosissteigerungen im Protokoll festgeschriebenen Abbruchkriterien wichtig sind. Deshalb wurde im Tagebuch täglich konkret nach Magen-Darm-Beschwerden und allergischen Reaktionen gefragt. Eintragungen der Patienten wurden im Gespräch mit dem Prüfarzt zu jeder Visite verifiziert. Beschwerden, die aus den Eintragungen im Tagebuch hervorgehen, erfüllen die Definition unerwünschter Ereignisse und werden auch als solche erfasst.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss diese Art der Erfassung der unerwünschten Ereignisse unbedingt beachtet werden. Bent et al. [60] zeigte in seiner Studie, dass die Abfrage von unerwünschten Ereignissen durch eine von den Patienten auszufüllende „Checkliste“ zu einer deutlich höheren Rate derselben führt. Die konkrete Frage nach bestimmten Ereignissen ist mit einer Checkliste vergleichbar. Es kann vermutet werden, dass in der vorliegenden Studie der relativ hohe Anteil von Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis auch auf diese konkreten Fragen im Tagebuch zurückzuführen ist.

4.5.2 Compliance der Patienten

Die Patienten der Kohorte A nahmen das Prüfpräparat zur ersten Dosierung und zu jeder ersten Verabreichung einer weiteren Dosisstufe unter ärztlicher Kontrolle ein. In den sechs Tagen zwischen den Visiten nahmen die Patienten das Präparat selbstständig zu Hause ein. Die Patienten der Kohorte B nahmen die erste Dosis unter ärztlicher Kontrolle und die restlichen sechs Dosen zu Hause ein. Es ist nicht überprüfbar, ob die Patienten tatsächlich das Prüfpräparat zu Hause eingenommen haben. Ein tägliches Einbestellen der Patienten oder eine Markierung der Prüfpräparate würden den Rahmen des vertretbaren und praktikierbaren Aufwandes sprengen. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Compliance der Patienten hoch war, da:

- zwischen dem Prüfarzt und den Patienten ein vertrauensvolles Verhältnis bestand
- die Patienten aufgefordert wurden, nicht eingenommene Kapseln zurückzubringen (selbstverständlich hätte eine vergessene Einnahme des Prüfpräparates nicht zur Reduzierung der Aufwandsentschädigung geführt)
- die Patienten jede Einnahme in ihrem Tagebuch notierten und die leeren Blister zurückbrachten, um vergessene Einnahmen durch den Prüfarzt doch noch zu erfassen
- die Patienten wie in jeder klinischen Studie [55] jederzeit die Studie abbrechen konnten und sie über dieses Recht auch schriftlich und mündlich informiert wurden
- den Patienten der Kohorte A war bewusst, dass die kontrollierte Einnahme der ersten Dosis der nächsten Dosisstufe eventuell schlechter vertragen wird, wenn sie die vorhergehende Dosis nicht eingenommen hätten.

4.5.3 Zu seltenen schweren Nebenwirkungen

Bei der spezifischen Immuntherapie sind schwere und tödliche Nebenwirkungen gefürchtet, aber selten. Die Anzahl der Patienten und die Anzahl der Dosierungen reichen in der vorliegenden Studie bei weitem nicht aus, um über solche seltenen Ereignisse eine Aussage treffen zu können. So ermittelte die „American Academy of Allergy, Asthma and Immunology“ in einer Umfrage unter ihren Mitgliedern das Risiko des Todes aufgrund von Nebenwirkungen auf 1 zu 2,5 Millionen Allergen-Applikationen.

Im Vergleich dazu wurde das Prüfpräparat in der hier vorliegenden Studie insgesamt „nur“ 1050mal (980mal in der Kohorte A und 70mal in der Kohorte B) gegeben. Deshalb kann aus der vorliegenden Studie keine Aussage zu seltenen schweren Nebenwirkungen abgeleitet werden.

4.5.4 Anzahl der Patienten

Im Vergleich zu großen Phase III-Studien mit tausenden von Patienten an vielen Zentren führten wir eine relativ kleine monozentrische Studie der Phase I/II durch. Dies entspricht den international verbindlichen Richtlinien der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [61]. Die Ergebnisse dieser Studie können deshalb lediglich als Grundlage für die Planung weiterer Studien dienen, in denen größere Zahlen an Patienten eingeschlossen werden. Keinesfalls kann man aus den Ergebnissen dieser Studie auf die Wirkung des verwendeten Präparates und der verabfolgten Dosen auf das gesamte Kollektiv der Grasallergiker schließen.

4.6 Die weitere Entwicklung des Applikationssystems und des Prüfpräparates

Die Ergebnisse dieser Studie waren die Grundlage für die Planung und Durchführung einer großen multizentrischen Studie der Phase III mit diesem Prüfpräparat zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Graspollenallergikern. Die Dosis wurde da ohne vorherige Aufdosierung gegeben [62].

Ende 2007 lagen die Ergebnisse einer ebenfalls großen Phase III-Studie vor, in der die Wirksamkeit einer oralen Immuntherapie mit Traubenkraut-Allergen untersucht wurde. Es wurde dasselbe Applikationssystem verwendet. Das Prüfpräparat erwies sich als nicht wirksam. Es fand sich kein Unterschied in den Allergiesymptomen zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe. Deshalb wurde die Entwicklung dieses Applikationssystems eingestellt [63]. Das betrifft auch das hier untersuchte Prüfpräparat mit Lieschgraspollenextrakt.

4.7 Ausblick

Auf der Suche nach Alternativen zur subkutanen Immuntherapie (SCIT) ist die Entwicklung der sublingualen Immuntherapie (SLIT) am weitesten fortgeschritten. Die Entwicklung neuer Applikationssysteme, z. B. Tabletten mit lyophilisiertem Lieschgraspollenextrakt oder Gräserpollenmischextrakten erwiesen sich als gut

verträglich und wirksam [22;24]. Nicht so erfolgreich erwies sich die orale Immuntherapie (OIT). Das hier untersuchte neue Applikationssystem erwies sich zwar als gut verträglich, jedoch - trotz anfänglicher Hinweise auf eine Wirksamkeit [51] - letztlich als unwirksam [63]. Es brachte somit keinen Vorteil im Vergleich zu anderen Verfahren der OIT [44;45;47;64].

Neue Therapiemöglichkeiten, die sich teilweise bereits in der klinischen Entwicklung befinden, bestehen in der Verwendung von Proteinfragmenten, Faltungsvarianten oder Multimeren aus Allergenen, Zusätzen von Immunmodulatoren wie Toll-like-Rezeptor-Agonisten und einer Kombination der spezifischen Immuntherapie mit Anti-IgE (Omalizumab) [12].

5 ZUSAMMENFASSUNG

5.1 Hintergrund

Die spezifische Immuntherapie (SIT) mit Allergenen stellt ein etabliertes Verfahren zur kausalen Therapie IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen dar.

Die subkutane Immuntherapie (SCIT) ist am besten dokumentiert, auch im Hinblick auf ihren Langzeiteffekt und die präventive Wirkung (Verhinderung von Asthma und Neusensibilisierungen), und in Deutschland am weitesten verbreitet.

Derzeit werden Alternativen zur subkutanen Immuntherapie (SCIT) entwickelt, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der SIT zu steigern, die Rate gefährlicher Nebenwirkungen zu senken und die Compliance bei den Patienten zu erhöhen, so dass mehr Patienten als bisher (ca. 10%) für eine spezifische Immuntherapie SIT in Frage kommen. Ein wichtiges Ziel ist dabei, die Häufigkeit der notwendigen Arztbesuche zu verringern und Injektionen zu vermeiden.

In der vorliegenden Arbeit wurde in mikroverkapselter Graspollenextrakt zur oralen Immuntherapie untersucht.

5.2 Prüfpräparat

Bei dem Prüfpräparat handelt es sich um einen mikroverkapselten Lieschgraspollenextrakt. Der an Stärkekügelchen gebundene Allergenextrakt ist mit einer magensaftresistenten Schicht überzogen. Diese Kügelchen befinden sich in Gelatine kapseln, die oral verabfolgt werden können.

5.3 Aufgabenstellungen

Ermittlung der höchsten, verträglichen Dosis (tägliche Einnahme) bei einer wöchentlichen Dosissteigerung um das Doppelte und Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit des Prüfpräparates (Kohorte A).

Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit ohne vorherige Dosissteigerung bei einer Einnahme von 50% der in Kohorte A ermittelten höchsten verträglichen Dosis (Kohorte B).

Patienten mit einer allergischen Rhinokonjunktivitis aufgrund einer Gräserpollenallergie dienten als Probandenkollektiv.

5.4 Studiendesign

Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase I/II. Erstmals wurde das Prüfpräparat in einer Dosis von über 6400 BAU (Biological Allergy Units) des mikroverkapselten Lieschgraspollenextraktes am Menschen untersucht.

Die Patienten der Kohorte A nahmen das Prüfpräparat täglich ein. Zwanzig Patienten erhielten Verum, zehn Placebo. Jede Woche wurde die Dosis um das Doppelte gesteigert. Beim Erreichen vorher festgelegter Abbruchkriterien sollte die Studie gestoppt werden. Die maximale Dosis wurde auf 64000 BAU festgelegt.

Die Patienten der Kohorte B (zehn erhielten Verum, fünf Placebo) nahmen täglich 50% der in der Kohorte A ermittelten höchstverträglichen Dosis sieben Tage hintereinander ohne vorherige Dosissteigerung ein.

Die Patienten wurden während der Therapie wöchentlich in das Studienzentrum einbestellt. Dort wurden sie nach Ihrem Befinden befragt und alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse erfasst. Im Studienzentrum wurde der expiratorische Spitzenfluss vor und zwei Stunden nach der ersten Dosis jeder Dosisstufe gemessen. Zwischen den Visiten nahmen die Patienten das Prüfpräparat zu Hause ein und führten ein Tagebuch, in dem mögliche Beschwerden und die Einnahme des Prüfpräparates notiert wurden.

5.5 Ergebnisse

Die höchstverträgliche Dosis betrug mindestens 64000 BAU mikroverkapselten Lieschgraspollenextrakt. Da die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse keines der Abbruchkriterien erfüllten, konnte die Dosis bis zur maximal vorgesehenen Dosis von 64000 BAU gesteigert werden.

Das Prüfpräparat erwies sich als gut verträglich. Fast alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren von milder und vereinzelt von mittlerer Intensität. Es traten keine schweren unerwünschten Ereignisse auf.

In der Kohorte A registrierten wir im Median bei der Gruppe der Verum-Patienten 2,5 und bei der Placebo-Gruppe 4 unerwünschte Ereignisse pro Patient. Die Anzahl der beobachteten unerwünschten Ereignisse erwies sich als unabhängig von der Höhe der Dosis.

Die Kohorte B vertrug die tägliche Dosis von 32000 BAU mikroverkapseltes Lieschgraspollenextrakt über eine Woche ebenfalls sehr gut. Hier traten im Median in

der Verum-Gruppe 0 und in der Placebo-Gruppe 3 unerwünschte Ereignisse pro Patient auf.

Weder in Kohorte A noch in Kohorte B gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse.

5.6 Schlussfolgerungen

Der mikroverkapselte Lieschgraspollenextrakt erwies sich als gut verträglich. Er wurde auch ohne vorherige Dosissteigerung in einer Dosis von 32000 BAU gut vertragen. Die vorliegenden Ergebnisse könnten als Grundlage für weiterführende Studien der Phase III zur Wirksamkeit und Sicherheit des geprüften Präparates genutzt werden.

Literaturverzeichnis

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van Weel C, Agache I, Ait-Khaled N, Bachert C, Blaiss MS, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Camargos P, Carlsen KH, Chen Y, Custovic A, Dahl R, Demoly P, Douagui H, Durham SR, van Wijk RG, Kalayci O, Kaliner MA, Kim YY, Kowalski ML, Kuna P, Le LT, Lemiere C, Li J, Lockey RF, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Mohammad Y, Mullol J, Naclerio R, O'Hehir RE, Ohta K, Ouedraogo S, Palkonen S, Papadopoulos N, Passalacqua G, Pawankar R, Popov TA, Rabe KF, Rosado-Pinto J, Scadding GK, Simons FE, Toskala E, Valovirta E, Van Cauwenberge P, Wang DY, Wickman M, Yawn BP, Yorgancioglu A, Yusuf OM, Zar H, Annesi-Maesano I, Bateman ED, Ben Kheder A, Boakye DA, Bouchard J, Burney P, Busse WW, Chan-Yeung M, Chavannes NH, Chuchalin A, Dolen WK, Emuzyte R, Grouse L, Humbert M, Jackson C, Johnston SL, Keith PK, Kemp JP, Klossek JM, Larenas-Linnemann D, Lipworth B, Malo JL, Marshall GD, Naspitz C, Nekam K, Niggemann B, Nizankowska-Mogilnicka E, Okamoto Y, Orru MP, Potter P, Price D, Stoloff SW, Vandenplas O, Viegi G, Williams D: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8-160.
2. Bauchau V, Durham SR: Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758-764.
3. Skoner DP: Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:2-8.
4. Passalacqua G, Durham SR: Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:881-891.
5. Averbeck M, Gebhardt C, Emmrich F, Treudler R, Simon JC: Immunologische Grundlagen der Allergien. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:1015-1028.
6. Price D, Bond C, Bouchard J, Costa R, Keenan J, Levy ML, Orru M, Ryan D, Walker S, Watson M: International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: management of allergic rhinitis. *Prim Care Respir J* 2006;15:58-70.
7. Bachert C, Van Cauwenberge P: Desloratadine treatment for intermittent and persistent allergic rhinitis: a review. *Clin Ther* 2007;29:1795-1802.
8. Walter CG, Bousquet J, Van Hammee G, Bachert C, Durham SR, Klimek L, Mullol J, Van Cauwenberge PB: Levocetirizine improves health-related quality of life and health status in persistent allergic rhinitis. *Respir Med* 2006;100:1706-1715.

9. Kleine-Tebbe J, Fuchs T, Klimek L, Kühr J, Kunkel G, Lepp U, Niggemann B, Rakoski J, Renz H, Saloga J, Simon J: Spezifische Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Atemwegserkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt* 2008;6:334-339.
10. Bousquet J, Lockey RF, Malling H-J: WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53 Suppl 44:1-42.
11. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling H-J, Valovirta E: Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006;61 Suppl 82:1-20
12. Kleine-Tebbe J, Bergmann KC, Friedrichs F, Fuchs T, Jung K, Klimek L, Kühr J, Lässig W, Lepp U, Niggemann B, Rakoski J, Rebien W, Renz H, Saloga J, Simon J, Sitter H (Wissenschaftliche Begleitung der Leitlinie und Moderation der Konsensuskonferenz), Virchow C, Worm M: Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen, Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA) und der Gesellschaft für pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA). *Allergo J* 2006;15:56-74
13. Noon L.: Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;117:1572-1673.
14. Plaut M, Valentine MD: Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2005;353:1934-1944.
15. Akdis M, Akdis CA: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:780-791.
16. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S: Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001936.
17. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM: Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001186.
18. Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, Ohta K, Price D, Bousquet J: Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy* 2007;62 Suppl 84:1-41.
19. 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). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-256.
20. Canonica GW, Passalacqua G: Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:437-448.

21. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM: Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129-1136.
22. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, Riis B, Gronager PM, Durham SR: Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:512-518.
23. Bachert C, Vestenbaek U, Christensen J, Griffiths UK, Poulsen PB: Cost-effectiveness of grass allergen tablet (GRAZAX) for the prevention of seasonal grass pollen induced rhinoconjunctivitis - a Northern European perspective. *Clin Exp Allergy* 2007;37:772-779.
24. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A, Andre C, de Beaumont O, Melac M: Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1338-45.
25. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling HJ: Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59: 45-53.
26. Jorde W, Linskens HF: Zur Persorption von Pollen und Sporen durch die intakte Darmschleimhaut. *Acta Allergol* 1974;29:165-175.
27. Jorde W, Jorde UP: Antigen resorption from the gastrointestinal tract. A historical perspective on the pathophysiological foundation of modern sublingual/oral immunotherapy. *Chem Immunol Allergy* 2003;82:25-32.
28. Kraehenbuhl JP, Neutra MR: Molecular and cellular basis of immune protection of mucosal surfaces. *Physiol Rev* 1992;72:853-879.
29. Yuji M, Tsubata M, Chin K, Onishi S, Inamoto T, Qi WM, Warita K, Yokoyama T, Hoshi N, Kitagawa H: Persorption of luminal antigenic molecule and its specific antibody via apoptotic epithelial cells of intestinal villi and Peyer's patches into peripheral blood in rats. *J Vet Med Sci* 2006;68:1297-1305.
30. O'Hagan DT: The intestinal uptake of particles and the implications for drug and antigen delivery. *J Anat* 1996;189 (Pt 3):477-482.
31. Thomas NW, Jenkins PG, Howard KA, Smith MW, Lavelle EC, Holland J, Davis SS: Particle uptake and translocation across epithelial membranes. *J Anat* 1996;189 (Pt 3):487-490.
32. Gebert A, Steinmetz I, Fassbender S, Wendlandt KH: Antigen transport into Peyer's patches: increased uptake by constant numbers of M cells. *Am J Pathol* 2004;164:65-72.
33. Beier R, Gebert A: Kinetics of particle uptake in the domes of Peyer's patches. *Am J Physiol* 1998;275:G130-G137.

34. Nicoletti C: Unsolved mysteries of intestinal M cells. *Gut* 2000;47:735-739.
35. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Francolini M, Rotta G, Bonasio R, Granucci F, Kraehenbuhl JP, Ricciardi-Castagnoli P: Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol* 2001;2:361-367.
36. Wahn U, Maier A, Geiger H: Orale Hyposensibilierung bei Pollenallergien im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 1976;124:245-247.
37. Giovane AL, Bardare M, Passalacqua G, Ruffoni S, Scordamaglia A, Ghezzi E, Canonica GW: A three-year double-blind placebo-controlled study with specific oral immunotherapy to *Dermatophagoides*: evidence of safety and efficacy in paediatric patients. *Clin Exp Allergy* 1994;24:53-59.
38. Urbanek R, Gehl R: Wirksamkeit oraler Hyposensibilierung bei Hausstaubmilbenallergie. *Monatsschr Kinderheilkd* 1982;130:150-152.
39. Rebien W, Puttonen E, Maasch HJ, Stix E, Wahn U: Clinical and immunological response to oral and subcutaneous immunotherapy with grass pollen extracts. A prospective study. *Eur J Pediatr* 1982;138:341-344.
40. Michael JG: The role of digestive enzymes in orally induced immune tolerance. *Immunol Invest* 1989;18:1049-1054.
41. Moller C, Dreborg S, Lanner A, Bjorksten B: Oral immunotherapy of children with rhinoconjunctivitis due to birch pollen allergy. A double blind study. *Allergy* 1986;41:271-279.
42. Taudorf E, Laursen LC, Lanner A, Bjorksten B, Dreborg S, Soborg M, Weeke B: Oral immunotherapy in birch pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:153-161.
43. Horak F, Wheeler AW: Oral hyposensitisation with enteric-coated allergens as extension therapy following a basic subcutaneous course of injections. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987;84:74-78.
44. Taudorf E, Weeke B: Orally administered grass pollen. *Allergy* 1983;38:561-564.
45. Taudorf E, Laursen LC, Djurup R, Kappelgaard E, Pedersen CT, Soborg M, Wilkinson P, Weeke B: Oral administration of grass pollen to hay fever patients. An efficacy study in oral hyposensitization. *Allergy* 1985;40:321-335.
46. Malling HJ: Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998;53:461-472.
47. Mosbech H, Dreborg S, Madsen F, Ohlsson H, Stahl SP, Taudorf E, Weeke B: High dose grass pollen tablets used for hyposensitization in hay fever patients. A one-year double blind placebo-controlled study. *Allergy* 1987;42:451-455.

48. Urbanek R, Burgelin KH, Kahle S, Kuhn W, Wahn U: Oral immunotherapy with grass pollen in enterosoluble capsules. A prospective study of the clinical and immunological response. *Eur J Pediatr* 1990;149:545-550.
49. Litwin A, Flanagan M, Entis G, Gottschlich G, Esch R, Gartside P, Michael JG: Immunologic effects of encapsulated short ragweed extract: a potent new agent for oral immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:132-138.
50. Litwin A, Flanagan M, Entis G, Gottschlich G, Esch R, Gartside P, Michael JG: Oral immunotherapy with short ragweed extract in a novel encapsulated preparation: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:30-38.
51. TePas EC, Hoyte EG, McIntire JJ, Umetsu DT: Clinical efficacy of microencapsulated timothy grass pollen extract in grass-allergic individuals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:25-31.
52. Ichikawa H, Fukumori Y: Microagglomeration of pulverized pharmaceutical powders using the Wurster process I. Preparation of highly drug-incorporated, subsieve-sized core particles for subsequent microencapsulation by film-coating. *Int J Pharm* 1999;180:195-210.
53. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 1994. ICH harmonized tripartite guideline. Clinical safety data management: Definitions and Standards for Expedited Reporting; E2A. (Accessed October 13, 2008, at <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA436.pdf>)
54. World Medical Association, 48th WMA General Assembly SWRoSAO1: World Medical Association, Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. (Accessed November 21, 2008, at <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>)
55. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 1996. ICH harmonized tripartite guideline. Guideline for good clinical practice; E6 (Accessed October 13, 2008, at <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>)
56. Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF: Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1997;24:2-8.
57. Buhl R, Berdel D, Criege CP, Gillissen A, Kardos P, Kroegel C, Leupold W, Lindemann H, Magnussen H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Rabe K, Rolke M, Schultze-Werninghaus G, Sitter H, Ukena D, Vogelmeier C, Welte T, Wettengel R, Worth H: Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie* 2006;60:139-177.
58. Van Deusen MA, Angelini BL, Cordero KM, Seiler BA, Wood L, Skoner DP: Efficacy and safety of oral immunotherapy with short ragweed extract. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:573-580.

59. Rosenzweig P, Brohier S, Zipfel A: The placebo effect in healthy volunteers: influence of experimental conditions on the adverse events profile during phase I studies. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:578-583.
60. Bent S, Padula A, Avins AL: Brief communication: Better ways to question patients about adverse medical events: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2006;144:257-261.
61. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 1997: General considerations for clinical trials; E8. (Accessed October 13, 2008, at <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA484.pdf>)
62. Curalogic A/S, Copenhagen, Denmark: Product development - Grass product candidate (Accessed September 26th, 2008 at <http://www.curalogic.com/Default.aspx?id=480>)
63. Curalogic A/S, Copenhagen, Denmark: Product development - Terminated development projects (Accessed September 26th, 2008 at <http://www.curalogic.com/Default.aspx?id=294>)
64. Cooper PJ, Darbyshire J, Nunn AJ, Warner JO: A controlled trial of oral hyposensitization in pollen asthma and rhinitis in children. *Clin Allergy* 1984;14:541-550.

Danksagung

Es ist mir ein Bedürfnis, allen Mitarbeitern der PAREXEL International GmbH für Ihre professionelle Arbeit bei der Durchführung der Studie zu danken, besonders der hauptverantwortlichen Study Nurse, Frau Christiane Bohnes, der Hauptverantwortlichen für die Patientenrekrutierung, Frau Christina zum Felde und dem Projektmanager, Herrn Dr. Philipp Peele.

Besonders bedanke ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe für die Überlassung des Themas. Als Leiter der klinischen Prüfung war er mir stets Vorbild, er hat mit großem Interesse, wertvollen Ratschlägen und Diskussionen den Fortgang der Arbeit gefördert. Ich fühlte mich sehr gut betreut.

Ich danke dem Sponsor Curalogic A/S (Dänemark) für das in mich gesetzte Vertrauen und die Möglichkeit, die Studie durchführen zu können.

Danken möchte ich auch allen, die mir bei speziellen Problemen zur Seite standen: Den Herren Dr. Peter Jähnig und Benjamin Waschki für die Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung, Herrn Armin Bahl bei der Erstellung der Diagramme, Frau Dr. Diana Taylor und Herrn Dr. Henrik Watz für die fachliche Unterstützung und das Korrekturlesen sowie Frau Elke Missa für die sorgfältige Bearbeitung des Manuskriptes.

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

Publikationsliste

Abstract beim 64. Jahreskongress der American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI):

J Kleine-Tebbe, G Kretschmar, D Herold, D Matthiesen, P Moldt, O Pedersen, G Golor, G Kunkel.

Safety and Tolerability of Escalating Doses of Microencapsulated Grass (Phleum Pratense) Pollen Extract (MGPE) for Oral Immunotherapy (OIT) in Grass Pollen Allergic Subjects. J Allergy Clin Immunol 2008;121(2, Supplement 1):128 (Abstract 496).

Abstract beim 20. Mainzer Allergie-Workshop der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI):

J Kleine-Tebbe, G Kretschmar, D Herold, D Matthiesen, P Moldt, O Pedersen, G Golor, G Kunkel.

Sicherheit und Verträglichkeit verschiedener Dosierungen eines mikroverkapselten Lieschgras- (Phleum Pratense) Pollenextraktes (MGPE) zur oralen Immuntherapie (OIT) bei Allergikern mit Gräserpollenallergie. Allergo J 2008;17:47 (Abstract V31).

Erklärung

Ich, Gunther Kretschmar, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Untersuchung zur Sicherheit, Verträglichkeit und maximal verträglichen Dosis eines mikroverkapselten Lieschgraspollenextraktes zur oralen Immuntherapie bei Probanden mit Gräserpollenallergie: Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift