

Aus dem Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. A. Tresch

**Korrelation einer kombinierten Symptom- und
Medikationsbewertung mit der Lebensqualität,
allgemeinen Beeinträchtigung durch Symptome
und Symptomkontrolle bei allergischer
Rhinokonjunktivitis**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Binoy Palathumpattu
aus Köln

promoviert am 10. Februar 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. R. Mösges
2. Gutachterin: Professorin Dr. med. J. Vent
3. Gutachterin: Professorin Dr. med. S. Liakopoulos

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Dr. Hacer Sahin, ClinCompetence Cologne GmbH
Herr Dr. Cengizhan Acikel, ClinCompetence Cologne GmbH

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten wurden über eine Mobiltelefonapplikation und in verschiedenen Studienzentren deutschlandweit erhoben und an das involvierte Auftragsforschungsinstitut (ClinCompetence Cologne GmbH) übermittelt. Eine Auflistung dieser Zentren findet sich im Anhang (Tabelle 6-3). Die Erfassung der übermittelten Daten und ihre Vorbereitung zur statistischen Analyse erfolgte durch mich in den Räumlichkeiten der ClinCompetence Cologne GmbH. Die statistische Analyse wurde unter meiner Mitarbeit ausgeführt durch Frau Dr. Hacer Sahin und Herrn Dr. Cengizhan Acikel. Verwendet wurde die Software Statistical Package for the Social Sciences Version 25 (SPSS®, IBM, Armonk, NY, USA).

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 20.10.2022

Unterschrift: 

Danksagung

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Dipl.-Ing. Ralph Mösges möchte ich für die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit und die hervorragende Betreuung danken.

Ebenso gilt mein Dank Frau Dr. rer. nat. Ursula Pieper-Fürst für die großartige Zusammenarbeit in den vergangenen Jahren.

Dem gesamten Team der ClinCompetence Cologne GmbH danke ich für die angenehme Atmosphäre und das Entgegenkommen bei den (mitunter sehr langen) Fragebogenerfassungen in den Büroräumlichkeiten.

Meinen Eltern danke ich für die Unterstützung und stetige Ermutigung.

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	10
2.1. Diagnostik der allergischen Rhinokonjunktivitis	11
2.1.1. Anamnese und klinische Untersuchung	11
2.1.2. Hauttestungen	11
2.1.3. Nachweis von Allergen-spezifischem IgE in vitro	11
2.1.4. Provokationstests	11
2.2. Therapiemaßnahmen	12
2.2.1. Allergenmeidung und Optimierung von Umweltfaktoren	12
2.2.2. Konventionelle Pharmakotherapie	12
2.2.3. Allergen-spezifische Immuntherapie	12
2.3. Klinische Endpunktparameter in Studien	13
2.3.1. Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)	13
2.3.2. Rhinitis Control Assessment Test (RCAT)	14
2.3.3. Visuelle Analogskala (VAS)	15
2.3.4. Combined Symptom and Medication Score (CSMS)	15
2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	16
3. PUBLIKATION	17
4. DISKUSSION	29
4.1. Diskussion der Studienergebnisse	33
4.2. Schlussfolgerung	35
5. LITERATURVERZEICHNIS	37
6. ANHANG	49
6.1. Tabellenverzeichnis	49

6.2.	Ergänzende Tabellen.....	49
7.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	53

Abkürzungsverzeichnis

AdSS	Adjusted daily Symptom Score
AIT	Allergen-spezifische Immuntherapie
ARC	Allergische Rhinokonjunktivitis
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
ARMS	Average Rescue Medication Score
ARTSS	Average Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score
CPT	Konjunktivaler Provokationstest
CSMS	Combined Symptom and Medication Score
dMS	daily Medication Score
dSS	daily Symptom Score
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
FDA	Foods and Drugs Association
IgE	Immunglobulin E
MCID	Minimal clinically important difference
NPT	Nasaler Provokationstest
PRO	Patient-reported outcome
RCAT	Rhinitis Control Assessment Test
RQLQ	Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire
RQLQ(S)	Standardisierter Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire
RTSS	Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score
SCIT	Subkutane Immuntherapie
SLIT	Sublinguale Immuntherapie
VAS	Visuelle Analogskala
WAO	World Allergy Organization

1. Zusammenfassung

Die allergische Rhinokonjunktivitis ist eine der häufigsten allergischen Erkrankungen weltweit. Auslöser sind in vielen Fällen Pollen und Hausstaubmilben. Beeinträchtigungen durch die Symptome können sich auf das Sozialleben und die Leistungsfähigkeit im Bildungs- oder Arbeitsbereich erstrecken und sind mit hohen ökonomischen Kosten assoziiert.

Als therapeutische Maßnahmen in Frage kommen das Meiden der Allergene und die Optimierung von Umweltfaktoren, die konventionelle Pharmakotherapie, sowie die Allergen-spezifische Immuntherapie. Letztere stellt dabei die einzige kausale und krankheitsmodifizierende Therapie dar, die eine langfristige Allergen-Toleranz induzieren kann. Randomisierte klinische Studien zur Allergen-spezifischen Immuntherapie bei allergischer Rhinokonjunktivitis verzeichnen eine klinische und methodologische Heterogenität bezüglich der definierten Endpunkte, was die Vergleichbarkeit erschwert. Eine Vielzahl von durch den Patienten ausgefüllte Fragebögen fanden bereits Verwendung. Zu den etablierten Messinstrumenten, welche die Rhinokonjunktivitis-assoziierte Lebensqualität, Symptomkontrolle beziehungsweise Beeinträchtigung durch Symptome reflektieren können, gehören der standardisierte Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire [RQLQ(S)], der Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) und Visuelle Analogskalen (VAS). Von der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) empfohlen wurde der Combined Symptom and Medication Score (CSMS), bestehend zum einen aus der Bewertung von 6 Symptomen, zum anderen aus der stufenweisen Bewertung der eingenommenen Medikation. Validierungen dieses CSMS sind noch nicht umfassend erfolgt, insbesondere nicht mit prospektiv erhobenen Daten. In der vorliegenden Arbeit wurde die Korrelation des CSMS mit dem RQLQ(S), dem RCAT und einer VAS analysiert. Die zugrundeliegenden Daten wurden in zwei prospektiven, multizentrischen, nicht-interventionellen Studien erhoben, mit Patienten mit Allergien gegen Baumpollen, Gräserpollen oder Hausstaubmilben, basierend auf einem gemeinsamen Protokoll. Es handelte sich dabei zum einen um eine Anwendungsbeobachtung mit Patienten unter subkutaner AIT mit depigmentierten Allergoiden, mit bis zu zwei Beobachtungszeiträumen. Zum anderen handelte es sich um eine prospektive Datenerhebung an Patienten, welche ausschließlich symptomatische Medikation einnahmen, mit einer Beobachtungsphase. Die Beobachtungsphasen entsprachen dabei den jeweiligen Pollensaisons (Bäume und Gräser) oder waren vorgesehen für die Monate September bis Dezember (Hausstaubmilben). Die Patienten wurden gebeten, währenddessen mindestens 30 Tage lang ein elektronisches CSMS-Tagebuch zu führen, einschließlich VAS. Ferner fanden in der Beobachtungsphase drei Visiten statt, an denen der RQLQ(S) ausgefüllt wurde, sowie zu Visite 2 zusätzlich der RCAT. Die statistische Analyse der erhobenen Daten zeigte moderate Korrelationen in der jeweils zu erwartenden Richtung, ausgewiesen durch Pearsons r , zwischen dem CSMS und den verwendeten Messinstrumenten. Der lineare

Zusammenhang erschien begrenzt. Zusammenfassend weisen diese Ergebnisse daraufhin, dass sich die krankheitsspezifische Lebensqualität, die Beeinträchtigung insgesamt durch die Symptome und Symptomkontrolle durchaus im CSMS widerspiegeln können, gleichzeitig sind sie auch Indiz für die unterschiedlichen Eigenschaften des CSMS im Vergleich zu den verwendeten Messinstrumenten. Hervorzuheben ist dabei die Berücksichtigung und Bewertung der eingenommenen Bedarfsmedikation im CSMS. Weitere umfassende Validierungen im Rahmen von ausreichend gepowerten, multinationalen Phase III-Studien sollten folgen.

2. Einleitung

Die allergische Rhinokonjunktivitis (ARC) ist eine chronische, vornehmlich eosinophile Entzündung der nasalen Mukosa und der Konjunktiva¹. Da nasale und okuläre Symptome beziehungsweise allergische Rhinitis und Konjunktivitis häufig gemeinsam auftreten, werden sie meistens mit diesem kombinierten Oberbegriff zusammengefasst²⁻⁴. Es handelt sich um eine der häufigsten allergischen Erkrankungen, mit weltweitem Vorkommen^{1,5-8}. Auslöser sind häufig Pollen und Hausstaubmilben⁹. In Deutschland gibt es etwa 11 Millionen Erwachsene mit einer Pollenallergie, von denen die meisten an ARC leiden¹⁰⁻¹². Im Vereinigten Königreich beschrieb Anfang des 19. Jahrhunderts Bostock die allergische Rhinitis erstmals, allerdings noch ohne exakte korrekte ursächliche Zuschreibung und unter der Bezeichnung Catarrhus Aestivus oder Sommerkatarrh^{13,14}. Mögliche Symptome der allergischen Rhinitis sind nasaler Juckreiz, Niesen, nasale Obstruktion, Rhinorrhoe, Hyposmie und Dyspnoe¹⁴⁻¹⁶. Symptome der allergischen Konjunktivitis beinhalten okulären Juckreiz, Brennen, Rötung, Schwellung sowie Tränen beziehungsweise wässrige Absonderungen^{3,14}. Bei Allergenkontakt kommt es innerhalb weniger Minuten zu Symptomen, die bis zu zwei Stunden anhalten können sowie in manchen Fällen zu Symptomen in der Spätphase 4 bis 24 Stunden nach Allergenkontakt^{3,17,18}. Pathophysiologisch kommt es zunächst zur Sensibilisierung gegenüber Allergenen, bei der es zur Bildung von spezifischem Immunglobulin E (IgE) kommt, welches sich dann auf Mastzellen, Basophilen und Antigenpräsentierenden Zellen (APC) wiederfindet^{14,19}. Bei erneutem Allergenkontakt kommt es durch Quervernetzung von IgE zur Freisetzung beziehungsweise Synthese von Histamin, Leukotrienen, Tryptasen, Prostaglandinen, Zytokinen (z. B. IL-4) und anderen Mediatoren der allergischen Reaktion, welche die klinischen Symptome bewirken^{2,20,21}. Beeinträchtigungen der Betroffenen durch allergische Rhinokonjunktivitis können sich auf das Sozialleben sowie die Leistungsfähigkeit im Bildungs- oder Arbeitsbereich erstrecken und sind mit hohen ökonomischen Kosten assoziiert²²⁻²⁶. Eine klassische Einteilung erfolgt in saisonale und perenniale ARC, basierend auf der Annahme von jahreszeitlich begrenztem oder ganzjährigem Vorkommen von Allergenen und der damit einhergehenden Exposition^{9,27,28}. Abweichend hiervon unterteilt die Klassifikation der ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) abhängig von der Symptommhäufigkeit und -dauer in intermittierende und persistierende ARC, sowie nach Symptomschwere und daraus resultierender Beeinträchtigung in mild und moderat/schwer. Dieser Klassifikation liegt zugrunde, dass zum einen, abhängig etwa von geographischer Lokalisation, eine strikte jahreszeitliche Begrenzung für das Vorkommen bestimmter Allergene nicht vorliegt, zum anderen Symptome nicht strikt auf zeitliche Begrenzungen beschränkt sein müssen, etwa aufgrund von mehrfacher Sensibilisierung oder symptomärmeren Phasen trotz perennialer Allergie^{9,27}.

2.1. Diagnostik der allergischen Rhinokonjunktivitis

Die Diagnostik der allergischen Rhinokonjunktivitis umfasst die Anamnese mit Symptomen, die auf eine Allergie hindeuten, den Nachweis von freiem oder zellgebundenem IgE in vivo wie in vitro sowie die klinische Untersuchung²⁹.

2.1.1. Anamnese und klinische Untersuchung

Die Erhebung der Anamnese ist von grundlegender Bedeutung für die Diagnosestellung sowie für die Einschätzung des Schweregrads und des Ansprechens auf Therapiemaßnahmen^{27,29}. Erfragt werden die Symptome der allergischen Rhinokonjunktivitis, ihr zeitlicher Verlauf und ihre Stärke. Dabei kann auch eine nasale Hyperreaktivität auf Irritantien, wie etwa Kaltluft oder Zigarettenrauch, vorliegen^{9,29}. Weiterhin wird der Einfluss der Symptome auf die Arbeitsbeziehung sowie Schulleistung und die Lebensqualität evaluiert²⁹. Klinisch untersucht werden innere und äußere Nase, Augen und umgebende Haut. Typische Befunde können dabei etwa die Schwellung insbesondere der unteren Nasenmuschel, schleimig-wässrige Sekretion sowie ödematöse Schleimhaut sein^{9,29}.

2.1.2. Hauttestungen

Hauttestungen stellen ein wichtiges Instrument der Diagnostik von Allergien dar. Dabei gibt es mehrere Verfahren²⁷. Standard bei der allergischen Rhinokonjunktivitis ist der Prick-Test²⁹. Dabei wird die Haut mit Allergenen in Kontakt gebracht, indem Tropfen von Allergenextrakten aufgetragen werden und die Haut mit einer dünnen Lanzette oberflächlich penetriert wird. Bei Sensibilisierung kommt es IgE-vermittelt zur Mastzelldegranulation und daraus resultierender Quaddelbildung und Rötung³⁰. Das Ergebnis von Hauttestungen muss in Zusammenschau mit der Anamnese und klinischen Untersuchung interpretiert werden²⁷. In Kombination kann die diagnostische Sicherheit erhöht werden³¹.

2.1.3. Nachweis von Allergen-spezifischem IgE in vitro

Das spezifische IgE ist die Fraktion des Gesamt-IgE im Serum, die eine Spezifität gegenüber bestimmten Allergenen aufweist und deren Nachweis eine Sensibilisierung auf das entsprechende Allergen anzeigt³². Auch das Ergebnis dieser Untersuchung ist im Kontext weiterer Befunde zu werten^{27,32}. Sie ist normalerweise nicht notwendig, wenn bereits die Anamnese und klinische Untersuchung sowie die Hauttestung wegweisend sind. Sollte letztere schwierig durchzuführen oder kontraindiziert sein oder Allergene hierfür nicht verfügbar sein, kann ein primärer Nachweis von spezifischem IgE indiziert sein³².

2.1.4. Provokationstests

Beim nasalen Provokationstest (NPT) wird ein Allergen der nasalen Mukosa zugeführt und damit eine allergische Reaktion reproduziert, mit Symptomen, wie Niesen, Jucken, nasaler Obstruktion und Sekretion³³. Mit dem NPT können Patienten mit einer klinischen Allergie von solchen unterschieden werden, welche eine klinisch stumme Sensibilisierung gegen ein

inhalatives Allergen aufweisen²⁹. Der konjunktivale Provokationstest (CPT) wird analog zum NPT am Auge angewandt, durch Einbringung von Allergenextrakt in den unteren Bindehautsack³⁴.

2.2. Therapiemaßnahmen

Geläufige Maßnahmen bei allergischer Rhinokonjunktivitis umfassen das Meiden der Allergene und Optimierung von Umgebungsfaktoren sowie zwei pharmazeutische Therapieansätze – die konventionelle Pharmakotherapie und die Allergen-spezifische Immuntherapie.

2.2.1. Allergenmeidung und Optimierung von Umweltfaktoren

Allergenmeidung und Optimierung von Umgebungsfaktoren als Teil der Therapie von allergischer Rhinokonjunktivitis sind häufig diskutierte Maßnahmen. Sie sind insbesondere von Interesse für Patienten, welche die Einnahme von Medikamenten vermeiden möchten oder für die eine allergenspezifische Immuntherapie nicht in Frage kommt³⁵. Bei Hausstaubmilben kommen etwa Akarizide und spezielle Bettwäsche in Frage, um die Milbenlast zu reduzieren^{36,37}. Die Kombination von Maßnahmen kann sich günstig auf Symptome auswirken, insgesamt wird die Evidenzlage jedoch als begrenzt bewertet³⁸. Bei Pollen können Schutzbrillen³⁹, nasale Filter^{40,41} oder das Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes^{10,42} helfen. Auch hier gilt die Evidenzlage als limitiert³⁵.

2.2.2. Konventionelle Pharmakotherapie

In der konventionellen Pharmakotherapie werden Wirkstoffe wie Antihistaminika, Leukotrien-Antagonisten, Kortikosteroide oder monoklonale Antikörper eingesetzt, welche den involvierten Mediatoren und der Inflammation entgegenwirken und symptomkontrollierend wirken können⁴³. Des Weiteren können Cromone, abschwellende Mittel (z. B. Ephedrin, Oxymetazolin) und intranasale Anticholinergika zum Einsatz kommen²⁷. Gegebenenfalls erfolgt der Einsatz in Kombinationen^{35,44}. Angewendet werden die Pharmaka meistens intranasal oder oral²⁷. Intranasale Glukokortikoide sind am effektivsten^{27,35}. Neben der konventionellen Pharmakotherapie existieren nichtpharmakologische Mittel zur topischen Anwendung, die auch symptomlindernd wirken können^{45–48}.

2.2.3. Allergen-spezifische Immuntherapie

Das Grundprinzip der Allergen-spezifischen Immuntherapie (AIT) wurde bereits 1911 von Noon und Freeman beschrieben^{49,50}. Die AIT ist die einzige krankheitsmodifizierende, kausale Therapie mit dem Ziel, eine langfristige Toleranz gegenüber den jeweiligen Allergenen zu induzieren^{43,51,52}. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind komplex und noch nicht vollständig beleuchtet. Eine wesentliche Rolle spielt dabei zusammenfassend die Induktion

Allergen-spezifischer regulatorischer T- und B-Zellen und ihrer supprimierenden Zytokine beziehungsweise Moleküle (z. B. IL-10 und TGF- β sowie PD-1 und CTLA-4), und die Begrenzung des IgE, einhergehend mit der Produktion von Immunglobulin G4 (IgG4)^{43,53}. Zu diesem Zweck werden dem Immunsystem Allergenextrakte präsentiert, verabreicht entweder durch subkutane Injektion (subkutane Immuntherapie - SCIT) oder sublingual (sublinguale Immuntherapie – SLIT)⁵¹. Daneben existieren weitere Ansätze der Verabreichung, wie etwa die epikutane Immuntherapie⁴³. Unerwünschte lokale oder systemische Reaktionen können bei der AIT auftreten, wobei das Risiko potenziell lebensbedrohlicher Reaktionen bei der SCIT höher ist im Vergleich zur SLIT⁵¹. Insgesamt aber gilt die AIT mit klinisch sorgfältig getesteten Produkten und unter entsprechender Expertise als sicher und wirksam^{35,51,54}. Während in der konventionellen Pharmakotherapie bei Absetzen der Medikamente das Wiederauftreten der Symptome möglich ist, kann eine AIT einen langanhaltenden Therapieerfolg erzielen^{43,55–59}.

2.3. Klinische Endpunktparameter in Studien

In großen Absatzmärkten, wie etwa der Europäischen Union oder den Vereinigten Staaten, müssen Entwickler neuer AIT-Präparate und anderer Behandlungsoptionen die Sicherheit und Wirksamkeit ihrer Produkte in doppel-blinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten klinischen Phase III-Studien nachweisen^{60,61}. Randomisierte klinische Studien zur AIT bei ARC verzeichnen eine klinische und methodologische Heterogenität bezüglich der definierten Endpunkte, was die Vergleichbarkeit erschwert, bei nicht etablierten allgemein akzeptierten Standards^{52,60,62}. Eine Vielzahl von durch den Patienten ausgefüllte Messinstrumente zur Evaluierung der Wirksamkeit von AIT und/oder symptomatischer Medikation (das sogenannte Patient-reported outcome, PRO) fanden bereits Verwendung⁶⁰. Eine Übersicht verschiedener verwendeter und in unterschiedlichem Ausmaß validierter Messinstrumente geben Calderón und Kollegen⁶⁰. Zu den etablierten Messinstrumenten, welche die ARC-assoziierte Lebensqualität, Symptomkontrolle beziehungsweise Beeinträchtigung durch Symptome reflektieren können, gehören der Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)^{63,64}, der Rhinitis Control Assessment Test (RCAT)^{65,66} und Visuelle Analogskalen (VAS)^{67–70}. Ein weiterer Ansatz ist der Combined Symptom and Medication Score (CSMS)⁵².

2.3.1. Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)

Beim RQLQ handelt es sich um ein Instrument zur Evaluierung der ARC-assoziierten Lebensqualität, entwickelt 1991 von Juniper und Guyatt^{63,71}. Die ARC-assoziierte Lebensqualität wird dabei unter Berücksichtigung der Symptome auf das physische, soziale und emotionale Wohlbefinden des Patienten erhoben⁷¹. Der RQLQ wurde validiert^{52,60}. Er wurde hinsichtlich interner Konsistenz und Reproduzierbarkeit sowie der Fähigkeit zur Unterscheidung zwischen verschiedenen Graden der Beeinträchtigung untersucht, und Veränderungen spiegeln sich im RQLQ wider^{52,72}. Vergleiche mit anderen Parametern wie

täglichen nasalen Symptomen, Visueller Analogskala und unspezifischer nasaler Hyperreagibilität wurden angestellt^{52,67,68,73}. Der kleinste noch klinisch bedeutsame Unterschied, die minimal clinically important difference (MCID), welche angibt, ab welchem Wert eine für den Patienten spürbare Verbesserung anzunehmen ist⁷⁴, entspricht beim RQLQ 0,5 Punkten^{64,72}. Dies ist nützlich für die Messung von Änderungen innerhalb einer Gruppe, aber nicht zwischen Gruppen⁵². Der RQLQ wurde auch in verschiedene Sprachen übersetzt und validiert^{52,72}. Mitunter gilt er als Maßreferenz, anhand dessen sich die Validität anderer PRO-Instrumente evaluieren lässt⁶⁰. Basierend auf dem ursprünglichen Fragebogen, gibt es Variationen, wie etwa den mini-RQLQ (dessen MCID 0,7 Punkte beträgt)⁷² und altersspezifische Versionen^{75,76}, sowie den standardisierten RQLQ⁶⁴, abgekürzt als RQLQ(S), welcher auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendet wurde. Der RQLQ(S) wurde ebenfalls validiert⁶⁴ und unterscheidet sich vom ursprünglichen Fragebogen darin, dass in der Domäne Aktivitäten einheitliche Fragen gestellt werden anstelle von drei durch den Patienten individuell eingetragenen typischen Tätigkeiten. Wie der ursprüngliche Fragebogen, bezieht sich der RQLQ(S) auf die vorangegangenen 7 Tage und umfasst 28 Fragen, die 7 Domänen (Einschränkung von Tätigkeiten, Schlafprobleme, allgemeine Beschwerden, praktische Probleme, nasale Symptome, Augensymptome und emotionales Befinden) abdecken. Zur Beantwortung werden Likert-Skalen von 0 bis 6 angeboten. Der Durchschnittswert aller 7 Domänen spiegelt die ARC-assoziierte Lebensqualität insgesamt wider, kann von 0 bis 6 reichen und ist umso besser, je niedriger der erreichte Wert ist.

2.3.2. Rhinitis Control Assessment Test (RCAT)

Der RCAT evaluiert den Grad der Rhinitis-assoziierten Symptomkontrolle. Die Orientierung an der Kontrolle der Beschwerden kann als Alternative zum Schweregrad der Beschwerden gesehen werden, nach der sich die Behandlung der Patienten richtet⁵². Jedoch gibt es keine einheitliche Definition von Symptomkontrolle^{60,77}. Eine Möglichkeit ist, dies analog zur Asthma-Kontrolle als das Ausmaß anzusehen, zu welchem die Erkrankungsmanifestationen reduziert und die Ziele der Therapie erreicht werden^{78,79}. Entwickelt wurde der RCAT im Jahr 2010^{78,80}. Der RCAT gehört zu den am ausführlichsten validierten Fragebögen zur Symptomkontrolle^{60,65,66,81}. Abgefragt wird die vorangegangene Woche mit 6 Items: Häufigkeit der nasalen Obstruktion, des Niesens und Augentränens; Schlafstörungen durch die Symptome; Einschränkungen der Aktivität durch die Symptome, sowie die subjektive Bewertung des Grades der Symptomkontrolle. Zur Beantwortung werden Likert-Skalen von 1 bis 5 angeboten. Je höher die Gesamtpunktzahl, umso höher der Grad der Symptomkontrolle, wobei ab einem Wert ≤ 21 von insgesamt möglichen 30 Punkten von schlecht kontrollierten Symptomen ausgegangen wird^{65,82}. Als MCID gilt eine Änderung von 2,4 beim Vergleich von Gruppen, für eine Veränderung bei einem individuellen Patienten ein Wert von 3⁶⁵.

2.3.3. Visuelle Analogskala (VAS)

Mit der VAS kann die allgemeine Beeinträchtigung durch die Rhinokonjunktivitis erfragt werden. Ebenso kann dies auf einzelne Symptome bezogen werden⁵². Patienten nehmen ihre Bewertung vor, indem sie auf einer 10 cm langen Linie die Stelle markieren, welche nach ihrem Empfinden dem Beeinträchtigungsgrad entspricht, wobei die beiden Enden keine Beeinträchtigung beziehungsweise die größtmögliche Beeinträchtigung anzeigen⁵². Die Ablesung erfolgt entsprechend der Position der Markierung in Millimetern als Punktwert von 0 bis 100⁸³. Durch ihren kontinuierlichen Aspekt unterscheidet sich die VAS von diskreten beziehungsweise kategoriellen Skalen^{52,83}. Visuelle Analogskalen korrelieren gut mit der Schweregradeinteilung nach ARIA und sie wurden validiert^{52,67–70}. Bezüglich des MCID wurde gezeigt, dass eine Verbesserung von 23 mm, oder vereinfacht 2 cm, unter Therapie für eine effektive Behandlung spricht, unabhängig vom Ausgangswert, und dass eine Verbesserung von 30 mm immer mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergeht^{68,69,83}.

2.3.4. Combined Symptom and Medication Score (CSMS)

Der CSMS besteht zum einen aus einer Bewertung von 6 Symptomen der ARC, dem daily Symptom Score (dSS), der 4 nasale (Jucken, Niesen, Rhinorrhoe, nasale Obstruktion) und 2 konjunktivale Symptome (Rötung, Tränen), mit einer Schwere von jeweils 0 bis 3 umfasst. Die Summe der aus den Symptomen erreichten Punkte wird durch 6 dividiert. Zum anderen besteht der CSMS aus einer bewerteten Angabe über die Medikamenteneinnahme, dem daily Medication Score (dMS). Hierbei wird die Einnahme von oralen und/oder topischen nicht-sedierenden H1-Antihistaminika mit 1 Punkt, von intranasalen Kortikosteroiden mit 2 Punkten und von oralen Kortikosteroiden mit 3 Punkten bewertet. Die vorangegangene Medikation kann dabei in Stufe 2 beziehungsweise 3 mit enthalten sein. Beide Teilkomponenten, also Symptome und Medikation, fließen letztlich gleich gewichtet in den CSMS mit ein, mit jeweils bis zu 3 Punkten, sodass der CSMS von 0 bis 6 reichen kann⁵². Eine Darstellung der Berechnung zeigt Tabelle 6-1. Die kombinierte Bewertung von Symptomen und Medikation wurde bereits 2007 von der World Allergy Organization (WAO)⁸⁴, und der CSMS, wie hier beschrieben, in einem Positionspapier der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)⁵² als einfacher, standardisierter und vergleichbarer primärer Endpunktparameter für klinische Studien zur AIT empfohlen. Dies berücksichtigt auch die Empfehlungen der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA)⁸⁵ und der amerikanischen Foods and Drugs Association (FDA)⁸⁶. Eine Validierung des CSMS stand lange Zeit aus und der Bedarf danach wurde wiederholt formuliert^{52,60,87}. Jüngst berichteten Sousa-Pinto und Kollegen von der Entwicklung und Validierung verschiedener CSMS-Ansätze mit umfangreichen Daten, welche im Vorfeld mit einer mobilen Applikation erhoben wurden⁸⁸. Wie die Autoren dort auch anführten, bedarf es jedoch auch Evaluierungen mit prospektiven Daten.

2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit werden Ergebnisse des CSMS mit denen der Messinstrumente RQLQ(S), RCAT und VAS verglichen. Damit soll untersucht werden, inwieweit der CSMS mit den Aspekten Lebensqualität, Symptomkontrolle und allgemeine Beeinträchtigung durch Symptome bei allergischer Rhinokonjunktivitis korreliert. Dies soll zur Diskussion über dessen Validität beitragen. Die zugrundeliegenden Daten wurden in zwei prospektiven, multizentrischen, nicht-interventionellen Studien erhoben, basierend auf einem gemeinsamen Protokoll. Es handelte sich dabei zum einen um eine Anwendungsbeobachtung im Sinne des Paragraphen 4 Absatz 23 Satz 3 des Deutschen Arzneimittelgesetzes^{89,90}, mit Patienten unter subkutaner AIT mit depigmentierten Allergoiden^{91,92} (Depigoid®, LETI Pharma GmbH, Ismaning). Zum anderen handelte es sich um eine prospektive Datenerhebung bei Patienten, welche ausschließlich symptomatische Medikation einnahmen. In beiden Studien wurden Patienten mit Allergien gegen Baumpollen, Gräserpollen oder Hausstaubmilben eingeschlossen.

3. Publikation

Auf den folgenden Seiten ist die Publikation „*Correlation of the combined symptom and medication score with quality of life, symptom severity and symptom control in allergic rhinoconjunctivitis*“ abgebildet, welche Methoden und Ergebnisse dieser Arbeit beinhaltet. Sie erschien 2022 im Journal „Clinical and Translational Allergy“⁹³ und ist unter folgender Internet-Adresse frei zugänglich: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ct2.12191>



Correlation of the combined symptom and medication score with quality of life, symptom severity and symptom control in allergic rhinoconjunctivitis

Binoy Palathumpattu¹ | Ursula Pieper-Fürst² | Cengizhan Acikel² | Hacer Sahin² |
Silke Allekotte² | Jaswinder Singh² | Mark Hess² | Angelika Sager³ |
Thomas Müller³ | Ralph Mösges^{1,2}

¹Institute of Medical Statistics and Computational Biology, Faculty of Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany

²ClinCompetence Cologne GmbH, Cologne, Germany

³LETI Pharma GmbH, Ismaning, Germany

Correspondence

Ralph Mösges, Institute of Medical Statistics and Computational Biology, Faculty of Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany.
Email: ralph@moesges.de

Funding information

LETI Pharma GmbH
Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Abstract

Background: The European Academy of Allergy and Clinical Immunology recommended the Combined Symptom and Medication Score (CSMS) as primary endpoint in clinical trials on allergen-specific immunotherapy (AIT) in allergic rhinoconjunctivitis. Here, the correlation between the CSMS and the validated standardised Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ(S)), Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) and Visual Analogue Scale (VAS) was analysed.

Methods: Two prospective, multicentre, non-interventional studies on tree pollen, grass pollen and house dust mite allergic patients were performed. The first study comprised 167 patients receiving AIT (AIT population), and the second included 56 patients treated with symptomatic medication only (control population). For up to two seasons (pollen)/exposure periods (house dust mites), participants documented their symptoms and medication intake in a CSMS diary, including VAS. In addition, the standardised RQLQ(S) and the RCAT were completed during study visits.

Results: Comparison between CSMS and RQLQ(S) revealed a positive correlation in the AIT population ($r = 0.426$) and in the control population ($r = 0.569$). For CSMS and RCAT, a negative correlation with $r = -0.409$ (AIT) and $r = -0.547$ (control) was shown. Positive correlation between CSMS and VAS was also demonstrated with $r = 0.585$ (AIT) and $r = 0.563$ (control).

Conclusion: These results support the assumption that the CSMS correlates with quality of life, symptom severity and symptom control on the one hand, while the moderate strength of correlations on the other hand mirrors distinctions of the CSMS compared to the assessments used here.

KEYWORDS

allergen-specific immunotherapy, allergic rhinoconjunctivitis, clinical endpoint, combined symptom and medication score, correlation

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2022 The Authors. Clinical and Translational Allergy published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Academy of Allergy and Clinical Immunology.

1 | INTRODUCTION

Allergic rhinoconjunctivitis (ARC) is a predominantly eosinophil-mediated inflammation of the nasal mucosa and conjunctiva.¹ It is one of the most common allergic disorders, with varying estimates of prevalence and manifestations across different parts of the world.¹⁻⁵ The burden of ARC can affect patients' social life and educational or job performance, and is associated with high economic costs.⁶⁻¹⁰ Besides allergen avoidance, there are two principal pharmaceutical approaches to treat ARC. First, in conventional pharmacotherapy, antihistamines, antileukotrienes, corticosteroids or monoclonal antibodies are used to reduce or control the symptoms.¹¹ Secondly, allergen-specific immunotherapy (AIT) is the only disease modifying causal therapy being available aiming to induce long-term tolerance to allergens.¹¹⁻¹³ In AIT, allergens are presented to the immune system, either by subcutaneous injection (subcutaneous immunotherapy - SCIT) or sublingually (sublingual immunotherapy - SLIT).¹² Randomised clinical trials assessing AIT in ARC show clinical and methodological heterogeneity on the defined endpoints, making comparisons difficult and to date commonly accepted standards have not been established.¹³⁻¹⁵ Widely used instruments which have already been proven to reflect the extent of ARC associated impact on the quality of life, symptom control and impairment by symptoms, respectively, include the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ),^{16,17} the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT)¹⁸⁻²⁰ and Visual Analogue Scales (VAS).²¹⁻²⁴ To standardise the primary outcome in clinical trials for proof of efficacy in AIT and in line with the European Medicines Agency guideline in the development of products for specific immunotherapy, the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) recommended the Combined Symptom and Medication Score (CSMS).^{13,25} The CSMS reflects the sum of daily Symptom Score (dSS) and daily Medication Score (dMS) comprising the rating of 6 symptoms and use of symptomatic medication.¹³ In the present study, we performed a comprehensive correlation analysis on CSMS outcomes versus the standardised RQLQ, the RCAT and VAS in order to contribute to the discussions on its applicability as primary endpoint for clinical studies on AIT.

2 | METHODS

2.1 | Study design

We performed two prospective multicentre non-interventional studies based on a common master protocol. The first was an observational study in accordance with Section 4 subsection 23 sentence three of the German Medicinal Product Act,²⁶ comprising patients ("AIT population") treated with pre-seasonal or perennial subcutaneous AIT with depigmented allergoids.²⁷ The second was a prospective data acquisition with patients ("control population") taking symptomatic medication only. In up to two observation periods (September 2018–July 2019 and September 2019–July 2020)

the participants were requested to complete a CSMS diary, including VAS demonstrating the overall impairment due to ARC symptoms, for at least 30 days during the season (pollen) or exposure period (house dust mites, especially from September to December). In addition, the standardised RQLQ (RQLQ(S); at visits 1–3 and 4–6, if applicable) and the RCAT (at visit 2 and 5, if applicable) were filled in at the study centres. The timing of the visits in relation to the observation period is given in Table 1.

2.2 | Ethic compliance

The studies complied with the Declaration of Helsinki and the Good Clinical Practice principles of the International Conference on Harmonisation. Ethical approval was given by the Ethics Committee of the Medical Faculty of the University of Cologne (internal references for the AIT study and control study: 18–120 and 19–1347, respectively). According with the German Medicinal Products Act, the responsible authorities were notified about the AIT study prior to the beginning. Data protection was ensured in accordance with applicable German guidelines. Informed consent was obtained from patients. Both studies were registered on the clinicaltrials.gov platform under the following identifiers: NCT03850626 (AIT) and NCT04071249 (control).

During the AIT study, there were no cases of fatality, anaphylaxis or adverse reactions with the need for adrenaline injection. Adverse reactions were mainly local reactions at the injection site. Furthermore, systemic reactions up to grade 1 according to WAO criteria²⁸ such as cough, fatigue, headache and dyspnoea occurred. All adverse reactions were fully resolved.

2.3 | Study populations

Eligible patients were adults and children/adolescents aged ≥ 12 years, suffering from allergies to house dust mites (HDM), tree pollen (TP) or grass pollen (GP) and consequently from rhinitis, conjunctivitis or rhinoconjunctivitis. Individuals with additional allergic asthma were also eligible. In both studies, treatment had already begun, or the decision for therapy had already been made irrespective of study participation. Randomisation, stratification or matching was not performed. The application of AIT and/or symptomatic medication strictly followed therapeutic indication and purposes given in the summary of product characteristics. Observed adverse events in patients treated with AIT were reported by the investigators, who were physicians specialised in allergology and experienced in the application of AIT.

Patients in the AIT population enrolled between September 2018 and May 2019 were to be observed during two consecutive pollen seasons (PS 2019 and PS 2020) or two exposure periods (HDM, EP 2018 and EP 2019). Since the intended number of subjects was not reached during the first enrolment phase, the enrolment period was prolonged (August 2019–June 2020), allowing the

TABLE 1 Overview of visits and assessments

Observation period	Sep 2018–Jul 2019 (PS 2019, EP 2018)			Sep 2019–Jul 2020 (PS 2020, EP 2019)		
House dust mites exposure	Sep–Dec ^c			Sep–Dec ^c		
Tree pollen season	Mar–May			Mar–May		
Grass pollen season	May–Jul			May–Jul		
Visits	V1	V2	V3	V4 ^a	V5 ^a	V6 ^a
	V1 ^b	V2 ^b	V3 ^b			
	Prior to/start of PS/EP	Peak of PS/EP	End of/after PS/EP	Prior to/start of PS/EP	Peak of PS/EP	End of/after PS/EP
Start of CSMS diary, including VAS	x			x		
End of CSMS diary, including VAS			x			x
RQLQ(S)	x	x	x	x	x	x
RCAT		x			x	

Abbreviations: CSMS, Combined Symptom and Medication Score; EP, Exposure period (house dust mites); PS, Pollen season; RCAT, Rhinitis Control Assessment Test; RQLQ(S), Standardised Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire; VAS, Visual Analogue Scales.

^aAIT population patients with two assigned observations.

^bAIT population patients with single observation period and control population patients.

^cDesignated observation period.

enrolment of new patients for observation during one single pollen season/exposure period (i.e., PS 2020/EP 2019). In the control population, all patients were enrolled between October 2019 and June 2020 and were assigned for a single observation period (PS 2020/EP 2019).

2.4 | Assessments

An overview of the observation periods and visits, including the questionnaires used, is shown in Table 1.

The RQLQ(S) refers to the previous 7 days, containing 28 questions, covering 7 domains (activities limitation, sleep problems, non-hay fever symptoms, practical problems, nasal symptoms, eye symptoms and emotional function). A Likert scale from 0 to six is given. The mean of all seven domains reflects overall rhinoconjunctivitis-associated quality of life (QoL), with a possible result between 0 and 6 and lower scores indicating higher QoL.

The RCAT assesses the extent of rhinitis symptom control for the preceding week. Six items are covered: frequency of nasal congestion, sneezing and watery eyes, sleep disruption (caused by allergy symptoms), activity limitation caused by symptoms and self-rating of rhinitis symptom control. A 5-point Likert scale is used to rate each item, yielding a score up to 30. A score ≤ 21 reflects not well controlled symptoms.

VASs were applied to assess overall impairment by ARC symptoms (overall VAS), specific impairment by nasal symptoms (nasal VAS) and specific impairment by conjunctival symptoms (conjunctival VAS). Rating was done by marking in a scale between "not impairing" (=0) and "very much impairing" (=100).

The CSMS reflects both symptoms and intake of rescue medication equally weighted daily. The higher the score, the higher the impact of ARC. Table 2 gives a detailed overview of how the CSMS is calculated.

2.5 | Data acquisition

The CSMS diary was used for documentation of rhinoconjunctivitis symptoms, symptomatic medication, and impairment by symptoms. It was kept electronically, using the application CSMS+ Diary, including VASs, for mobile devices (Android version 1.022, iOS version 1.1, released by AppCologne GmbH, Cologne, Germany). In 11 cases, the diary was kept on printed forms due to technical reasons. RQLQ(S) and RCAT were filled in on printed forms. During the observation periods, diary data were checked for continuity twice a week. Besides, the diary app reminded the patients of doing their entries daily. The questionnaires were checked for completeness and plausibility. By double data entry and reconciliation, data integrity of all paper-based question forms and questionnaires was ensured. The data from CSMS+ Diary was exported and merged with the data from the paper-based question forms. All data were analysed using a patient ID number only. These data were further matched with the information on the pollen season (PS) valid for the respective study location. The start and the end of the PS were defined according to Pfaar et al.²⁹ PS started at the first of 5 days (out of 7 consecutive days), each with ≥ 3 (grass) or 10 pollen/m³ (birch) daily and accounting for a sum of ≥ 30 (grass) or 100 pollen/m³ (birch). The end was marked by the last day of series of 5 days, meeting these criteria. Each study site was assigned to a pollen region as defined by

TABLE 2 Calculation of the Combined Symptom and Medication Score (adapted from Pfaar et al.¹³)

a) Symptom score		
0 = no symptoms		
1 = mild symptoms (clearly present, but minimal awareness; easily tolerated)		
2 = moderate symptoms (definite awareness; bothersome, but tolerable)		
3 = severe symptoms (hardly tolerable; interfere with activities of daily living and/or sleeping)		
Nasal symptoms	Nasal pruritus	0-3
	Sneezing	0-3
	Rhinorrhoea	0-3
	Nasal obstruction	0-3
Conjunctival symptoms	Itchy/red eyes	0-3
	Watery eyes	0-3
(Total) daily symptom score (dSS) = up to 18 points divided by 6		0-3
b) Medication score		
No use of rescue medication		0
Oral and/or topical (eyes/nose) non-sedating H1-antihistamines (H1A)		1
Intranasal corticosteroids (INS) with/without H1A		2
Oral corticosteroids with/without INS, with/without H1A		3
(Total) daily medication score (dMS)		0-3
c) Combined symptom and medication score		0-6
CSMS = dSS + dMS		

Germany's National Meteorological Service (DWD).³⁰ Pollen exposure levels associated to the expected daily mean pollen concentration were classified from 0 (no exposure) to 3 (high exposure) as given by the DWD. The exposure period (EP) for house dust mites was defined as the 30 days with worst incidence of symptoms as documented in the patients' diary.

2.6 | Statistical analysis

For data entry and statistical analysis, the Statistical Package for the Social Sciences Version 25 for Windows (SPSS®, IBM, Armonk, NY, USA) was used. Demographic and baseline characteristics were analysed by descriptive statistics. Continuous variables were described by numbers of valid or missing data, mean and standard deviation. Categorical data were shown as absolute frequency and/or percentage. Pearson coefficient was calculated for the correlation between mean CSMS and RQLQ(S) at V2 (and V5, if applicable), mean CSMS and mean overall VAS, as well as mean CSMS and RCAT at V2 (and V5, if applicable).

3 | RESULTS

Throughout the entire study duration (September 2018 to August 2020), 223 patients were included in 20 study centres throughout Germany. Of these, 167 belonged to the AIT population and 56 belonged to the control population.

In the AIT population, 31 TP patients, 29 GP patients and 57 HDM patients were assigned for two observation periods. 15 TP patients, 11 GP patients and 24 HDM patients were assigned for a single observation period. 10 patients out of 167 were children/adolescents (1 in the TP, 3 in the GP and 6 in the HDM group). Of 117 patients who were assigned for 2 observations, 91 patients participated in the second observation period and 86 patients (73.5%) completed 6 visits. Regarding the 50 patients assigned for a single observation, 48 completed the requested three visits (96%). In the control population, the majority was included in the GP group. There were 3 adolescents (1 in the GP, two in the HDM group). Out of 56 patients, 54 completed the requested three visits.

3.1 | Demographic characteristics

Table 3 gives an overview of the demographic characteristics, which were comparable between both populations.

3.2 | CSMS data acquisition

In total, 20,300 patient diary entries were collected. Of these, 20,294 (>99.9%) (2018: 1595, 2019: 10,718, 2020: 7981 entries) were suitable for CSMS calculation. For 2020, completeness rate of the patients' diaries was calculated based on a 30-day pollen period, that is, 30 days in April for tree pollen and 30 days in June for grass pollen, showing data were entered on 81.9% of the days in the tree pollen period and on 83.6% of the days of the grass pollen period.

Mean score values of CSMS/VAS and RQLQ(S)/RCAT are given in Tables 4 and 5, respectively.

3.3 | Comparison of seasons/exposure periods within the AIT population with two observations

In TP, mean CSMS slightly decreased, comparing PS 2019–2020. Mean VAS was similar in both seasons. Mean RQLQ score at the second visit (i.e., peak season) was slightly lower in the second season, while mean RCAT indicated controlled symptoms in both seasons. Surprisingly, in GP, an increase in CSMS, VAS and RQLQ was observed. Consistent with this, the RCAT score decreased, indicating worsened symptom control. In HDM, a decrease in mean CSMS, mean VAS and in mean RQLQ score at peak season was observed (17%, 21% and 15%, respectively). The mean RCAT score increased changing from uncontrolled to controlled symptoms.

TABLE 3 Demographic characteristics

Group		Tree pollen	Grass pollen	House dust mites
AIT	N	46 (27.5%)	40 (24.0%)	81 (48.5%)
	Age (Ø in years) [SD]	43.96 [13.28]	33.73 [11.66]	33.85 [11.85]
	Gender			
	Female	29 (63.0%)	21 (52.5%)	51 (63.0%)
Male	17 (37.0%)	19 (47.5%)	30 (37.0%)	
Control	N	8 (14.3%)	33 (58.9%)	15 (26.8%)
	Age (Ø in years) [SD]	38.25 [13.74]	31.61 [13.02]	29.40 [11.67]
	Gender			
	Female	4 (50.0%)	21 (63.6%)	8 (53.3%)
Male	4 (50.0%)	12 (36.4%)	7 (46.7%)	

Abbreviations: Ø, mean; SD, standard deviation.

TABLE 4 Combined symptom and medication score (CSMS) and VAS scores obtained via mobile phone diary application

Pollen season 2019/exposure period 2018		CSMS	VAS overall
TP AIT with 2 observations	N	26	26
	Mean [SD]	1.52 [1.00]	31.52 [17.47]
GP AIT with 2 observations	N	26	26
	Mean [SD]	1.29 [0.80]	24.90 [20.05]
HDM AIT with 2 observations	N	54	54
	Mean [SD]	1.34 [1.00]	36.39 [24.49]
Pollen season 2020/exposure period 2019			
TP AIT with 2 observations	N	23	23
	Mean [SD]	1.44 [0.88]	31.42 [20.61]
TP AIT with single observation	N	14	14
	Mean [SD]	1.85 [1.09]	38.75 [23.77]
TP Control	N	8	8
	Mean [SD]	1.92 [0.94]	31.34 [27.75]
GP AIT with 2 observations	N	19	19
	Mean [SD]	1.54 [0.69]	32.07 [20.00]
GP AIT with single observation	N	11	11
	Mean [SD]	1.63 [0.80]	35.97 [24.16]
GP Control	N	33	33
	Mean [SD]	1.62 [0.88]	32.52 [20.41]
HDM with 2 observations	N	46	46
	Mean [SD]	1.11 [0.88]	28.81 [23.06]
HDM AIT with single observation	N	24	24
	Mean [SD]	1.12 [0.80]	30.41 [23.14]
HDM Control	N	15	15
	Mean [SD]	0.77 [0.71]	22.49 [26.64]

Abbreviations: AIT, population of the AIT study; Control, population of the study with symptomatic medication only; CSMS, Combined Symptom and Medication Score; GP, grass pollen allergy patients; HDM, house dust mites allergy patients; SD, standard deviation; TP, tree pollen allergy patients; VAS overall, Visual Analogue Scale for overall impairment by symptoms.

Pollen Season 2019/exposure period 2018		V1	V2		V3
Assessment		RQLQ	RQLQ	RCAT	RQLQ
TP AIT with 2 observations	N	30	30	28	30
	Mean [SD]	1.45 [1.01]	1.46 [0.89]	21.21 [4.44]	1.06 [0.99]
GP AIT with 2 observations	N	29	28	28	27
	Mean [SD]	0.60 [0.84]	1.47 [0.92]	20.96 [4.80]	1.15 [1.23]
HDM AIT with 2 observations	N	57	52	53	50
	Mean [SD]	1.94 [1.13]	1.63 [1.00]	20.83 [4.14]	1.61 [1.06]
Pollen season 2020/exposure period 2019		V1 ^b (V4 ^a)	V2 ^b (V5 ^a)		V3 ^b (V6 ^a)
Assessment		RQLQ	RQLQ	RCAT	RQLQ
TP AIT with 2 observations	N	23	23	23	22
	Mean [SD]	0.95 [0.92]	1.38 [1.08]	21.78 [5.08]	1.07 [0.99]
TP AIT with single observation	N	15	14	14	14
	Mean [SD]	0.59 [0.79]	1.48 [1.58]	20.50 [7.53]	0.94 [0.88]
TP Control	N	8	8	8	8
	Mean [SD]	1.50 [1.46]	1.76 [1.24]	21.25 [3.28]	1.57 [1.25]
GP AIT with 2 observations	N	18	18	19	18
	Mean [SD]	1.42 [1.19]	2.50 [1.19]	18.68 [4.73]	1.36 [1.09]
GP AIT with single observation	N	11	11	11	11
	Mean [SD]	0.89 [1.16]	1.55 [0.92]	20.18 [5.53]	1.19 [0.64]
GP Control	N	33	32	32	32
	Mean [SD]	2.61 [1.28]	1.94 [1.14]	19.91 [4.67]	1.77 [1.05]
HDM with 2 observations	N	46	46	44	45
	Mean [SD]	1.15 [0.90]	1.39 [1.04]	22.14 [4.46]	1.05 [0.97]
HDM with single observation	N	24	23	23	23
	Mean [SD]	1.35 [0.94]	1.46 [0.96]	21.96 [2.88]	1.41 [0.80]
HDM Control	N	15	14	14	14
	Mean [SD]	0.60 [0.90]	0.71 [0.95]	25.57 [4.73]	0.48 [0.62]

TABLE 5 Values obtained by assessments during visits at the study centres

Abbreviations: AIT, population of the AIT study; Control, population of the study with symptomatic medication only; GP, grass pollen allergy patients; HDM, house dust mites allergy patients; RCAT, Rhinitis Control Assessment Test; RQLQ, Standardised Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire; SD, standard deviation; TP, tree pollen allergy patients.

^aAIT population patients with two assigned observations.

^bAIT population patients with single observation period and control population patients.

3.4 | Comparisons between the populations for pollen season 2020/exposure period 2019

In TP, mean CSMS was the lowest in AIT patients during their second observation period. Mean overall VAS score was similar in second observation AIT patients and control population, whereas it was higher in single observation AIT patients. Mean RQLQ score at the second visit was lower in AIT patients compared to control population patients. Mean RCAT scores were comparable, with second observation AIT patients' mean being closest to indicate controlled symptoms (>21).

In GP, CSMS between AIT and control population was comparable, and VAS only differed in AIT patients with a single treatment year. In the second observation period, GP AIT patients showed the highest RQLQ score, thus lowest QoL. All GP patients demonstrated uncontrolled symptoms as measured by RCAT, independent of their treatment duration.

In HDM patients, the control population showed better values regarding the assessments than the AIT population. Considering the first RQLQ score assessed after enrolment (i.e., V1 according to the observation plan), the HDM control population showed a distinctly lower, thus better RQLQ score compared to the HDM AIT patients,

suggesting that patients enrolled in the control population and not taking AIT therapy had already been remarkably less affected at baseline.

3.5 | Correlations between CSMS and validated questionnaires

The CSMS and RQLQ(S) correlation analyses were performed with the RQLQ score at V2 and V5, where available. In the AIT population, valid data sets were obtained from 149 patients for one observation period and 86 patients contributed to the calculation with second observation period data. Valid pairs of values of 54 patients were available in the control population. A positive correlation was shown in the AIT population with $r = 0.426$ (95% CI; 0.326; 0.583) as well as in the control population, with $r = 0.569$ (95% CI; 0.371; 0.920).

Analyses for CSMS and RCAT were performed with single observation data of 149 patients and second observation data of 85 in the AIT population. 54 patients from the control population contributed to the calculation. Negative correlation with $r = -0.409$ (95% CI; -0.56 ; -0.30) for AIT and $r = -0.547$ (95% CI; -0.88 ; -0.33) for control was shown, which was expected.

Correlation between CSMS and VAS was calculated for the AIT population with single observation data from 155 patients and with second observation data from 88. In the control population, data of 56 patients were included. Positive correlation between CSMS and VAS for overall impairment by ARC symptoms was shown with $r = 0.585$ (95% CI; 0.543; 0.796) in AIT and $r = 0.563$ (95% CI; 0.367; 0.906) in control.

The correlations are depicted in Figure 1.

4 | DISCUSSION

Because of the interdependence of symptoms and medication, the World Allergy Organization (WAO) recommended combined symptom and medication scoring as primary outcome measure.³¹ Clark and Schall³² showed that a combination of the Average Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score (ARTSS) and Average Rescue Medication Score (ARMS) provided better discriminatory power than each of them alone. Grouin et al.³³ suggested a refinement of the RTSS, the Adjusted daily Symptom Score (AdSS), which considers the effect of medication intake on symptom score with a last-observation-carried-forward approach. A medication score is not added. A comparison between results obtained with a Combined Score (RTSS and RMS) and the AdSS showed that treatment effects were consistently demonstrated with both scores.³⁴ However, it should be noted that medication scores add important information³³ and contribute to the stepwise approach of medication rating as recommended by the WAO and consider the pharmacologically weighted impact of different medications on the symptom score.^{13,31} Symptom and medication scoring can be done daily.³¹ Daily assessment is also possible using Visual Analogue Scales. VASs have been thoroughly investigated concerning their validity,

especially with a mobile application more recently^{21-24,35} and the EAACI recommended it as a secondary outcome in AIT RCTs.¹³ They may also be particularly suitable in children.³⁶ But VAS rating is clearly subjective¹³ and does not assess the use of rescue medication. In a recent study to evaluate correlations of a VAS referring to work impairment by allergic rhinitis, overall impairment VAS was implemented into the symptom score calculation of a modified CSMS.³⁵ In the present study, the CSMS was used as recommended by the EAACI in its 2014 position paper.¹³ It was also used in recent studies on ultra-short-course booster SCIT³⁷ and SLIT,³⁸ reflecting the clinical effects of the therapy. In a 2019 review article, it was proposed to modify the medication score of the CSMS by deleting oral corticosteroids. Instead, the combined use of a corticosteroid and an antihistamine or a combination topical corticosteroid/antihistamine was proposed to score 3, with the occasional use of oral corticosteroid only being recorded but not included in the CSMS. The reason is that they are only taken very rarely in ARC trials which reduces the effective medication component being 0-2 instead of 0-3 as originally intended.³⁶

To our knowledge, the present study is among the first to scrutinise a correlation between the CSMS and validated ARC assessments. Very recently, Sousa-Pinto et al. elaborately reported on the validation of hypothesis-driven and data-driven CSMSs, based on large-scale data, previously obtained with a widely used mobile app.³⁹ Concurrent validity was analysed by comparison to other validated assessments than used in the present study, with respect to quality of life, impact on work and control of allergic diseases. In their discussion, the authors emphasize the need for prospective evaluations. Here, we analysed correlations by assessing the CSMS prospectively alongside the validated assessments on quality of life, symptom severity and symptom control. Our results show correlations as given by Pearson's r . Concerning their strength, they may be seen as moderate.⁴⁰ With respect to the data shown in Figure 1 and calculating the coefficient of determination (R^2), ranging from 0.17 to 0.34, the linearity between CSMS and the validated questionnaires is limited.⁴¹ This likely is the result of the different methodology and endpoints of the CSMS that does not equally assess how and what the other questionnaires assess. For instance, the RQLQ(S), assesses nasal and ocular symptoms, but additionally covers other domains with different subsets of questions, contemplating 7 days, retrospectively. The VAS assesses perceived impairment by ARC symptoms on a continuous scale rather than in terms of categorical endpoints⁴² like the CSMS does. The RCAT evaluates rhinitis control based on a 1-week recall period for each item⁴³ with the answering options for five out of six questions, including symptoms, being categories of frequency rather than severity as assessed by the CSMS. In contrast, the latter is a daily assessment and, being a central feature, incorporates the intake of medication, thus adding relevant information which is not assessed by the other questionnaires at all. The correlation coefficients for CSMS and VAS were comparable between both study populations, and regarding the AIT population, this correlation was the strongest. Accordingly, the R^2 -value was the comparatively highest. In our view, this may be since both values were assessed daily, whereas

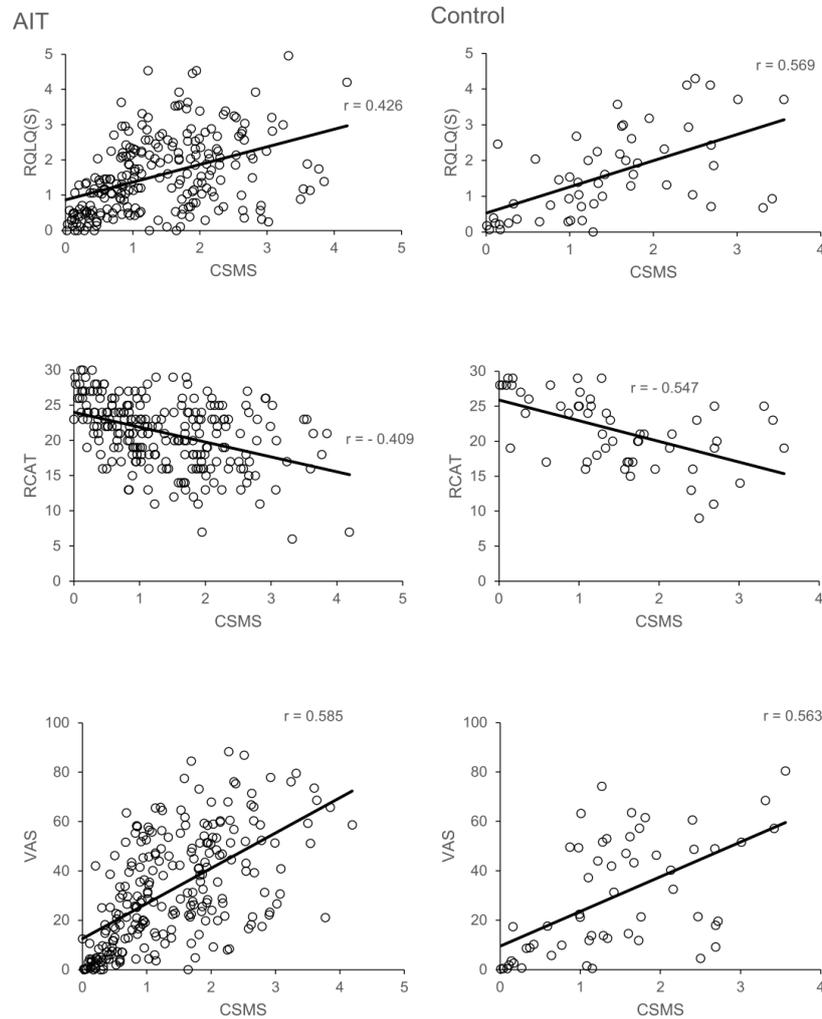


FIGURE 1 Correlation graphs. These graphs show the correlations between the combined symptom and medication score (CSMS) and each validated questionnaire used in the two populations. CSMS, Combined Symptom and Medication Score; RCAT, Rhinitis Control Assessment Test; RQLQ(S), Standardised Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire; VAS, Visual Analogue Scale of overall impairment by allergic rhinoconjunctivitis symptoms

RQLQ(S) and RCAT had longer recall periods and were only recorded during the visits. Both CSMS and VAS share a concept of focusing on symptom severity or impairment by symptoms. Furthermore, we think, it reflects that medication intake impacts the impairment by ARC symptoms.

Our study has several limitations. One is given by the inherently heterogenous data quality. The number of CSMS diary entries varied from patient to patient. While some patients filled in the diary

completely and regularly, others did not complete the requested 30 daily entries and/or filled in the diary irregularly and/or did not properly mind the pollen seasonality. By only analysing the data that were harmonised with the respective pollen season or worst symptom load for HDM, we were able to compensate for this limitation. Further, whereas the RQLQ(S) was answered at 3 time-points of the season/exposure period, the RCAT was only assessed once, thus limiting the overall interpretation. These questionnaires were filled in

retrospectively contemplating the last week, which might have affected accuracy of outcomes. In contrast, the CSMS was filled in daily, possibly favouring its use since less information is likely to be missed out compared with retrospective assessments. Due to the observational design of our studies, visits were not always carried out according to the observation plan but rather followed the daily practice routine which itself could have negatively influenced the outcome parameters and the correlation analysis. The study design, including the different size of the groups, must also be borne in mind, when looking at the comparisons of the outcome parameters. On the other hand, however, this daily practice routine data generated by our investigation show correlations between the CSMS and validated questionnaires. The EAACI emphasized the need for CSMS validation to be carried out in multicentre, multinational trials.¹³ In that sense, although not being multinational, another strength of our studies was their multicentre design, covering different areas of Germany, with three different allergy groups and two therapy modes. However, comprehensive validation of the CSMS should be attempted in multinational, well powered phase III studies, as appealed for.^{13,15} We think, our results essentially contribute to discussions, supporting the view that the CSMS is a valuable instrument to be used as clinical endpoint in ARC.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Binoy Palathumpattu: Data curation; Lead, Formal analysis; Supporting, Project administration; Supporting, Writing – original draft; Lead, Writing – review & editing; Lead, Ursula Pieper-Furst: Conceptualization; Supporting, Project administration; Lead, Writing – review & editing; Equal, Cengiz Acikel: Formal analysis; Equal, Writing – review & editing; Supporting, Hacer Sahin: Formal analysis; Equal, Writing – review & editing; Supporting, Silke Allekotte: Conceptualization; Equal, Writing – review & editing; Equal, Jaswinder Singh: Software; Lead, Writing – review & editing; Supporting, Mark Wilhelm Hess: Conceptualization; Equal, Project administration; Supporting, Writing – review & editing; Equal, Angelika Sager: Conceptualization; Supporting, Resources; Equal, Supervision; Supporting, Writing – review & editing; Supporting, Thomas Muller: Conceptualization; Supporting, Resources; Equal, Supervision; Supporting, Writing – review & editing; Supporting, Ralph Mosges: Conceptualization; Lead, Funding acquisition; Lead, Supervision; Lead, Writing – review & editing; Equal

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Dr Nina Werkhäuser (ClinCompetence Cologne GmbH) for her assistance in editing this manuscript.

Open access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

CONFLICT OF INTEREST

This research was funded by LETI Pharma GmbH, Ismaning, Germany. Angelika Sager and Thomas Müller are employees of LETI Pharma. Ralph Mösge reports grants, personal fees and non-financial support from LETI Pharma during the conduct of the study; personal fees from ALK, grants from ASIT biotech, personal fees from Allergopharma,

personal fees from Allergy Therapeutics, grants and personal fees from Bencard, grants, personal fees and non-financial support from Lofarma, non-financial support from Roxall, grants and personal fees from Stallergenes, grants from Optima, personal fees from Friulchem, personal fees from Hexal, personal fees from Servier, personal fees from Klosterfrau, non-financial support from Atmos, personal fees from Bayer, non-financial support from Bionorica, personal fees from FAES, personal fees from GSK, personal fees from MSD, personal fees from Johnson and Johnson, personal fees from Meda, personal fees and non-financial support from Novartis, non-financial support from Otonomy, personal fees from Stada, personal fees from UCB, non-financial support from Ferrero, grants from bitop AG, grants from Hulka, personal fees from Nuvo, grants and personal fees from Ursapharm, personal fees from Menarini, personal fees from Mundipharma, personal fees from Pohl-Boskamp, grants from Immunotek, grants from Cassella-med GmbH and Co. KG, personal fees from Laboratoire de la Mer, personal fees from Sidroga, grants and personal fees from HAL BV, personal fees from Lek, personal fees from Pro-AdWise, personal fees from Angelini Pharma, outside the submitted work. Ursula Pieper-Fürst, Cengizhan Acikel, Hacer Sahin, Silke Allekotte, Jaswinder Singh, Mark Hess and Binoy Palathumpattu have no conflicts of interest to declare.

ORCID

Ralph Mösge  <https://orcid.org/0000-0002-1928-810X>

REFERENCES

1. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4):765-798. <https://doi.org/10.1111/all.13317>
2. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004;24(5):758-764. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00013904>
3. Singh K, Axelrod S, Bielory L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):778-783.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.050>
4. Katelaris CH, Lee BW, Potter PC, et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2012;42(2):186-207. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03891.x>
5. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase three. *Allergy*. 2009;64(1):123-148. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x>
6. Blaiss MS. Allergic rhinoconjunctivitis: burden of disease. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28(4):393-397. <https://doi.org/10.2500/aap.2007.28.3013>
7. Blaiss MS, Hammerby E, Robinson S, Kennedy-Martin T, Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: a literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol official Publ Am Coll Allergy, Asthma, & Immunol*. 2018;121(1):43-52.e3. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2018.03.028>
8. Cardell L-O, Olsson P, Andersson M, et al. TOTALL: high cost of allergic rhinitis—a national Swedish population-based questionnaire study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26(1):15082. <https://doi.org/10.1038/npjpcrm.2015.82>
9. Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on

- examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):381-387. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.03.034>
10. Vandenplas O, Vinnikov D, Blanc PD, et al. Impact of rhinitis on work productivity: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1274-1286.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.09.002>
 11. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Cevhertas L, Ogulur I, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. *Allergol Int*. 2020;69(4):549-560. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.08.002>
 12. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k guideline of the German society for allergology and clinical Immunology (DGAKI), the society for pediatric allergy and environmental medicine (GPA), the medical association of German allergologists (AeDA), the Austrian society for allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss society for allergy and Immunology (SGAI), the German society of dermatology (DDG), the German society of oto-rhino-laryngology, head and neck surgery (DGHNO-KHC), the German society of pediatrics and adolescent medicine (DGKJ), the society for pediatric pneumology (GPP), the German respiratory society (DGP), the German association of ENT surgeons (BV-HNO), the professional federation of paediatricians and youth doctors (BVKJ), the federal association of pulmonologists (BDP) and the German dermatologists association (BVDD). *Allergo J Int*. 2014;23(8):282-319. <https://doi.org/10.1007/s40629-014-0032-2>
 13. Pfaar O, Demoly P, van Gerth Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014;69(7):854-867. <https://doi.org/10.1111/all.12383>
 14. Calderon MA, Eichel A, Makatsori M, Pfaar O. Comparability of subcutaneous and sublingual immunotherapy outcomes in allergic rhinitis clinical trials. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(3):249-256. <https://doi.org/10.1097/aci.0b013e32835358b3>
 15. Calderón MA, Casale TB, Demoly P. Validation of patient-reported outcomes for clinical trials in allergic rhinitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;7(5):1450-1461.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.015>
 16. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 1991;21(1):77-83. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1991.tb00807.x>
 17. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt 1):364-369. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70380-5](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70380-5)
 18. Meltzer EO, Schatz M, Nathan R, Garris C, Stanford RH, Kosinski M. Reliability, validity, and responsiveness of the rhinitis control assessment test in patients with rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):379-386. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.022>
 19. Liedtke J-P, Mandl A, Köther J, et al. RCAT reflects symptom control and quality of life in allergic rhinoconjunctivitis patients. *Allergy*. 2018;73(5):1101-1109. <https://doi.org/10.1111/all.13362>
 20. Schatz M, Meltzer EO, Nathan R, et al. Psychometric validation of the rhinitis control assessment test: a brief patient-completed instrument for evaluating rhinitis symptom control. *Ann Allergy Asthma Immunol official Publ Am Coll Allergy, Asthma, & Immunol*. 2010;104(2):118-124. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2009.11.063>
 21. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy*. 2007;62(4):367-372. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01276.x>
 22. Bousquet P-J, Combescure C, Klossek J-M, Daurès J-P, Bousquet J. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6):1349-1354. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.02.033>
 23. Demoly P, Bousquet PJ, Mesbah K, Bousquet J, Devillier P. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational prospective study in primary care. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2013;43(8):881-888. <https://doi.org/10.1111/cea.12121>
 24. Caimmi D, Baiz N, Tanno LK, et al. Validation of the MASK-rhinitis visual analogue scale on smartphone screens to assess allergic rhinitis control. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2017;47(12):1526-1533. <https://doi.org/10.1111/cea.13025>
 25. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases. Accessed 17 August 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases_en.pdf
 26. Federal Ministry of Justice. Medicinal Products Act in the Version Published on 12 December 2005 [Federal Law Gazette (BGBl.)] Part I P. 3394, Last Amended by Article 5 of the Act of 9 December 2020 (Federal Law Gazette I P. 2870). Accessed 14 October 2021. https://www.gesetze-im-internet.de/englisch_amg/englisch_amg.html#p0568
 27. Pfaar O, Klimek L, Sager A, Bräutigam M. Safety of a depigmented, polymerized vaccine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(3):220-225. <https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3437>
 28. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: the world allergy organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):569-574. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.060>
 29. Pfaar O, Bastl K, Berger U, et al. Defining pollen exposure times for clinical trials of allergen immunotherapy for pollen-induced rhinoconjunctivitis - an EAACI position paper. *Allergy*. 2017;72(5):713-722. <https://doi.org/10.1111/all.13092>
 30. Deutscher Wetterdienst (DWD). Gebieteinteilung. Accessed 7 November 2021. <https://www.dwd.de/DE/leistungen/gefahrendindizespollen/Gebiete.html?nn=16102%26lsblid=463856>
 31. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy*. 2007;62(3):317-324. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01312.x>
 32. Clark J, Schall R. Assessment of combined symptom and medication scores for rhinoconjunctivitis immunotherapy clinical trials. *Allergy*. 2007;62(9):1023-1028. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01469.x>
 33. Grouin J-M, Vicaut E, Jean-Alphonse S, et al. The average Adjusted Symptom Score, a new primary efficacy end-point for specific allergen immunotherapy trials. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2011;41(9):1282-1288. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03700.x>
 34. Grouin J-M, Vicaut E, Devillier P. Comparison of scores associating symptoms and rescue medication use for evaluating the efficacy of allergy immunotherapy in seasonal allergic rhinoconjunctivitis: results from five trials. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2017;47(2):254-263. <https://doi.org/10.1111/cea.12845>
 35. Bédard A, Antó JM, Fonseca JA, et al. Correlation between work impairment, scores of rhinitis severity and asthma using the MASK-air® App. *Allergy*. 2020;75(7):1672-1688.
 36. Pfaar O, Agache I, de Blay F, et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2019 and beyond. *Allergy*. 2019;74(Suppl 108):3-25. <https://doi.org/10.1111/all.14077>

37. Pfaar O, Lang S, Pieper-Fürst U, et al. Ultra-short-course booster is effective in recurrent grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(1):187-195. <https://doi.org/10.1111/all.13240>
38. Pfaar O, Bachert C, Kuna P, et al. Sublingual allergen immunotherapy with a liquid birch pollen product in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis with or without asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):970-977. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.018>
39. Sousa-Pinto B, Azevedo LF, Jutel M, et al. Development and validation of combined symptom-medication scores for allergic rhinitis. *Allergy*. 2022;00:1-16.
40. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesth Analg*. 2018;126(5):1763-1768. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000002864>
41. Hazra A, Gogtay N. Biostatistics series module 6: correlation and linear regression. *Indian J Dermatol*. 2016;61(6):593-601. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.193662>
42. Klimek L, Bergmann K-C, Biedermann T, et al. Visual analogue scales (VAS): measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: position paper of the German society of allergology (AeDA) and the German society of allergy and clinical Immunology (DGAKI), ENT section, in collaboration with the working group on clinical Immunology, allergology and environmental medicine of the German society of otorhinolaryngology, head and neck surgery (DGHNOKHC). *Allergo J Int*. 2017;26(1):16-24. <https://doi.org/10.1007/s40629-016-0006-7>
43. Nathan RA. The rhinitis control assessment test: implications for the present and future. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(1):13-19. <https://doi.org/10.1097/aci.0000000000000020>

How to cite this article: Palathumpattu B, Pieper-Fürst U, Acikel C, et al. Correlation of the combined symptom and medication score with quality of life, symptom severity and symptom control in allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Transl Allergy*. 2022;e12191. <https://doi.org/10.1002/ctt2.12191>

4. Diskussion

Im Jahr 2007 veröffentlichten Canonica und Kollegen Empfehlungen der World Allergy Organization zur Standardisierung von klinischen Studien zur AIT bei respiratorischen Allergien. Darin nennen sie als möglichen Schwachpunkt, dass Symptome und Medikation unabhängig voneinander evaluiert würden, während die erfolgreiche Behandlung beides reduziert. Schwere und Häufigkeit der Symptome sowie des Medikamentengebrauchs hängen streng wechselseitig voneinander ab. Daher wird vorgeschlagen, Symptome und Medikation gleich gewichtet in die Bewertung der klinischen Krankheitslast einfließen zu lassen, mit einer kombinierten Symptom- und Medikations-Punktbewertung als primärer Endpunktparameter⁸⁴. Clark und Schall griffen diesen Vorschlag der WAO im selben Jahr auf und untersuchten fünf Parameter: den Average Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score (ARTSS), Average Rescue Medication Score (ARMS), eine Kombination dieser beiden und zwei Methoden zur Anpassung des ARTSS. ARTSS und ARMS entsprechen dabei weitgehend den Komponenten des hier behandelten CSMS. Die Kalkulation des kombinierten Scores – dort „Average Combined Score (WAO)“ genannt – erfolgt jedoch durch eine zusätzliche Division durch 2, sodass eine Punktzahl von 0 – 3 erreicht werden kann. Im Ergebnis aber entspricht dies der hälftigen Berücksichtigung von Symptomen und Medikation, was die Autoren im Rahmen der Analyse auch als beste Annäherung an die optimale Gewichtung sahen. Anhand Daten einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie zu einer Gräserpollen-SLIT zeigten sie, dass eine Kombination des ARTSS und des ARMS eine höhere Trennschärfe aufweist, als es diese Instrumente jeweils einzeln tun⁹⁴. Grouin und Kollegen schlugen eine Methode zur Anpassung des RTSS vor, den Adjusted daily Symptom Score (AdSS), welcher den Effekt der Medikamenteneinnahme berücksichtigt unter Anwendung eines Last-observation-carried-forward-Ansatzes (LOCF), ähnlich wie er auch im Rahmen der Arbeit von Clark und Schall⁹⁴ vorkam. Ein Medikations-Score ist hierbei nicht Teil des AdSS, sondern der Symptom-Score für den Tag der Medikamenteneinnahme wird auf den Wert vom Vortag korrigiert, sofern dieser höher war. Auch der Folgetag der Medikamenteneinnahme nimmt diese Korrektur an, sofern der normal ermittelte RTSS niedriger wäre. In der Arbeit konnte an zuvor erhobenen Daten zweier Gräserpollen-SLIT-Studien demonstriert werden, dass der AdSS die Ergebnisse des ARTSS bestätigte und auch in Einklang mit der Berechnung des Average Combined Scores (siehe oben) ist. Die Anpassung des Symptom-Scores unter Berücksichtigung von Medikamenteneinnahme vergrößerte die Differenz zwischen Behandlung und Placebo und reduzierte damit mögliche Verzerrungen des Behandlungseffekts durch die höhere Medikamenteneinnahme in der Placebogruppe. Als einen möglichen Vorteil des AdSS führen die Autoren an, dass die Medikamenteneinnahme hierbei Berücksichtigung finden könne, ohne dass Patienten genaue Kenntnis über die Art der Medikation haben müssten⁹⁵. Ein wiederum von Grouin und Kollegen durchgeführter Vergleich

zwischen Ergebnissen aus multinationalen Birken- und Gräserpollen-SLIT-Studien, einerseits berechnet mit der Kombination aus RTSS und RMS (entsprechend dem Average Combined Score, siehe oben), andererseits mit dem AdSS, zeigte, dass Behandlungseffekte gleichermaßen von beiden Score-Systemen wiedergegeben wurden⁹⁶. Wie bereits angeführt, ist ein stufenweiser Medikations-Score nicht Teil des AdSS. Dieser kann jedoch prinzipiell wichtige Information beisteuern⁹⁵, und WAO und EAACI empfehlen, den Einfluss wirkstoffabhängig zu bewerten^{52,84}. Die Berücksichtigung allein der Tatsache, dass Gebrauch von Bedarfsmedikation gemacht wurde, kann einer Verzerrung des Unterschieds zwischen Behandlung und Placebo entgegenwirken, wie Grouin und Kollegen argumentieren⁹⁵. Denkbar wäre aber auch eine mögliche Verzerrung im Ergebnis, wenn nicht berücksichtigt wird, welche Art von Medikation jeweils eingenommen wurde und diese nicht unterschiedlich bewertet mit einfließt. Häfner und Kollegen präsentierten in Arbeiten von 2011 und 2012 den Allergy Control-SCORE[®] beziehungsweise rhino conjunctivitis allergy-control-SCORE[®]^{97,98}. Sie validierten diese jeweils anhand einer prospektiven kontrollierten Beobachtungsstudie mit ARC-Patienten ohne AIT sowie Gesunden. Auch wenn der Name eher Symptomkontrolle impliziert, handelt es sich hierbei um kombinierte Scores⁶⁰, bestehend aus einer Symptomkomponente und Medikationskomponente. Bewertet werden 10 beziehungsweise 7 Symptome und der Medikations-Score umfasst eine große Bandbreite an Bedarfsmedikation, mit differenzierter Bepunktung⁹⁹. Dieser kombinierte Score unterscheidet sich damit von den Vorschlägen der WAO und EAACI^{52,84}. Florack und Kollegen verglichen in einer 2016 erschienenen Arbeit den RTSS, zwei seiner Modifikationsansätze, den AdSS, den rhino conjunctivitis allergy-control-SCORE[®] und den Average Combined Score (WAO) auf Populationsebene und individueller Ebene. Dies erfolgte durch prospektive Datenerhebung an 76 beziehungsweise 29 Kindern mit Gräserpollenallergie in Italien beziehungsweise Deutschland. Die verschiedenen Scores zeigten auf Populationsebene nur geringe Unterschiede im Kurvenverlauf. Wie die Autoren anmerken, werden diese Unterschiede möglicherweise jedoch abhängig von der Populations- beziehungsweise Studiengröße relevant. Auf individueller Patientenebene fielen die Verläufe der Scores heterogener aus. Dabei konnte in manchen Fällen beobachtet werden, dass sich vor allem die Modifikationen des RTSS sowie der AdSS - welche zwar Medikamenteneinnahme berücksichtigen, jedoch ohne Medikations-Score - mit teilweise oder durchgängig flach horizontalem Linienvorlauf auffielen. Diese Ergebnisse zeigen die mögliche Schwierigkeit dabei, den am besten geeigneten Score zu identifizieren¹⁰⁰. Zu dem Umstand, dass es viele verschiedene Scores gibt⁶⁰ und ihre Heterogenität durch die Generierung neuer Scores vergrößert wird¹⁰⁰, kommt auch, dass der von der EAACI empfohlene CSMS Variationen und Änderungsvorschläge erfahren hat. In einer Übersichtsarbeit von Pfaar und Kollegen aus dem Jahr 2019 wurde vorgeschlagen, den Medikations-Score des CSMS zu modifizieren, indem orale

Kortikosteroide aus dem Medikations-Score entfernt werden. Stattdessen sollen der kombinierte Gebrauch eines Kortikosteroids und eines Antihistaminikums oder eine topische Kortikosteroid/Antihistaminikum-Kombination mit 3 Punkten bewertet werden, während der Gebrauch von oralen Kortikosteroiden bei Bedarf nur dokumentiert wird, aber nicht in den CSMS einfließt. Die Begründung hierfür ist, dass orale Kortikosteroide nur äußerst selten in ARC-Studien eingenommen werden und dadurch die Medikations-Komponente des CSMS effektiv auf 0 – 2 Punkte reduziert würde anstatt mit 0 – 3 Punkten beizutragen, also in der gleichen Gewichtung wie der Symptom-Score⁸⁷. In einer 2020 veröffentlichten Studie von Bédard und Kollegen wurde ein modifizierter CSMS verwendet, bei dem nach intranasalen Kortikosteroiden als nächste Steigerung das Kombinationspräparat Azelastin/Fluticasonpropionat berücksichtigt wird und auch orale Kortikosteroide als höchste Stufe vorhanden sind¹⁰¹. Dieser sogenannte modified CSMS (mCSMS) wurde auch in einer 2022 erschienen umfassenden Arbeit von Sousa-Pinto und Kollegen mit einbezogen, in der verschiedene CSMS-Ansätze hinsichtlich ihrer Validität untersucht wurden. Darunter waren eine hypothesenbasiert generierte (der mCSMS), eine gemischt hypothesen- und datenbasiert generierte (mixed CSMS), sowie mehrere datenbasiert (durch Clusteranalyse, lineare Regression, sowie Faktorenanalyse) generierte CSMS-Formeln. Die Validierung erfolgte anhand umfangreicher Daten aus 7 Ländern in Europa, sowie aus Brasilien und Mexiko, welche im Vorfeld mithilfe einer weitverbreiteten Applikation für Mobiltelefone erhoben wurden. Zum Vergleich herangezogen wurden Messinstrumente der Lebensqualität, Arbeitsbeeinträchtigung und Symptomkontrolle. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass der mixed CSMS und die datenbasiert durch Clusteranalyse generierten CSMS-Formeln besonders geeignet schienen als zukünftige primäre Endpunkte, gemessen an ihrer Validität, Reliabilität und Genauigkeit⁸⁸. Derartige CSMS-Formeln erscheinen vergleichsweise komplex. Die automatisierte Berechnung bietet sich aber gerade unter Verwendung von Apps in der klinischen Praxis an⁸⁸. Während der Symptom-Score prinzipiell die Nase und die Augen umfasst, führt die WAO in ihren Empfehlungen von 2007 an, dass Symptome der unteren Atemwege miteingeschlossen werden müssten, sofern Asthma relevant für eine Studie ist⁸⁴. Die Empfehlung der EAACI von 2014 lautet, Symptome der unteren Atemwege nicht in den primären Endpunkt bei AIT-Studien zur ARC mit einzubeziehen, sondern diese für Patienten, die sowohl an ARC und Asthma leiden, gegebenenfalls als sekundären Endpunkt zu erfassen⁵². In den verschiedenen CSMS-Formeln, die in der Arbeit von Sousa-Pinto und Kollegen zu finden sind, ist teilweise auch die Bewertung von Asthma Bestandteil⁸⁸. Der CSMS, wie er im Positionspapier der EAACI von 2014⁵² dargestellt wurde, also mit der einfachen Punktbewertung von 6 Symptomen und 3 Medikationsstufen, fand jedoch auch in neueren Studien zu SCIT¹⁰² und SLIT¹⁰³ Verwendung und spiegelte dabei die Effekte der Therapie wider. In der vorliegenden Arbeit wurde der CSMS ebenfalls in dieser Variante

verwendet und dessen Korrelation mit dem RQLQ(S), RCAT und VAS verglichen, als Messungen der krankheitsspezifischen Lebensqualität, der Symptomkontrolle und der Beeinträchtigung insgesamt durch ARC-Symptome.

Die Betrachtung der Lebensqualität ist von Bedeutung und der Fokus auf die klinische Organmanifestation (z. B. Augen, Nase) allein kann möglicherweise nicht die ganze Krankheitslast reflektieren, da Allergien auch mit unspezifischen Symptomen, wie Müdigkeit und Konzentrationsstörungen, einhergehen können^{52,84}. Ein vielfach gebrauchtes und validiertes Messinstrument ist der RQLQ und seine Varianten^{52,63,64,72,75,76,104–107}. Allerdings ist der RQLQ relativ umfangreich, was bei Studien mit wiederholter Evaluierung als umständlich empfunden werden könnte. Dies könnte mit dem mini-RQLQ weniger der Fall sein. Des Weiteren könnten durch die retrospektive Evaluierung einer Woche Verzerrungen begünstigt werden⁵². Von manchen wird der RQLQ als Referenz zur Validierung anderer PROs gesehen⁶⁰. Ein weiteres Beispiel für ein Messinstrument der ARC-assoziierten Lebensqualität ist der 2003 von Baiardini und Kollegen entwickelte RHINASTHMA und seine Varianten^{108–111}. Damit werden Rhinitis und Asthma berücksichtigt im Sinne verschiedener Aspekte eines Krankheitsbildes¹⁰⁹. Verwendet wurde er etwa in Studien zur medikamentösen Therapie^{112,113}, sowie in einer Beobachtungsstudie zu SLIT¹¹⁴. Canonica und Kollegen empfehlen für AIT-Studien die Messung der Lebensqualität als sekundären Endpunkt für klinische Wirksamkeit. Als primärer Endpunkt eignet sich dies demnach nicht, unter anderem wegen fehlender Korrektur für Medikationsgebrauch⁸⁴. Wie Pfaar und Kollegen anführen, eignen sich krankheitsspezifische Instrumente zur Messung der Lebensqualität für die Verwendung in AIT-Studien. Neben den wesentlichen Parametern Wirksamkeit und Sicherheit, können sie als Endpunkt einbezogen werden, wenn auch die Verbesserung der Lebensqualität zur Geltung bei der Zulassung kommen soll. Als relevante Zusatzinformation wird sie in allen AIT-Studien empfohlen⁵². Auch EMA und FDA führen sie als möglichen sekundären Endpunkt auf^{85,86}.

Symptomkontrolle wird als Alternative zur Symptomschwere betrachtet in der Behandlung von Patienten mit Atemwegserkrankungen⁵². Zur ARC gibt es mehrere validierte Fragebögen, die darauf abzielen^{52,60}. Der RCAT^{65,78,80,82} ist einer davon. Liedtke und Kollegen konnten moderate bis starke Korrelationen zwischen RCAT und RQLQ sowie RCAT und RTSS bei Gräser- und bei Birkenpollenpatienten aus den jeweiligen Placebo-Armen von Studien zu entsprechenden SLIT zeigen⁶⁶. Diesen Ergebnissen zufolge könnte sich die Wirksamkeit in klinischen Studien anhand der Symptomkontrolle demonstrieren lassen⁶⁰ und die ARC-assoziierte Lebensqualität vom RCAT gemessen werden⁶⁶. Ein anderes Beispiel ist der Control of allergic rhinitis and asthma test (CARAT beziehungsweise CARAT10), der die Assoziation beider Erkrankungen berücksichtigt^{115–117}. Eine Variante für Kinder wurde ebenfalls entwickelt^{118,119}. Ein Vorteil der

Symptomkontrolle-Fragebögen ist, dass sie schnell und einfach zu beantworten sind⁵². Bedacht werden sollte, dass es keine einheitliche Definition dessen gibt, was als kontrolliert gilt^{60,77}.

Ein Ansatz, Symptomschwere beziehungsweise die Beeinträchtigung durch diese - gegebenenfalls auch täglich - zu evaluieren, stellt die Nutzung Visueller Analogskalen dar. VAS wurden weitgehend untersucht hinsichtlich ihrer Validität, insbesondere auch zuletzt unter Nutzung einer elektronischen Anwendung für Mobiltelefone^{67-70,101}. Laut EAACI werden VAS als sekundäre Endpunktparameter empfohlen in Studien zur AIT⁵². Auch könnten sie sich besonders für Erhebungen bei Kindern eignen⁸⁷. Jedoch sind VAS deutlich subjektiv⁵² und sie erheben nicht die Einnahme der Bedarfsmedikation. In den bereits zuvor genannten Studien von Bédard und Kollegen sowie Sousa-Pinto und Kollegen flossen VAS-Bewertungen in die Symptomkomponenten der komplexen CSMS-Formeln mit ein^{88,101}. So könnten also auch VAS im Rahmen des primären Endpunktes zum Einsatz kommen.

Wenngleich die Standardisierung des primären Endpunktes gelingen sollte, so ist zu beachten, dass unter Umständen andere klinische und methodologische Unterschiede in Studiendesigns berücksichtigt werden müssen bei der Betrachtung und Vergleich der Wirksamkeit von AIT⁹⁹. Auch die Allergenexposition kann abhängig von geographischen Gegebenheiten, dem Lebensstil der Patienten und von Jahr zu Jahr variieren⁹⁶.

4.1. Diskussion der Studienergebnisse

Die vorliegende Arbeit gehört zu den ersten, in denen die Korrelation zwischen dem CSMS und validierten Instrumenten untersucht wird. In der bereits genannten Arbeit über die Validierung verschiedener CSMS-Formeln von Sousa-Pinto und Kollegen wurde auf umfangreiche Daten zurückgegriffen, die im Vorfeld erhoben wurden. Die Autoren betonen den Bedarf an Evaluationen auch mit prospektiven Daten⁸⁸. In der vorliegenden Arbeit wurde der CSMS prospektiv, ebenso wie die Vergleichsinstrumente zur Lebensqualität, Beeinträchtigung durch Symptome und Symptomkontrolle, angewandt. Im Ergebnis zeigen sich Korrelationen, ausgewiesen durch Pearsons r . Diese können hinsichtlich ihrer Stärke als moderat angesehen werden¹²⁰. Betrachtet man die dazugehörigen Graphen und kalkuliert man das Bestimmtheitsmaß R^2 , welches hier von 0,17 bis 0,34 reicht, so erscheint das Ausmaß des linearen Zusammenhangs zwischen dem CSMS und den Vergleichsinstrumenten begrenzt¹²¹. Diese Ergebnisse sind möglicherweise zurückzuführen auf den Umstand, dass der CSMS weder exakt dasselbe erhebt, was die anderen Tests erheben, noch auf die identische Art und Weise. So erhebt der RQLQ(S) zwar nasale und okuläre Symptome, jedoch deckt er zusätzlich auch andere Domänen mit verschiedenen Fragen ab und blickt dabei

retrospektiv auf ein Zeitfenster von 7 Tagen zurück. Der RCAT evaluiert die Symptomkontrolle und verwendet dabei überwiegend Antwortmöglichkeiten, die Häufigkeitskategorien darstellen im Gegensatz zu Schweregraden beim CSMS. Auch der RCAT blickt dabei retrospektiv auf einen Zeitraum von 7 Tagen. Die VAS zur allgemeinen Beeinträchtigung durch ARC-Symptome erfasst diese auf einer kontinuierlichen Skala, im Unterschied zu kategorialen Skalen⁸³, wie im CSMS gegeben. Der Korrelationskoeffizient für CSMS und VAS war vergleichbar in beiden Studienpopulationen, und innerhalb der AIT-Population war er der stärkste. Entsprechend war das Bestimmtheitsmaß vergleichsweise hoch. Dies ist möglicherweise bedingt durch die tägliche Erhebung von CSMS und VAS, während RQLQ(S) und RCAT sich retrospektiv auf längere Zeiträume bezogen und nur zu den Visiten erhoben wurden. CSMS und VAS haben gemeinsam, dass sie einen gewissen Fokus auf Symptomschwere beziehungsweise Beeinträchtigung durch ebendiese haben. Des Weiteren kann dies ein Indiz dafür sein, dass die Medikamenteneinnahme die Beeinträchtigung durch ARC-Symptome beeinflusst.

Um Konvergenzvalidität anzunehmen, sollten zwei Instrumente moderate bis hohe Korrelationen aufweisen^{122,123}. Andererseits kann eine sehr hohe Korrelation ein Zeichen dafür sein, dass zwei Instrumente das Gleiche messen und das untersuchte Instrument damit keinen Mehrwert bringt^{111,123} oder anstelle eines anderen verwendet werden könnte, wie zum Beispiel in der Arbeit von Liedtke und Kollegen aufgrund der Korrelation zwischen RCAT und RQLQ diskutiert wird⁶⁶. Betrachtet man die Empfehlungen von WAO, EAACI, EMA und FDA scheint es auch nicht erforderlich, dass der CSMS die anderen Messinstrumente ersetzt, da diese beziehungsweise die durch diese gemessenen Parameter als sekundäre Endpunkte vorgeschlagen werden, wie etwa die Lebensqualität oder die Symptomlastbewertung anhand VAS^{52,84-86}. Letztere wurden, wie bereits erwähnt, in manchen Ansätzen auch in die Berechnungsformeln von kombinierten Scores eingegliedert^{88,101}. Der CSMS ist eine tagesaktuelle Erhebung und beinhaltet als wesentliches Element die Bewertung der angewendeten Medikation, was nicht von den anderen hier genannten Tests erhoben wird. Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass der hier verwendete CSMS sich konvergent zu den validierten Instrumenten der ARC-assoziierten Lebensqualität, der Beeinträchtigung durch Symptome und Symptomkontrolle verhält.

Diese Arbeit hat mehrere bedeutende Limitationen. Eine ist gegeben durch die heterogene Datenqualität. Die Anzahl an Tagebucheinträgen variierte unter den Patienten. Während einige regelmäßig und vollständig Tagebuch führten, erfüllten andere dagegen nicht die Mindestanzahl von 30 Tagen und/oder erfassten nur unregelmäßig und/oder ohne Beachtung der Beobachtungsphase (jeweilige Pollensaison oder im designierten Expositionszeitraum für Hausstaubmilben in der Heizperiode von September bis Dezember¹²⁴). Diesem Umstand wurde in der Analyse begegnet, indem nur die Daten herangezogen wurden, die zu den

vorgesehenen Zeiträumen der Pollensaisons passten oder, im Fall von Hausstaubmilben, die 30 konsekutiven Tage mit der höchsten Symptomlast laut Tagebuch. Eine weitere Limitation ergibt sich aus den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten der Fragebögen: Der RQLQ(S) wurde im Beobachtungszeitraum dreimal ausgefüllt, der RCAT nur einmalig - beide retrospektiv - während CSMS und VAS über einen längeren Zeitraum tagesaktuell erfasst wurden. Dies könnte die Genauigkeit der Ergebnisse negativ beeinflusst haben. Das Design beider zugrundeliegenden Studien mit dem beobachtenden Aspekt hatte zur Folge, dass Visiten nicht immer nach Plan stattfanden, sondern vielmehr der täglichen Praxisroutine folgten. Andererseits konnten eben anhand der in dieser Praxisroutine gewonnenen Daten die jeweiligen Korrelationen festgestellt werden. Die EAACI formulierte den Bedarf an Validierung des CSMS in multinationalen Multicenter-Studien⁵². Wenn auch nicht multinational, so umfassten die dieser Arbeit zugrundeliegenden Studien doch mehrere Studienzentren im Bundesgebiet, was als Stärke gesehen werden kann. Es wurden drei Allergiegruppen eingeschlossen und mit der AIT einerseits und rein symptomatischer Medikation andererseits zwei Therapiearten betrachtet. Nichtsdestotrotz stellt dies noch keine umfassende Validierung¹²⁵ dar und weitere Untersuchungen im Rahmen von ausreichend gepowerten, multinationalen Phase III-Studien sollten folgen, wie empfohlen und gefordert^{52,60,87}. Hinzu kommt, dass es seit den ursprünglichen Empfehlungen der WAO⁸⁴ und EAACI⁵² weitere Empfehlungen⁸⁷ und Ansätze zur Formulierung^{88,101} des CSMS gab. Die Entwicklung und Validierung von Fragebögen ist ein komplexer Prozess und Modifikationen bedingen neuerliche Validierung¹²⁶. Auch Übersetzungen beziehungsweise kulturelle Adaptationen folgen bestimmten Richtlinien^{126,127}. Der im Rahmen dieser Arbeit verwendete CSMS wurde auf Grundlage der Vorlage der EAACI von 2014⁵² ins Deutsche übersetzt, aber nicht in einem formalisierten Verfahren, wie es zur Anwendung käme, wäre der englischsprachige CSMS bereits validiert. Zukünftig müssten also auch entsprechend Validierungen mit modifizierten Formeln und nach sachgemäßen Übersetzungen erfolgen.

4.2. Schlussfolgerung

Studien zur ARC-AIT zeichnen sich durch verschiedene verwendete Endpunkte aus⁵². Es gibt Symptom-Scores, Lebensqualität, Symptomkontrolle, Visuelle Analogskalen und kombinierte Symptom- und Medikations-Scores⁶⁰. Letzteres wurde bereits vor längerer Zeit als primärer Endpunktparameter empfohlen⁸⁴. 2014 wurde ein Vorschlag für den Combined Symptom and Medication Score CSMS von der EAACI gemacht⁵². Validiert wurde dieser nicht, insbesondere nicht mit prospektiven Daten^{52,60,88}. Die vorliegende Arbeit untersuchte, diesen Aspekt aufgreifend, die Korrelation des CSMS nach der Vorlage der EAACI aus dem Jahr 2014⁵² mit validierten Messinstrumenten der ARC-assoziierten Lebensqualität, der allgemeinen Beeinträchtigung durch Symptome und der Symptomkontrolle. Es zeigten sich moderate Korrelationen in die jeweils zu erwartende Richtung und ein begrenzter linearer

Zusammenhang. Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen einerseits für die Annahme, dass der CSMS als klinischer Endpunktparameter geeignet ist, denn es zeigt sich eine gewisse Konvergenz mit den Messinstrumenten der ARC-assoziierten Lebensqualität, der allgemeinen Beeinträchtigung durch Symptome und der Symptomkontrolle. Die hier ermittelte Stärke der Korrelationen lässt andererseits nicht annehmen, der CSMS könnte die anderen Instrumente ersetzen beziehungsweise er könnte durch diese ersetzt werden, was auch nicht sinnvoll scheint. Vielmehr kann der CSMS eine einfache und standardisierte Methode zur Erfassung als primärer Endpunkt⁵² sein, der mit seiner Medikationskomponente einen wichtigen Aspekt erfasst und damit der wechselseitigen Abhängigkeit von Symptomatik und Einnahme von Bedarfsmedikation⁸⁴ Rechnung trägt. Die anderen hier verwendeten Instrumente tun dies nicht. Diese erfassen aber mögliche sekundäre Endpunkte^{52,84-86}. In der Zwischenzeit wurden auch Modifikationen des CSMS beziehungsweise Vorschläge dazu ins Spiel gebracht^{87,88,101}. Die vorliegende Arbeit kann nicht den Anspruch einer umfänglichen Validierung erheben, aber einen Beitrag zur Diskussion hierzu darstellen. Eine umfängliche Validierung muss durch weitere Studien erbracht werden.

5. Literaturverzeichnis

- 1 Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018; 73: 765–98.
- 2 Schröder K, Finis D, Meller S, Buhren BA, Wagenmann M, Geerling G. Die saisonale und perenniale allergische Rhinokonjunktivitis. *Laryngorhinootologie* 2017; 96: 89–97.
- 3 Bielory L. Allergic conjunctivitis and the impact of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; 10: 122–34.
- 4 Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, Virchow JC. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy* 2007; 62 Suppl 85: 17–25.
- 5 Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *European Respiratory Journal* 2004; 24: 758–64.
- 6 Singh K, Axelrod S, Bielory L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 778-783.e6.
- 7 Katelaris CH, Lee BW, Potter PC, et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2012; 42: 186–207.
- 8 Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009; 64: 123–48.
- 9 Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S147-334.
- 10 Bergmann K-C, Kugler S, Zuberbier T, Becker S. Face masks suitable for preventing COVID-19 and pollen allergy. A study in the exposure chamber. *Allergo J Int* 2021; 30: 176–82.
- 11 Bergmann K-C, Heinrich J, Niemann H. Current status of allergy prevalence in Germany: Position paper of the Environmental Medicine Commission of the Robert Koch Institute. *Allergo J Int* 2016; 25: 6–10.
- 12 Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, 2013.
- 13 Bostock J. Of the Catarrhus Æstivus, or Summer Catarrh. *Med Chir Trans* 1828; 14: 437–46.

- 14 Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *The Lancet* 2011; 378: 2112–22.
- 15 Binder E, Holopainen E, Malmberg H, Salo O. Anamnestic data in allergic rhinitis. *Allergy* 1982; 37: 389–96.
- 16 Viner AS, Jackman N. Retrospective survey of 1271 patients diagnosed as perennial rhinitis. *Clin Allergy* 1976; 6: 251–59.
- 17 Durham SR. The inflammatory nature of allergic disease. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28 Suppl 6: 20–24.
- 18 La Rosa M, Lionetti E, Reibaldi M, et al. Allergic conjunctivitis: a comprehensive review of the literature. *Ital J Pediatr* 2013; 39: 18.
- 19 Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2016; 46: 1139–51.
- 20 Garman SC, Wurzburg BA, Tarchevskaya SS, Kinet JP, Jardetzky TS. Structure of the Fc fragment of human IgE bound to its high-affinity receptor Fc epsilonRI alpha. *Nature* 2000; 406: 259–66.
- 21 Poole JA, Rosenwasser LJ. The role of immunoglobulin E and immune inflammation: implications in allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5: 252–58.
- 22 Blaiss MS. Allergic rhinoconjunctivitis: burden of disease. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 393–97.
- 23 Blaiss MS, Hammerby E, Robinson S, Kennedy-Martin T, Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: A literature review. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2018; 121: 43-52.e3.
- 24 Cardell L-O, Olsson P, Andersson M, et al. TOTALL: high cost of allergic rhinitis-a national Swedish population-based questionnaire study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2016; 26: 15082.
- 25 Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007; 120: 381–87.
- 26 Vandenplas O, Vinnikov D, Blanc PD, et al. Impact of Rhinitis on Work Productivity: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1274-1286.e9.

- 27 Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 Suppl 86: 8–160.
- 28 van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2000; 55: 116–34.
- 29 Bachert C, Borchard U, Wedi B, et al. Allergische Rhinokonjunktivitis. Leitlinie der DGAI in Abstimmung mit der DDG. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 264–75.
- 30 Heinzerling L, Mari A, Bergmann K-C, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy* 2013; 3: 3.
- 31 Crobach MJ, Hermans J, Kaptein AA, Ridderikhoff J, Petri H, Mulder JD. The diagnosis of allergic rhinitis: how to combine the medical history with the results of radioallergosorbent tests and skin prick tests. *Scand J Prim Health Care* 1998; 16: 30–36.
- 32 Renz H, Becker W-M, Bufe A, et al. In-vitro-Allergiediagnostik. Leitlinie der DGAI in Abstimmung mit der DDG. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 72–85.
- 33 Augé J, Vent J, Agache I, et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy* 2018; 73: 1597–608.
- 34 Schröder J, Mösges R. Conjunctival provocation tests: prediction of seasonal allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018; 18: 393–97.
- 35 Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018; 8: 108–352.
- 36 Kniest FM, Wolfs BJ, Vos H, et al. Mechanisms and patient compliance of dust-mite avoidance regimens in dwellings of mite-allergic rhinitic patients. *Clin. Exp. Allergy* 1992; 22: 681–89.
- 37 Terreehorst I, Hak E, Oosting AJ, et al. Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 237–46.
- 38 Nurmatov U, van Schayck CP, Hurwitz B, Sheikh A. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: an updated Cochrane systematic review. *Allergy* 2012; 67: 158–65.
- 39 Comert S, Karakaya G, Kalyoncu AF. Wraparound eyeglasses improve symptoms and quality of life in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6: 722–30.

- 40 Kenney P, Hilberg O, Pedersen H, Nielsen OB, Sigsgaard T. Nasal filters for the treatment of allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1477-80, 1480.e1-13.
- 41 Kenney P, Hilberg O, Laursen AC, Peel RG, Sigsgaard T. Preventive effect of nasal filters on allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover park study. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1566-1572.e5.
- 42 Mengi E, Kara CO, Alptürk U, Topuz B. The effect of face mask usage on the allergic rhinitis symptoms in patients with pollen allergy during the covid-19 pandemic. *Am J Otolaryngol* 2022; 43: 103206.
- 43 Kucuksezer UC, Ozdemir C, Cevhertas L, Ogulur I, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. *Allergol Int* 2020; 69: 549–60.
- 44 Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 950–58.
- 45 Grzella A-N, Schleicher S, Shah-Hosseini K, et al. Liposomal Eye Spray Is as Effective as Antihistamine Eye Drops in Patients with Allergic Rhinoconjunctivitis Induced by Conjunctival Provocation Testing. *Int Arch Allergy Immunol* 2019; 179: 123–31.
- 46 Böhm M, Avgitidou G, El Hassan E, Mösges R. Liposomes: a new non-pharmacological therapy concept for seasonal-allergic-rhinoconjunctivitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269: 495–502.
- 47 Salapatek AM, Werkhäuser N, Ismail B, Mösges R, Raskopf E, Bilstein A. Effects of ectoine containing nasal spray and eye drops on symptoms of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Transl Allergy* 2021; 11: e12006.
- 48 Bilstein A, Werkhäuser N, Rybachuk A, Mösges R. The Effectiveness of the Bacteria Derived Extremolyte Ectoine for the Treatment of Allergic Rhinitis. *Biomed Res Int* 2021; 2021: 5562623.
- 49 Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *The Lancet* 1911; 177: 1572–73.
- 50 Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *The Lancet* 1911; 178: 814–17.
- 51 Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society

- of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014; 23: 282–319.
- 52 Pfaar O, Demoly P, van Gerth Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014; 69: 854–67.
- 53 Palomares O, Akdis M, Martín-Fontecha M, Akdis CA. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol Rev* 2017; 278: 219–36.
- 54 Calderón MA, Vidal C, Del Rodríguez Río P, et al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy* 2017; 72: 462–72.
- 55 Bozek A, Foks A, Trzaska K, Canonica GW. Long-term effects of allergen sublingual immunotherapy. *Postepy Dermatol Alergol* 2020; 37: 943–47.
- 56 Didier A, Malling H-J, Worm M, Horak F, Sussman GL. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. *Clin Transl Allergy* 2015; 5: 12.
- 57 Dominicus R. 3-years' long-term effect of subcutaneous immunotherapy (SCIT) with a high-dose hypoallergenic 6-grass pollen preparation in adults. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012; 44: 135–40.
- 58 Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72: 1597–631.
- 59 Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468–75.
- 60 Calderón MA, Casale TB, Demoly P. Validation of Patient-Reported Outcomes for Clinical Trials in Allergic Rhinitis: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1450-1461.e6.
- 61 Bonertz A, Roberts GC, Hoefnagel M, et al. Challenges in the implementation of EAACI guidelines on allergen immunotherapy: A global perspective on the regulation of allergen products. *Allergy* 2018; 73: 64–76.

- 62 Calderon MA, Eichel A, Makatsori M, Pfaar O. Comparability of subcutaneous and sublingual immunotherapy outcomes in allergic rhinitis clinical trials. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 249–56.
- 63 Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 1991; 21: 77–83.
- 64 Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 364–69.
- 65 Meltzer EO, Schatz M, Nathan R, Garris C, Stanford RH, Kosinski M. Reliability, validity, and responsiveness of the Rhinitis Control Assessment Test in patients with rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 379–86.
- 66 Liedtke J-P, Mandl A, Köther J, et al. RCAT reflects symptom control and quality of life in allergic rhinoconjunctivitis patients. *Allergy* 2018; 73: 1101–09.
- 67 Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy* 2007; 62: 367–72.
- 68 Bousquet P-J, Combescure C, Klossek J-M, Daurès J-P, Bousquet J. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1349–54.
- 69 Demoly P, Bousquet PJ, Mesbah K, Bousquet J, Devillier P. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational prospective study in primary care. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2013; 43: 881–88.
- 70 Caimmi D, Baiz N, Tanno LK, et al. Validation of the MASK-rhinitis visual analogue scale on smartphone screens to assess allergic rhinitis control. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2017; 47: 1526–33.
- 71 Pfaar O, Anders C, Klimek L. Clinical outcome measures of specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 208–13.
- 72 Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Development and validation of the mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 132–40.

- 73 de Graaf-in 't Veld T, Koenders S, Garrelds I, Gerth van Wijk R. The relationships between nasal hyperreactivity, quality of life, and nasal symptoms in patients with perennial allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1996; 98: 508–13.
- 74 Gillissen A, Buhl R, Kardos P, et al. Studienendpunkte bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD): "Minimal Clinically Important Difference". *Pneumologie* 2008; 62: 149–55.
- 75 Juniper EF, Guyatt GH, Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of a questionnaire for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 413–23.
- 76 Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, Thompson AK, King DR. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1998; 101: 163–70.
- 77 Maspero J, Lee BW, Katelaris CH, et al. Quality of life and control of allergic rhinitis in patients from regions beyond western Europe and the United States. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2012; 42: 1684–96.
- 78 Schatz M, Meltzer EO, Nathan R, et al. Psychometric validation of the rhinitis control assessment test: a brief patient-completed instrument for evaluating rhinitis symptom control. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2010; 104: 118–24.
- 79 National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma—Summary Report 2007. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007; 120: S94-S138.
- 80 Nathan RA, Dalal AA, Stanford RH, et al. Qualitative Development of the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT), an Instrument for Evaluating Rhinitis Symptom Control. *Patient* 2010; 3: 91–99.
- 81 Fernandes PH, Matsumoto F, Solé D, Wandalsen GF. Translation into Portuguese and validation of the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) questionnaire. *Braz J Otorhinolaryngol* 2016; 82: 674–79.
- 82 Nathan RA. The rhinitis control assessment test: implications for the present and future. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14: 13–19.
- 83 Klimek L, Bergmann K-C, Biedermann T, et al. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position Paper of the German Society

- of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). *Allergo J Int* 2017; 26: 16–24.
- 84 Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007; 62: 317–24.
- 85 European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases_en.pdf (Zuletzt abgerufen am 17.08.2020).
- 86 U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Allergic Rhinitis: Developing Drug Products for Treatment Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/71158/download> (Zuletzt abgerufen am 18.06.2022).
- 87 Pfaar O, Agache I, de Blay F, et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2019 and beyond. *Allergy* 2019; 74 Suppl 108: 3–25.
- 88 Sousa-Pinto B, Azevedo LF, Jutel M, et al. Development and validation of combined symptom-medication scores for allergic rhinitis. *Allergy* 2022; 77: 2147–62.
- 89 Federal Ministry of Justice. Medicinal Products Act in the version published on 12 December 2005 (Federal Law Gazette [BGBl.]) Part I p. 3394, last amended by Article 5 of the Act of 9 December 2020 (Federal Law Gazette I p. 2870). https://www.gesetze-im-internet.de/englisch_amg/englisch_amg.html#p0568 (Zuletzt abgerufen am 14.10.2021).
- 90 Paul-Ehrlich-Institut. Anwendungsbeobachtungen. <https://www.pei.de/DE/regulation/klinische-pruefung/anwendungsbeobachtungen/awb-node.html> (Zuletzt abgerufen am 09.07.2022).
- 91 Pfaar O, Klimek L, Sager A, Bräutigam M. Safety of a depigmented, polymerized vaccine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24: 220–25.

- 92 Mösges R, Valero Santiago A, Allekotte S, et al. Subcutaneous immunotherapy with depigmented-polymerized allergen extracts: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy* 2019; 9: 29.
- 93 Palathumpattu B, Pieper-Fürst U, Acikel C, et al. Correlation of the combined symptom and medication score with quality of life, symptom severity and symptom control in allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Transl Allergy* 2022; e12191.
- 94 Clark J, Schall R. Assessment of combined symptom and medication scores for rhinoconjunctivitis immunotherapy clinical trials. *Allergy* 2007; 62: 1023–28.
- 95 Grouin J-M, Vicaut E, Jean-Alphonse S, et al. The average Adjusted Symptom Score, a new primary efficacy end-point for specific allergen immunotherapy trials. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2011; 41: 1282–88.
- 96 Grouin J-M, Vicaut E, Devillier P. Comparison of scores associating symptoms and rescue medication use for evaluating the efficacy of allergy immunotherapy in seasonal allergic rhinoconjunctivitis: results from five trials. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2017; 47: 254–63.
- 97 Häfner D, Reich K, Matricardi PM, Meyer H, Kettner J, Narkus A. Prospective validation of 'Allergy-Control-SCORE(TM)': a novel symptom-medication score for clinical trials. *Allergy* 2011; 66: 629–36.
- 98 Häfner D, Reich K, Zschocke I, et al. Prospective validation of the "rhino conjunctivitis allergy-control-SCORE©" (RC-ACS©). *Clin Transl Allergy* 2012; 2: 17.
- 99 Calderon MA, Bernstein DI, Blaiss M, Andersen JS, Nolte H. A comparative analysis of symptom and medication scoring methods used in clinical trials of sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2014; 44: 1228–39.
- 100 Florack J, Brighetti MA, Perna S, et al. Comparison of six disease severity scores for allergic rhinitis against pollen counts a prospective analysis at population and individual level. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 382–90.
- 101 Bédard A, Antó JM, Fonseca JA, et al. Correlation between work impairment, scores of rhinitis severity and asthma using the MASK-air® App. *Allergy* 2020; 75: 1672–88.
- 102 Pfaar O, Lang S, Pieper-Fürst U, et al. Ultra-short-course booster is effective in recurrent grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018; 73: 187–95.

- 103 Pfaar O, Bachert C, Kuna P, et al. Sublingual allergen immunotherapy with a liquid birch pollen product in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis with or without asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 970–77.
- 104 Didier A, Malling H-J, Worm M, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1338–45.
- 105 Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006; 117: 802–09.
- 106 Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006; 117: 319–25.
- 107 Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005; 116: 608–13.
- 108 Baiardini I, Pasquali M, Giardini A, et al. Rhinasthma: a new specific QoL questionnaire for patients with rhinitis and asthma. *Allergy* 2003; 58: 289–94.
- 109 Mösges R, Schmalz P, Köberlein J, Kaciran M, Baiardini I. Die RHINASTHMA-Lebensqualitätsskala German Adapted Version: Validierung einer neuartigen krankheitsspezifischen Lebensqualitätsskala für Patienten mit allergischer Rhinitis und bronchialer Hyperreaktivität. *HNO* 2007; 55: 357–64.
- 110 La Grutta S, Landi M, Braido F, et al. RHINASTHMA-Adolescents: a new quality of life tool for patients with respiratory allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 450–55.
- 111 Braido F, Baiardini I, Stagi E, et al. RhinAsthma patient perspective: a short daily asthma and rhinitis QoL assessment. *Allergy* 2012; 67: 1443–50.
- 112 Baiardini I, Villa E, Rogkakou A, et al. Effects of mometasone furoate on the quality of life: a randomized placebo-controlled trial in persistent allergic rhinitis and intermittent asthma using the Rhinasthma questionnaire. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2011; 41: 417–23.
- 113 Pasquali M, Baiardini I, Rogkakou A, et al. Levocetirizine in persistent allergic rhinitis and asthma: effects on symptoms, quality of life and inflammatory parameters. *Clin. Exp. Allergy* 2006; 36: 1161–67.

- 114 Sieber J, Gross A, Shah-Hosseini K, Mösges R. The RHINASTHMA GAV scores without SLIT, at the beginning and at the end of seasonal SLIT. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2010; 28: 232–36.
- 115 Nogueira-Silva L, Martins SV, Cruz-Correia R, et al. Control of allergic rhinitis and asthma test--a formal approach to the development of a measuring tool. *Respir Res* 2009; 10: 52.
- 116 Fonseca JA, Nogueira-Silva L, Morais-Almeida M, et al. Validation of a questionnaire (CARAT10) to assess rhinitis and asthma in patients with asthma. *Allergy* 2010; 65: 1042–48.
- 117 Fonseca JA, Nogueira-Silva L, Morais-Almeida M, et al. Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT) can be used to assess individual patients over time. *Clin Transl Allergy* 2012; 2: 16.
- 118 Borrego LM, Fonseca JA, Pereira AM, Pinto VR, Linhares D, Morais-Almeida M. Development process and cognitive testing of CARATkids - Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test for children. *BMC Pediatr* 2014; 14: 34.
- 119 Linhares DVBR, da Fonseca JAL, Borrego LM, et al. Validation of control of allergic rhinitis and asthma test for children (CARATKids)--a prospective multicenter study. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 173–79.
- 120 Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg* 2018; 126: 1763–68.
- 121 Hazra A, Gogtay N. Biostatistics Series Module 6: Correlation and Linear Regression. *Indian J Dermatol* 2016; 61: 593–601.
- 122 Chin C-L, Yao G. Convergent Validity. In: Michalos AC, ed. *Encyclopedia of quality of life and well-being research*. Dordrecht: Springer, 2014: 1275–76.
- 123 Streiner DL, Norman GR. *Health Measurement Scales: A Practical Guide to Their Development and Use*. Oxford: Oxford University Press, 2003.
- 124 Umweltbundesamt. Hausstaubmilbe.
<https://www.umweltbundesamt.de/hausstaubmilbe#gefahrenabschätzung> (Zuletzt abgerufen am 17.07.2022).
- 125 Mokkink LB, Prinsen CAC, Bouter LM, de Vet HCW, Terwee CB. The COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments (COSMIN) and how to select an outcome measurement instrument. *Braz J Phys Ther* 2016; 20: 105–13.

- 126 Juniper EF. Validated questionnaires should not be modified. *European Respiratory Journal* 2009; 34: 1015–17.
- 127 Mokkink LB, Prinsen CA, Patrick DL, et al. COSMIN Study Design checklist for Patient-reported outcome measurement instruments. Version July 2019.
https://www.cosmin.nl/wp-content/uploads/COSMIN-study-designing-checklist_final.pdf
(Zuletzt abgerufen am 19.06.2022).
- 128 Deutscher Wetterdienst. Gebietseinteilung.
<https://www.dwd.de/DE/leistungen/gefahrendizespollen/Gebiete.html?nn=16102&lsblid=463856> (Zuletzt abgerufen am 07.11.2021).

6. Anhang

Im Folgenden findet sich das Tabellenverzeichnis mit ergänzenden Tabellen.

6.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 6-1 Berechnung des CSMS (nach Vorlage von Pfaar et al ⁵²)	49
Tabelle 6-2 Zeiträume der Pollensaisons in Abhängigkeit der gemäß DWD definierten Regionen ¹²⁸	50
Tabelle 6-3 Teilnehmende Studienzentren	51
Tabelle 6-4 Erfolgte Allergiediagnostik in den Gruppen der Studienpopulationen	51
Tabelle 6-5 Anzahl der Patienten mit weiteren Sensibilisierungen je Allergengruppe	52

6.2. Ergänzende Tabellen

Tabelle 6-1 Berechnung des CSMS (nach Vorlage von Pfaar et al⁵²)

a) Symptom-Score		
0 = keine Symptome		
1 = leichte Symptome (deutlich vorhanden, aber minimale Einschränkung, leicht tolerierbar)		
2 = Mäßige Symptome (eindeutige Wahrnehmung, schwer erträglich, stören Aktivitäten des täglichen Lebens und/oder das Schlafen)		
3 = Starke Symptome (nur schwer erträglich, behindern die Aktivitäten des täglichen Lebens und/oder das Schlafen)		
Nasal	Juckreiz in der Nase	0 - 3
	Niesen	0 - 3
	Laufende Nase	0 - 3
	Verstopfte Nase	0 - 3
Konjunktival	Juckreiz/Rötung in den Augen	0 - 3
	Tränende Augen	0 - 3
(Total) daily symptom score (dSS) = bis zu 18 Punkte geteilt durch 6		0 - 3
b) Medikations-Score		
Kein Gebrauch der Bedarfsmedikation		0
Orale und/oder topische (Augen/Nase) nicht-sedierende H1-Antihistaminika (H1A)		1
Intranasale Kortikosteroide (INS) mit/ohne H1A		2
Orale Kortikosteroide mit/ohne INS, mit/ohne H1A		3
(Total) daily medication score (dMS)		0 - 3
c) Combined Symptom and Medication Score CSMS = dSS + dMS		0 - 6

Tabelle 6-2 Zeiträume der Pollensaisons in Abhängigkeit der gemäß DWD definierten Regionen¹²⁸

Studienjahr	2019				2020			
	Baumpollen		Gräserpollen		Baumpollen		Gräserpollen	
	Start	Ende	Start	Ende	Start	Ende	Start	Ende
Geest, Schleswig-Holstein und Hamburg	01.04.	08.05.	24.05.	05.07.	05.04.	28.04.	15.05.	31.07.
Mecklenburg-Vorpommern	02.04.	08.05.	24.05.	27.07.	05.04.	28.04.	15.05.	31.07.
Rheinisch-Westfälisches Tiefland	23.03.	01.05.	06.05.	22.07.	24/03	28.04.	03.05.	30.07.
Brandenburg und Berlin	29.03.	01.05.	08.05.	05.07.	04.04.	28.04.	08.05.	31.07.
Tiefland Sachsen-Anhalt	29.03.	01.05.	09.05.	05.07.	04.04.	28.04.	08.05.	31.07.
Tiefland Sachsen	29.03.	03.05.	08.05.	07.07.	04.04.	28.04.	09.05.	31.07.
Rhein-Main	25.03.	03.05.	02.05.	14.07.	26.03.	28.04.	03.05.	28.07.
Oberrhein und unteres Neckartal	23.03.	25.04.	02.05.	14.07.	20.03.	27.04.	03.05.	28.07.
Hohenlohe/mittlerer Neckar/Oberschwaben	28.03.	26.04.	10.05.	26.07.	31.03.	28.04.	03.05.	29.07.
Allgäu/Oberbayern/Bay. Wald	01.04.	02.05.	10.05.	26.07.	03.04.	28.04.	06.05.	31.07.
Bayern nördlich der Donau, ohne Bayrischer Wald und ohne Mainfranken	30.03.	03.05.	10.05.	10.07.	03.04.	28.04.	08.05.	29.07.
Mainfranken	29.03.	03.05.	10.05.	27.07.	02.04.	28.04.	08.05.	29.07.

Tabelle 6-3 Teilnehmende Studienzentren

Zentrum	Ort	Pollenregion
Dr. Kienle-Gogolok	766XX Bad Schönborn	Oberrhein und unteres Neckartal
Dr. Steigerwald/Dr. Stripf	637XX Aschaffenburg	Mainfranken
Dr. Lütke Brintrup	483XX Senden	Rheinisch-Westfälisches Tiefland
Dr. Schäfer	010XX Dresden	Tiefland Sachsen
Dr. Schnitzer	239XX Grevesmühlen	Mecklenburg-Vorpommern
Dr. Yarin	011XX Dresden	Tiefland Sachsen
Dr. Langer	876XX Füssen	Allgäu/Oberbayern/Bay. Wald
Reiber	736XX Schorndorf	Hohenlohe/mittlerer Neckar/Oberschwaben
Dr. Thieme	470XX Duisburg	Rheinisch.-Westfälisches Tiefland
Dr. Runge	153XX Neuenhagen	Brandenburg und Berlin
Dr. Schuller	061XX Halle	Tiefland Sachsen-Anhalt
Dr. Lenzenhuber	524XX Jülich	Rheinisch-Westfälisches Tiefland
Dr. Palm	905XX Röthenbach/Pegnitz	Bayern nördlich der Donau, ohne Bayrischer Wald und ohne Mainfranken
Dr. Pasch	520XX Aachen	Rhein.-Westfälisches Tiefland
Dr. Schindlbeck	685XX Viernheim	Rhein-Main
Dr. Kasche	225XX Hamburg	Geest, Schleswig-Holstein und Hamburg
Dr. Ginko	531XX Bonn	Rheinisch-Westfälisches Tiefland
Dr. Bohn	096XX Mittweida	Tiefland Sachsen
Dr. Rotterdam	458XX Gelsenkirchen	Rheinisch-Westfälisches Tiefland
Dubrovenski	521XX Herzogenrath	Rheinisch-Westfälisches Tiefland

Tabelle 6-4 Erfolgte Allergiediagnostik in den Gruppen der Studienpopulationen

	Baumpollen		Gräser		Hausstaubmilben	
	N	%	N	%	N	%
AIT-Population						
Skin-Prick-Test	35	76,1	29	72,5	70	86,4
Allergen-spezifisches IgE	31	67,4	28	70,0	43	53,1
CPT	0	0	0	0	0	0
NPT	6	13,0	7	17,5	15	18,5
Kontrollpopulation						
Skin-Prick-Test	8	100	27	81,8	9	60,0
Allergen-spezifisches IgE	2	25	11	33,3	8	53,3
CPT	0	0	0	0	0	0
NPT	1	12,5	0	0	1	6,7

Tabelle 6-5 Anzahl der Patienten mit weiteren Sensibilisierungen je Allergengruppe

	Baumpollen		Gräser		Hausstaubmilben	
	N	%	N	%	N	%
AIT-Population						
Baumpollen	46	100	7	17.5	14	17.3
Gräser	16	34.8	40	100.0	15	18.5
Hausstaubmilben	9	19.6	6	15.0	81	100.0
Kräuter	1	2.2	5	12.5	7	8.6
Schimmelpilze	3	6.5	2	5.0	2	2.5
Tierhaare	4	8.7	5	12.5	6	7.4
Vorratsmilben	0	0	0	0	3	3.7
Sonstige Allergene	3	6.5	0	0	8	9.9
Kontrollpopulation						
Baumpollen	8	100	0	0	0	0
Gräser	0	0	33	100	0	0
Hausstaubmilben	0	0	0	0	15	100
Kräuter	0	0	4	12,1	7	8,6
Schimmelpilze	0	0	0	0	1	6,7
Tierhaare	0	0	3	9,1	1	6,7
Vorratsmilben	0	0	0	0	0	0
Sonstige Allergene	0	0	0	0	0	0

7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Poster

European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Hybrid Congress 2022, e-Poster-Section:

Palathumpattu B, Pieper-Fürst U, Acikel C, Sahin H, Allekotte S, Singh J, Hess M, Sager A, Müller T, Mösges R: "Validation of the Combined Symptom and Medication Score (CSMS) in patients with allergic rhinoconjunctivitis"

Deutscher Allergiekongress (DAK) 2022, e-Poster:

Palathumpattu B, Pieper-Fürst U, Acikel C, Sahin H, Allekotte S, Singh J, Hess M, Sager A, Müller T, Mösges R: „Validierung des kombinierten Symptom- und Medikationsscore (CSMS) bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis“

Publikation

Palathumpattu B, Pieper-Fürst U, Acikel C, Sahin H, Allekotte S, Singh J, Hess M, Sager A, Müller T, Mösges R. Correlation of the combined symptom and medication score with quality of life, symptom severity and symptom control. *Clin Transl Allergy*. 2022;e12191. <https://doi.org/10.1002/ct2.12191>