

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

# **Einsatz von Ectoin Lutschtabletten bei oropharyngealen allergischen Symptomen**

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

vorgelegt von  
Rawan Khachouk  
aus Homs, Syrien

promoviert am 12. Dezember 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. R. Mösges  
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. R. Lang-Roth

## 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 sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Prof. Dr. med. Ralph Mösges  
Frau Dr. rer. nat. Ursula Pieper-Fürst  
Cengiz Han Acikel, PhD

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 zugrunde liegende Studie wurde von der Firma bitop AG, Dortmund im Auftrag und unter der Leitung von Prof. Dr. med. Ralph Mösges durchgeführt.

Das Screening für die Studie sowie die Erhebung der Daten in dieser Studie wurde von mir mit Unterstützung von Frau Dr. Ursula Pieper-Fürst organisiert und in Kooperation mit sieben aktiven Prüfzentren in Deutschland durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Studiendaten habe ich mit Unterstützung von Herrn Cengiz Han Acikel, PhD durchgeführt.

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 01.05.2023

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Khachatur', written on a light-colored rectangular background.

## Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Ralph Mösges gilt mein bester Dank für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete wissenschaftliche Betreuung.

Frau Dr. Ursula Pieper-Fürst danke ich sehr für die überragende und freundliche Betreuung, Unterstützung und Zusammenarbeit über die Jahre.

Herrn Cengiz Han Acikel, PhD danke ich für die unerlässliche Unterstützung und die Hilfsbereitschaft in der statistischen Datenauswertung.

Allen Mitarbeiter\*innen der Prüfzentren und allen Teilnehmer\*innen an dieser Studie möchte ich danken.

Meiner Familie: Jarmila, Amer und Ward und meiner Freundin Hanna Maria danke ich herzlichst für die liebevolle Unterstützung. Ohne euch hätte ich es nicht so weit geschafft.

Für meine Eltern und Hanna Maria

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>9</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>12</b>
1.1. Allergie: Definition und Klassifikation	12
1.2. Pathomechanismus der Typ-I-Reaktion	13
1.3. Prävalenz und sozioökonomische Folgen allergischer Erkrankungen	15
1.4. Allergische Erkrankungen mit oropharyngealem Fokus	16
1.4.1. Allergische Rhinitis	16
1.4.2. Nahrungsmittelallergie und Kreuzallergie	17
1.5. Diagnostik	19
1.6. Management und Therapie allergischer Symptome	21
1.6.1. Prävention	21
1.6.2. Pharmakologische Therapien	21
1.7. Ectoin:	25
1.8. Fragestellung und Ziel der Arbeit	28
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>29</b>
2.1. Prüfpräparat:	29
2.2. Studiendesign:	29
2.3. Beratung durch die Ethikkommissionen und Anpassung des Prüfplans:	30
2.4. Registrierung der Studie:	31
2.5. Patient*innenkollektiv:	31
2.6. Randomisierung:	32
2.7. Zielparameter und Variablen der Studie:	32
2.7.1. Wirksamkeitsvariablen	32
2.7.2. Sicherheitsvariablen	33
2.8. Datenerhebung:	34

2.8.1.	Prüfbogen:	34
2.8.2.	Patientenfragebogen:	35
2.8.3.	UE/SUE-Dokumentationsbogen	35
2.9.	Monitoring	36
2.10.	Datenmanagement	36
2.11.	Fallzahlschätzung	36
2.12.	Statistische Analyse	36
3.	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>38</b>
3.1.	Patient*inneneinschluss und Randomisierung	38
3.2.	Demographische Daten	39
3.3.	Allergologische Daten	41
3.4.	Wirksamkeitsvariablen	44
3.4.1.	Symptomscore	44
3.4.2.	Organscore	46
3.4.3.	OPSS	47
3.4.4.	Subgruppenanalyse der Patient*innen mit ganzjähriger oder saisonaler Allergie	48
3.4.5.	Sicherheitsvariablen	52
4.	<b>DISKUSSION</b>	<b>54</b>
4.1.	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	54
4.2.	Diskussion der Methoden und die Limitationen in der Studie	55
4.3.	Diskussion der Ergebnisse:	56
4.3.1.	Demographische und allergologische Daten:	56
4.3.2.	Wirksamkeitsvariablen:	57
4.3.3.	Juckreiz	58
4.3.4.	Organ-Summscore und OPSS:	59
4.3.5.	Sicherheitsvariablen:	60
4.3.6.	Präventiver Einsatz vs. Therapeutischer Einsatz	61
4.4.	Fazit und Ausblick	61
5.	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>63</b>



<b>6.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>70</b>
6.1.	Tabellenanhang	70
6.2.	Abbildungsanhang	75
6.2.1.	Prüfbogen	75
6.2.2.	Patient*innenfragebogen	76
6.2.3.	UE/SUE-Dokumentationsbogen	77
6.3.	Abbildungsverzeichnis	78
6.4.	Tabellenverzeichnis	79
<b>7.</b>	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN</b>	<b>80</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

SLIT: Sublinguale Immuntherapie

OPSS: Oropharyngealer Symptomscore

UE: unerwünschtes Ereignis

SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

IgE: Immunglobulin E

IgG: Immunglobulin G

IgM: Immunglobulin M

T<sub>H</sub>2: T-Helfer-Zellen

IL: Interleukin

FcεRI: Hochaffiner IgE-Rezeptor

PAF: Platelet activating factor

TNF: Tumornekrosefaktor

GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

CXCL8: C-X-C Motif Chemokine Ligand 8

CCL2: CC-chemokine ligand 2

WAO: World Allergy Organization

sIgE: Spezifische IgE-Antikörper

CAP-RAST: Carrier polymer radioallergosorbent test

SIT: Spezifische Immuntherapie

Treg: regulatorische T-Zellen

Breg: regulatorische B-Zellen

SCIT: Subkutane Immuntherapie

OIT: Orale Immuntherapie

EPIT: Epikutane Immuntherapie

NF-κB: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

AP-1: Activator protein 1

IκBα: nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha

MPG: Medizinproduktgesetz

Pat-ID: Patienten-Identifikationsnummer

## Zusammenfassung

Allergische Erkrankungen erleben seit Jahrzehnten eine steigende Prävalenz und etablieren sich als eine Volkskrankheit des modernen Zeitalters. Die Allergien korrelieren oft mit einem chronischen Krankheitsverlauf mit enormen gesundheitlichen, sozialen, beruflichen und gesundheitsökonomischen Belastungen für die einzelnen Betroffenen und die Gesellschaft.

Trotz gelungener Durchbrüche in der Therapie der Allergien, bleibt die Nachfrage für unterstützende bzw. alternative Therapien für die Symptomkontrolle bestehen.

Das Ectoin ist ein Osmolyt, das dank seiner chemischen Struktur eine hydrierende und membran-stabilisierende Funktion besitzt. Ectoin-haltige Präparate wie Nasensprays, Augentropfen und Creme zeigten bereits in Studien eine symptomlindernde Wirkung bei allergischen Erkrankungen wie der allergischen Rhinitis und atopischer Dermatitis.

Diese Promotionsarbeit evaluiert den therapeutischen und den präventiven Einsatz sowie die Verträglichkeit von den Ectoin-haltigen Lutschtabletten bei oropharyngealen allergischen Symptomen, die eventuell nach der Initiierung der sublingualen Immuntherapie „SLIT“ auftreten. Die Ectoin-haltige Lutschtablette ist ein Medizinprodukt, welches die CE-Kennzeichnung trägt und für Erwachsene und Kinder ab sechs Jahren geeignet ist.

In dieser multizentrischen, prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie, die nach §23b Medizinproduktgesetz durchgeführt wurde und insgesamt 89 Patient\*innen umfasste, diente die Initiierung der SLIT als ein Trigger für oropharyngeale allergische Symptome. Allergische Symptome im Mund- und Rachenbereich, insbesondere der Pruritus, stellen eine häufige Nebenwirkung der SLIT-Erstgabe bei vielen Patient\*innen dar und treten meistens innerhalb der ersten 30 Minuten nach der SLIT-Gabe auf. In dieser Studie wurde die Ectoin-haltige Lutschtablette ca. 5 Minuten vor bzw. nach der SLIT-Gabe in der präventiven bzw. therapeutischen Behandlungsgruppe eingesetzt. In der Kontrollgruppe fand kein Einsatz der Ectoin-haltigen Lutschtablette statt. Anschließend wurden die Patient\*innen etwa 30 Minuten nach der SLIT-Gabe gebeten, ihre eigenen oropharyngealen allergischen Symptome anhand eines Fragebogens subjektiv zu bewerten. Als Wirksamkeitsvariable für diese Studie diente der gesamte oropharyngeale Symptomscore OPSS und als Verträglichkeitsvariable die Anzahl der im Zusammenhang mit Ectoin aufgetretenen (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse (S)UE.

Aus den 89 angeschlossenen Patient\*innen wurden 32 Patient\*innen der präventiven Einsatzgruppe zugeordnet, 29 Patient\*innen der therapeutischen Einsatzgruppe und 27 Patient\*innen der Kontrollgruppe.

Statistisch signifikant überlegen zeigte sich der Einsatz der Ectoin-haltigen Lutschtablette sowohl in der präventiven als auch in der therapeutischen Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe in den folgenden Punkten:

- 1) In Bezug auf den gesamten oropharyngealen Symptomscore OPSS, in dem eine Symptomreduktion von 41% in der präventiven Behandlungsgruppe und 54% in der therapeutischen Behandlungsgruppe erzielt wurde.
- 2) In Bezug auf den Organ-Summscore „Mund“. Dort konnte eine Reduzierung des Summscores von 48% in der präventiven Behandlungsgruppe und 61% in der therapeutischen Behandlungsgruppe erreicht werden.
- 3) In Bezug auf das Symptom „Juckreiz“ im Mundbereich, wo eine Reduktion von 66% in der präventiven Behandlungsgruppe und 77% in der therapeutischen Behandlungsgruppe erzielt werden konnte.

Zudem zeigte es sich in Subgruppenanalyse bei Patient\*innen mit saisonaler Allergie zusätzlich eine signifikante Reduzierung des Symptomscores „Juckreiz“ im Rachen/Hals-Bereich und des Organscores „Rachen/Hals“, jedoch nur in der therapeutischen Behandlungsgruppe.

In dieser Studie trat kein (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis auf. Es wurde ein unerwünschtes Ereignis „Stomatale Missempfindungen nach Ectoin-Einnahme“ mit milder Intensität mit möglichem Zusammenhang mit dem Medizinprodukt berichtet. Dieses endete jedoch an dem Visitentag. Daher wird von einer sehr guten Verträglichkeit der Ectoin-haltigen Lutschtablette in dieser Studie ausgegangen.

Trotz der Limitationen weisen die Ergebnisse dieser Studie auf eine antiallergische Wirkung der Ectoin-haltigen Lutschtablette hin. Somit könnte die Ectoin-haltige Lutschtablette eine gut verträgliche, nicht-pharmakologische Therapiemöglichkeit zur Kontrolle von oropharyngealen allergischen Symptomen darstellen.

# 1. Einleitung

## 1.1. Allergie: Definition und Klassifikation

Der Begriff *Allergie* wurde 1906 von dem Wiener Pädiater Freiherr Clemens von Pierquet geprägt. Pierquet wollte durch die Kombination beider griechischen Wörter *Allos* (Fremd) und *Ergon* (Reaktion) auf „die veränderte Fähigkeit des Körpers auf eine fremde Substanz zu reagieren“ hinweisen.<sup>1</sup>

Die Allergie ist per definitionem ein Zustand der Überempfindlichkeit des Immunsystems gegenüber einem körperfremden Protein oder Glykoprotein, einem sogenannten Allergen.<sup>2</sup>

Die Allergene sind an sich harmlos, führen aber über verschiedene immunologische Mechanismen zur Freisetzung von Entzündungsfaktoren und somit zum Auftreten allergischer Symptome.<sup>3</sup>

Allergene umfassen ein breites Spektrum an Proteinen aus unterschiedlichen Quellen. Man kann zwischen pflanzlichen, wie z.B. Birke, Esche und Ambrosia, und nicht pflanzlichen Allergenen, wie beispielsweise Milben und Katzenhaar, unterscheiden. Auch eine Untergliederung nach dem Expositionsweg ist klinisch von Relevanz. Man unterscheidet hier zwischen Aeroallergenen (Birkenpollen), Nahrungsmittelallergenen (Erdnuss) und Injektionsallergenen (Wespenstich).<sup>4</sup>

Die immunologischen Mechanismen, die der Überempfindlichkeit des Immunsystems gegenüber den Allergenen zugrunde liegen, wurden anhand der Coombs-Gell-Klassifikation bereits 1963 grundsätzlich in vier Kategorien untergliedert. (Tabelle 1)<sup>5 6 7</sup>

Auch wenn die Coombs-Gell-Klassifikation eine sehr gute Orientierung über die Hauptkomponente der jeweiligen allergischen Reaktion, wie z.B. IgE bei der Typ-I-Reaktion, bietet, weisen neue Erkenntnisse der Immunologie jedoch darauf hin, dass die der Allergien zugrunde liegenden Immunmechanismen komplexer und Typ-übergreifend sein können.<sup>8 9</sup>

Hier ist auf jüngere Unternehmungen hinzuweisen, welche die Coombs-Gell-Klassifikation zu aktualisieren und das Verständnis der Immunmechanismen zu ergänzen versuchen, wie das Rajan-Update oder die Kay-Klassifikation.<sup>9</sup> Diese Arbeit orientiert sich jedoch weiterhin an der Coombs-Gell-Klassifikation.

Von besonderem Interesse für diese Arbeit ist die IgE-vermittelte Typ-I-Reaktion, da diese Art der allergischen Reaktionen am häufigsten vorkommt und der Pathomechanismus für die allergischen Erkrankungen darstellt, die die oropharyngealen allergischen Symptomen verursachen.<sup>5 7 10</sup>

Tabelle 1: Gell-Coombs-Klassifikation

Reaktionsform	Immunmechanismus	Allergische Erkrankungen	Hauptallergene
Typ-I-Reaktion (Sofort-Typ) Symptomeintritt nach Sensibilisierung: Sekunden bis Minuten	Durch Immunglobulin-E (IgE) vermittelt	Allergisches Asthma bronchiale Allergische Rhinitis Allergische Konjunktivitis Anaphylaxie Allergische Dermatitis Allergische Urtikaria	Pollen, Hausstaubmilben Schimmelpilz Tierbestandteile Nahrungsmittel Medikamente
Typ-II-Reaktion (Zytotoxischer Typ) Symptomeintritt nach Sensibilisierung: 12-24 Stunden	Durch zell- und matrixgebundene IgG und IgM vermittelt	Allergische hämolytische Anämien Allergische Agranulozytose Allergische Thrombozytopenie	Blutgruppenantige ne Medikamente
Typ-III-Reaktion: (Immunkomplex-Typ) Symptomeintritt nach Sensibilisierung: 12-24 Stunden	Durch zirkulierende Immunkomplexe (Allergen-IgG- Komplexe) vermittelt	Serumkrankheit Akute Hypersensitivitätspneumonitis	Vogelkot Bakterien Schimmelpilze in Heu oder Klimaanlagen
Typ-IV-Reaktion (Spättyp) Symptomeintritt nach Sensibilisierung: 24-72 Stunden	Durch spezifische T-Zellen vermittelt	Allergisches Kontaktekzem Chronische Hypersensitivitätspneumonitis Allergische Gastroenteropathie	Chemikalien (Haptene) Medikamente

## 1.2. Pathomechanismus der Typ-I-Reaktion

Der Pathomechanismus der Typ-I-Reaktion ist für rund 90% aller allergischen Reaktionen verantwortlich und somit klinisch von höchster Relevanz.<sup>11</sup> Die Reaktion basiert auf der Bildung von spezifischem IgE gegen die Allergene und läuft in zwei Phasen ab; die Sensibilisierungsphase und die Effektphase.

**Die Sensibilisierungsphase:** Diese Phase beginnt mit dem symptomlosen Erstkontakt des Immunsystems mit dem Allergen. Das Allergen wird von den dendritischen Zellen in die Lymphknoten transportiert und dort den naiven T-Zellen präsentiert. Daraufhin erfolgt die Polarisierung zu T<sub>H</sub>2-Zellen, die wiederum durch die Freisetzung von IL-4 und IL-13 die Reifung der B-Zellen zu IgE-bildenden Plasmazellen indizieren. Das Immunglobulin-E besitzt als einziges Immunglobulin die Fähigkeit, sich an seinen FcεRI-Rezeptoren zu binden, ohne vorher ein Immunkomplex bilden zu müssen. Die FcεRI-Rezeptoren befinden sich vor allem an den Mastzellen und Basophilen.<sup>8</sup> Durch die Bindung vom IgE an den Mastzellen befindlichen FcεRI-Rezeptoren, wird das IgE zu einem zellgebundenen allergenspezifischen Antikörper. Dies erklärt die zentrale Rolle der Mastzellen in der Typ-I-Reaktion. Die Mastzellen

befinden sich in den mukosalen Oberflächen im Magen-Darm-Trakt, in Augen und in Nasen- und Atemwegen aber auch in den Blutgefäßen.<sup>8</sup>

**Die Effektphase:** Diese tritt erst bei erneutem Kontakt mit dem Allergen ein. Hier ist zwischen der Frühphase und der Spätphase zu unterscheiden. In der **Frühphase** kommt es durch die Bindung von Allergenen an IgE-Antikörper zur Quervernetzung der IgE-gebundenen FcεRI-Rezeptoren an den Mastzellen, was wiederum zur Aktivierung der Mastzellen und der basophilen Granulozyten führt.<sup>12</sup> Es erfolgt dann die Degranulation der Mastzellen und die Freisetzung der in den Granulae gespeicherten Mediatoren.<sup>12</sup> Da diese Mediatoren vorab synthetisiert und in der Granulae gespeichert werden, kommt es ohne Verzögerung binnen Sekunden bis Minuten zur Ausbildung der ersten allergischen Symptome. Dies verleiht der Typ-I-Reaktion die Bezeichnung „Soforttyp-Reaktion“. Bei der Degranulation wird vor allem Histamin freigesetzt. Das Histamin führt zur Vasodilatation und somit zur Entstehung von Ödemen. Auch seine Wirkung auf die Nervenzellen verursacht Pruritus, Niesattacken und Schmerzen. Neben Histamin werden auch Heparin, TNF-α und Serin-Proteasen wie Trypsasen aus den Granulae freigesetzt. Während TNF-α und Serin-Proteasen proinflammatorisch wirken, stabilisiert das Heparin die anderen Mediatoren und hemmt die Blutgerinnung. Darüber hinaus kommt es in den Mastzellen zur Synthese von Prostaglandinen, Leukotrienen und Platelet activating factor (PAF). Die Prostaglandine und Leukotriene führen zur erhöhten kapillären Permeabilität und mukösen Sekretion und zur Bronchokonstriktion. Das PAF verursacht neben der Bronchokonstriktion die Aktivierung anderer Immunzellen wie Monozyten, Makrophagen und neutrophile und eosinophile Granulozyten. Das Zusammenspiel all dieser Mediatoren und deren Folgen manifestiert sich meistens in den typischen auf der Kontaktfläche begrenzten allergischen Symptomen: Hautrötung, Quaddeln, Schleimhautschwellung, Pruritus und Schmerzen.<sup>11</sup> Es kann aber zur erweiterten Mediatoren-Freisetzung in anderen Organen und zu einer systemischen Reaktion, einer sogenannten Anaphylaxie, kommen. Die Anaphylaxie oder in ihrem extremen Fall auch ein anaphylaktischer Schock kann sich in Urtikaria, Dyspnoe, Hypotonie, Tachykardie, Emesis und Diarrhö bis zum lebensbedrohlichen Atem- und Kreislaufstillstand zeigen.<sup>11</sup>

Die **Spätphase** der Effektphase tritt nach etwa 2 bis 6 Stunden nach dem Allergenkontakt auf und besteht in der de novo Synthese von einer Reihe von Zytokinen und Chemokinen, wie beispielsweise TNF-α, GM-CSF, IL-3, IL-5, IL-10, IL-13, IL-17, CXCL8 und CCL2.<sup>11</sup>

Diese Mediatoren locken weitere Immunzellen zum Kontaktort und sorgen dadurch für die Aufrechterhaltung der allergischen Reaktion. Während sich die allergischen Symptome der Früh- und Spätphase normalerweise nach etlichen Tagen zurückbilden, kann die Reaktion bei wiederholtem Kontakt mit dem Allergen in die **chronische Phase** übergehen. Diese Phase zeichnet sich durch eine funktionelle Umbildung der betroffenen Gewebe mit gesteigerter

Gefäßneubildung, Beeinträchtigung der Barrierefunktion und erhöhte Neigung zu Sekundärinfektionen aus.<sup>11</sup>

### **1.3. Prävalenz und sozioökonomische Folgen allergischer Erkrankungen**

Allergische Erkrankungen stellen zunehmend ein Problem in der Bevölkerung dar. In einer Studie gaben 28,1% der Befragten in Deutschland an, dass sie an einer allergischen Erkrankung (ohne allergisches Asthma) leiden.<sup>3</sup> Aus dieser Studie geht hervor, dass Frauen häufiger als Männer und junge Menschen häufiger als Ältere von Allergien betroffen sind.<sup>3</sup>

Die Studie zur "Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland" von Langen et al. zeigte ebenfalls eine hohe Prävalenz allergischer Erkrankungen in der Bevölkerung in Deutschland. 14,8% der Teilnehmer\*innen wurden mit Heuschnupfen ärztlich diagnostiziert. 4,7% litten an Nahrungsmittelallergien. Aus der Studie ist abzuleiten, dass etwa 30% der Menschen in Deutschland mit mindestens einer der folgenden allergischen Erkrankungen diagnostiziert wurden: Asthma bronchiale, Heuschnupfen, Nahrungsmittelallergie, Urtikaria, Neurodermitis, Kontaktekzem oder Insektengiftallergie.<sup>13</sup>

Auch hier zeigte sich erneut, dass Frauen und junge Menschen häufiger an Allergien erkrankt sind. Die Studie zur „Prävalenz von Sensibilisierungen gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene“ von Haftenberger et al., die die Sensibilisierungsrate gegen die häufigsten 50 Allergene mittels spezifische IgE-Bluttestung ermittelte, wies hingegen darauf hin, dass Männer häufiger eine Sensibilisierung gegen inhalative oder Nahrungsmittelallergene vorweisen.<sup>14</sup>

Anzumerken ist hier, dass das Vorliegen des sIgE nicht zwangsläufig die Manifestation einer symptomatischen allergischen Erkrankung zu bedeuten hat.<sup>7</sup>

Global ist die Prävalenz der allergischen Erkrankungen gleichfalls steigend. Gemäß einer Publikation der Welt Allergie Organisation (WAO) gehen Forscher\*innen weltweit von 240 bis zu 550 Millionen Menschen aus, die an einer Nahrungsmittelallergie leiden.<sup>15</sup> Weitere 400 Millionen Menschen leiden unter allergischer Rhinitis. Der Anteil von Schulkindern mit einer Sensibilisierung gegen ein oder mehrere Allergene liegt weltweit bereits bei 40 bis 50%.<sup>15</sup>

Bei der rapiden Zunahme allergischer Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten liegen möglicherweise mehrere Gründe vor. Die Urbanisierung, die verbesserten Hygienestandards und die Abnahme der Infektionen in der Kindheit verursachen eine Unterforderung des Immunsystems und somit eine geringere Toleranz gegenüber harmlosen Allergenen, so wie die Hygiene-Hypothese besagt.<sup>11</sup> Darüber hinaus führten die Industrialisierung und die Globalisierung zum noch nie dagewesenen Kontakt mit vielfachen Chemikalien, Substanzen und sogar Pflanzen, wie das Beispiel der aus Nordamerika stammenden Ambrosia zeigt.<sup>4 7</sup>

Die Popularität der westlichen Diät und die Verbreitung der verarbeiteten Lebensmittel stehen mit der Zunahme der Nahrungsmittelallergien in Verbindung.<sup>16</sup> Die Zunahme der CO<sub>2</sub>-Konzentration in der Atmosphäre und der daraus entstehende Klimawandel übt ebenfalls



einen ungünstigen Einfluss auf den Beginn, die Dauer und die Intensität der Pollensaison aus und trägt somit zur Verschlechterung der pollen-bedingten Allergien bei.<sup>17</sup>

Auch wenn allergische Erkrankungen allgemein durch eine geringe Mortalität gekennzeichnet sind, verursachen diese durch ihren chronischen Verlauf eine massive Belastung sowohl für die betroffenen Individuen als auch für die Gesellschaft und die Gesundheitssysteme. Die belastenden körperlichen Symptome allergischer Erkrankungen lassen die Lebens- und Schlafqualität der Betroffenen stark einbüßen, was die Beeinträchtigung der Psyche und des Wohlbefindens dieser zufolge hat. Einschränkungen in den Alltagsaktivitäten und im sozialen und beruflichen Leben sind häufig chronische Folgen, die viele Patient\*innen lebenslang begleiten und beeinträchtigen.<sup>7 15</sup> Neben dem hohen Leidensdruck der allergischen Erkrankung stellen diese eine finanzielle Belastung für die Betroffenen dar, denn die Betroffenen müssen für die entstandenen Kosten für die präventiven und therapeutischen Maßnahmen oft selbst aufkommen.<sup>7</sup> Auf volkswirtschaftlicher Ebene stellen allergische Erkrankungen ebenfalls zunehmend eine Belastung dar. Zum einen führt die steigende Prävalenz allergischer Erkrankungen zur steigenden Inanspruchnahme des Gesundheitssystems und somit zu steigenden Kosten der Prävention und Therapie dieser Erkrankungen, zum anderen stellen die allergischen Erkrankungen vermehrt die Ursache für den Arbeitsausfall oder Produktivitätsminderung der Patient\*innen dar.<sup>7</sup> Allergische Erkrankungen wie Allergische Rhinitis gehören bereits zu den teuersten Erkrankungen für die Volkswirtschaft.<sup>7</sup> Daten aus dem Jahr 2006 und 2008 zeigten bereits, dass allergische Erkrankungen für rund 10 Prozent der Krankschreibungsfälle unter AOK-Mitgliedern, eine der größten Krankenkassen Deutschlands, verantwortlich sind.<sup>18</sup>

#### **1.4. Allergische Erkrankungen mit oropharyngealem Fokus**

Insbesondere sind von der Allergie die Haut, die Atemwege und der Gastrointestinaltrakt betroffen.<sup>19</sup> Da sich diese Arbeit aber den oropharyngealen allergischen Symptomen widmet, wird der Fokus hier auf den Allergien liegen, die den oropharyngealen allergischen Symptomen zugrunde liegen. Hier sind die allergische Rhinitis, die Nahrungsmittelallergie und die pollenassozierte Kreuzallergie bzw. das orale Allergiesyndrom hervorzuheben.

##### **1.4.1. Allergische Rhinitis**

Definitionsgemäß ist die allergische Rhinitis eine symptomatische Erkrankung der Nase, die durch eine IgE-Antikörper-vermittelte Entzündung nach Allergenexposition ausgelöst wird.<sup>7 20</sup> Die allergische Rhinitis stellt die häufigste Immunkrankheit dar und gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen.<sup>20</sup> Die wirtschaftlichen Folgen der allergischen Rhinitis in der Europäischen Union werden auf 30 bis 50 Milliarden Euro geschätzt.<sup>21</sup> Die primäre Symptomatik äußert sich in Schwellung, Juckreiz, Rhinorrhoe und Niesattacken.<sup>7 21</sup>

Auch wenn die Definition eine Begrenzung der Entzündung auf den Nasenbereich vermuten lässt, können aufgrund der anatomischen Nähe der Pharynx, das Auge, das Mittelohr und die Atemwege ebenso betroffen sein.<sup>21 22</sup> Daher zählen zu den sekundären Symptomen der allergischen Rhinitis Husten, Halsschmerzen, Lidödeme, Dyspnoe, Schlafstörung und nasale Hyperreaktivität.<sup>7 20</sup>

Als Komorbiditäten treten Pharyngitis, Konjunktivitis und allergische Asthma bronchiale ganz häufig auf. Bei Kindern mit saisonaler allergischer Rhinitis, litten 80% davon an Pharyngitis, 70% an Konjunktivitis und 40% an Asthma bronchiale.<sup>7 20</sup>

Klassisch unterscheidet man zwischen saisonaler, also zu bestimmten Jahreszeiten, und perennialer, also ganzjährig, oder berufsbedingter allergische Rhinitis. Diese Untergliederung spiegelt sich jedoch in epidemiologischen Studien nicht immer wider, da perenniale Formen auch saisonale Schwankungen aufweisen und saisonale Allergene auch ganzjährig vorhanden sein können.<sup>7 23</sup>

Als Hauptursache für die allergische Rhinitis gelten Aeroallergene wie Pollen, Tierbestandteile, Schimmelpilze.<sup>15</sup> Die Quellen der Hauptallergene sind in der Tabelle 2 aufgelistet.<sup>7</sup> Der Pathomechanismus und die verursachenden Allergene der allergischen Rhinitis stehen zudem in intensiver Verbindung mit der polleninduzierten Kreuzallergie.

Tabelle 2: Die Quellen der Hauptallergene

Allergenquelle		Allergen
<b>Pollen</b>		Major Allergen
Baumpollen	Birke	Bet v 1
	Esche	Ole e 1
Gräserpollen	Lieschgras	Phl p 1, Phl p 5
Kräuterpollen	Beifuß	Art v 1
	Ambrosia	Amb a 1
<b>Schimmelpilze</b>		
	Alternaria alternata	Alt a 1
	Aspergillus fumigatus	Asp f 1
<b>Tierbestandteile</b>		
	Katze	Fel d 1
	Hund	Can f 5
	Hausstaubmilben	Der p (1,2,23)
		Der f (1,2,23)

### 1.4.2. Nahrungsmittelallergie und Kreuzallergie

Nahrungsmittelallergien sind in der großen Zahl IgE-Antikörper vermittelt. Die Prävalenz in der Bevölkerung wird auf zwischen 4-5% geschätzt, auch wenn etwa 10 bis zu 20 Prozent der Menschen in Deutschland an einer „Nahrungsmittelunverträglichkeit“ zu leiden glaubt.<sup>6</sup>

Die Nahrungsmittelallergie wird in zwei Klassen untergliedert: Klasse I und Klasse II.<sup>12</sup>

## **Nahrungsmittelallergie Klasse I**

Bei der Klasse I erfolgt die Sensibilisierung über orale Allergene im gastrointestinalen Trakt.<sup>12</sup> Im Prinzip kann jedes Nahrungsmittel diese Art von Allergie auslösen, am häufigsten leiden die Menschen im Kindesalter jedoch an der Kuhmilch-, Hühnerei-, und Weizenmehlallergie. Im Erwachsenenalter stellt die Erdnussallergie den häufigsten Auslöser einer tödlichen allergischen Reaktion dar.<sup>6</sup> Die Symptomatik der Nahrungsmittelallergie tritt rasch innerhalb von Minuten nach dem Allergenkontakt ein und ist von kurzer Dauer. Die Symptome können von lokalen milden Symptomen im oropharyngealen Bereich wie Juckreiz, Schwellung bis zu Symptomen im Magendarmtrakt wie z.B. Diarrhö bis hin zur Lebensbedrohlichen systemischen Anaphylaxie hinreichen.<sup>6</sup>

## **Nahrungsmittelallergie Klasse II**

Im Gegensatz zu der Klasse I, wo das Nahrungsmittel das Hauptallergen darstellt, kommt es bei der Klasse II im respiratorischen Trakt zur Sensibilisierung gegen inhalative Aeroallergene wie beispielsweise das Hauptallergen der Birkenpollen (Bet v 1). Aufgrund der Strukturähnlichkeit zu dem ursprünglichen Allergen wird durch andere Proteine nach dem Verzehr von rohen Nahrungsmitteln eine allergische Reaktion ausgelöst.<sup>10 24</sup>

Beispielsweise zeigt das Hauptallergen des Apfels (Mal d 1) eine Strukturhomologie von 63% zum (Bet v 1).<sup>24</sup> Aus diesem Grund kann es bei Birkenpollenallergikern\*innen nach dem Verzehr von rohen Äpfeln durch diese Kreuzreaktion zu allergischen Symptomen kommen. Die Tabelle 3 zeigt die am meistverbreiteten und klinisch relevanten Aeroallergene und deren kreuzreaktiven Allergene.<sup>10</sup>

In der Literatur wird die Nahrungsmittelallergie Klasse II auch unter der pollenassoziierten Kreuzallergie und dem Oralen Allergiesyndrom beschrieben. Im deutschsprachigen Raum stellt die pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie bzw. das Orale Allergiesyndrom im Rahmen einer Kreuzallergie die häufigste Nahrungsmittelallergie dar.<sup>6</sup> Das Orale Allergiesyndrom tritt bei bis zu 70 Prozent der Pollenallergiker\*innen auf.<sup>10 25</sup>

Das Orale Allergiesyndrom manifestiert sich in der Regel im oropharyngealen Bereich als Juckreiz, Reizung und Schwellung der Mukosa im Mund und Rachen, wobei der oropharyngeale Pruritus das häufigste Symptom darstellt.<sup>10 19 25</sup> Die Symptomatik tritt in der Regel unmittelbar nach dem Kontakt zum Nahrungsmittel ein, seltener jedoch mit einer Latenz von bis zu zwei Stunden.<sup>19</sup> Normalerweise nehmen die allergischen Symptome einen milden Verlauf und sistieren nach einigen Minuten bis spätestens 30 Minuten.<sup>24</sup> Seltener treten Urtikaria und Flush-Symptomatik der Haut sowie respiratorische, gastrointestinale und kardiovaskuläre Symptome auf. Etliche Studien weisen aber auf eine Zunahme der systemischen Anaphylaxie in Verbindung mit pollenassoziiertter Kreuzallergie in letzter Zeit hin.<sup>19</sup>

Tabelle 3: Die meistverbreiteten Aeroallergene und deren kreuzreaktiven Allergene

Primäres Allergen (Aeroallergen)	Kreuzreaktives Allergen	
Birke Beifuß Ambrosia	Kiwi (Act d 9) Ananas (Ana c 1) Sellerie (Api g 4) Erdnuss (Ara h 5) Karotte (Dau c 4)	Soja (Gly m 3) Apfel (Mal d 4) Banane (Mus a 1) Pfirsich (Pru p 4)
Birke (Bet v 1) Eiche (Que a 1)	Pfirsich (Pru p 1) Apfel (Mal d 1) Erdnuss (Ara h 8) Haselnuss (Cor a 1) Soja (Gly m 4) Sellerie (Api g 4)	Haselnuss (Cor a 1) Soja (Gly m 4) Sellerie (Api g 4)
Ambrosia (Amb a 6) Beifuß (Art v 3)	Kiwi (Act d 10) Erdnuss (Ara h 9) Haselnuss (Cor a 8) Latex (Hev b 12)	Walnuss (Jug r 3) Apfel (Mal d 3) Weizen (Tri a 14) Pfirsich (Pru p 3)

Anzumerken hier ist, dass die Toleranz gegenüber den Nahrungsmitteln und die Schwere der Symptomatik je nach Jahreszeit und Pollensaison stark variieren kann.<sup>19</sup> Ähnlich wie bei der pollenassoziierten Kreuzallergie kommt es bei bis zu 40 Prozent der Latexallergikern zu Kreuzallergien mit etlichen Nahrungsmitteln wie Ananas, Banane oder Melone, ein sogenanntes Latex-Frucht-Syndrom.<sup>6 26</sup>

## 1.5. Diagnostik

Die Diagnostik allergischer Erkrankungen beruht auf der Anamnese, klinischer Untersuchungen, Hauttestungen und der Bestimmung spezifischer Anti-IgE-Antikörper im Blut.<sup>7 19</sup>

### Anamnese

Die Anamnese umfasst die Art, die Schwere, die Häufigkeit und die Dauer der Symptome. Der örtliche sowie zeitliche Zusammenhang mit dem Auftreten der Symptome muss erfragt werden. Das Auftreten der Symptome nur an der Arbeitsstelle oder in der Schule, in bestimmter Jahreszeit oder nach dem Verzehr von bestimmten Nahrungsmitteln kann die Diagnose konkretisieren.<sup>6</sup> Vorerkrankung wie z.B. Asthma bronchiale oder atopischen Vorbelastungen in der Familie sind für die Diagnostik von Relevanz.<sup>6</sup>

Bei Nahrungsmittelallergien oder dem oralen Allergiesyndrom kann die Dokumentation von den verzehrten Nahrungsmitteln und die darauffolgenden Symptome anhand eines Beschwerdenkalenders der Diagnostik und Ermittlung des verursachenden Allergens dienen.<sup>6</sup>

## Haut- und Bluttests

Als Screeningverfahren für allergische Sensibilisierungen spielen Hauttestungen eine zentrale Rolle.<sup>19</sup> Bei Verdacht auf Allergien vom Soforttyp werden kutane Tests angewandt, wie z.B. Reib-, Prick-, Scratch oder Intrakutantest.<sup>7</sup> Aufgrund seiner Standardisierung, einfachen Durchführung und ausreichenden Spezifität und Sensitivität wird der Pricktest am häufigsten eingesetzt.<sup>7</sup> Im Prick-Test werden die häufigsten Allergene mittels einer Lanzette in die Haut gestochen. Durch die urtikariellen Symptome an der Stichstelle (positiver Test) oder eben die Abwesenheit dieser Symptome (negativer Test) kann der Prick-Test binnen 20 Minuten Hinweise auf vorhandene Sensibilisierungen gegen die getesteten Allergene liefern.<sup>6</sup> <sup>19</sup> Bei uneindeutigen Ergebnissen des Prick-Tests oder einer Kontraindikation gegen den Prick-Test kann auch eine Serumtestung auf spezifische IgE-Antikörper (sIgE) erfolgen.<sup>19</sup> Hierfür wird das Patient\*innenserum zu an Substrat gebundenen Allergenen hinzugefügt, wodurch die Allergene die spezifischen IgE binden. Daraufhin erfolgt eine Auswaschphase, wo die ungebundenen IgE entfernt werden. Zuletzt werden die mit Marker getaggtten Anti-IgE-Antikörper zu dem Allergen-sIgE-Komplex hinzugefügt, die die sIgE visualisieren und die Messung deren Konzentration im Serum durch einen Autoanalysator ermöglichen.<sup>27</sup> Der sIgE-Konzentration nach werden die Patient\*innen in aufsteigenden CAP-RAST-Klassen von 0 bis 6 zugeordnet, wobei Klasse 6 die höchste Konzentration an sIgE darstellt. (Tabelle 4) <sup>28</sup>

*Tabelle 4: CAP-RAST-Klassen mit der jeweiligen sIgE-Konzentration*

CAP-RAST-Klasse	sIgE-Konzentration kU/l
0	<0,35
I	0,35-0,69
II	0,70-3,49
III	3,50-17,49
IV	17,50-52,49
V	52,50-99,99
VI	>100,0

## 1.6. Management und Therapie allergischer Symptome

Die Therapie von Allergien und deren Symptome beruht auf zwei sich ergänzenden Säulen:

- Die kurzfristige Behandlung von akut aufgetretenen allergischen Reaktionen, wie die Anaphylaxie oder die oropharyngealen allergischen Symptome.
- Das langfristige Management von Allergien und die Vermeidung erneuter Reaktion und Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen.<sup>19</sup>

### 1.6.1. Prävention

Die **Allergenkarenz** stellt die wichtigste Maßnahme des langfristigen Managements dar, um allergischen Symptomen vorzubeugen.<sup>6</sup> Daher gehören die **Allergenkennzeichnung** und die **Schulungsprogramme** zum langfristigen Management der Allergie. Diese sollen den Patient\*innen dabei helfen, die Allergenquellen ausfindig zu machen und die allergischen Symptome rechtzeitig zu erkennen. Die Patient\*innen sollen durch die Schulungsprogramme zudem in der Lage sein, sich im akuten Fall richtig zu verhalten. Hierzu gehören die Mitführung und die richtige Einnahme der Notfallmedikation.<sup>19</sup>

Außerdem bietet die **therapeutische Eliminationsdiät** Nahrungsmittelallergiker\*innen bzw. die von der pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie Betroffene eine Möglichkeit an, die allergischen Symptome zu kontrollieren und die lebensbedrohliche Anaphylaxie zu vermeiden.<sup>6</sup> Eine Beratung durch eine allergologisch erfahrene Ernährungsfachkraft empfiehlt die Leitlinie, um die individuellen Bedürfnisse der Betroffenen zu decken und Diäten für eine ausgewogene Ernährung zu gewährleisten.<sup>19</sup>

### 1.6.2. Pharmakologische Therapien

#### Die spezifische Immuntherapie (SIT)

Die spezifische Immuntherapie (SIT) stellt langfristig die einzige kausale Therapie dar und ist eine immunmodulierende Therapie, die durch die Gabe von einem Allergenextrakt entzündungsblockierende und toleranzinduzierte Immunmechanismen aktiviert.<sup>29</sup> Die SIT ist ein langwieriger Prozess und dauert etwa drei Jahre. Begonnen wird mit einer niedrigen Allergendosis, die in bestimmten zeitlichen Abständen bis zu einer effektiven Erhaltungsdosis erhöht wird.<sup>8 30</sup>

Die folgenden Immunmechanismen versuchen, den Wirkmechanismus der SIT zu erklären:

- Aktivierung von bestimmten Antikörpern, vor allem allergen-spezifischen Immunglobulin-G (sIgG1 und sIgG4). Diese konkurrieren um die Bindung der Allergene mit den mastzellgebundenen IgE und verhindern somit die Aktivierung von Mastzellen, basophilen sowie eosinophilen Granulozyten.<sup>8 30</sup>
- Induktion von antiinflammatorischen Mediatoren wie IL-10 und TGF- $\beta$ , die die inflammatorische Reaktion dämpfen, die T-Zellreifung inhibieren und die Mastzellaktivierung blockieren.<sup>29</sup>

- Reduzierung der Anzahl von Th2-Zellen in der Mukosa und den von denen freigesetzten Zytokinen wie IL-4, IL-5 und IL-13. Dazu wird die Polarisation von Th2-Zellen zu Th1-Zellen in Gang gesetzt, was in einer gesteigerten Toleranz gegenüber dem Allergen mündet.<sup>30</sup>
- Induktion von T-regulatorischen Zellen (Treg), die die T-Zellvermittelte B-Zellaktivierung sowie die T-Zell-Immunantwort verhindern. Zudem setzen die Treg-Zellen ebenfalls die antiinflammatorischen IL-10, TGF- $\beta$  und IL-35 frei und schwächen somit lokal die Entzündungsreaktion.<sup>29 30</sup> Die Induktion von B-regulatorischen Zellen (Breg) soll laut neueren Studien ebenso eine Rolle im SIT-Wirkmechanismus spielen.

<sup>30</sup>

All diese Mechanismen führen zur Inhibition der proinflammatorischen Komponente der Immunantwort und somit zur Abschwächung der allergischen Symptome und zur gesteigerten Toleranz gegenüber den Allergenen. Die SIT umfasst unterschiedliche Darreichungsformen: subkutan (SCIT), Sublingual (SLIT), oral (OIT) und neuerdings die epikutane Form (EPIT).<sup>19</sup> Die Wirksamkeit der SIT ist für bestimmte Allergene und Altersgruppen durch Metaanalysen gut belegt. Allerdings variiert die Wirksamkeit nach Allergen, Dosierung oder Darreichungsform. Daher ist die Betrachtung für einzelne Präparate erforderlich und die Übertragung der Ergebnisse auf andere Präparate derselben Darreichungsform streng zu unterlassen.<sup>29</sup> Die Nebenwirkungen der SIT sind meistens lokal und leicht bis mittelschwer. Es treten Hautirritationen und -schwellungen an der Applikationsstelle bei SCIT und EPIT auf. Bei der SLIT und OIT kommt es zu oropharyngealen Symptomen, wie z.B. Juckreiz, Schwellung und Reizung der Mukosa im Mund- und Rachenbereich.<sup>31</sup> Die lokalen Nebenwirkungen der SIT treten häufig und insbesondere bei der Initiierung der SIT auf und stellen einen wichtigen Grund für die Non-Compliance bzw. Therapieabbruch einiger Patient\*innen dar.<sup>29</sup> Systemische Nebenwirkungen sind möglich, aber selten. Dabei weist die SLIT ein besseres Sicherheitsprofil als die SCIT oder die OIT auf.<sup>19 29</sup> Trotz des Sicherheitsprofils der SLIT muss die erste Gabe, insbesondere bei hochdosierten Präparaten, unter ärztlicher Überwachung durchgeführt werden.<sup>32</sup>

In dieser Arbeit hatten alle Patient\*innen eine Indikation zur Initiierung einer sublingualen Immuntherapie (SLIT). In der Tabelle 5 sind die zurzeit zugelassenen SLIT-Präparate in Deutschland aufgelistet.<sup>33</sup>

Tabelle 5: Die in Deutschland zugelassenen SLIT-Präparate

Allergen	Präparat
Baumpollen	ITULAZAX Staloral (Birke und Birke/Erle/Hasel)* SUBLIVAC (Bäume und Birke)*
Gräser/Kräuter	GRAZAX* Oralair* RAGWIZAX*
Hausstaubmilben	Acarizax* AITARO* AMITEND* Oralmyte

\* Diese Präparate waren bereits zugelassen als die Studie durchgeführt wurde.

Zur kurzfristigen und akuten Behandlung allergischer Symptome stehen **Adrenalin**, **H1-Antihistaminika** und **Glucocorticoide** zur Verfügung.

### Epinephrin

Bei schwerwiegenden allergischen Symptomen bzw. Anaphylaxie sieht die Leitlinie eine intramuskuläre Gabe von **Adrenalin** als Notfallmedikation erster Wahl vor.<sup>19 34</sup> Durch seine Wirkung an Alpha- und Beta-Adrenozeptoren, wirkt das Adrenalin der Gefäßpermeabilitätserhöhung, der Vasodilatation, der Bronchokonstriktion und der Ödembildung entgegen.<sup>34</sup> Daher empfiehlt die Leitlinie zu „Akuttherapie und Management der Anaphylaxie“ den Anaphylaxie-Risikopatient\*innen die Mitführung eines Adrenalinautoinjektor zur Selbstanwendung.<sup>34</sup>

### Antihistaminika

Das Histamin spielt eine zentrale Rolle als Mediator in der allergischen Immunantwort und wirkt an vier Histaminrezeptoren in unserem Körper: die H1-, H2-, H3- und H4-Rezeptoren. Für die allergischen Symptome ist die Wirkung an dem H1-Rezeptor von großer Relevanz. Die H1-Rezeptoren befinden sich im Gefäßendothel, in der glatten Muskulatur, in sensiblen Nervenfasern, in den Immunzellen und im ZNS.<sup>11 35</sup> Aus diesem Grund stellen die H1-Antihistaminika einen wichtigen Bestandteil der Therapie von sowohl lebensgefährlicher Anaphylaxie als auch lokalen nicht-schwerwiegenden allergischen Symptomen dar.<sup>11 19</sup> Aufgrund ihrer Fähigkeit die Blut-Hirn-Schranke zu überqueren und deren dadurch entstandenen sedativen Nebenwirkungen werden die H1-Antihistaminika in der Regel zwei Generationen zugeordnet: H1-Antihistaminika 1. und 2. Generation. Die H1-Antihistaminika 1. Generation können Blut-Hirn-Schranke passieren und entfalten ihre Wirkung an im ZNS-befindlichen H1-Rezeptoren. Dies hat die stark sedierende Wirkung der H1-Antihistaminika 1. Generation als Folge. Die neueren H1-Antihistaminika 2. Generation können die Blut-Hirn-Schranke nicht bzw. wenig überwinden, weshalb keine bzw. geringe sedierende Wirkung



dieser Gruppe entsteht.<sup>35 36</sup> Während die 1. Generation H1-Antihistaminika wegen deren sedativen Nebenwirkungen kaum Einsatz bei lokalen und milden allergischen Symptomen finden, stellen sie weiterhin die einzig zugelassenen H1-Antihistaminika für eine i.v. Gabe bei akuter Anaphylaxie.<sup>34</sup> Die nicht- bzw. gering-sedativen H1-Antihistaminika der 2. Generation werden wiederum bei lokalen und milden allergischen Symptomen eingesetzt, wie z.B. bei allergischer Rhinitis, Urtikaria und Nahrungsmittelallergien.<sup>19 34</sup> Die H1-Antihistaminika gehören zu den meisteingesetzten Medikamenten weltweit und sind in verschiedenen Formen verfügbar: intravenöse Gabe, orale Tabletten, topische Hautcreme, Nasensprays oder Augentröpfchen.<sup>37</sup> Auch wenn die sedierende und anticholinerge Nebenwirkungsrate bei den Präparaten der 2. Generation geringer ist, zeigt sich eine Variation der Häufigkeit und der Schwere der Nebenwirkungen unter diesen Präparaten. Alltagsaktivitäten, die Aufmerksamkeit verlangen, wie z.B. Autofahren, sind nach Einnahme von Präparaten der 2. Generation grundsätzlich weiterhin möglich, es ist jedoch wegen der Schläfrigkeit Vorsicht geboten.<sup>36 37 38</sup> Darüber hinaus kann die prophylaktische Gabe von Antihistaminika die frühen Symptome der Anaphylaxie verschleiern und somit die Behandlung verzögern, weshalb die Leitlinie die prophylaktische Antihistaminikagabe zur Vorbeugung nahrungsmittelbedingter allergischer Reaktionen nicht empfiehlt.<sup>19</sup>

### **Glucocorticoide**

Die antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung der Glucocorticoide beruht auf verschiedenen Mechanismen. Die Glucocorticoide inhibieren die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und IL-2 sowie die Expression von Zytokinenrezeptoren. Zudem hemmen sie die Cyclooxygenasen und Phospholipase A<sub>2</sub>, die an der Synthese von Prostaglandinen und Leukotrienen beteiligt sind.<sup>8</sup> Darüber hinaus führen die Glucocorticoide zur Induktion von antiinflammatorischen proteinkodierenden Genen wie z.B. TSC22D3 oder DUSP1. Zeitgleich unterdrücken die Glucocorticoide proinflammatorische Gene wie beispielsweise NF-κB und AP-1.<sup>39</sup>

Bei der akuten Phase der Anaphylaxie spielen die Glucocorticoide aufgrund ihres verzögerten Wirkungseintrittes eine eher untergeordnete Rolle.<sup>34</sup> Hingegen stellen die topischen Glucocorticoide bei lokalen Symptomen der allergischen Rhinitis eine sehr gute Therapiemöglichkeit dar. Die topischen Glucocorticoide vermindern den Juckreiz, die Schwellung, die Rhinorrhoe und die Niesattacken und verbessern die Lebensqualität.<sup>40</sup> Die Wirkung tritt allerdings bei der ersten Gabe erst nach 3 bis 36 Stunden auf, je nach Präparat. Als häufige Nebenwirkungen von intranasalen topischen Glucocorticoiden sind irritierte und trockene Schleimhäute, stechende oder brennende Schmerzen und Epistaxis.<sup>40</sup>

## Weitere pharmakologische Therapien

**Leukotrienen-Rezeptor-Antagonisten (LTRA)** und **Mastzellstabilisatoren** wie Cromoglycinsäure zeigten einen Benefit in der Behandlung von allergischer Rhinitis, sind jedoch der intranasalen topischen Glucocorticoide unterlegen. Aus diesem Grund empfiehlt ein internationaler Konsens diese Therapien eher bei vorliegender Kontraindikation für die topischen Glucocorticoide.<sup>40</sup> Zu **Mastzellstabilisatoren**, wie Cromoglycinsäure oder Ketotifen, liegen bei Nahrungsmittelallergien ambivalente Daten vor. Während in einigen Studien ein Benefit nachgewiesen werden konnte, fanden andere Studien keine positiven Effekte. Daher spricht die Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien keine allgemeine Empfehlung für den Einsatz von Mastzellstabilisatoren aus, sondern soll dies individuell abgewogen werden.<sup>19</sup> Die Anti-IgE-Antikörper **Omalizumab** führte bei Nahrungsmittelallergien zur Erhöhung der Wirksamkeit und Verkürzung der Dauer der SIT sowie zu erhöhter Toleranz gegenüber den Allergenen.<sup>19</sup> Bei allergischer Rhinitis konnte Omalizumab auch eine Verbesserung der Symptomatik erzielen, jedoch mit kleinem Unterschied zu anderen Pharmakotherapien. Die hohen Kosten einer Therapie mit Omalizumab schränkt dessen Einsatz auf die schwersten Fälle und bei Patient\*innen mit SIT ein.<sup>27</sup>

Trotz der erzielten Durchbrüche in der Therapie von allergischen Symptomen und Erkrankungen, bleibt die Notwendigkeit zu weiterer Forschung und Entwicklung von neueren Therapieansätzen bestehen.<sup>15 23</sup>

Eine nicht-pharmakologische Therapiemöglichkeit stellt der Einsatz von Ectoin als unterstützende bzw. alternative Therapie dar. Die Evaluierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit des Ectoins bei allergischen Symptomen im oropharyngealen Raum ist das Ziel dieser Promotionsarbeit.

### 1.7. Ectoin

Das Ectoin ist ein zyklisches Aminosäurederivat (2-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-4-carbonsäure), das erstmals in den 1980er aus den extrem halophilen Arten des Bakteriums *Ectothiorhodospira* in Wadi Natrun in Ägypten isoliert wurde.<sup>41</sup> Die chemische Struktur des Ectoins ist in der Abbildung 1 dargestellt.<sup>42</sup> Als Osmolyt dient das Ectoin den extremophilen Bakterien als osmoprotektiver Metabolit in den extremen Umweltumständen wie in den extrem salzigen, dünnen, kalten oder heißen Lebensräumen. Dank Ectoin und ähnlicher Osmolyte können diese Bakterien die Dehydratation der Zelle verhindern, den zellulären Turgordruck aufrechterhalten und sich vor anderen Stressfaktoren, wie z.B. Schwermetallen, schützen. Dies geschieht ohne, dass das Ectoin in den Metabolismus der Zelle eingreift.<sup>43</sup> Die Struktur des Ectoins beinhaltet zwei funktionelle Gruppen, die Wasserstoffbrückenbindungen eingehen können. Die beiden positiven Iminogruppen (NH<sup>+</sup>) und die negative Carboxylgruppe (-COO<sup>-</sup>) liegen der starken Affinität des Ectoins für die Wasserstoffmoleküle zugrunde und

ermöglichen die Bildung von Ectoin-Wasserstoff-Bindungen sowie die Verstärkung der Wasser-Wasser-Interaktionen.<sup>43</sup>

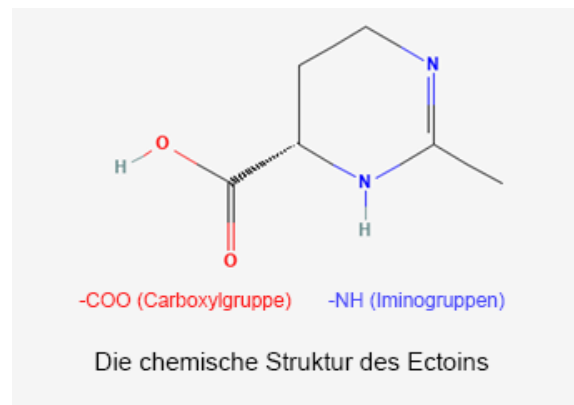
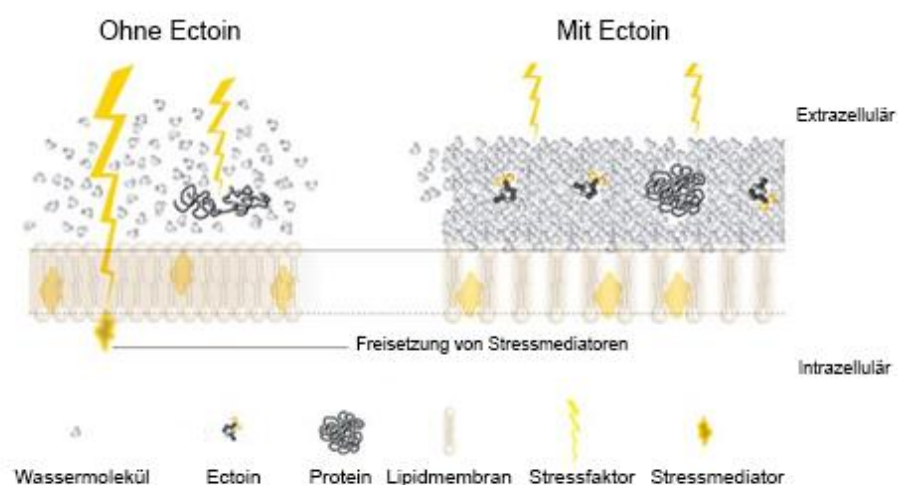


Abbildung 1: Die chemische Struktur des Ectoins

Diese kosmotrope Fähigkeit des Ectoins wird durch das „Preferential Exclusion Modell“ begründet. Dieses basiert auf der Wirkung des Ectoins auf die benachbarten Wassermoleküle und der osmophobischen Interaktion zwischen der Amidgruppe der Proteine und dem Ectoin, wodurch die Ectoin-Moleküle von den Proteinen verdrängt werden aber die Wassermoleküle um die Proteine stabilisiert werden, wie es die Abbildung 2 darstellt.<sup>43 44</sup>



Wirkmechanismus des Ectoins: Die Bildung eines Hydratfilmes und die gesteigerte Hydrierung der Lipidmembranen mithilfe vom Ectoin

Abbildung 2: Die Bildung eines Hydratfilmes und die gesteigerte Hydrierung der Lipidmembranen mithilfe vom Ectoin

Es entstehen Ectoin-Hydrathüllen um das Ectoin sowie die benachbarten Makromoleküle herum, wie Proteine oder Biomembranen. Auf diese Weise werden die Proteine auch in ihrer nativen Form stabilisiert.<sup>43 45</sup> Die Bildung des Hydratfilmes über Lipidmembranen und die gesteigerte Hydrierung und Barrierschutz dieser Lipidmembranen mithilfe vom Ectoin konnte von Graf et al. und Harishchandra et al. experimentell nachgewiesen werden.<sup>45 46</sup>

Auch der Ectoin-effekt auf die Induktion der zytoprotektiven Hitzeschockproteine Hsp70 und die Herunterregulierung von den proinflammatorischen Zytokinen IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  und NF- $\kappa$ B und I $\kappa$ B $\alpha$  in den Keratozyten wurden in einer Studie von Buommino et al. gezeigt.<sup>47</sup>

Die Ectoin-Hydrathülle stabilisiert die Lipidmembranen und bildet einen Schutzfilm, der diese Membranen vor externen Stressfaktoren, wie beispielsweise Dehydration, UV-Strahlung oder Allergenen schützt.<sup>44 48</sup>

Die Ectoin-haltigen Präparate lieferten in etlichen klinischen Studien Hinweise auf ihre antiinflammatorische, antiallergische sowie zell- und gewebsschützende Wirkung.

In einer doppelt-blinden, placebo-kontrollierten klinischen Studie zeigte sich, dass eine Ectoin-haltige Inhalationslösung zur Reduktion des Nitrits/Nitrats als Marker für den oxidativen Stress führte. Auch eine Reduktion der neutrophilen Zellen und Interleukin-8 im Sputum von Patient\*innen mit leichten Atemwegserkrankungen konnte in der ersten Phase der Studie beobachtet werden, jedoch nicht in der zweiten Phase.<sup>49</sup> Diese Studie wertet die Ergebnisse als ein Hinweis auf die antiinflammatorische Wirkung des Ectoins.<sup>49</sup>

In einer klinischen Studie, die die Ectoin-Inhalationslösung mit einer salinen Inhalationslösung bei Patient\*innen mit akuter Bronchitis verglich, wies das Ectoin-haltige Produkt leichte Überlegenheit auf und führte zur Verbesserung der Symptomatik.<sup>50</sup>

Eine randomisierte, intraindividuelle, doppelt-blinde multizentrische Studie bei Patient\*innen mit leichter bis mäßiger atopischer Dermatitis konnte demonstrieren, dass Ectoin-haltige Creme die gleiche Besserung der Symptomatik wie das etablierte antiinflammatorische, nicht-steroidale Vergleichsprodukt erzielte.<sup>51</sup> Auch bei Kindern mit atopischer Dermatitis zeigte ein Ectoin-haltiges Produkt eine Reduzierung der Symptomenschwere sowie eine Verbesserung der Lebensqualität.<sup>52</sup> Bei der Behandlung von akuter Pharyngitis mit oder ohne Laryngitis war der Ectoin-haltige Spray gegenüber salinen Lutschtabletten überlegen, laut einer prospektiven, kontrollierten, nicht-randomisierten Studie.<sup>53</sup>

In einer nicht-interventionellen Beobachtungsstudie zeigte ein Ectoin-haltiges Nasenspray die gleiche Effektivität gegen die Symptome der Rhinosinusitis wie ein etabliertes Phytotherapeutikum.<sup>54</sup>

Bei Kindern mit einer Infektion der oberen Atemwege konnte mit einem Ectoin-haltigem Produkt eine signifikante Besserung der nasalen Symptome und der Schlafqualität im Vergleich zum isotonischen salinen Produkt.<sup>55</sup> Auch am Tiermodell unterdrückte das Ectoin und sein synthetischer Derivat Homoectoin die Expression pro-inflammatorischer Zytokinen und reduzierte den oxidativen Stress bei Colitis.<sup>56</sup>

Die antiallergische Wirkung Ectoin-haltiger Nasensprays und Augentropfen in Behandlung von allergischer Rhinitis und Rhinokonjunktivitis wurden ebenfalls in mehreren Studien untersucht und positiv bewertet.<sup>57 58 59</sup>

## **1.8. Fragestellung und Ziel der Arbeit**

Die allergischen Erkrankungen erleben eine kontinuierlich steigende Prävalenz weltweit mit enormen Folgen für die Patient\*innen und die Gesellschaften. Auch wenn die etablierten anti-allergischen Therapien zurzeit eine sehr gute Symptomkontrolle erreichen können, ist ihre Wirkung für einige Patient\*innen unzureichend und ihre Nebenwirkungen für andere limitierend.

An dieser Stelle können neuere Therapien eine Alternative bzw. eine Unterstützung bieten. Eine dieser Therapiemöglichkeiten stellt die Ectoin-haltige Lutschtablette dar.

Das Ziel dieser Arbeit ist, die präventive und die therapeutische Wirkung bei oropharyngealen allergischen Symptomen sowie die Verträglichkeit von Ectoin-haltigen Lutschtabletten zu untersuchen. Als Modellsystem für diese Studie dient die Initiierung einer sublingualen Immuntherapie (SLIT).

Darüber hinaus soll diese Arbeit die Verträglichkeit und Sicherheit der Ectoin-haltige Lutschtablette evaluieren.

Daraus resultieren die folgenden Hypothesen für diese Promotionsarbeit:

- 1) Der Einsatz von der Ectoin-haltigen Lutschtablette führt sowohl in der präventiven als auch in der therapeutischen Behandlungsgruppe zur Linderung der oropharyngealen allergischen Symptome.
- 2) Die Ectoin-haltige Lutschtablette besitzt eine gute Verträglichkeit.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Prüfpräparat

*Ectoin Lozenges Honey Lemon* ist in Form von Lutschtabletten erhältlich. Dieses Ectoin-haltige Medizinprodukt trägt die CE-Kennzeichnung und ist geeignet für Erwachsene und Kinder ab sechs Jahren. Die Lutschtablette wiegt 2,3 g und enthält die folgenden Inhaltsstoffe: *Ectoin*®, Isomalt, Sucralose, Menthol, Zitronensäure, Zitrone-Minz Aroma (enthält Tocopherol), Honig Aroma (enthält Polyethylenglycol), Saflorkonzentrat (*Carthamus tinctorius* L.), Glukosesirup, Wasser.<sup>60</sup>

### 2.2. Studiendesign

Diese Promotionsarbeit beschreibt eine klinische Prüfung des Medizinproduktes *Ectoin Lozenges Honey Lemon*, welches im Rahmen seiner Zweckbestimmung angewendet wurde. Das Studiendesign sah zudem keine zusätzlichen belastenden Untersuchungen für die Patient\*innen vor, so dass die Kriterien für die Durchführung einer Studie nach § 23b Medizinproduktgesetz (MPG) erfüllt waren.

Diese klinische Prüfung ist eine multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie, die nach § 23 b MPG in sieben aktiven Prüfzentren mit allergologischem Schwerpunkt durchgeführt wurde.

Es sollten **90** Patient\*innen eingeschlossen und in **drei Gruppen** mit **jeweils 30 Teilnehmer\*innen** randomisiert werden:

- 1) **Patient\*innengruppe mit präventiver Behandlung:** In dieser Gruppe sollte der präventive Einsatz von Ectoin-haltigen Lutschtabletten untersucht werden. Die Patient\*innen erhielten eine Ectoin-haltige Lutschtablette **etwa fünf Minuten vor** der ersten Gabe des SLIT-Präparats und sollten diese durch aktives Lutschen im Mund zergehen lassen.
- 2) **Patient\*innengruppe mit therapeutischer Behandlung:** In dieser Gruppe sollte der therapeutische Einsatz von Ectoin untersucht werden. Die Patient\*innen erhielten eine Ectoin-haltige Lutschtablette **etwa fünf Minuten nach** der ersten Gabe des SLIT-Präparats erhalten und sollten diese durch aktives Lutschen im Mund zergehen lassen.
- 3) **Kontrollgruppe:** In dieser Gruppe wurde keine Ectoin-haltige Lutschtablette verabreicht.

Die SLIT wurde gemäß den Leitlinien durchgeführt. Die Patient\*innen wurden 30 Minuten nach der SLIT-Gabe gebeten, ihre oropharyngealen allergischen Symptome anhand des Patientenfragebogens subjektiv zu evaluieren. Falls die allergischen Nebenwirkungen der SLIT nicht durch Ectoin-haltige Lutschtablette gelindert oder verhindert werden konnten oder für die Patient\*innen der Kontrollgruppe stand als Bedarfsmedikation Fexofenadin (120 mg)

zur Verfügung. Die Prüfer\*innen entschieden, über die Notwendigkeit der Verabreichung der Bedarfsmedikation aufgrund starker allergischer Symptome.

Die Gesamtdauer der Studie war vorgesehen für den Zeitraum von Februar bis September 2019. Die Studiendesign sah für jeden Patienten bzw. jede Patientin eine Visite vor. Der Ablauf ist in der (Tabelle 6) dargestellt.

*Tabelle 6: Ablauf der Visite*

Patient*inneninformation und Einholen der Einwilligungserklärung
Vergabe Patient*innen-ID
Dokumentation des Visitendatums
Kontrolle der Einschluss- und Nicht-Einschlusskriterien
Randomisierung und Vergabe der Behandlungsnummer
Dokumentation demografischer Daten (Geburtsjahr, Geschlecht) und der allergologischen Anamnese
Verabreichung der Ectoin-haltige Lutschtablette in den Behandlungsgruppen vor oder nach Einleitung der SLIT
Evaluation der Symptome und Ausfüllen des Fragebogens durch die Patient*innen (30 Minuten nach der Einleitung der SLIT)
Dokumentation von UE/SUE
Ende der Teilnahme an der Studie mit der Abgabe des Patientenfragebogens und dem Verlassen der Praxis

### **2.3. Beratung durch die Ethikkommissionen und Anpassung des Prüfplans**

Die Studiendokumente lagen den folgenden Ethikkommissionen zur berufsrechtlichen Beratung vor:

- Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln (Aktenzeichen 18-399)
- Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Aktenzeichen 2019-129-b-S)
- Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg (Aktenzeichen B-F-2019-023).

Der Prüfplan, Version 1.1 wurde zustimmend bewertet.

Der Prüfplan, Version 1.1 vom 15.01.2019 wurde durch den Prüfplan, Version 2.0 vom 06.05.2019 ersetzt. In der aktualisierten Prüfplanversion wurde die Verlängerung der Studiendauer bis zum September 2019 sowie die Einbeziehung von bis zu 9 Prüfzentren berücksichtigt. Darüber hinaus wurde das Kapitel 9.3.2. „Dokumentation von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen“ angepasst. Die vorliegende Studie nach § 23 b Medizinproduktegesetz (MPG) untersuchte das Medizinprodukt *Ectoin Lozenges Honey Lemon*. Die Einleitung einer SLIT und besonders die damit einhergehenden lokalen Nebenwirkungen dienten als Modellsystem für die Untersuchung des Medizinproduktes.

Daher wurden Unerwünschte Ereignisse (UE) im Zusammenhang mit der SLIT, die eine Behandlung im Rahmen der ärztlichen Heilfürsorge mit Arzneimitteln darstellte und somit dem Arzneimittelgesetz unterlag, von der Dokumentation als UE in dieser Studie ausgenommen. Die Prüfer\*innen wurden in der geänderten Version des Prüfplans darauf hingewiesen, zu prüfen, ob auftretende allergische Symptome im Zusammenhang mit der SLIT als Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen an die Bundesoberbehörde gemeldet werden müssen.

Der Prüfplan, Version 2.0 lag der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln vor und wurde zustimmend bewertet. Die teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte aus dem Zuständigkeitsbereich der Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg verzichteten auf eine weitere berufsrechtliche Beratung. Ärztinnen und Ärzte aus dem Zuständigkeitsbereich der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster rekrutierten keine Patient\*innen.

#### 2.4. Registrierung der Studie

Diese Studie wurde unter der Nummer NCT03975257 in der Datenbank ClinTrials.gov registriert.

#### 2.5. Patient\*innenkollektiv

Patient\*innen, die zur Einleitung einer SLIT in die angeschlossenen Prüfzentren kamen, die die Einschlusskriterien erfüllten und bei denen keine der Nicht-Einschlusskriterien zutrafen (Tabelle 7), konnten in diese Studie eingeschlossen werden. Die folgende Tabelle zeigt die Einschluss- und Nicht-Einschlusskriterien. Die Teilnehmer und Teilnehmerinnen an dieser Studie erhielten in aufsteigender Reihenfolge entsprechend ihrer Einwilligung zur Teilnahme eine Patienten-Identifikationsnummer (Pat-ID). Diese setzte sich aus einer Ziffer für das Prüfzentrum und zwei Ziffern für den Patient\*innen bzw. die Patientin zusammen.

*Tabelle 7: Einschluss- und Nicht-Einschluss-Kriterien*

<b><u>Einschlusskriterien:</u></b>
Vorliegen einer unterschriebenen und datierten Einwilligungserklärung des Patienten bzw. der Patientin
Männliche und Weibliche Patient*innen ab 18 Jahren.
Indikation einer SLIT und Besuch im Prüfzentrum zur Einleitung einer SLIT.
<b><u>Nicht-Einschlusskriterien:</u></b>
Zustand nach Operationen oder Verletzung im Mund und Rachen.
Überempfindlichkeit gegen Ectoin oder einen der anderen Inhaltsstoffe der Lutschtablette.
Schwangerschaft und Stillzeit.



Die Patient\*innen wurden mündlich und schriftlich über die klinische Prüfung aufgeklärt, hatten die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und gaben anschließend eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie sowie zur Erhebung und Nutzung ihrer Daten ab.

## 2.6. Randomisierung

Die Randomisierungsliste wurde mit dem Progranpaket SAS V.9.4 (SAS Inc. Cary, NC, USA) erstellt. Die Zuordnung der Patient\*innen zu den drei Behandlungsgruppen beruhte auf einer Block-Randomisierung (Blockgröße 6). Randomisierungsblöcke wurden jedem Zentrum zugeteilt.

Die Zuordnung der Behandlungsnummer und somit der Behandlungsgruppe erfolgte durch den Prüfer bzw. die Prüferin entsprechend der Randomisierungsblöcke in der Reihenfolge des Einschusses in die Studie (Datum der Einwilligungserklärung).

## 2.7. Zielparameter und Variablen der Studie

Die Zielparameter und Zielgrößen dieser Promotionsarbeit sind in der Tabelle 8 und Tabelle 9 aufgelistet.

*Tabelle 8: Zielparameter der Studie*

<b>Primärer Zielparameter</b>	Bewertung der Wirksamkeit von der Ectoin-haltigen Lutschtablette zur Vorbeugung oder Linderung oropharyngealer allergischer <b>Symptome</b> .
<b>Sekundärer Zielparameter</b>	Verträglichkeit und Sicherheit von der Ectoin-haltigen Lutschtablette.

*Tabelle 9: Zielgrößen der Studie*

<b>Primäre Zielgröße</b>	Summenscore der oropharyngealen allergischen Symptome
<b>Sekundäre Zielgröße</b>	Anzahl unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit der Einnahme von der Ectoin-haltigen Lutschtablette.

### 2.7.1. Wirksamkeitsvariablen

Anhand eines Patientenfragebogens wurden ca. 30 Minuten nach Einleitung der SLIT die oropharyngealen Symptome der Patient\*innen erhoben. Der Patientenfragebogen erfragte die subjektive Wahrnehmung der folgenden allergischen Symptome:

- Schwellung
- Juckreiz
- Reizung

in den drei Körperregionen:

- Mund

- Lippen
- Rachen/Hals.

Die Intensität wurde unter Verwendung des folgenden Scores bewertet:

- Keine (Score 0)
- Leicht (Score 1)
- Mäßig (Score 2)
- Stark (Score 3)

Die Summe aus der Bewertung der einzelnen Symptome eines Organs ergab den organspezifischen Symptomscore und die Summe aller organspezifischen Symptome den oropharyngealen Symptomscore (OPSS). Der OPSS konnte zwischen 0 und 27 liegen. Je höher der Wert, desto höher war die Symptomlast. Zudem ermöglichte der Fragebogen die Angabe weiterer Symptome in einem Freitextfeld. Die Einträge wurden mit dem folgenden Score bewertet:

Nein, keine weiteren Symptome (Score 0)

Ja (Score 1)

### **2.7.2. Sicherheitsvariablen**

Um die Sicherheit und Verträglichkeit, der in dieser Studie untersuchten Ectoin-haltigen Lutschtablette zu dokumentieren, mussten alle auftretenden unerwünschten Ereignisse (UE) nach Einwilligung der Patient\*innen zur Teilnahme an der Studie erfasst werden. Davon ausgenommen waren Ereignisse im Zusammenhang mit der SLIT. Grundlage der Dokumentation von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen ([S]UE) sind die folgenden Definitionen in Anlehnung an die DIN EN ISO 14155:2011 + AC: 2011. (Tabelle 10)

Tabelle 10: Definition der UE und SUE

<b>Unerwünschtes Ereignis (UE)</b>	Ist ein unerwünschtes medizinisches Ereignis, unbeabsichtigte Erkrankung oder Verletzung oder unerwünschte klinische Diagnose inkl. abnormer Laborergebnisse bei Studienteilnehmern, Anwendern und anderen Personen. Dabei ist es irrelevant, ob das Ereignis im Zusammenhang mit dem Medizinprodukt steht oder nicht.
<b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</b>	Ist ein unerwünschtes Ereignis, dass zum Tod, zu einer schweren Gesundheitsbeeinträchtigung oder zur Schädigung eines Fetus, zum Fetal Tod, einer kongenitalen Fehlbildung oder einem Geburtsschaden führte. Eine schwere Gesundheitsbeeinträchtigung ist gekennzeichnet durch die Folge: <ul style="list-style-type: none"> <li>• einer lebensbedrohenden Erkrankung oder Schädigung oder</li> <li>• einer dauernden Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder – funktion oder</li> <li>• eines Krankenhausaufenthaltes oder einer Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes oder</li> <li>• eines medizinischen oder chirurgischen Eingriffs mit dem Ziel, eine lebensbedrohende Krankheit oder Verletzung oder eine dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder –funktion zu verhindern.</li> </ul>
<b>Unerwünschte Wirkung des Produktes</b>	UE im Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Prüfproduktes.

## 2.8. Datenerhebung

Die Datenerhebung in dieser Studie erfolgte Papier-basiert. Drei Dokumente wurden angewendet: ein **Prüfbogen**, ein **Patientenfragebogen** und **UE/SUE-Dokumentationsbogen**.

Während der Prüfbogen und UE/SUE-Dokumentationsbogen vonseiten des Prüfers ausgefüllt wurden, war der **Patientenfragebogen** von dem Patienten bzw. der Patientin selbst auszufüllen.

### 2.8.1. Prüfbogen

Mit dem Prüfbogen wurden die Einschluss- und Nicht-Einschluss-Kriterien erhoben und somit die Berechtigung für die Teilnahme an der Studie geprüft. (Abbildung 12) (Tabelle 7)

Die Studiendaten, die mithilfe des **Prüfbogen** erhoben wurden, umfassen:

- Pat-ID und Datum der Visite.
- Demografische Daten: Geburtsjahr und Geschlecht (weiblich/männlich).
- Randomisierung: Hier wurde die Behandlungsnummer des Patienten bzw. der Patientin und die dadurch vorgegebene Zuordnung in eine der drei Behandlungsgruppen dokumentiert.

Allergologische Anamnese: In diesem Abschnitt des Prüfbogens wurden genauere Informationen über die allergologische Anamnese, wie in der Tabelle 11 erhoben:

Tabelle 11: Allergologische Anamnese

Die anamnestische Diagnose einer Typ-1-Allergie gegen:	Gräserpollen oder Hausstaubmilben
Die Bestätigung der Diagnose erfolgte mittels:	Pricktest oder spez. IgE samt CAP/RAST Klasse
Die Allergene, gegen sie der Patient bereits sensibilisiert wurde:	Bäume, Gräser, Hausstaubmilben, Kräuter, Schimmelpilze, Tierhaare, Vorratsmilben oder sonstige Allergene
Leidet der Patient unter Asthma?	Ja / Nein

### 2.8.2. Patientenfragebogen

Mit dem Patientenfragebogen konnten die Patient\*innen ihre oropharyngealen allergischen Symptome subjektiv dokumentieren, wie es im Kapitel 2.7.1 beschrieben ist. (Abbildung 13) Darüber hinaus wurde auf der Patientenfragebogen zum Abgleich den Pat-ID, das Datum der Visite sowie die Behandlungsnummer dokumentiert.

### 2.8.3. UE/SUE-Dokumentationsbogen

Die Dokumentation von UE erfolgte mit Hilfe eines **UE/SUE-Dokumentationsbogen** unter Angabe der folgenden Merkmale, wie es in der Tabelle 12 aufgelistet ist. (Abbildung 14)

Tabelle 12: UE/SUE-Dokumentation

Patienten-ID	
Beschreibung des UE/SUE	
Beginn und Ende des UE/SUE	
Zeitlicher Abstand zwischen Anwendung des Medizinproduktes und UE	
Häufigkeit	1 = einmalig, 2 = regelmäßig, 3 = fortdauernd
Schwere	1 = leicht, 2 = mittel, 3 = schwer
Verlauf	1 = beendet, 2 = abklingend, 3 = andauernd, 4 = beendet, resultierte in weiteren Symptomen, 5 = verstärkt, 6 = tödlich, 7 = unbekannt
Maßnahmen in Bezug auf das Medizinprodukt	1 = nichtzutreffend, 2 = keine Änderung in der Anwendung des Medizinproduktes, 3 = Anpassung in der Anwendung des Medizinproduktes, 4 = zeitweise Unterbrechung der Therapie, 5 = Abbruch der Therapie, 6 = andere
Andere Maßnahmen	1 = keine, 2 = Änderung der Begleitmedikation, 3 = Krankenhauseinweisung/ Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts, 4 = weitere therapeutische oder diagnostische Maßnahmen
Bezug zum Medizinprodukt	1 = ohne Zusammenhang, 2 = möglicher Zusammenhang, 3 = mit Zusammenhang
Handelt es sich um ein schwerwiegendes UE (SUE)?	Ja / Nein

## **2.9. Monitoring**

Während einer Initiierung wurden die Prüfzentren durch den Monitor über die klinische Prüfung und den vorgesehenen Verlauf der Studie informiert und die Studienunterlagen, wie z.B. Prüfbogen, Fragebogen und UE/SUE-Dokumentationsbogen, detailliert besprochen. Neben den Studienunterlagen wurden das Medizinprodukt und Bedarfsmedikation übergeben.

Während der Studie aufgetretene Fragen wurden telefonisch besprochen und geklärt.

Nach Einschluss des letzten Patienten bzw. letzter Patientin wurde in allen Zentren ein Abschlussmonitoring durchgeführt. Dabei wurden die Einwilligungen zur Studienteilnahme sowie Erhebung und Nutzung von Daten überprüft. Fragen zu den Prüfbögen und ggf. UE/SUE-Dokumentationsbögen wurden direkt im Prüfzentrum geklärt. Anschließend wurden die Prüfbögen, Patientenfragebögen und UE/SUE-Dokumentationsbögen eingesammelt und zum Auftragsforschungsinstitut zur Dateneingabe und Analyse gebracht. Restliches Medizinprodukt wurde eingesammelt und vernichtet.

## **2.10. Datenmanagement**

Die erfassten Daten wurden anonymisiert, also ohne Nennung des Namens oder des Geburtsdatums der Patient\*innen in eine Datenbank eingegeben. Die Identifikation erfolgt ausschließlich über eine Patienten-Identifikationsnummer (Pat-ID). Die Eingabe erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander, um Eingabefehler und somit Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden. Durch einen Doppeldatenabgleich wurden Eingabefehler identifiziert und korrigiert.

## **2.11. Fallzahlschätzung**

Die Stichprobengröße wurde mit SAS für Windows V.9.4 berechnet.

Erwartet wurde, dass der oropharyngeale Symptomscore in der Kontrollgruppe bei  $12 \pm 4$  und in der Gruppe mit präventivem Einsatz von der Ectoin-haltigen Lutschtablette bei  $8 \pm 4$  lag. Für den therapeutischen Einsatz von der Ectoin-haltigen Lutschtablette existierte keine solche Annahme. Es wurde angenommen, dass alle drei Gruppen gleich gewichtet werden. Unter der Annahme von 5% Alpha und 10% Beta-Fehler wurde die Gesamtprobengröße mit 51 Patient\*innen (17 pro Gruppe) berechnet.

Es war zu erwarten, dass ein Drittel der Patient\*innen auch ohne Behandlung mit dem Prüfprodukt keine oropharyngealen allergischen Symptome entwickelt. Es wurde daher eine Gesamtprobengröße von 90 Patient\*innen festgelegt mit je 30 Patient\*innen pro Behandlungsgruppe.

## **2.12. Statistische Analyse**

Die erhobenen Daten wurden mittels statistischer Kennwerte dargestellt. Kontinuierliche Daten wurden mit Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Anzahl gültiger Werte

beschreiben. 95% Konfidenzbereiche wurden aufgeführt, wenn sie die Auswertung sinnvoll ergänzten. Kategoriale Daten werden mittels absoluter und prozentualer Häufigkeiten dargestellt. Alle statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics für Windows, Version 25.0, durchgeführt (Armonk, NY: IBM Corp.). Vergleiche zwischen den Gruppen wurden mit dem Kruskal Wallis Test mit Bonferroni-Post-hoc-Korrektur für paarweise Vergleiche durchgeführt. p-Werte  $<0,05$  galten als statistisch signifikant.

Die primäre Zielgröße ist der Summenscore der oropharyngealen allergischen Symptome (OPSS). Dieser wurde mit Hilfe des Patientenfragebogens ermittelt.

### 3. Ergebnisse

Zur Durchführung der Studie wurden neun Prüfzentren in Nordrhein-Westfalen und Baden-Württemberg initiiert. Die beiden Zentren im Zuständigkeitsbereich der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster rekrutierten keine Patient\*innen für die Studie. Die sieben aktiven Zentren sind in der Tabelle 13 aufgelistet.

Tabelle 13: Liste der aktiven Prüfzentren

Prüfzentrum	Adresse
Dr. med. Andreas Horn Facharzt für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Allergologie	Uferstraße 8a 69120 Heidelberg
Dr. med. Thomas Ginko Facharzt für Lungen- und Bronchialheilkunde	Vorgebirgsstr. 43 53119 Bonn
Dr. med. Andrea Kienle-Gogolok Fachärztin für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	Falltorstraße 25 76669 Bad Schönborn
Dr. med. Martina Lenzenhuber Fachärztin für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	Große Rurstraße 38 52428 Jülich
Herr Rainer Reiber Facharzt für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Allergologie	Welzheimerstraße 15 73614 Schorndorf
Dr. med. Niklas Sondermann Facharzt für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	Auf der Eil 1-3 52078 Aachen
Praxis für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Allergologie	470XX Duisburg

#### 3.1. Patient\*inneneinschluss und Randomisierung

Im Zeitraum von Februar 2019 bis September 2019 wurden 90 Patient\*innen eingeschlossen. Das Abschlussmonitoring zeigte, dass die Einwilligungserklärung eines Patienten bzw. einer Patientin nicht vollständig ausgefüllt war. Die Daten dieses Patienten bzw. dieser Patientin wurden daher in der Studie nicht berücksichtigt.

Der erste Einschluss in der Studie war am 04.02.2019 und der letzte am 12.09.2019.

Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen erfolgte entsprechend der Randomisierungsblöcke in der Reihenfolge des Patient\*innen-Einschlusses und damit entsprechend der aufsteigenden Pat.-ID.

Die präventive Behandlungsgruppe umfasste 32 Patient\*innen (35,9%), die therapeutische Behandlungsgruppe 29 Patient\*innen (32,6%) und die Kontrollgruppe 28 Patient\*innen (31,5%) (Abbildung 3, Tabelle 22 siehe Tabellenanhang)

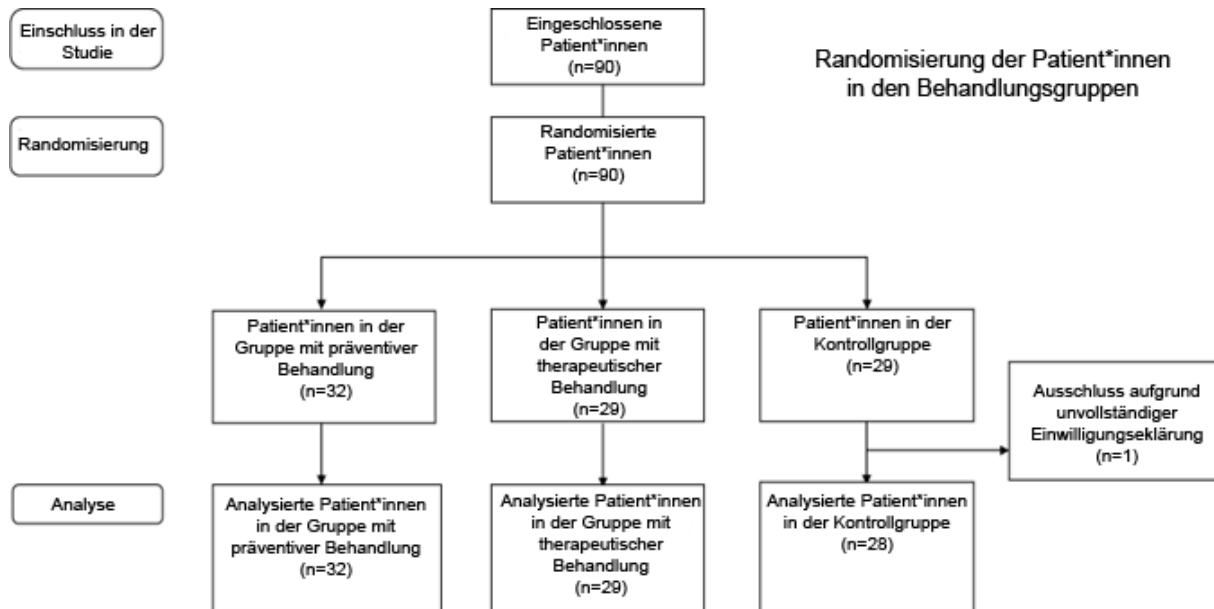


Abbildung 3: Die Patient\*innenrandomisierung in dieser Studie

### 3.2. Demographische Daten

Die Behandlungsgruppen umfassten 50 Frauen und 39 Männer. Während in der therapeutischen Behandlungsgruppe etwa gleich viele Frauen wie Männer vorhanden waren, überwog in den beiden anderen Behandlungsgruppen die Anzahl der weiblichen Studienteilnehmer\*innen. Der präventiven Behandlungsgruppe wurden 20 Frauen (62,5%) und 12 Männer (37,5%) zugeordnet, der therapeutischen Behandlungsgruppe 14 Frauen (48,3%) und 15 Männer (51,7%). In der Kontrollgruppe waren 16 Frauen (57,1%) und 12 Männer (42,9%). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte keine statistische Signifikanz. (Abbildung 4, Tabelle 23 siehe Tabellenanhang)



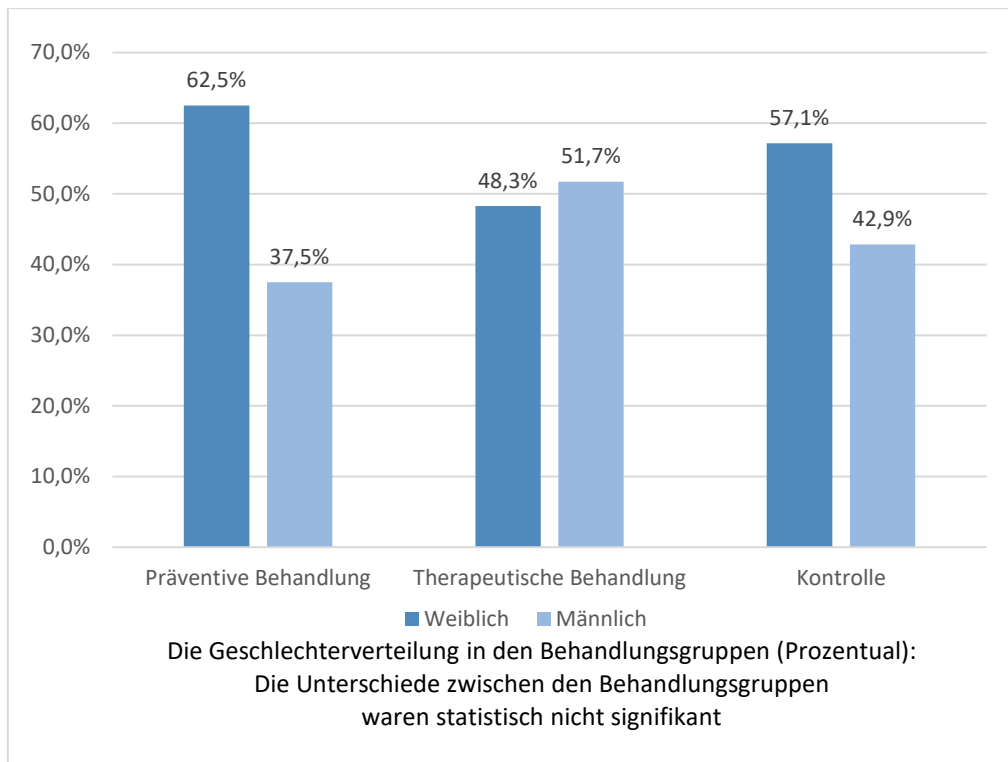


Abbildung 4: Geschlechterverteilung in den Behandlungsgruppen

Das Durchschnittsalter der Patient\*innen in der präventiven Behandlungsgruppe betrug 39,96 Jahre, wobei die jüngste teilnehmende Person 19 Jahre alt und die Ältteste 75 Jahre alt war. In der therapeutischen Behandlungsgruppe war das Durchschnittsalter 35,86 Jahre (18 bis 63 Jahre). In der Kontrollgruppe betrug das Durchschnittsalter 38,75 Jahre. Die jüngste teilnehmende Person in der Kontrollgruppe war 18 Jahre und die Ältteste 62 Jahre alt. (Abbildung 5, Tabelle 24 siehe Tabellenanhang)

Die Altersunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten keine statistische Signifikanz und die Behandlungsgruppen galten in Bezug auf das Alter somit als ausbalanciert.

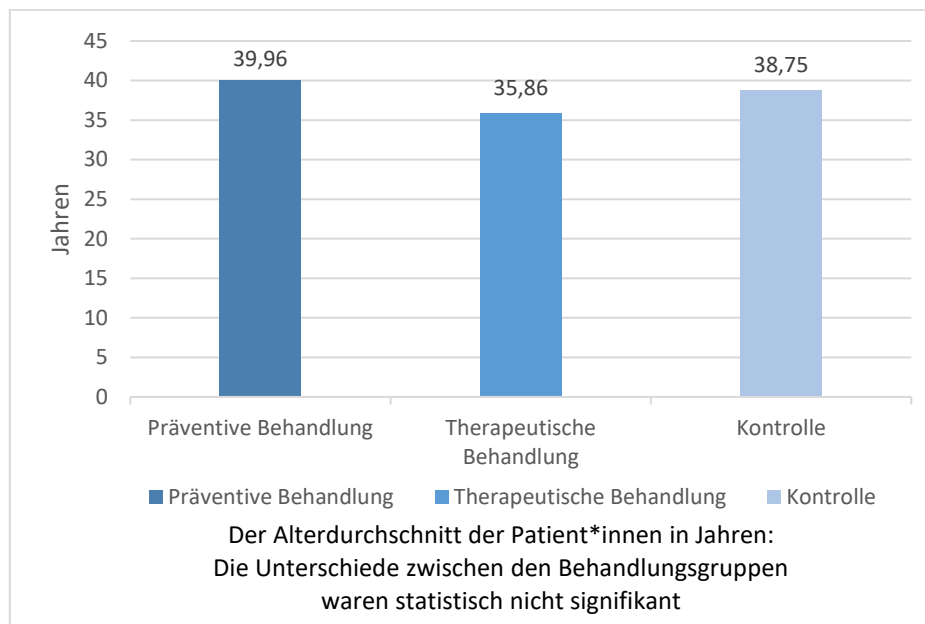


Abbildung 5: Altersdurchschnitt der Patient\*innen in den Behandlungsgruppen

### 3.3. Allergologische Daten

Die allergologische Anamnese zeigte, dass die häufigste Indikation für eine SLIT bei allen Patient\*innen die Hausstaubmilben-Allergie darstellte (36 Patient\*innen, 40,4%), gefolgt von Frühblüher- (33 Patient\*innen, 37,1%) und Gräserpollen-Allergie (20 Patient\*innen, 22,5%) (Tabelle 25, siehe Tabellenanhang)

Die präventive Behandlungsgruppe umfasste 12 Patient\*innen mit Frühblüherallergie (37,5%), 7 Patient\*innen mit Gräserpollenallergie (21,9%) und 13 Patient\*innen mit Hausstaubmilbenallergie (40,6%). Die therapeutische Behandlungsgruppe enthielt 11 Patient\*innen mit Frühblüherallergie (37,9%), 8 Patient\*innen mit Gräserpollenallergie (27,6%) und 10 Patient\*innen mit Hausstaubmilbenallergie (34,5%).

Die Kontrollgruppe umfasste 10 Patient\*innen mit Frühblüherallergie (35,7%), 5 Patient\*innen mit Gräserpollenallergie (17,9%) und 13 Patient\*innen mit Hausstaubmilbenallergie (46,4%). Die Verteilung der Allergietypen in den Behandlungsgruppen zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede und somit gelten die Behandlungsgruppen als ausbalanciert. (Abbildung 6, Tabelle 26 siehe Tabellenanhang)

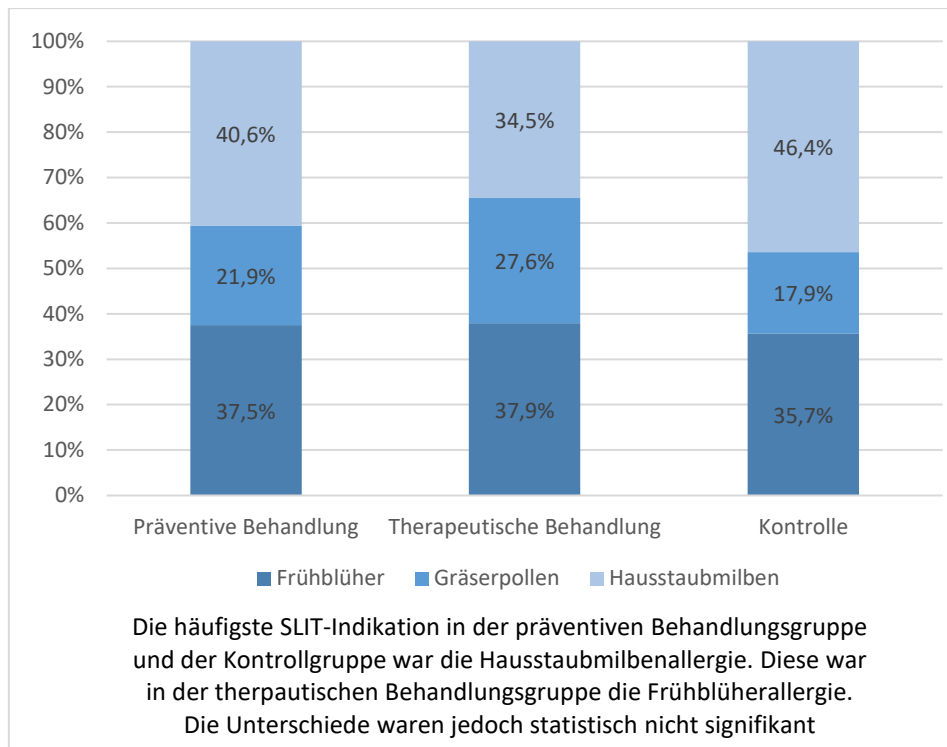


Abbildung 6: Diagnose einer Typ-1-Allergie mit SLIT-Indikation

Die Diagnose der Typ-1-Allergie wurde bei den Patient\*innen am häufigsten durch den Pricktest bestätigt (55 Patient\*innen bzw. 62,5%). Ein Drittel der Diagnosen wurde durch den Nachweis von spezifischem IgE im Blut gestellt (29 Patient\*innen bzw. 33%). Bei 4 Patient\*innen (4,5%) wurde die Allergie durch beide Nachweisverfahren bestätigt (Tabelle 27). Bei den Patient\*innen, deren Diagnose durch den Nachweis von spez. IgE bestätigt wurde, zeigten (57,6%) der Patient\*innen starke IgE-Konzentration (CAP/RAST-Klassen 3 und 4), während die restlichen 42,4% sehr stark positive spez. IgE-Konzentration (CAP/RAST-Klassen 5 und 6) aufwiesen (Tabelle 28).

Die Verteilung auf die Behandlungsgruppen zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der präventiven Behandlung sowie in der therapeutischen Behandlung waren jeweils 50% der Patient\*innen mit CAP/RAST-Klassen 3 und 4 und 50% mit CAP/RAST-Klassen 5 und 6. In der Kontrollgruppe waren 72,7% der Patient\*innen mit den Klassen 3 und 4 und 27,3% mit den Klassen 5 und 6 (Tabelle 29).

Neben der Allergie, für die die SLIT vorgesehen war, zeigten 51 Patient\*innen (57,3%) eine weitere Sensibilisierung gegen Frühblüher und 31 Patient\*innen (34,8%) eine Sensibilisierung gegen Gräser. Eine zusätzliche Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben, Tierhaare oder Kräuter wiesen 13 Patient\*innen (14,6%), 12 Patient\*innen (13,5%) bzw. 6 Patient\*innen (6,7%) der Patient\*innen auf. (Tabelle 30)

Zur weiteren Charakterisierung der Behandlungsgruppen wurde die Verteilung von saisonaler Allergie (Frühblüher-, Gräserpollen-, Kräuter-Allergie) und ganzjähriger Allergie (Hausstaubmilbenallergie, Allergie gegen Tierhaare) untersucht. An einer saisonalen Allergie

litten 13 Patient\*innen (40,6%) in der Gruppe mit präventiver Behandlung, 14 Patient\*innen (48,3%) in der Gruppe mit therapeutischer Behandlung und 10 Patient\*innen (35,7%) in der Kontrollgruppe.

Ganzjährige Allergien traten in der Gruppe mit präventiver Behandlung bei 4 Patient\*innen (12,5%), in der Gruppe mit therapeutischer Behandlung bei 4 Patient\*innen (13,8%) und in der Kontrollgruppe bei 2 Patient\*innen (7,1%) auf. Unter einer gemischten Allergie (saisonale und ganzjährige Allergie) litten in der präventiven Behandlungsgruppe 15 Patient\*innen (46,9%), in der therapeutischen Behandlungsgruppe 11 Patient\*innen (37,9%) und in der Kontrollgruppe 16 Patient\*innen (57,1%).

Die Unterschiede bezüglich saisonaler, ganzjähriger und gemischter Allergie zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant (Abbildung 7, Tabelle 31).

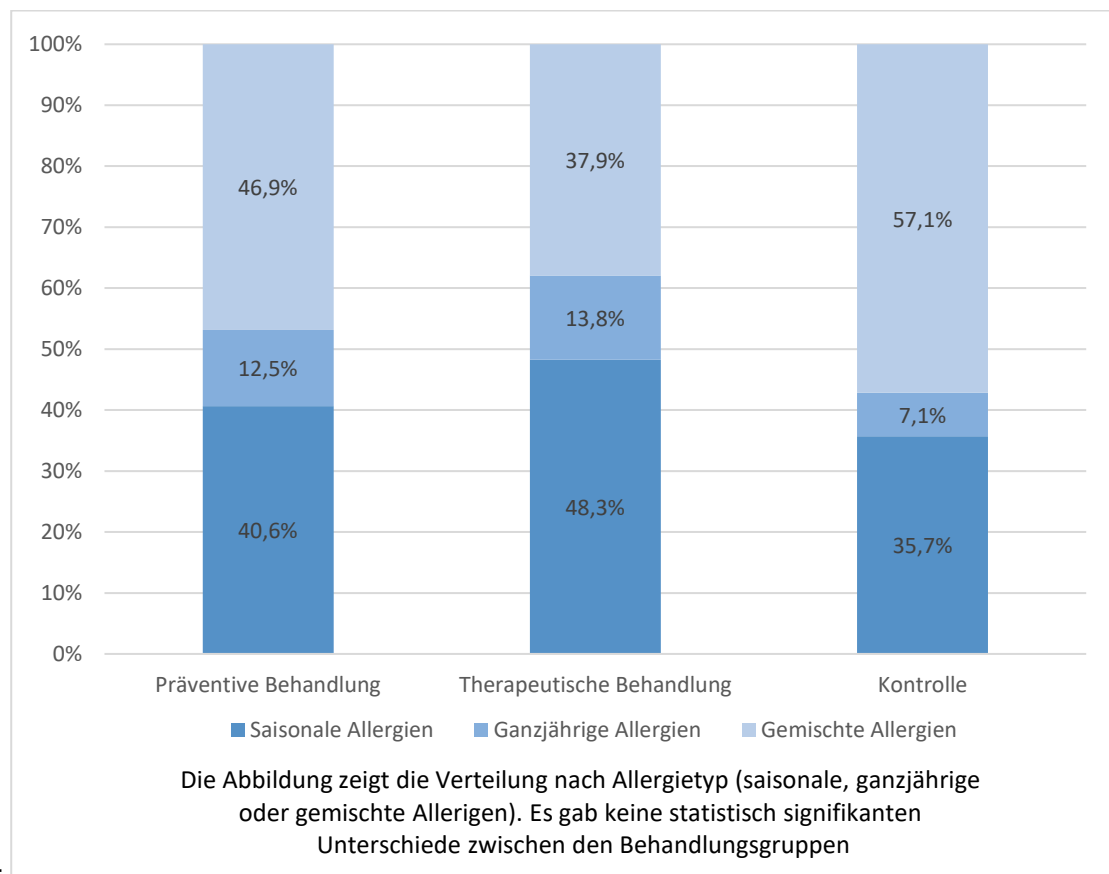


Abbildung 7: Verteilung nach Allergietyp in den Behandlungsgruppen

An allergischem Asthma litten 9% aller Patient\*innen. In der Gruppe mit präventiver Behandlung sowie in der Gruppe mit therapeutischer Behandlung trat allergisches Asthma bei 6,3% bzw. 6,6% der Patient\*innen auf. In der Kontrollgruppe trat allergisches Asthma bei 14,3% der Patient\*innen auf. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren nicht statistisch signifikant (Tabelle 32).

### 3.4. Wirksamkeitsvariablen

#### 3.4.1. Symptomscore

Im Mund war der Mittelwert des Symptomscores für Schwellung, Juckreiz und Reizung jeweils in der Gruppe mit präventiver Behandlung (0,22, 0,35 bzw. 0,34) und in der Gruppe mit therapeutischer Behandlung (0,14, 0,24 bzw. 0,31) niedriger als in der Kontrollgruppe (0,31, 1,04 bzw. 0,48). Die Reduktion der Beschwerden betrug 29%, 66% bzw. 29% bei präventiver Behandlung und 55%, 77% bzw. 36% bei therapeutischer Behandlung im Vergleich mit der Kontrollgruppe, d.h. die Symptomlast im Mund war bei der Behandlung mit der Ectoin-haltigen Lutschtablette niedriger, wobei die therapeutische Behandlung wirksamer erschien.

Bezüglich des Symptoms Juckreiz im Mund war der Unterschied zwischen der Gruppe mit präventiver Behandlung und der Kontrollgruppe sowie zwischen der Gruppe mit therapeutischer Behandlung und der Kontrollgruppe statistisch signifikant ( $p < 0,017$  nach Bonferroni-Korrektur) (Abbildung 8, Tabelle 14) Statistisch signifikante Unterschiede zwischen der präventiven und der therapeutischen Behandlung ergaben sich nicht.

Tabelle 14: Mittelwerte des Symptomscores im Mund

		Mund		
		Schwellung	Juckreiz	Reizung
<b>präventive Behandlung</b>	Mittelwert	0,22	0,35	0,34
	Standardabweichung	0,55	0,66	0,70
<b>therapeutische Behandlung</b>	Mittelwert	0,14	0,24	0,31
	Standardabweichung	0,35	0,51	0,71
<b>Kontrolle</b>	Mittelwert	0,31	1,04	0,48
	Standardabweichung	0,74	0,90	0,70
<b>p</b>	Overall	0,808	<b>0,000</b>	0,379
	präventiv vs therapeutisch*	0,769	0,575	0,864
	präventiv vs Kontrolle*	0,704	<b>0,002</b>	0,284
	therapeutisch vs Kontrolle*	0,520	<b>0,000</b>	0,203

\* Statistische Signifikanz ab p-Wert  $< 0,017$  nach Bonferroni Korrektur

An den Lippen war der Mittelwert des Symptomscores für Schwellung und Juckreiz in der Gruppe mit präventiver Behandlung (0,16 bzw. 0,25) und in der Gruppe mit therapeutischer Behandlung (0,03 bzw. 0,21) jeweils niedriger als in der Kontrollgruppe (0,29 bzw. 0,26). Die prozentuale Reduktion der Beschwerden betrug 45% bzw. 4% bei präventiver Behandlung und 88% bzw. 19% bei therapeutischer Behandlung. Der Mittelwert des Symptomscores für

Reizung der Lippen war in der Gruppe mit präventiver Behandlung (0,09) niedriger als in der Kontrollgruppe (0,15), aber in der Gruppe mit therapeutischer Behandlung (0,24) höher als in der Kontrollgruppe (0,15). Der Unterschied zwischen den Gruppen war bezüglich der Symptomlast nicht statistisch signifikant (Abbildung 8, Tabelle 15).

Im Hals/Rachen war der Mittelwert des Symptomscores für Schwellung, Juckreiz und Reizung in der Gruppe mit präventiver Behandlung (0,22, 0,53 und 0,56) und in der Gruppe mit therapeutischer Behandlung (0,21, 0,41 und 0,34) niedriger als in der Kontrollgruppe (0,54, 0,93 und 0,78). Die prozentuale Reduktion der Beschwerden betrug 59%, 43% bzw. 28% bei präventiver Behandlung und 62%, 55% bzw. 56% bei therapeutischer Behandlung, d.h. die Symptomlast im Hals/Rachen war bei der Behandlung mit der Ectoin-haltigen Lutschtablette niedriger als in der Kontrollgruppe. Der Symptomscore bei der therapeutischen Behandlung war niedriger als bei der präventiven Behandlung und lässt daher die Wirksamkeit höher erscheinen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden nicht gezeigt (Abbildung 8, Tabelle 16).

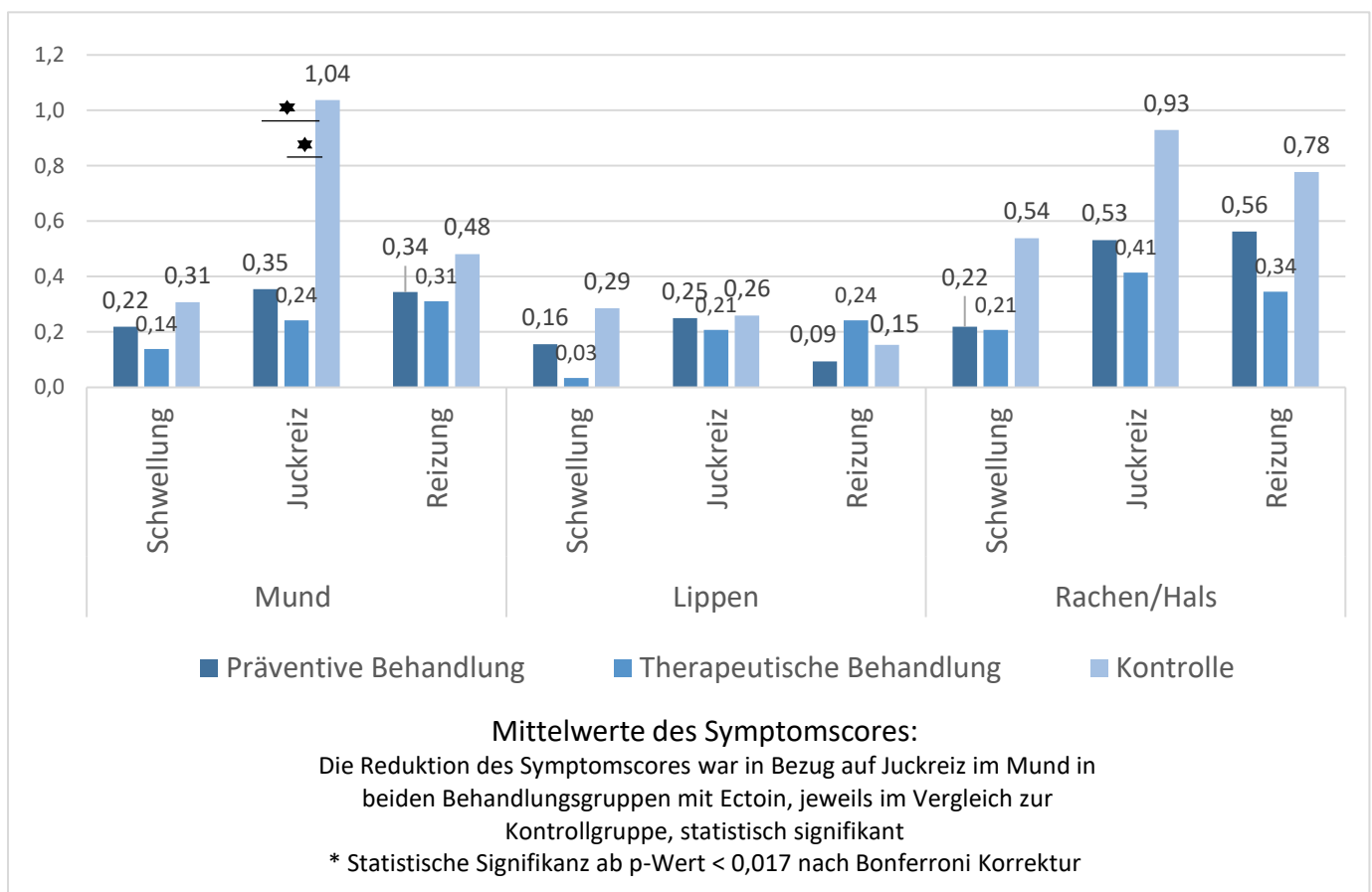


Abbildung 8: Mittelwerte des Scores für einzelne Symptome in Abhängigkeit von der Behandlung mit Ectoin

Tabelle 15: Mittelwerte des Symptomscores an den Lippen

		Lippen		
		Schwellung	Juckreiz	Reizung
<b>präventive Behandlung</b>	Mittelwert	0,16	0,25	0,09
	Standardabweichung	0,51	0,57	0,39
<b>therapeutische Behandlung</b>	Mittelwert	0,03	0,21	0,24
	Standardabweichung	0,19	0,49	0,51
<b>Kontrolle</b>	Mittelwert	0,29	0,26	0,15
	Standardabweichung	0,71	0,53	0,37
<b>p</b>	Overall	0,192	0,903	0,276
	präventiv vs therapeutisch*	0,337	0,846	0,109
	präventiv vs Kontrolle*	0,353	0,794	0,286
	therapeutisch vs Kontrolle*	0,074	0,652	0,580

\* Statistische Signifikanz (p-Wert < 0,017 nach Bonferroni Korrektur)

Tabelle 16: Mittelwerte des Symptomscores im Hals/Rachen

		Hals/Rachen		
		Schwellung	Juckreiz	Reizung
<b>präventive Behandlung</b>	Mittelwert	0,22	0,53	0,56
	Standardabweichung	0,61	0,84	0,80
<b>therapeutische Behandlung</b>	Mittelwert	0,21	0,41	0,34
	Standardabweichung	0,41	0,73	0,61
<b>Kontrolle</b>	Mittelwert	0,54	0,93	0,78
	Standardabweichung	1,03	1,05	0,93
<b>p</b>	Overall	0,358	0,090	0,149
	präventiv vs therapeutisch*	0,515	0,578	0,267
	präventiv vs Kontrolle*	0,156	0,113	0,357
	therapeutisch vs Kontrolle*	0,420	0,040	0,052

\* Statistische Signifikanz (p-Wert < 0,017 nach Bonferroni Korrektur)

### 3.4.2. Organscore

Bedingt durch den statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Symptoms Juckreiz im Mund zwischen jeweils der präventiven bzw. therapeutischen Behandlungsgruppe und der

Kontrollgruppe ergeben sich auch statistische Signifikanzen beim Vergleich der Mittelwerte des Symptomscores für den Mund zwischen präventiver Behandlung (0,91) und der Kontrollgruppe (1,75) sowie der therapeutischen Behandlung (0,69) und der Kontrollgruppe (1,75) ( $p < 0,017$  nach Bonferroni-Korrektur). Die Reduktion betrug 48% bei präventiver Behandlung und 61% bei therapeutischer Behandlung jeweils im Vergleich mit der Kontrollgruppe (Abbildung 9, Tabelle 17).

Der Organscore für die Lippen betrug in der präventiven Behandlungsgruppe (0,50), in der therapeutischen Behandlungsgruppe (0,48) und in der Kontrollgruppe (0,68). Dies bedeutet eine Reduktion des Organscores der Lippen von 26% bei der präventiven Behandlungsgruppe und 29% bei der therapeutischen Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Die Unterschiede in Bezug auf den Organscore der Lippen zwischen den Gruppen waren nicht statistisch signifikant (Abbildung 9, Tabelle 17).

Der Organscore für den Rachen/Hals lag in der präventiven Behandlungsgruppe bei (1,31), in der therapeutischen Gruppe bei (0,97) und in der Kontrollgruppe bei (2,18). Hier zeigte sich eine Reduzierung des Organscores Rachen/Hals von 40% in der präventiven Behandlungsgruppe und von 55% in der therapeutischen Behandlungsgruppe. Jedoch waren die Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des Organscores Rachen/Hals statistisch nicht signifikant (Abbildung 9, Tabelle 17).

### **3.4.3. OPSS**

Ebenso ist der Mittelwert des oropharyngealen Symptomscores, der die Symptome aller Organe umfasst, statistisch signifikant unterschiedlich beim Vergleich zwischen präventiver Behandlung (2,72) und der Kontrollgruppe (4,61) sowie der therapeutischen Behandlung (2,14) und der Kontrollgruppe (4,61) ( $p < 0,017$  nach Bonferroni-Korrektur) (Abbildung 9, Tabelle 17)

Die Reduktion betrug 41% bei präventiver Behandlung und 54% bei therapeutischer Behandlung jeweils im Vergleich mit der Kontrollgruppe. (Abbildung 9, Tabelle 17)

Der höchst angegebene OPSS betrug in der Kontrollgruppe (20), in der präventiven Behandlungsgruppe (16) und in der therapeutischen Behandlungsgruppe (13).



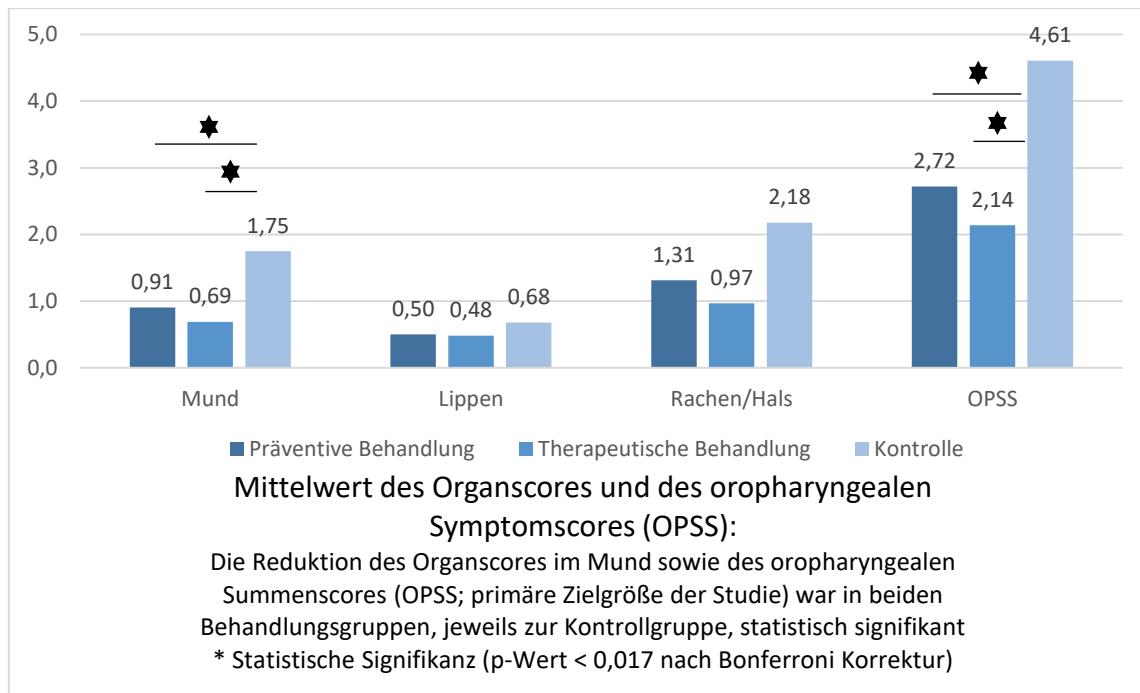


Abbildung 9: Mittelwert des Organscores und des oropharyngealen Symptomscores

Tabelle 17: Organscore und oropharyngealer Symptomscore

		Mund	Lippen	Rachen/Hals	OPSS
<b>präventive Behandlung</b>	Mittelwert	0,91	0,50	1,31	2,72
	Standardabweichung	1,55	1,39	1,80	4,15
<b>therapeutische Behandlung</b>	Mittelwert	0,69	0,48	0,97	2,14
	Standardabweichung	1,17	0,95	1,45	2,77
<b>Kontrolle</b>	Mean	1,75	0,68	2,18	4,61
	Standardabweichung	1,86	1,31	2,54	4,74
<b>p</b>	Overall	<b>0,006</b>	0,531	0,078	<b>0,010</b>
	präventiv vs therapeutisch*	0,629	0,462	0,393	0,958
	präventiv vs Kontrolle*	<b>0,011</b>	0,270	0,136	<b>0,012</b>
	therapeutisch vs Kontrolle*	<b>0,004</b>	0,685	0,029	<b>0,006</b>

\* Statistische Signifikanz (p-Wert < 0,017 nach Bonferroni Korrektur)

### 3.4.4. Subgruppenanalyse der Patient\*innen mit ganzjähriger oder saisonaler Allergie

Für die Subgruppenanalyse wurden zwei Patient\*innenkohorten untersucht:

- Kohorte 1: Patient\*innen (n=52), die unter ganzjähriger Allergie ohne oder mit zusätzlicher saisonaler Allergie (gemischte Allergie) litten

- Kohorte 2: Patient\*innen (n=79), die unter saisonaler Allergie ohne oder mit zusätzlicher ganzjähriger Allergie (gemischter Allergie) litten

In der Kohorte 1 war der Mittelwert des Symptomscores Juckreiz im Mund in der Gruppe mit therapeutischer Behandlung (0,27) statistisch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (1,11) ( $p < 0,017$  nach Bonferroni-Korrektur) Dieses Ergebnis entspricht dem der gesamten Studienpatient\*innen. Jedoch konnte in der Kohorte 1 keine statistische Signifikanz beim Gesamtscore für das Organ Mund oder den OPSS gezeigt werden (Tabelle 33, Tabelle 34)

In der Kohorte 2 war der Mittelwert des Symptomscores Juckreiz im Mund jeweils statistisch signifikant niedriger in der Gruppe mit präventiver Behandlung (0,37) oder therapeutischer Behandlung (0,28) im Vergleich mit der Kontrollgruppe (1,13). Die prozentuale Reduktion vom Juckreiz betrug 67% bei präventiver Behandlung und 75% bei therapeutischer Behandlung jeweils im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Ebenso war der Gesamtscore für das Organ Mund und der OPSS beim Vergleich der präventiven Behandlungsgruppe (0,93 bzw. 2,50) bzw. der therapeutischen Behandlungsgruppe (0,76 bzw. 2,20) mit der Kontrollgruppe (1,88 bzw. 4,92) statistisch signifikant niedriger ( $p < 0,017$  nach Bonferroni-Korrektur. (Abbildung 10, Tabelle 18)

Die prozentuale Reduktion der Beschwerden im Mund sowie im Allgemein betrug 51% bzw. 49% bei präventiver Behandlung und 60% bzw. 55% bei therapeutischer Behandlung im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Analoge Ergebnisse ergaben sich auch bei der Analyse der gesamten Studienpatient\*innen.

Zusätzlich konnte bei Patient\*innen mit saisonaler Allergie (Kohorte 2) eine statistisch signifikante Reduktion (68%) des Mittelwerts des Symptomscores für Juckreiz im Rachen/Hals beim Vergleich der Gruppe mit therapeutischer Behandlung (0,32) und der Kontrollgruppe (1,00) gezeigt werden. (Abbildung 10, Tabelle 18)

Ebenso war der Gesamtscore für den Rachen/Hals sowie der OPSS beim Vergleich der therapeutischen Behandlungsgruppe (0,88 bzw. 2,20) mit der Kontrollgruppe (2,35 bzw. 4,92) statistisch signifikant reduziert (62% bzw. 55%) (Abbildung 11, Tabelle 19).

Zusammenfassend kann postuliert werden, dass die Ectoin-haltige Lutschtablette Juckreiz im Rachen/Hals bei Patient\*innen mit Pollenallergie vermindern kann.

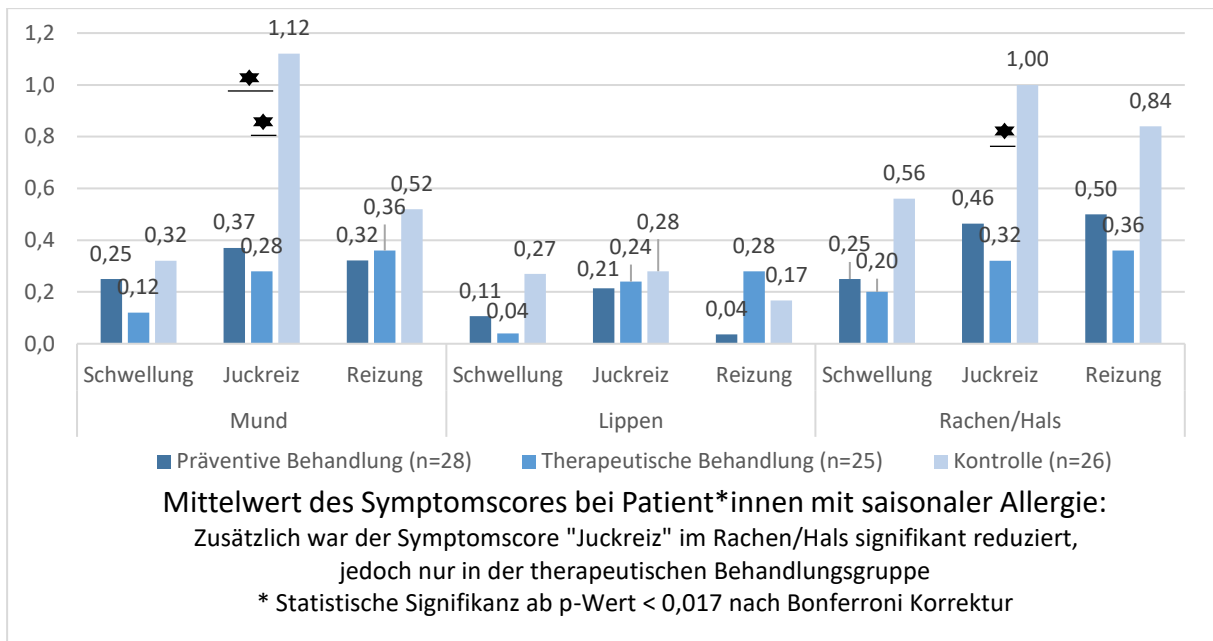


Abbildung 10: Mittelwert des Symptomscores bei Patient\*innen mit saisonaler Allergie

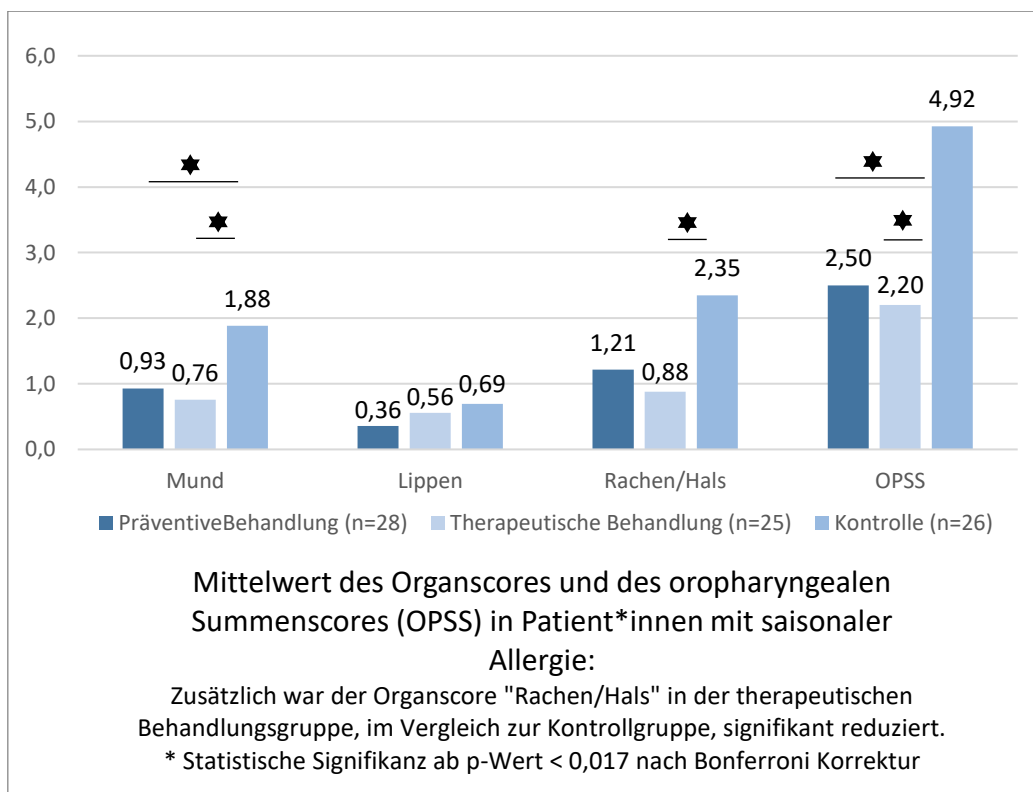


Abbildung 11: Mittelwert des Organscores und des oropharyngealen Symptomscores bei Patient\*innen mit saisonaler Allergie

Tabelle 18: Mittelwerte des Symptomscore bei Patient\*innen mit saisonaler Allergie

		Mund			Lippen			Hals/Rachen		
		Schwellung	Juckreiz	Reizung	Schwellung	Juckreiz	Reizung	Schwellung	Juckreiz	Reizung
präventive Behandlung (n=28)	Mittelwert	0,25	0,37	0,32	0,11	0,21	0,04	0,25	0,46	0,50
	Standardabweichung	0,59	0,69	0,72	0,42	0,50	0,19	0,65	0,74	0,69
Therapeutische Behandlung (n=25)	Mittelwert	0,12	0,28	0,36	0,04	0,24	0,28	0,20	0,32	0,36
	Standardabweichung	0,33	0,54	0,76	0,20	0,52	0,54	0,41	0,63	0,64
Kontrollgruppe (n=26)	Mittelwert	0,32	1,12	0,52	0,27	0,28	0,17	0,56	1,00	0,84
	Standardabweichung	0,75	0,88	0,71	0,72	0,54	0,38	1,04	1,06	0,94
<b>p</b>	Overall	0,678	<b>0,000</b>	0,284	0,320	0,865	0,095	0,414	<b>0,020</b>	0,108
	Präventiv vs therapeutisch*	0,501	0,771	0,678	0,609	0,844	0,029	0,733	0,478	0,405
	Präventiv vs Kontrollgruppe*	0,824	<b>0,001</b>	0,143	0,333	0,596	0,114	0,208	0,044	0,180
	therapeutisch vs Kontrollgruppe*	0,394	<b>0,000</b>	0,262	0,165	0,747	0,493	0,363	<b>0,010</b>	0,041

\* Statistische Signifikanz (p-Wert < 0,017 nach Bonferroni Korrektur)

Tabelle 19: Mittelwert des Organscores und oropharyngealer Symptomscore bei Patient\*innen mit saisonaler Allergie

		Mund	Lippen	Rachen/hals	OPSS
Präventive Behandlung (n=28)	Mittelwert	0,93	0,36	1,21	2,50
	Standardabweichung	1,63	1,03	1,69	3,82
Therapeutische Behandlung (n=25)	Mittelwert	0,76	0,56	0,88	2,20
	Standardabweichung	1,23	1,00	1,48	2,96
Kontrollgruppe (n=26)	Mittelwert	1,88	0,69	2,35	4,92
	Standardabweichung	1,86	1,35	2,56	4,77
<b>P</b> * Statistische Signifikanz (p-Wert < 0,017 nach Bonferroni Korrektur)	Overall*	<b>0,003</b>	0,425	<b>0,017</b>	<b>0,003</b>
	präventiv vs therapeutisch *	0,813	0,237	0,317	0,956
	Präventiv vs Kontrollgruppe*	<b>0,005</b>	0,257	0,052	<b>0,005</b>
	Therapeutisch vs Kontrollgruppe*	<b>0,004</b>	1,000	<b>0,007</b>	<b>0,003</b>

### 3.4.5. Sicherheitsvariablen

In dieser Studie traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Es wurden zwei unerwünschte Ereignisse (UE) gemeldet. Das erste UE stand nicht im Zusammenhang mit der Ectoin-haltigen Lutschtablette, sondern war eine Nebenwirkung der SLIT. Für das zweite UE (stomatale Missempfindungen) wurde ein möglicher Zusammenhang mit der Ectoin-haltigen Lutschtablette angegeben. Die Intensität des UE wurde mit „leicht“ bewertet und es war am Tag der Visite beendet. (Tabelle 20)

Tabelle 20: Unerwünschte Ereignisse

<b>Pat-ID</b>	2-04	6-06
<b>Datum</b>	16.04.2019	12.09.2019
<b>UE-Beschreibung</b>	Juckreiz, Halskratzen nach Einnahme Acarizax (8 min nach SLIT)	Stomatale Missempfindungen nach Ectoin-Einnahme (Pat. gibt keine Missempfindungen nach Einnahme des SLIT-Präparates an)
<b>Beginn des UE</b>	16.04.2019	12.09.2019
<b>Ende des UE</b>	16.04.2019	12.09.2019
<b>Zeitlicher Abstand zwischen der Anwendung des Medizinproduktes und UE</b>	00:13	00:02
<b>Häufigkeit</b>	einmalig	einmalig
<b>Schwere</b>	mittel	leicht
<b>Verlauf</b>	beendet	beendet
<b>Maßnahme Medizinprodukt</b>	nichtzutreffend	keine Änderung der Anwendung des Medizinproduktes
<b>Andere Maßnahmen</b>	Änderung der Begleitmedikation	Keine
<b>Bezug zum Medizinprodukt</b>	Ohne Zusammenhang	Möglicher Zusammenhang

Je eine Tablette der Begleitmedikation Fexofenadin (120 mg) wurde bei zwei Patient\*innen angewendet. Eine Person hatte ein UE mit einem Zusammenhang mit der SLIT, während die Andere der Kontrollgruppe zugeordnet war. Es lässt sich schlussfolgern, dass die Ectoin-haltige Lutschtablette in dieser Studie eine sehr gute Verträglichkeit aufweist.

Außerdem hatten die Patient\*innen die Möglichkeit, weitere Symptome im Patient\*innenfragebogen anzugeben. Elf Patient\*innen gaben weitere Symptome an; Drei Patient\*innen in der präventiven Behandlungsgruppe, vier in der therapeutischen Behandlungsgruppe und vier in der Kontrollgruppe. (Tabelle 21)

Tabelle 21: angegebene weitere Symptome

Behandlungsgruppe	Anzahl der angegebenen „Weiteren Symptome“	Art der angegebenen „weiteren Symptome“
Präventive	3	Leichter Juckreiz in den Ohren
		Leichter Juckreiz im linken Ohr
		Schnupfen
Therapeutische	4	Sofortige Besserung
		Angenehm befeuchtete Mundschleimhaut, kühlende Wirkung
		Ausschlag im Gesicht, Rachen/Gaumen fühlt sich taub an, Juckreiz in den Ohren
		Verstopfte Nase, linkes Auge juckt
Kontrolle	4	Juckreiz im Hals
		Juckreiz in den Ohren
		Sensibilitätsstörung im Gesicht (bis zu den Wangenknochen)
		Niesen

## 4. Diskussion

Die Entwicklung der Allergien und deren Prävalenz in den letzten Dekaden zu einem massiven Public-Health-Problem ist alarmierend. Der Ausblick lässt keinen Anlass zur Entwarnung, denn Studien weisen darauf hin, dass fast jede(r) zweite Jugendliche zurzeit allergisch sensibilisiert ist.<sup>7</sup> Der chronische Verlauf und die Symptomlast stellen sowohl für Millionen von Betroffenen als auch für die Gesellschaften und Gesundheitssysteme eine langjährige und schwere Belastung dar.<sup>7 15</sup>

Ectoin-haltige Präparate bieten eine nicht-pharmakologische nicht-systemisch wirkende Therapiemöglichkeit und konnten in etlichen Studien einen Hinweis auf deren lindernden Wirkung bei allergischen Symptomen bei Patient\*innen mit allergischer Rhinitis oder atopischer Dermatitis liefern.<sup>51 52 61</sup>

Das primäre Ziel dieser Promotionsarbeit war den präventiven sowie therapeutischen Einsatz der Ectoin-haltigen Lutschtablette bei oropharyngealen allergischen Symptomen zu untersuchen. Für diese multizentrische, prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie diente die initiale Gabe der sublingualen Immuntherapie und deren häufigsten Nebenwirkungen (Juckreiz, Schwellung und Reizung im Mund-/Rachenbereich) als Studienmodell. Das sekundäre Ziel der Studie war die Sicherheit und Verträglichkeit der Ectoin-haltigen Lutschtablette zu evaluieren.

Diese Studie stellt die erste Studie dar, die die Wirksamkeit der Ectoin-haltigen Lutschtablette bei oropharyngealen allergischen Symptomen untersucht. Neben der Arbeit von Dao et al. ist diese Arbeit die einzige Studie bisher, welche die Verträglichkeit des Ectoins in der Darreichungsform als Lutschtablette überprüft.<sup>62</sup>

Diese Studie umfasste 89 Patient\*innen, die drei Behandlungsgruppen zugeordnet wurden: einer präventiven Behandlungsgruppe, einer therapeutischen Behandlungsgruppe und einer Kontrollgruppe.

### 4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In dieser Studie führte der Einsatz von Ectoin-haltigen Lutschtabletten zu einer signifikanten Reduzierung des gesamten oropharyngealen Symptomscores OPSS von 41% in der präventiven Behandlungsgruppe und von 54% in der therapeutischen Behandlungsgruppe jeweils im Vergleich zur Kontrollgruppe, was das prämiere Ziel dieser Studie darstellt.

In Bezug auf die Organ-Summscores konnte eine signifikante Reduzierung des Organ-Summscores des Mundes von 48% in der präventiven Behandlungsgruppe und von 61% in der therapeutischen Behandlungsgruppe erreicht werden. Statische Signifikanz für einzelne Symptome trat im Symptomscore „Juckreiz“ im Mund ein, wo eine Verbesserung von 66% in der präventiven Behandlungsgruppe und 77% in der therapeutischen Behandlungsgruppe

erzielt werden konnte. Zusätzlich zeigte sich in der Subgruppenanalyse eine signifikante Reduzierung des Juckreizes und des Organ-Summscores im Hals/Rachen bei den Patient\*innen mit saisonaler Allergie, jedoch war diese signifikante Verbesserung nur in der therapeutischen Behandlungsgruppe zu beobachten. In dieser Studie wurde kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet. Ein einziges unerwünschtes Ereignis trat im Zusammenhang mit der Ectoin-haltigen Lutschtablette auf. Dieser war jedoch von milder Intensität und sistierte am Visitentag. Die Ergebnisse der Sicherheitsvariablen zeigte eine sehr gute Verträglichkeit der Ectoin-haltigen Lutschtablette, was das sekundäre Ziel dieser Studie war.

#### **4.2. Diskussion der Methoden und die Limitationen in der Studie**

Diese Studie ist eine multizentrische, prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie, die nach §23b des Medizinproduktgesetzes in sieben aktiven Prüfzentren durchgeführt wurde. Als Studienmodell bietet die Initiierung der SLIT und die damit verbunden lokalen Nebenwirkungen eine hervorragende Möglichkeit für die Untersuchung von antiallergischen Mitteln bei oropharyngealen allergischen Symptomen. Ob und inwieweit die Nebenwirkungen der SLIT-Initiierung mit den Symptomen der OAS vergleichbar und übertragbar sind, bleibt jedoch offen. Die Strukturhomologie zwischen den Aeroallergenen und den pollenassoziierten Nahrungsmittelallergenen lassen eine Ähnlichkeit der Immunreaktion und somit der Symptome vermuten. Auf der anderen Seite zeigte sich, dass die SLIT gegen Aeroallergene nicht unbedingt eine gleiche therapeutische Wirkung gegen das mit dem Aeroallergen-assoziierten Nahrungsmittelallergen hervorruft.<sup>19</sup> An dieser Stelle könnten zukünftig weitere Studien zur Wirksamkeit der Ectoin-haltigen Lutschtablette im Rahmen eines Provokationstestes bei OAS-Patient\*innen durchgeführt werden. Darüber hinaus wurde die Auswirkung des Ectoineinsatzes auf den therapeutischen Effekt der SLIT nicht untersucht, denn die SLIT-Gabe diente dieser Studie nur als Studienmodell und stellte kein Ziel der Arbeit dar.

Die Datenerhebung erfolgte Papier-basiert. Der Patientenfragebogen enthielt eine Erklärung des Studienverlaufs und umfasste insgesamt zehn Fragen, die in einfacher Sprache ohne komplizierte medizinische Fachbegriffe verfasst waren. Neun Fragen davon waren geschlossene Fragen, die begrenzte Antwortmöglichkeit zur Symptomlast enthielten. Dies erlaubte eine vereinfachte Dokumentation der Symptome vonseiten der Patient\*innen und eine quantitative Evaluierung der Symptomlast für die statistische Auswertung. Darüber hinaus hatten die Patient\*innen die Möglichkeit weitere Symptome durch die zehnte offene Frage zu berichten. Die Symptombdokumentation erfolgte ca. 30 Minuten nach der SLIT-Gabe. Dieser zeitliche Abstand ist an die Empfehlung der Leitlinien angelehnt, welche eine Beobachtungsdauer von 30 Minuten unter ärztlicher Aufsicht bei jeder SCIT-Gabe empfiehlt.<sup>29</sup>



Ähnliche Beobachtungsdauer ist ebenfalls bei der Initialgabe der hochdosierten SLIT-Präparate empfohlen.<sup>32</sup>

Die lokalen Nebenwirkungen der SLIT treten rasch nach der Applikation der SLIT ein und sind, vor allem der Juckreiz, meist nach 20 Minuten abgeklungen.<sup>7</sup> Das könnte eventuell bedeuten, dass die Dokumentation der Symptome in dieser Studie bereits in einer Phase des Nachlassens der Symptome erfolgte und somit zum Erfassen eher milderer Symptomlast in der Studie führte. An dieser Stelle könnten künftige Studien darauf zielen, die Symptomlast in bestimmtem zeitlichem Abstand von z.B. 5 Minuten zu erheben und dadurch eine genauere Symptomschwere innerhalb der ersten 30 Minuten nach der SLIT-Gabe bzw. dem Provokationstest zu erfassen.

Die größte Limitation in dieser Studie stellt jedoch das Fehlen des Placebos bzw. der Vergleichsmedikation in der Kontrollgruppe, wie beispielsweise ein Antihistaminikum, dar. Der Einsatz vom Placebo oder eine Vergleichsmedikation in der Kontrollgruppe hätte die Studienergebnisse stärkere Aussagekräftigkeit verliehen. Diese Studie stellt eine Grundlage für weitere Studien dar, die die Ectoin-haltige Lutschtablette mit ähnlichen herkömmlichen Präparaten vergleichen. Dao et al. untersuchten die Ectoin-haltige Lutschtablette bei Patient\*innen mit akuter viral-bedingter Pharyngitis im Vergleich zu Hyaluronsäure-haltigen Lutschtablette und einem salinen Gurgelmittel.<sup>62</sup> Andere Ectoin-haltige Präparate, insbesondere Nasensprays, wurden bereits in Placebo-, Glucocorticoid- und Antihistaminakontrollierte Studien untersucht.<sup>57</sup>

Eine vergleichmedikations- bzw. placebokontrollierte Studie ist allerdings notwendig, um die Ergebnisse dieser Studie zu bestätigen.

### **4.3. Diskussion der Ergebnisse**

#### **4.3.1. Demographische und allergologische Daten**

Diese klinische Studie umfasste 89 Patient\*innen, davon 50 Frauen und 39 Männer. Obwohl die Anzahl der Frauen in der präventiven Behandlungsgruppe etwas höher war, galten die Gruppen untereinander in Bezug auf das Geschlecht als ausbalanciert. Das durchschnittliche Alter aller eingeschlossenen Patient\*innen betrug 38,2 Jahre. Studien über die Prävalenz von allergischen Erkrankungen in Deutschland weisen darauf hin, dass männliche Jugendliche etwas häufiger von Allergien betroffen sind.<sup>7</sup> Im Gegensatz dazu leiden im Erwachsenenalter häufiger Frauen unter Allergien, wie es die Ergebnisse der DEGS1 oder der GEDA 2014/2015-EHIS zeigen.<sup>3 13</sup> Daher korreliert die höhere Einschlussquote von Frauen in dieser Studie mit der etwas höheren Prävalenz allergischer Erkrankungen bei Frauen in den hier untersuchten Altersgruppen. Ein anderer Grund für die höhere Einschlussquote der Frauen könnte die höhere Bereitschaft von Frauen an dieser Studie teilzunehmen sein, denn laut einer Studie

fühlen sich Frauen in ihrer Lebensqualität und ihren sozialen Aktivitäten aufgrund der pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie stärker eingeschränkt.<sup>63</sup>

In Bezug auf die allergologischen Daten, stellte die Hausstaubmilbenallergie die häufigste Indikation zur SLIT unter den Teilnehmenden dieser Studie dar, gefolgt von Frühblüher und Gräserpollen-Allergie. Jedoch zeigte die Mehrheit der Patient\*innen weitere Sensibilisierungen gegen andere Allergene, denn obwohl die ganzjährige Allergie die häufigste Indikation für die SLIT war, waren nur 10% von ausschließlich ganzjähriger Allergie betroffen. Fast die Hälfte der Teilnehmer litt unter einer gemischten Allergie. Im Vergleich dazu, zeigen die Ergebnisse der Studie von Haftenberger et al., dass die häufigste Sensibilisierung bei Erwachsenen in Deutschland gegen Lieschgras (Gräserpollen) vorliegt (18,1%). Daraufgehend sind Sensibilisierung gegen Birke (17,4%), Roggenpollen (16,8%), Erle (16,5%) und Hasel (16,2%). Gegen Hausstaubmilben weisen etwa 15,9% der Erwachsenen spezifische IgE auf.<sup>14</sup>

Die Diagnostikmethode Prick-Test bei der Mehrheit der Teilnehmer dieser Studie lässt keine Schlussfolgerung über den Grad der Sensibilisierung bei den Patient\*innen. Bei etwa einem Drittel der Teilnehmenden, durch die Bestimmung der sIgE deren Diagnose bestätigt wurde, zeigt sich eine starke bis sehr starke Sensibilisierung. An diese Stelle ist anzumerken, dass etwa drei Viertel der Patient\*innen in der Kontrollgruppe eher starke Sensibilisierung im Sinne von CAP/RAST-Klasse 3 oder 4 und etwa ein Viertel eine sehr starke Sensibilisierung, also CAP/RAST-Klasse 5 oder 6, festzustellen war. In der präventiven sowie therapeutischen Behandlungsgruppe lag die Aufteilung nach CAP/RAST-Klassen gleichauf bei jeweils 50%. In Bezug auf die Diagnose Asthma bronchiale enthielt die Kontrollgruppe prozentual mehr Patient\*innen mit diagnostiziertem Asthma bronchiale als die präventive oder die therapeutische Behandlungsgruppe. Allerdings waren die Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die allergologischen Daten nicht statistisch signifikant.

#### **4.3.2. Wirksamkeitsvariablen**

Insgesamt ist die Last der aufgetretenen oropharyngealen allergischen Symptome in dieser Studie als leicht einzustufen. Von dem erreichbaren OPSS-Maximum von 27 Punkten lag der OPSS-Durchschnitt in der Kontrollgruppe bei lediglich 4,61, in der präventiven Behandlungsgruppe bei 2,72 und in der therapeutischen Behandlungsgruppe bei 2,14, wobei der höchste registrierte OPSS eines einzelnen Teilnehmers bei 20 lag, welcher der Kontrollgruppe zugeordnet war. Die Symptomstärke variierte zwischen den Regionen bzw. Organen. In allen Gruppen war die Symptomlast am stärksten im Rachen/Hals-Bereich und am geringsten im Bereich der Lippen. In Bezug auf die Symptome in den verschiedenen Regionen zeichnete sich fast überall ein Muster ab; die durchschnittlichen Symptomscores waren in den beiden Behandlungsgruppen geringer als in der Kontrollgruppe und in der therapeutischen Behandlungsgruppe geringer als in der präventiven Behandlungsgruppe.

Eine Ausnahme bildete hier das Symptom „Reizung“ im Bereich der Lippen, hier war der Mittelwert des Symptomscores am höchsten in der therapeutischen Behandlungsgruppe.

Trotz der geringeren Symptomlast in dieser Studie ergab die Auswertung der Symptomscores, Organ-Summscores sowie des oropharyngealen Symptomscores OPSS von den eingeschlossenen 89 Patient\*innen, dass der Einsatz der Ectoin-haltigen Lutschtablette eine statistisch signifikante Reduzierung des Symptomscores „Juckreiz“ im Mundbereich, des Organ-Summscores „Mund“ und des OPSS sowohl in der präventiven als auch in der therapeutischen Behandlungsgruppe erzielt hatte.

#### **4.3.3. Juckreiz**

Der Einsatz von Ectoin führte zur signifikanten Linderung des Juckreizes im Mund in beiden Behandlungsgruppen, jeweils im Vergleich zur Kontrollgruppe (66% und 77%). Auch in der Subgruppe der Patient\*innen mit saisonaler Allergie zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Juckreizes im Hals/Rachen von 68%, jedoch nur in der therapeutischen Behandlungsgruppe. Im Review von Passalacqua et al. über die Nebenwirkungen der SLIT wiesen die meisten Studien auf den oralen Juckreiz als die häufigste Nebenwirkung der SLIT hin, gefolgt vom Juckreiz im Hals/Rachen.<sup>31</sup> Die Wirkung des Ectoins auf das Symptom Juckreiz wurde in anderen Studien untersucht. In einer nichtinterventionellen Studie von Werkhäuser et al. wurden Ectoin-haltige mit Azelastin-haltigen Nasensprays und Augentropfen bei Patient\*innen mit allergischer Rhinitis oder Rhinokonjunktivitis verglichen.<sup>57</sup> In dieser Studie wurde der Symptomscore Juckreiz für drei Regionen erhoben: in der Nase, im Auge und im Gaumen. Die Reduzierung des nasalen und des okulären Juckreizes war in beiden Behandlungsgruppen signifikant laut dem Untersucher-Assessment (76,40% und 48,15% in der Ectoingruppe und 69,31% und 46,07% in der Azelastingruppe). Dem Patient\*innen-Assessment nach war die Besserung des nasalen Juckreizes bemerkbar (27,12% in der Ectoingruppe und 42,38% in der Azelastingruppe), jedoch statistisch nicht signifikant. In Bezug auf den okulären Juckreiz erzielte Ectoin im Patient\*innen-Assessment sogar bessere Ergebnisse (17,65%) als das Azelastin (5,33%), allerdings ohne statistische Signifikanz. Die Besserung des Juckreizes im Gaumen war signifikant in beiden Behandlungsgruppen im Untersucher-Assessment, während sie dem Patient\*innen-Assessment nach nur in der Azelastingruppe Signifikanz erreichen konnte.<sup>57</sup> Obwohl das Ectoin-haltige Nasenspray in der Studie von Sonnemann et al. im Vergleich zu Glucocorticoiden unterlegen war, zeigte es ein therapeutisches Potential gegen allergische Symptome. In Bezug auf den Juckreiz in der Nase war das Beclometason-Nasenspray etwas wirksamer. Es trat laut Patient\*innenangaben eine Besserung bei 48%, Gleichstand bei 40% und Verschlechterung bei 13% auf, während bei Ectoin eine Besserung bei 30,4%, Gleichstand bei 56,5% und Verschlechterung bei 13% zu verzeichnen war. Laut Untersucher-Assessment trat eine Besserung bei 80% der Patient\*innen in der Ectoingruppe und bei 88% in der

Beclometasongruppe auf.<sup>58</sup> In der Placebo-kontrollierten Crossover-Studie von Salapatek et al. bei Patient\*innen mit allergischer Rhinokonjunktivitis erreichten das Ectoin-haltige Nasenspray und die Ectoin-haltigen Augentropfen einen signifikanten Unterschied in Bezug auf den okulärer Juckreiz und den Juckreiz im Ohr und Gaumen. Die Reduzierung des Symptoms „nasaler Juckreiz“ war in der Ectoingruppe signifikant zur Baseline, jedoch der Unterschied zum Placebo nicht.<sup>64</sup> Bei Patient\*innen mit atopischer Dermatitis zeigte die Ectoin-haltige Creme eine vergleichbare Wirkung auf den Juckreiz wie die nicht-steroidale Vergleichsmedikation. Diese Juckreiz-lindernde Wirkung des Ectoins ist von klinischer Relevanz. Eine Studie weist darauf hin, dass der chronische Juckreiz ein ähnliches Einbüßen der Lebensqualität wie die chronischen Schmerzen verursacht.<sup>65</sup> Aus diesem Grund stellt die Verbesserung des Juckreizes zum Beispiel das wichtigste Therapieziel bei allergischen oder atopischen Hauterkrankungen dar.<sup>66</sup>

#### **4.3.4. Organ-Sumscore und OPSS**

In dieser Studie zeigte sich zudem eine signifikante Reduktion des Organ-Sumscores Mund von 48% in der präventiven Einsatzgruppe und 61% in der therapeutischen Einsatzgruppe. Der Vergleich des gesamten oropharygealen Symptomscores OPSS zwischen den Behandlungsgruppen wies auf eine signifikante Reduzierung des OPSS von 41% in der präventiven Einsatzgruppe und 54% in der therapeutischen Einsatzgruppe, jeweils im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Subgruppenanalyse ergab zusätzlich eine statistisch signifikante Reduzierung des Organ-Sumscores Rachen/Hals bei Patient\*innen mit saisonaler Allergie ohne oder mit ganzjähriger Allergie (gemischte Allergie). Während die signifikante Reduzierung des Organ-Sumscores Mund und des OPSS in der Subgruppe mit saisonaler Allergie sowohl in der präventiven als auch in der therapeutischen Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe auftrat (51% und 49% bzw. 60% und 55%), war die Reduktion des Organ-Sumscores Hals/Rachen nur in der therapeutischen Behandlungsgruppe von Signifikanz (62%). In der Arbeit von Werkhäuser et al. konnte der gesamte nasale Symptomscore TNSS und der gesamte okuläre Symptomscore TOSS in beiden Behandlungsgruppen reduziert werden laut dem Untersucher-Assessment. Gemäß das Patient\*innen-Assessment war hingegen in Bezug auf den TNSS nur das Azelastin signifikant. Bezüglich TOSS blieben beide Behandlungen ohne statistisch signifikante Änderungen. In der placebokontrollierten Crossover-Studie von Salapatek et al. bei Patient\*innen mit allergischer Rhinokonjunktivitis trat eine Besserung der nasalen (TNSS), okulären (TOSS) und nicht-nasal Symptome (TNNSS) auf in beiden Behandlungsgruppe. Das Ectoin-haltige Nasenspray und die Ectoin-haltige Augentropfen zeigten in dieser Studie einen signifikanten Unterschied zum Placebo in Bezug auf den TOSS und TNNSS. Die Reduzierung des TNSS in der Ectoingruppe signifikant und größer als in der Placebogruppe war, jedoch war der Unterschied zur Placebogruppe aber nicht signifikant. In eine Crossover-Studie an 50 Patient\*innen mit

allergischer Rhinitis verglichen Werkhäuser et al. das Ectoin-haltige Nasenspray mit dem Cromoglicinsäure-Nasenspray. Laut des Untersucher-Assessments zeigte sich hier eine signifikante Reduzierung des TNSS in beiden Gruppen sowohl am V2 als auch am V3. Im Patient\*innen-Assessment war diese Signifikanz nur am V3 festzustellen.

Ein Review von Bilstein et al. analysierte 14 Studien über die Wirksamkeit der Ectoin-haltigen Präparate gegen allergische Rhinitis: Sieben Studien wurden an erwachsenen Patient\*innen durchgeführt, sechs an Kindern und Jugendliche und eine Studie umfasste schwangere Frauen.<sup>61</sup> Das Review weist darauf hin, dass eine Monotherapie mit Ectoin-haltigem Nasenspray der isotonischen Meersalzlösung überlegen, der Therapie mit Cromoglicinsäure-Nasenspray und Azelastin-Nasenspray vergleichbar ist, jedoch der Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) wie beispielsweise Beclomethason, Mometason und Fluticason unterlegen ist.<sup>61</sup> Einige Studien dieses Reviews untersuchten die Wirksamkeit der Ectoin-haltigen Präparate als „Add-On-Therapien“ zusätzlich zu den etablierten Medikationen wie Antihistaminika oder inhalative Corticosteroide. Die Studie von Abdulkirimov et al. zeigte, dass die Therapie mit Ectoin und ICS effektiver als die Monotherapien mit Ectoin oder ICS, wobei alle Gruppen signifikante Reduzierung der Symptome erzielten. Ein signifikanter Unterschied war zudem in der Therapie mit Ectoin und oralem Antihistaminikum im Vergleich zu der Therapie nur mit dem Antihistaminikum zu verzeichnen, wie die Studie von Minaeva und Shiryayeva nachwies.<sup>61</sup> Kayb et al. zeigten die zusätzliche Therapie mit Ectoin neben der Standardtherapie zu besserem und früherem Nachlassen der Symptome der allergischen Rhinitis im Vergleich zu reiner Standardtherapie.<sup>61</sup> Ähnliche Überlegenheit der Kombinationstherapie von Ectoin und Standardtherapie wies die Studie von Skosarev et al. auf.<sup>61</sup>

#### **4.3.5. Sicherheitsvariablen**

In Bezug auf die Sicherheitsvariablen, wurde nur ein unerwünschtes Ereignis mit möglichem Zusammenhang mit dem Ectoineinsatz berichtet. Bei diesem UE handelte sich um „stomatale Missempfindungen“, welches von dem untersuchenden Arzt als leicht eingestuft wurde und nach zwei Minuten sistierte. Die Begleitmedikation wurde nur bei zwei Patient\*innen eingesetzt. Einer der beiden Patient\*innen litt unter einem mittelgradigem UE mit möglichem Zusammenhang mit der SLIT, während der andere der Kontrollgruppe ohne Ectoineinsatz zugeordnet war. Dies weist auf eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit der Ectoin-haltigen Lutschtablette in dieser Studie hin, was das sekundäre Ziel dieser Studie darstellt.

Ähnlich wie in dieser Studie konnten Dao et al. bei Patient\*innen mit akuter viral-bedingter Pharyngitis auch eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit der Ectoin-haltigen Lutschtablette feststellen. Mehr Patient\*innen äußerten zudem die Absicht die Therapie mit der Ectoin-haltigen Lutschtablette nach der Studie fortzuführen.<sup>62</sup> In der Arbeit von Werkhäuser et al. schnitten die Ectoin-haltigen Präparate in Bezug auf die Verträglichkeit und

Sicherheit im Vergleich zum Azelastin besser ab. Während in der Ectoingruppe nur zwei UE zu berichten waren, traten sechs UEs in der Azelastingruppe auf, zwei davon führten zum Studienabbruch.<sup>57</sup> Im Vergleich zum Cromoglicinsäure-Nasenspray in der Arbeit von Werkhäuser et al. fiel in Bezug auf die Verträglichkeit beider Mittel einen Unterschied auf. Während keine UEs in Verbindung zum Ectoin-haltigen Nasenspray, berichteten 13 Patient\*innen vom brennenden Gefühl in der Nase, ein Patient vom unangenehmen Geruch und ein Patient von Trockenheit in der Nase nach dem Einsatz von Cromoglicinsäure-Nasenspray.<sup>57</sup> In den Studien von Sonnemann et al. und Salapatek et al. wiesen die Ectoin-haltigen Präparate ebenfalls eine sehr gute Verträglichkeit auf.<sup>58 64</sup> Ein wichtiger Aspekt des Reviews von Bilstein et al. ist, dass die Ectoin-haltigen Präparate genauso wie bei Erwachsenen auch bei besonderen Gruppen wie Kinder, Jugendliche und Schwangere eine gute Verträglichkeit besitzen.<sup>61</sup>

#### **4.3.6. Präventiver Einsatz vs. Therapeutischer Einsatz**

Auch wenn die Unterschiede zwischen den präventiven und therapeutischen Behandlungsgruppen keinesfalls signifikant waren, zeigte sich fast überall eine geringere Symptomlast in der therapeutischen Behandlungsgruppe im Vergleich zu der präventiven Behandlungsgruppe. Ob der zeitliche Unterschied von zehn Minuten in der Applikation der Ectoin-haltigen Lutschtablette zwischen den beiden Behandlungsgruppen dieser Beobachtung zugrunde liegt, kann aus dieser Studie nicht beantwortet werden. Die Speichelsekretion und dessen Flow-rate unterliegt unterschiedliche Faktoren, wie z.B. das Geschlecht, das Alter oder der zirkadiane Rhythmus.<sup>67</sup> Stimuliert durch Nahrungsmittel kann es aber bis zu 7ml/min Speichel freigesetzt werden.<sup>68</sup> Ob die Speichelsekretion und der Schluckakt zu einem Verdünnungseffekt des Ectoins im Mund- und Rachenraum führt und die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen verursacht, bedarf weitere Klärung.

Die eher schwächere Wirkung des Ectoins im Bereich der Lippen im Vergleich zu den anderen Bereichen könnte darauf zurückgeführt werden, dass die Nebenwirkungsrate der SLIT im Bereich der Lippen seltener und milder als in den anderen Bereichen.<sup>31</sup> Darüber hinaus könnte das aktive Lutschen der Lutschtablette im Mund und der Schluckakt zur besseren Verteilung des Ectoins im Mund und Hals/Rachen als an den Lippen führen, was diese Beobachtung erklären könnte.

#### **4.4. Fazit und Ausblick**

Diese Studie stellt die erste Studie dar, welche die Wirksamkeit der Ectoin-haltigen Lutschtabletten bei oropharyngealen allergischen Symptomen untersucht. Zudem ist diese Studie die zweite Studie nach der Arbeit von Dao et al., die die Verträglichkeit der Ectoin-haltigen Lutschtabletten an Patient\*innen evaluiert. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Ectoin-haltigen Lutschtabletten eine Besserung des oropharyngealen

Symptomscores sowohl in der präventiven als auch in der therapeutischen Behandlungsgruppen erzielt werden konnte. Insbesondere das Symptom Juckreiz konnte in dieser Studie signifikant gelindert werden, was ein wichtiger Aspekt in der Therapie allergischer Erkrankungen ist. Trotz der eher milden Symptomlast und der Limitationen in dieser Studie, liefert diese Studie einen wichtigen Hinweis auf die Wirksamkeit der Ectoin-haltigen Lutschtablette bei oropharyngealen allergischen Symptomen, insbesondere dem Juckreiz, sowie deren gute Verträglichkeit. Diese Studie bietet eine Grundlage für weitere Studien an, in denen der Einsatz der Ectoin-haltigen Lutschtablette zum einen als alternative und zum anderen als „Add-on“ unterstützende Therapiemöglichkeit bei oropharyngealen allergischen Symptomen evaluiert wird.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Kroegel C, Costabel U, editors. *Klinische Pneumologie: Das Referenzwerk für Klinik und Praxis*, 1. Edition. Stuttgart: New York: Thieme, 2014.
2. Mekori YA. Introduction to allergic diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 1996; **36**(sup001): 1-18.
3. Roma Schmitz RK, Thamm M. 12-Monats-Prävalenz von Allergien in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2(1): 2017: 77 – 82.
4. Gernert S, Lange L. Allergene und Kreuzallergien. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2016; **165**: 124-30.
5. Kroegel C, Bartuschka B, Henzgen M. Allergie, Pathomechanismen, Krankheitsbilder. In: Matthys H, Seeger W, eds. *Klinische Pneumologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008: 115-61.
6. Fritsch P, Schwarz T. *Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas*, 3. Edition. Berlin: Heidelberg: Springer, 2018.
7. Klimek L, Vogelberg C, Werfel T, editors. *Weißbuch Allergie in Deutschland*, 4. Edition. Berlin, Heidelberg: Springer, 2019.
8. Murphy K, Weaver C. Allergien und allergische Erkrankungen. In: Murphy K, Weaver C, eds. *Janeway Immunologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018: 783-834.
9. Hopp RJ. Hypersensitivity Reactions: An Everyday Occurrence in Pediatric Allergy Clinics. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2020; **33**(1): 12-8.
10. Carlson G, Coop C. Pollen food allergy syndrome (PFAS): A review of current available literature. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2019; **123**(4): 359-65.
11. Rink L, Kruse A, Haase H. *Immunologie für Einsteiger*, 2. Edition. Berlin: Heidelberg: Springer Spektrum, 2015.
12. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food Allergies: The Basics. *Gastroenterology* 2015; **148**.



13. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2013; **56**(5): 698-706.
14. Haftenberger M, Laußmann D, Ellert U, et al. Prävalenz von Sensibilisierungen gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2013; **56**(5): 687-97.
15. Pawankar R, Walter C, Holgate ST, Lockey RF, Blaiss MS, editors. WAO White Book on Allergy: Update 2013, 1.Edition. Milwaukee: World Allergy Organization, 2013.
16. Skypala I, Vlieg-Boerstra B. Food intolerance and allergy: increased incidence or contemporary inadequate diets? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; **17**(5): 442-7.
17. D'Amato G, Chong-Neto HJ, Monge Ortega OP, et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy* 2020; **75**(9): 2219-28.
18. Böcking C, Renz H, Pfefferle PI. Prävalenz und sozioökonomische Bedeutung von Allergien in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2012; **55**(3): 303-7.
19. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, et al. Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergol Select* 2021; **5**: 195-243.
20. Klimek L. Allergische Rhinitis – Diagnostik und Therapieoptionen. *Drug Res (Stuttg)* 2020; **70**(S 01): S7-S9.
21. Schuler Iv CF, Montejo JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2021; **41**(4): 613-25.
22. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *The Lancet* 2011; **378**(9809): 2112-22.
23. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. Allergic rhinitis. *Nature Reviews Disease Primers* 2020; **6**(1): 95.
24. Kashyap RR, Kashyap RS. Oral Allergy Syndrome: An Update for Stomatologists. *Journal of Allergy* 2015; **2015**: 543928.
25. Muluk NB, Cingi C. Oral Allergy Syndrome. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2018; **32**(1): 27-30.

26. Fukutomi Y. Occupational food allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2019; **19**(3).
27. Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2018; **8**(2): 108-352.
28. Strutz J, Mann WJ, editors. Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, 2. Edition. Stuttgart: New York; Thieme, 2009.
29. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Leitlinie zur (allergen-)spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo Journal* 2014; **23**(8): 28-67.
30. Lam Hiu Y, Tergaonkar V, Ahn Kwang S. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and food allergies. *Bioscience Reports* 2020; **40**(4).
31. Passalacqua G, Nowak-Węgrzyn A, Canonica GW. Local Side Effects of Sublingual and Oral Immunotherapy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2017; **5**(1): 13-21.
32. Brehler R, Klimek L, Kopp MV, Christian Virchow J. Specific immunotherapy-indications and mode of action. *Dtsch Arztebl Int* 2013; **110**(9): 148-58.
33. Allergene zur sublingualen Immuntherapie. Paul Ehrlich Institut. URL: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/allergene/therapie-sublingual/sublinguale-therapie-node.html;jsessionid=306D1D1BF6A4BE11101B89B1992D1D70.intranet221>. (Zuletzt abgerufen am 01.05.2023)
34. Ring J, Beyer K, Biedermann T, et al. Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update. *Allergo Journal International* 2021; **30**(1): 1-25.
35. Riechelmann H. Orale Antihistaminika der 2. Generation bei allergischer Rhinitis. *Laryngorhinootologie* 2005; **84**(01): 30-41.
36. Kawauchi H, Yanai K, Wang D-Y, Itahashi K, Okubo K. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties. *International Journal of Molecular Sciences* 2019; **20**(1): 213.
37. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-

- . Antihistamines. 16]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547896/>. (Zuletzt abgerufen am 01.05.2023)
38. deShazo RD, Kemp SF. Pharmacotherapy of allergic rhinitis. UpToDate. URL: [https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-of-allergic-rhinitis?search=Antihistamines&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H251073822022](https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-of-allergic-rhinitis?search=Antihistamines&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H251073822022) (Zuletzt abgerufen am 01.05.2023)
  39. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Frontiers in Immunology* 2019; **10**.
  40. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2015; **152**(1\_suppl): S1-S43.
  41. Galinski EA, Pfeiffer H-P, Trüper HG. 1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidinecarboxylic acid. *European Journal of Biochemistry* 1985; **149**(1): 135-9.
  42. Ectoine. PubChem. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ectoine#section=2D-Structure> (Zuletzt abgerufen am 01.05.2023)
  43. Surówka E, Hura T. Osmoprotectants and Nonenzymatic Antioxidants in Halophytes. In: Grigore M-N, ed. *Handbook of Halophytes: From Molecules to Ecosystems towards Biosaline Agriculture*. Cham: Springer International Publishing; 2020: 1-30.
  44. Wissenschaftliche Basisbroschüre. bitop AG URL: <http://www.ectoin.net/index.php/DE/downloads/>. (Zuletzt abgerufen am 01.05.2023)
  45. Harishchandra RK, Wulff S, Lentzen G, Neuhaus T, Galla H-J. The effect of compatible solute ectoines on the structural organization of lipid monolayer and bilayer membranes. *Biophysical Chemistry* 2010; **150**(1): 37-46.
  46. Graf R, Anzali S, Buenger J, Pfluecker F, Driller H. The multifunctional role of ectoine as a natural cell protectant. *Clinics in Dermatology* 2008; **26**(4): 326-33.
  47. Buommino E, Schiraldi C, Baroni A, et al. Ectoine from halophilic microorganisms induces the expression of hsp70 and hsp70B' in human keratinocytes modulating the proinflammatory response. *Cell Stress Chaperones* 2005; **10**(3): 197-203.

48. Becker J, Wittmann C. Microbial production of extremolytes — high-value active ingredients for nutrition, health care, and well-being. *Current Opinion in Biotechnology* 2020; **65**: 118-28.
49. Unfried K, Krämer U, Sydlik U, et al. Reduction of neutrophilic lung inflammation by inhalation of the compatible solute ectoine: a randomized trial with elderly individuals. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; **11**: 2573-83.
50. Tran B-H, Dao V-A, Bilstein A, Unfried K, Shah-Hosseini K, Mösges R. Ectoine-Containing Inhalation Solution versus Saline Inhalation Solution in the Treatment of Acute Bronchitis and Acute Respiratory Infections: A Prospective, Controlled, Observational Study. *BioMed Research International* 2019; **2019**: 7945091.
51. Marini A, Reinelt K, Krutmann J, Bilstein A. Ectoine-Containing Cream in the Treatment of Mild to Moderate Atopic Dermatitis: A Randomised, Comparator-Controlled, Intra-Individual Double-Blind, Multi-Center Trial. *Skin Pharmacology and Physiology* 2014; **27**(2): 57-65.
52. Hon KL, Kung JS, Ng WGG, Leung TF. Testing an Ectoin Containing Emollient for Atopic Dermatitis. *Curr Pediatr Rev* 2019; **15**(3): 191-5.
53. Müller D, Lindemann T, Shah-Hosseini K, et al. Efficacy and tolerability of an ectoine mouth and throat spray compared with those of saline lozenges in the treatment of acute pharyngitis and/or laryngitis: a prospective, controlled, observational clinical trial. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2016; **273**(9): 2591-7.
54. Eichel A, Wittig J, Shah-Hosseini K, Mösges R. A prospective, controlled study of SNS01 (ectoine nasal spray) compared to BNO-101 (phytotherapeutic dragées) in patients with acute rhinosinusitis. *Current Medical Research and Opinion* 2013; **29**(7): 739-46.
55. Moffa A, Carbone S, Costantino A, et al. Potential role of topical ectoine for prevention of pediatric upper respiratory tract infection: A preliminary observational study. *Journal of biological regulators and homeostatic agents* 2019; **33**: 1935-40.
56. Castro-Ochoa KF, Vargas-Robles H, Cháñez-Paredes S, et al. Homoectoine Protects Against Colitis by Preventing a Claudin Switch in Epithelial Tight Junctions. *Dig Dis Sci* 2019; **64**(2): 409-20.
57. Werkhäuser N, Bilstein A, Sonnemann U. Treatment of allergic rhinitis with ectoine containing nasal spray and eye drops in comparison with azelastine containing nasal

- spray and eye drops or with cromoglycic Acid containing nasal spray. *J Allergy (Cairo)* 2014; **2014**: 176597.
58. Sonnemann U, Möller M, Bilstein A. Noninterventional open-label trial investigating the efficacy and safety of ectoine containing nasal spray in comparison with beclomethasone nasal spray in patients with allergic rhinitis. *J Allergy (Cairo)* 2014; **2014**: 297203.
  59. Eichel A, Bilstein A, Werkhäuser N, Mösges R. Meta-analysis of the efficacy of ectoine nasal spray in patients with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy (Cairo)* 2014; **2014**: 292545.
  60. Allergie: Ectoin® Allergy Lozenges. bitop AG. URL: <https://www.bitop.de/de/products/medical-devices/allergie> (zuletzt abgerufen am 01.05.2023)
  61. Bilstein A, Werkhäuser N, Rybachuk A, Mösges R. The Effectiveness of the Bacteria Derived Extremolyte Ectoine for the Treatment of Allergic Rhinitis. *BioMed Research International* 2021; **2021**: 5562623.
  62. Dao V-A, Overhagen S, Bilstein A, Kolot C, Sonnemann U, Mösges R. Ectoine lozenges in the treatment of acute viral pharyngitis: a prospective, active-controlled clinical study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2019; **276**(3): 775-83.
  63. Beyer S, Franke A, Simon JC, Treudler R. Measurement of health-related quality of life in adult patients with birch pollen-associated food allergy. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2016; **14**(4): 397-403.
  64. 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. *Clinical and Translational Allergy* 2021; **11**(1): e12006.
  65. Kini SP, DeLong LK, Veledar E, McKenzie-Brown AM, Schaufele M, Chen SC. The Impact of Pruritus on Quality of Life: The Skin Equivalent of Pain. *Archives of Dermatology* 2011; **147**(10): 1153-6.
  66. Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy* 2010; **65**(7): 805-21.
  67. Proctor GB. The physiology of salivary secretion. *Periodontology 2000* 2016; **70**(1): 11-25.

68. Schipper RG, Silletti E, Vingerhoeds MH. Saliva as research material: biochemical, physicochemical and practical aspects. *Arch Oral Biol* 2007; **52**(12): 1114-35.

## 6. Anhang

### 6.1. Tabellenanhang

Tabelle 22: Patient\*innenverteilung auf die Behandlungsgruppen

Patient*innen	Präventive Behandlung	Therapeutische Behandlung	Kontrollgruppe	Insgesamt
Anzahl	32	29	28	89
%	35,9%	32,6%	31,5%	100%

Tabelle 23: Geschlechterverteilung in den Behandlungsgruppen

Patient*innen		Präventive Behandlung	Therapeutische Behandlung	Kontrollgruppe	Insgesamt
Weiblich	Anzahl	20	14	16	50
	%	62,5%	48,3%	57,1%	56,2%
Männlich	Anzahl	12	15	12	39
	%	37,5%	51,7%	42,9%	43,8%

Tabelle 24: Alter der Patient\*innen in den Behandlungsgruppen

Patient*innen	Präventive Behandlung	Therapeutische Behandlung	Kontrollgruppe	Insgesamt
Durchschnittsalter (Jahre)	39,96	35,86	38,75	38,24
Jüngster Patient (Jahre)	19	18	19	18
Ältester Patient (Jahre)	75	63	62	75

Tabelle 25: Typ-1-Allergie mit SLIT-Indikation

Patient*innen	Frühblüher	Gräserpollen	Hausstaubmilben
Anzahl	33	20	36
%	37,1%	22,5%	40,4%

Tabelle 26: Verteilung nach Allergietyp in den Behandlungsgruppen

Diagnose einer Typ-1-Allergie mit SLIT-Indikation		Präventive Behandlung	Therapeutische Behandlung	Kontrolle	Insgesamt	p
Frühblüher	Anzahl	12	11	10	33	0,889
	%	37,5%	37,9%	35,7%	37,1%	
Gräserpollen	Anzahl	7	8	5	20	
	%	21,9%	27,6%	17,9%	22,5%	
Hausstaubmilben	Anzahl	13	10	13	36	
	%	40,6%	34,5%	46,4%	40,4%	
Insgesamt	Anzahl	32	29	28	89	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 27: Diagnostikverfahren

Typ -1-Allergie mit SLIT-Indikation, Bestätigung der Diagnose durch		
	Anzahl	%
Pricktest	55	62,5
Spez. IgE	29	33,0
Pricktest und Spez. IgE	4	4,5
Insgesamt	88	100,0

Tabelle 28: CAP/RAST-Klassen

	CAP/RAST-Klassen		
	3 und 4 (3,5 bis 50 kU/ml)	5 und 6 (50 bis >100 kU/ml)	insgesamt
Anzahl	19	14	33
%	57,6%	42,4%	100%

Tabelle 29: CAP/RAST-Klassen in den Behandlungsgruppen

CAP/RAST-Klassen	Präventive Behandlung	Therapeutische Behandlung	Kontrolle
3+4	50,0%	50,0%	72,7%
5+6	50,0%	50,0%	27,3%



Tabelle 30: Weitere Sensibilisierungen

Patient*innen	Frühblüher	Gräser	Hausstaubmilben	Tierhaare	Kräuter
Anzahl	51	31	13	12	6
%	57,3%	34,8%	14,6%	13,5%	6,7%

Tabelle 31: Allergietyp-Verteilung in den Behandlungsgruppen

Allergietyp	Patient*innen	Präventive Behandlung	Therapeutische Behandlung	Kontrollgruppe	Insgesamt
Saisonale Allergie	Anzahl	13	14	10	37
	%	40,6%	48,3%	35,7%	41,6%
Ganzjährige Allergie	Anzahl	4	4	2	10
	%	12,5%	13,8%	7,1%	11,2%
Gemischte Allergie	Anzahl	15	11	16	42
	%	46,9%	37,9%	57,1%	47,2%

Tabelle 32: Asthmatiker in den Behandlungsgruppen

	Asthmatiker*innen in der Behandlungsgruppen			
Patient*innen	Präventive Behandlung	Therapeutische Behandlung	Kontrollgruppe	Insgesamt
Anzahl	2	2	4	8
%	6,3%	6,6%	14,3%	9% der gesamten Patient*innenzahl

Tabelle 33: Mittelwerte des Symptomscores bei Patient\*innen mit ganzjähriger Allergie

		Mund			Lippen			Rachen/Hals		
		Schwellung	Juckreiz	Reizung	Schwellung	Juckreiz	Reizung	Schwellung	Juckreiz	Reizung
Präventive Behandlung (n=19)	Mittelwert	0,32	0,56	0,42	0,21	0,26	0,16	0,32	0,84	0,68
	Standardab- weichung	0,67	0,78	0,77	0,63	0,65	0,50	0,75	0,96	0,95
Therapeutisch e Behandlung (n=15)	Mittelwert	0,13	0,27	0,47	0,00	0,13	0,20	0,27	0,53	0,27
	Standardab- weichung	0,35	0,59	0,92	0,00	0,52	0,56	0,46	0,83	0,59
Kontrollgruppe (n=18)	Mittelwert	0,41	1,11	0,47	0,39	0,33	0,12	0,76	1,17	0,89
	Standardab- weichung	0,87	0,96	0,80	0,85	0,59	0,33	1,20	1,15	1,08
<b>p</b>	Overall	0,688	<b>0,017</b>	0,978	0,149	0,352	0,966	0,365	0,225	0,161
	Präventiv vs therapeutisch*	0,497	0,236	0,964	0,202	0,438	0,804	0,640	0,307	0,154
	Präventiv vs Kontrollgruppe*	0,827	0,071	0,840	0,368	0,472	0,954	0,168	0,403	0,570
	therapeutisch vs Kontrollgruppe*	0,405	<b>0,007</b>	0,886	0,056	0,154	0,844	0,380	0,091	0,061

Tabelle 34: Mittelwert des Organscores und des oropharyngealen Symptomscores bei Patient\*innen mit ganzjähriger Allergie

		<b>Mund</b>	<b>Lippen</b>	<b>Rachen/Hals</b>	<b>OPSS</b>
Präventive Behandlung (n=19)	Mittelwert	0,93	0,36	1,21	2,50
	Standardabweichung	1,63	1,03	1,69	3,82
Therapeutische Behandlung (n=15)	Mittelwert	1,26	0,63	1,84	3,74
	Standardabweichung	1,82	1,74	2,12	5,03
Kontrollgruppe (n=18)	Mittelwert	0,87	0,33	1,07	2,27
	Standardabweichung	1,36	1,05	1,49	3,20
p	Overall*	1,94	0,83	2,78	5,56
	präventiv vs therapeutisch *	2,21	1,54	2,92	5,60
	Präventiv vs Kontrollgruppe*	0,176	0,347	0,159	0,095
	Therapeutisch vs Kontrollgruppe*	0,472	0,778	0,253	0,606

## 6.2. Abbildungsanhang

### 6.2.1. Prüfbogen



## Einsatz von Ectoin® Lozenges bei oropharyngealen allergischen Symptomen

### PRÜFBOGEN

Patienten-ID:   -

Datum:    .

Demografische Daten	
Geburtsjahr: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Geschlecht: <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich

Einschlusskriterien	Zutreffend	Nichtzutreffend
Vorliegen einer unterschriebenen und datierten Einwilligungserklärung des Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> *
Erwachsene weibliche oder männliche Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> *
Indikation einer SLIT und Besuch im Prüfzentrum zur Einleitung dieser SLIT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> *
Nicht-Einschlusskriterien	Zutreffend	Nichtzutreffend
Zustand nach Operationen oder Verletzungen in Mund und Rachen	<input type="checkbox"/> *	<input type="checkbox"/>
Überempfindlichkeit gegen Ectoin® oder einen der anderen Inhaltsstoffe der Lutschpastillen	<input type="checkbox"/> *	<input type="checkbox"/>
Schwangerschaft oder Stillzeit	<input type="checkbox"/> *	<input type="checkbox"/>

\* keine Studienbeteiligung möglich!

Randomisierung
Behandlungsnummer <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Präventiver Einsatz der Lutschtablette <i>Ectoin® Lozenges Honey Lemon</i> etwa 5 min vor Gabe der ersten SLIT-Tablette. Die <i>Ectoin®</i> -Lutschtablette wird aktiv gelutscht, bis sie verbraucht ist. Anschließend kann die SLIT-Tablette gegeben werden.
<input type="checkbox"/> Therapeutischer Einsatz der Lutschtablette <i>Ectoin® Lozenges Honey Lemon</i> 5 min nach Gabe der ersten SLIT-Tablette
<input type="checkbox"/> Kontrollgruppe mit Gabe der ersten SLIT-Tablette ohne Einsatz der Lutschtablette <i>Ectoin® Lozenges Honey Lemon</i>

Allergologische Anamnese
Durch die Anamnese wurde eine Typ-1-Allergie diagnostiziert gegen
<input type="checkbox"/> Gräserpollen <input type="checkbox"/> Hausstaubmilben
Die Diagnose wurde bestätigt durch:
<input type="checkbox"/> Pricktest <input type="checkbox"/> Spez. IgE    CAP/RAST Klasse: ____ (Auswahl: 1 bis 6)
Der Patient ist weiterhin sensibilisiert gegen:
<input type="checkbox"/> Bäume <input type="checkbox"/> Gräser <input type="checkbox"/> Hausstaubmilben <input type="checkbox"/> Kräuter <input type="checkbox"/> Schimmelpilze <input type="checkbox"/> Tierhaare <input type="checkbox"/> Vorratsmilben <input type="checkbox"/> Sonstige Allergene
Leidet der Patient unter allergischem Asthma? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

## 6.2.2. Patient\*innenfragebogen



### Einsatz von Ectoin® Lozenges bei oropharyngealen allergischen Symptomen

#### PATIENTENFRAGEBOGEN

Patienten-ID:  -

Datum:  .  .

Behandlungsnummer:

Bitte dokumentieren Sie Ihre Symptome im Mund- und Rachenraum sowie an den Lippen (vor Einnahme von Fexofenadin oder einem anderen Antihistaminikum, falls dies erforderlich war) 30 Minuten nach Einleitung der sublingualen Immuntherapie durch Ankreuzen der Intensität der Beschwerden

	Symptom	Intensität der Beschwerden			
<b>Mund</b>	Schwellung	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leichte	<input type="checkbox"/> mäßige	<input type="checkbox"/> starke
	Juckreiz	<input type="checkbox"/> kein	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
	Reizung	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leichte	<input type="checkbox"/> mäßige	<input type="checkbox"/> starke
<b>Lippen</b>	Schwellung	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leichte	<input type="checkbox"/> mäßige	<input type="checkbox"/> starke
	Juckreiz	<input type="checkbox"/> kein	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
	Reizung	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leichte	<input type="checkbox"/> mäßige	<input type="checkbox"/> starke
<b>Rachen/Hals</b>	Schwellung	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leichte	<input type="checkbox"/> mäßige	<input type="checkbox"/> starke
	Juckreiz	<input type="checkbox"/> kein	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
	Reizung	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leichte	<input type="checkbox"/> mäßige	<input type="checkbox"/> starke

Hatten Sie weitere Symptome?

Nein

Ja, folgende: \_\_\_\_\_

**Wir bedanken uns für Ihre Mithilfe in dieser Studie!**

### 6.2.3. UE/SUE-Dokumentationsbogen



## Einsatz von Ectoin® Lozenges bei oropharyngealen allergischen Symptomen UE/SUE-DOKUMENTATIONSBOGEN

Patienten-ID:  -

Datum:

Behandlungsnummer:

Beschreibung des UE/SUE:

Beginn des UE:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Ende des UE:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Tag	Monat	Jahr		Tag	Monat	Jahr
<input type="checkbox"/> UE dauert an							
Zeitlicher Abstand zwischen der Anwendung des Medizinproduktes und UE:					<input type="text"/>	<input type="text"/>	
					Stunden	Minuten	
<b>Weitere UE-Beschreibung:</b>							
Häufigkeit	Schwere	Verlauf	Maßnahme	Medizinprodukt	Andere Maßnahmen	Bezug zum Medizinprodukt	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
1-3	1-3	1-7		1-6	1-4	1-3	

**Häufigkeit:** 1 = einmalig, 2 = regelmäßig, 3 = fortdauernd

**Schwere:** 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = schwer

**Verlauf:** 1 = beendet, 2 = abklingend, 3 = andauernd, 4 = beendet, resultierte in weiteren Symptomen, 5 = verstärkt, 6 = tödlich, 7 = unbekannt

**Maßnahmen in Bezug auf das Medizinprodukt:** 1 = nicht zutreffend, 2 = keine Änderung in der Anwendung des Medizinproduktes, 3 = Anpassung in der Anwendung des Medizinproduktes, 4 = zeitweise Unterbrechung der Therapie, 5 = Abbruch der Therapie, 6 = andere

**Andere Maßnahmen:** 1 = keine, 2 = Änderung der Begleitmedikation, 3 = Krankenhauseinweisung/ Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts, 4 = weitere therapeutische oder diagnostische Maßnahmen

**Bezug zum Medizinprodukt:** 1 = ohne Zusammenhang, 2 = möglicher Zusammenhang, 3 = mit Zusammenhang

**Handelt es sich um ein schwerwiegendes UE (SUE)?**

Nein

Ja → untenstehende Folgen des schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisses markieren/ beschreiben:

- Tod
- Schwere Gesundheitsbeeinträchtigung
  - Lebensbedrohende Erkrankung oder Schädigung
  - Dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion
  - Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts
  - Medizinischer oder chirurgischer Eingriff mit dem Ziel, eine lebensbedrohende Krankheit oder Verletzung oder eine dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion zu verhindern
- Schädigung eines Fetus, Fetaltod, kongenitale Fehlbildung oder Geburtsschaden

Datum:

Unterschrift:

STEMPEL

Senden an: ClinNovis GmbH

Fax: 0221 7161 3329

Email: [safety@ClinNovis.de](mailto:safety@ClinNovis.de)

### 6.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die chemische Struktur des Ectoins.....	26
Abbildung 2: Die Bildung eines Hydratfilmes und die gesteigerte Hydrierung der Lipidmembranen mithilfe vom Ectoin.....	26
Abbildung 3: Die Patient*innenrandomisierung in dieser Studie .....	39
Abbildung 4: Geschlechterverteilung in den Behandlungsgruppen .....	40
Abbildung 5: Altersdurchschnitt der Patient*innen in den Behandlungsgruppen .....	41
Abbildung 6: Diagnose einer Typ-1-Allergie mit SLIT-Indikation .....	42
Abbildung 7: Verteilung nach Allergietyp in den Behandlungsgruppen .....	43
Abbildung 8: Mittelwerte des Scores für einzelne Symptome in Abhängigkeit von der Behandlung.....	45
Abbildung 9: Mittelwert des Organscores und des oropharyngealen Symptomscores .....	48
Abbildung 10: Mittelwert des Symptomscores bei Patient*innen mit saisonaler Allergie .....	50
Abbildung 11: Mittelwert des Organscores und des oropharyngealen Symptomscores bei Patient*innen mit saisonaler Allergie .....	50
Abbildung 12: Prüfbogen.....	75
Abbildung 13: Patient*innenfragebogen .....	76
Abbildung 14: UE/SUE-Dokumentationsbogen.....	77

## 6.4. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gell-Coombs-Klassifikation .....	13
Tabelle 2: Die Quellen der Hauptallergene .....	17
Tabelle 3: Die meistverbreiteten Aeroallergene und deren kreuzreaktiven Allergene .....	19
Tabelle 4: CAP-RAST-Klassen mit der jeweiligen IgE-Konzentration.....	20
Tabelle 5: Die in Deutschland zugelassenen SLIT-Präparate .....	23
Tabelle 6: Ablauf der Visite.....	30
Tabelle 7: Einschluss- und Nicht-Einschluss-Kriterien .....	31
Tabelle 8: Zielparameter der Studie.....	32
Tabelle 9: Zielgrößen der Studie .....	32
Tabelle 10: Definition der UE und SUE .....	34
Tabelle 11: Allergologische Anamnese.....	35
Tabelle 12: UE/SUE-Dokumentation .....	35
Tabelle 13: Liste der aktiven Prüfzentren .....	38
Tabelle 14: Mittelwerte des Symptomscores im Mund .....	44
Tabelle 15: Mittelwerte des Symptomscores an den Lippen .....	46
Tabelle 16: Mittelwerte des Symptomscores im Hals/Rachen.....	46
Tabelle 17: Organscore und oropharyngealer Symptomscore .....	48
Tabelle 18: Mittelwerte des Symptomscore bei Patient*innen mit saisonaler Allergie .....	51
Tabelle 19: Mittelwert des Organscores und oropharyngealer Symptomscore bei Patient*innen mit saisonaler Allergie .....	51
Tabelle 20: Unerwünschte Ereignisse .....	52
Tabelle 21: angegebene weitere Symptome.....	53
Tabelle 22: Patient*innenverteilung auf die Behandlungsgruppen .....	70
Tabelle 23: Geschlechterverteilung in den Behandlungsgruppen .....	70
Tabelle 24: Alter der Patient*innen in den Behandlungsgruppen .....	70
Tabelle 25: Typ-1-Allergie mit SLIT-Indikation .....	70
Tabelle 26: Verteilung nach Allergietyp in den Behandlungsgruppen .....	71
Tabelle 27: Diagnostikverfahren .....	71
Tabelle 28: CAP/RAST-Klassen .....	71
Tabelle 29: CAP/RAST-Klassen in den Behandlungsgruppen.....	71
Tabelle 30: Weitere Sensibilisierungen.....	72
Tabelle 31: Allergietyp-Verteilung in den Behandlungsgruppen.....	72
Tabelle 32: Asthmatiker in den Behandlungsgruppen.....	72
Tabelle 33: Mittelwerte des Symptomscores bei Patient*innen mit ganzjähriger Allergie .....	73
Tabelle 34: Mittelwert des Organscores und des oropharyngealen Symptomscores bei Patient*innen mit ganzjähriger Allergie .....	74



## **7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen**

Khachouk R, Pieper-Fürst U, Acikel C, Kolot C, Bilstein A, Mösges R. Effectiveness of Ectoin lozenges on oropharyngeal allergic symptoms. *Clinical and translational allergy* 2022; **12**(1): e12095-e.