

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

**Untersuchung der Effektivität sowie der
Verträglichkeit des Nahrungsergänzungsmittels
holo-BLG bei PatientInnen mit allergischer
Rhinokonjunktivitis**

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

vorgelegt von
Maya Herrmann
aus Köln

promoviert am 18. November 2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Dipl.-Ing. R. Mösges
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. T. Schick

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 Universitätsprofessor Dr. med. Ralph Mösges

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Ich habe keine 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 durch Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Dipl. Ing. Ralph Mösges FAAAAI, Dr. rer. nat. Dipl.-Biol. Silke Allekotte, Dr. med. Lea Radtke und Bencard Allergy GmbH geplant.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse wurden ohne meine Mitarbeit in den Praxen von Dr. med. Anette Sperl, Dr. med. Rainer Ehmann, Dr. med. Hans-Jörg Köhler, Dr. med. Dirk Straub und Dr. med. Anastasios Bouikidis ermittelt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit in dem Institut ClinCompetence Cologne GmbH von Herrn Professor Dr. med. Ralph Mösges zur Verfügung gestellt. Das Einpflegen der ermittelten Daten in eine Datenbank erfolgte durch das Team von ClinCompetence Cologne GmbH. Die statistische Analyse, auf der diese Arbeit beruht, wurde von Dr. Hildegard Christ abgeschlossen. Die Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics version 28.0.0.0.

Die Nachbearbeitung der Daten und die Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Stand der Forschung erfolgte durch mich mit Hilfe von Herrn Professor Dr. med. Ralph Mösges und Frau Dr. rer. nat. Dipl.-Biol. Silke Allekotte. Das Erstellen des STROBE-Reports und das Verfassen eines Manuskripts für die geplante Publikation erfolgte selbstständig durch mich mit Unterstützung von Dr. rer. nat. Dipl.-Biol. Silke Allekotte.

Fachspezifische Hilfe im Bereich der Allergologie erhielt ich von Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Dipl. Ing. Ralph Mösges FAAAAI, der mir ebenfalls das Thema dieser Arbeit überließ.

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 17.06.2024

Unterschrift:

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Dipl. Ing. Ralph Mösges FA AAAI für die großartige Betreuung, die wertvollen Ratschläge und für die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Ebenso danke ich Frau Dr. rer. nat. Dipl.-Biol. Silke Allekotte für die außerordentlich gute und verständnisvolle Zusammenarbeit und stetige Unterstützung bei mir neuen Aufgaben.

Beim ganzen Team von ClinCompetence Cologne GmbH möchte ich mich für die freundliche Atmosphäre, den regen Austausch und die tatkräftige Unterstützung bedanken.

Besonderen Dank schulde ich außerdem meiner Familie, die mich stets wohlwollend unterstützt und mich immer dazu ermutigt, mein Ziel nicht aus den Augen zu verlieren. Außerdem möchte ich noch meinen Freunden danken, die mich durch ihre Erfahrungen und ehrliche Ratschläge auch durch schwierigere Phasen getragen haben. Ein ausdrücklicher Dank geht hier an Kim!

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern

Maren und Robert Herrmann

Ohne eure Unterstützung in allen Lebenslagen wäre allein das Medizinstudium nicht trümbbar gewesen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG.....	8
2. EINLEITUNG	10
2.1. Allergische Erkrankungen: Grundlagen	10
2.1.1. Allergische Rhinokonjunktivitis	11
2.2. Farmtheorie	12
2.3. Rohmilch	13
2.4. Holo-BLG	14
2.5. Einfluss von Mikronährstoffen auf das Immunsystem.....	16
2.6. Aktuelle Forschungsergebnisse	18
2.6.1. Erste Untersuchungen an AllergikerInnen	18
2.7. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	19
3. MATERIAL UND METHODEN	19
3.1. Methoden	19
3.1.1. Studiendesign	20
3.1.2. TeilnehmerInnen und Rekrutierung	20
3.1.3. Zielgrößen	21
3.1.4. Ethikvotum und Registrierung	22
3.1.5. Nutzen Risikoabschätzung	22
3.1.6. Datenmanagement.....	22
3.1.7. Statistische Analyse.....	23
3.2. Material	23
3.2.1. Dokumentationsbögen	23
3.2.2. CSMS Tagebuch-App	25
3.2.3. ImmunoBON® Lutschtablette	25
4. ERGEBNISSE	26

3.3.	Demographische Daten	26
3.3.1.	Alter.....	26
3.3.2.	Geschlecht	26
3.3.3.	Dominierendes Allergen	26
3.4.	V1: Beurteilung allergischer Symptome	26
3.4.1.	Andere allergieassoziierte Erkrankungen.....	26
3.4.2.	Schweregrad der Allergiesymptome (ARIA).....	27
3.4.3.	Rhinokonjunktivitis Score	27
3.5.	V2: Veränderungen nach der Einnahmeperiode	28
3.5.1.	Andere allergieassoziierte Erkrankungen.....	28
3.5.2.	ARIA Klassifikation.....	28
3.5.3.	Rhinokonjunktivitis Score	28
3.5.4.	Subjektive Wirksamkeit der Behandlung	30
3.6.	CSMS	31
3.7.	Verträglichkeit und Adhärenz.....	34
3.7.1.	Verträglichkeit.....	34
3.8.	Adhärenz	36
4.	DISKUSSION	37
4.1.	Diskussion der Studienergebnisse.....	37
4.1.1.	Effektivität von holo-BLG vermittelter zielgerichteter Nahrungsergänzung	37
4.1.2.	Verträglichkeit und Adhärenz der Nahrungsergänzung mit immunoBON®	39
4.2.	Limitationen	39
4.3.	Schlussfolgerung	40
5.	LITERATURVERZEICHNIS	41
6.	ANHANG	44
6.1.	Abbildungsverzeichnis	44
6.2.	Tabellenverzeichnis	44
6.3.	Dokumentationsbögen V1 und V2	45

Abkürzungsverzeichnis

AEK *Allergenexpositionskammer*
AMG *Arzneimittelgesetz*
apo-BLG *Unbeladene Form des β -Laktoglobulin*
AR *Allergische Rhinokonjunktivitis*
ARIA *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*
Bet v 1 *Pollenallergen*
BLG *β -Laktoglobulin*
Bos d 5 *Bezeichnung für β -Laktoglobulin als Allergen*
BP *Birkenpollen*
CRO *Clinical research Organisation*
CSMS *Combined Symptom and Medication Score*
DGAKI *Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie*
dMS *Täglicher Medikations Score*
dSS *Täglicher Symptom Score*
EAACI *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*
FSMP *Food for Special Medical Purposes*
holo-BLG *Beladene Form des β -Laktoglobulins*
HSM *Hausstaubmilben*
IgE *Immunglobulin E*
LCN *Lipocalin*
MPG *Medizinproduktegesetz*
OAS *Orales Allergiesyndrom*
SIT *Allergenspezifische Immuntherapie*
TH *Tierhaare*
Th1 *T-Helferzellen 1*
Th2 *T-Helferzelle 2*
TNSS *Totaler Nasaler Symptom Score*
V1 *Visite 1*
V2 *Visite 2*
VAS *Visuelle Analogskala*

1. Zusammenfassung

Hintergrund

Allergische Erkrankungen nehmen weltweit zu. Das wird am ehesten mit dem Verlust ländlicher Lebensweisen begründet. Nachgewiesen stellen der Verzehr von Rohmilch und der Kontakt zu Nutztieren protektive Faktoren dar. Dieser „protektive Farmeffekt“ beruht auf der Fähigkeit des Molkenproteins β -Laktoglobulin (BLG) Liganden zu binden und diese gezielt zu Immunzellen mit Nährstoffmangel zu transportieren. Dadurch wird eine Immunresilienz induziert, wovon AllergikerInnen unabhängig von der Sensibilisierung spezifischer Allergene profitieren können. ImmunoBON® ist eine Lutschtablette zur Nahrungsergänzung auf der Basis von BLG in seiner mit Liganden beladenen Form (holo-BLG) und ist als Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (FSMP) eingestuft. Als Liganden von holo-BLG enthält ImmunoBON Eisen, Zink und Vitamin A, die zu einer normalen Funktion des Immunsystems beitragen.

Die erwartete Wirkung ist die Imitation des „protektiven Farmeffekts“ bei AllergikerInnen mit Allergischer Rhinokonjunktivitis (AR) und damit einer Symptomlinderung.

Forschungsfrage

Mit dieser Arbeit soll die klinische Wirkung sowie die Verträglichkeit der holo-BLG basierten Nahrungsergänzung mit immunoBON® untersucht werden. Es sollte gezeigt werden, dass der Farmeffekt unabhängig von Allergenen übertragen werden kann und Allergiesymptome durch gezielte Mikroernährung des Immunsystems gemindert werden können. Außerdem soll diese Arbeit die ersten Daten zur Übertragbarkeit dieser Hypothese auf Kinder liefern.

Studiendesign

Um die allergenunspezifische Wirkung auf die Symptome sowie die Verträglichkeit von immunoBON® unter Real-life Bedingungen zu untersuchen, wurden Kinder und Erwachsene mit AR in eine prospektive Datenerhebung einbezogen.

Die Daten wurden zu zwei Zeitpunkten erhoben: vor (Visite 1, V1) und nach (Visite 2, V2) 3 Monaten täglicher Nahrungsergänzung mit holo-BLG. Die klinischen Effekte der immunoBON®-Nahrungsergänzung wurden anhand der Verbesserung des allergischen Rhinokonjunktivitis-Scores sowie anhand des kombinierten Symptom- und Medikationsscores (CSMS) als primäre Zielgrößen untersucht. Sekundäre Zielgrößen dieser Arbeit sind die Verträglichkeit und die Adhärenz bei der Einnahme von immunoBON®.

Kinder ab 3 Jahren und Erwachsene, die seit mindestens einem Jahr an einer IgE-vermittelten AR mit oder ohne Asthma gegen Birkenpollen (BP) oder Hausstaubmilben (HSM) und/oder Tierhaaren (TH) leiden, konnten in die Studie aufgenommen werden.

Ergebnisse

Insgesamt waren 16 der 37 eingeschlossenen Pat. auf ganzjährige Allergene (HSM/TH) und 21 Pat. auf BP sensibilisiert. Es konnten Ergebnisse für 10 Kinder ausgewertet werden.

Im Vergleich zum gleichen Zeitraum des Vorjahres verbesserten sich der Schweregrad der allergischen Symptome und der Rhinokonjunktivitis-Score nach der Nahrungsergänzung mit immunoBON®, insbesondere in der Subanalyse der Kinder.

Bei insgesamt 5 Pat. wurde ein unerwünschtes Ereignis während des Supplementierungszeitraums dokumentiert. Die Verträglichkeit wurde von mehr als 95 % der behandelnden ÄrztInnen und Pat. mit gut oder sehr gut bewertet.

Schlussfolgerung

Der Farmeffekt kann durch die Supplementierung von Nährstoffen mittels holo-BLG bei Pat. mit AR imitiert werden. Die allergiespezifischen Symptome sind nach subjektiver Beurteilung nach Nahrungsergänzung mit immunoBON® deutlich gebessert. Auch für Kinder kann eine vergleichbare Effektivität angenommen werden.

2. Einleitung

Die Prävalenz allergischer Erkrankungen steigt seit Jahren weltweit an.¹⁻⁴ Epidemiologische Untersuchungen lassen vermuten, dass etwa 40-50 % der Bevölkerung serologisch nachgewiesen gegen Allergene sensibilisiert sind, von denen circa die Hälfte auch eine klinische allergische Erkrankung vorweist.² In Deutschland waren 2018 schätzungsweise 30 Millionen Menschen, somit etwa 40% von mindestens einer allergischen Erkrankung betroffen.² Andere Quellen sprechen davon, dass jeder dritte Deutsche in seinem Leben von einer allergischen Erkrankung beeinträchtigt sein wird.³ Die Lebenszeitprävalenz für Erwachsene zu erkranken lag 2013 in Deutschland bei 14.8 % für Heuschnupfen, 8.6 % für Asthma, 4.7 % für Nahrungsmittelallergien und 3.5 % für Atopische Dermatitis und Urtikaria.⁵ Allergische Erkrankungen stellen nicht nur individuelle Belastungen für die betroffenen Pat. dar, sondern sind auch unter sozioökonomischen Aspekten kritisch zu betrachten. Aufgrund der zumeist chronischen Verläufe stellen sie das Gesundheitssystem sowie die Volkswirtschaft vor eine große Herausforderung in der finanziellen Bewältigung der steigenden Prävalenzen von allergischen Erkrankungen.¹ Die Allergie wird deswegen heutzutage als „Volkskrankheit“ oder „Epidemie des 21. Jahrhunderts“ bezeichnet.²

2.1. Allergische Erkrankungen: Grundlagen

Der Begriff „Allergie“ beschreibt heutzutage eine übermäßige spezifische Abwehrreaktion des Immunsystems gegenüber harmlosen Substanzen (Allergenen) im Sinne einer Überempfindlichkeit. Diese Abwehrreaktionen können verschiedenste Organe des menschlichen Körpers betreffen. Häufige allergische Erkrankungen sind die Allergische Rhinokonjunktivitis, Urtikaria, Asthma bronchiale, Kontaktdermatitis, Nahrungs-/Arzneimittelallergie und das atopische Ekzem. Eine lebensbedrohliche Form der Überempfindlichkeit stellt der anaphylaktische Schock dar.^{2,3}

Bei den Typ 1 Allergien oder Allergien vom Soforttyp spielen spezifische Immunglobulin E (IgE) Antikörper eine große Rolle und sind Voraussetzung für die klinische Manifestation von Allergien. Das Vorhandensein von diesen spezifischen IgE Antikörpern bezeichnet man als allergische Sensibilisierung. Diese Sensibilisierung wurde 2016 bei 50 % der deutschen Bevölkerung nachgewiesen.³ Wenn IgE Antikörper an Allergene binden und so einen Komplex formen, löst dieser Komplex Immunreaktionen aus, die sich als allergieassoziierte Symptome präsentieren (z. B. laufende Nase, tränende Augen, juckende Augen) und somit als Allergie bezeichnet werden.³

Pathophysiologisch beeinflussen mehrere Vorgänge die zelluläre Entzündungsreaktion bei Allergien. Die Freisetzung von Mediatoren wie Histamin und proinflammatorischen T-

Helferzellen 2 (Th2)-assoziierten Zytokinen, die Aktivierung und Lebenszeitverlängerung von diversen Entzündungszellen sowie die Regulation von IgE-Reaktionen und -rezeptoraktivierung sind wesentliche Faktoren, die zu einer überschießenden Reaktion auf Allergene führen.⁶

Entscheidende Faktoren in der Entstehung von allergischen Erkrankungen finden wir in der erworbenen Immunität. Die Th2-Zellen beeinflussen die IgE-Antikörperproduktion von B-Zellen und Funktionen von Mastzellen und Granulozyten. Diese Zellen wurden bei allergischen Erkrankungen am Ort der Entzündungsreaktion vermehrt nachgewiesen. Ob die in den Körper gelangten Allergene als potenziell bedrohlich präsentiert werden, wird zuvor durch den angeborenen Teil des Immunsystems evaluiert. Eine Reaktion auf Allergene findet auch bei Nicht-AllergikerInnen statt und wird hier als „immunologische Toleranz“ bezeichnet. Diese Toleranzreaktion muss vom Immunsystem jedoch aktiv erlernt werden und ein Leben lang reevaluiert werden.²

Diese Erkenntnisse legen folgende Überlegung nahe: Für die Entstehung von Allergien trifft eine Allergenexposition auf ein Immunsystem im Th2-dominierenden Zustand, der durch Th2-assoziierte Zytokinausschüttung und B-Zell-Aktivierung mit IgE Produktion charakterisiert ist.⁷

2.1.1. Allergische Rhinokonjunktivitis

Mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 20 % ist die AR die häufigste allergische Erkrankung.⁶ Nach Allergenexposition kommt es zu einer Überempfindlichkeitsreaktion der Nasenschleimhaut, die sich klinisch mit Symptomen wie Niesen, Juckreiz, Sekretion und nasaler Obstruktion präsentieren.⁸ Nach dem „Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma“ (ARIA)-Dokument der WHO⁶ wird die AR nach Dauer und Schwere der Symptomatik klassifiziert. Hierbei wird zwischen intermittierender und persistierender AR sowie zwischen geringen und mäßig bis schweren Symptomen unterschieden.

Zur Diagnosestellung sind einerseits eine charakteristische Anamnese und andererseits der Nachweis von spezifischem IgE als Sensibilisierungsnachweis nötig. Bei der AR kann zum spezifischen IgE Nachweis in vivo der Hautpricktest sowie der Intrakutantest genutzt werden, wobei der Pricktest den Standard darstellt. Ergänzend kann die Sensibilisierung in vitro getestet werden, indem spezifisches IgE im Serum bestimmt wird. Bei nicht eindeutigen Ergebnissen der in vivo oder in vitro Untersuchungen kann ein Nasaler Provokationstest herangezogen werden, bei dem die Reaktion der Nasenschleimhaut auf ein bestimmtes Allergen unter kontrollierten Bedingungen beurteilt wird.⁸

Zu den von der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) empfohlenen Therapieansätzen der AR gehören bisher die Allergenkarenz, Pharmakotherapie und die Allergenspezifische Immuntherapie (SIT).⁸

Die Therapie der ersten Wahl ist die Allergenkarenz.⁸ Dies ist bei einigen Allergenen im Alltag gut umsetzbar (Hausstaubmilben, Tierhaare), bei anderen Allergenen jedoch kaum möglich (Birken-/Gräserpollen). Hier wird häufig auf die symptomatische Pharmakotherapie zurückgegriffen, um allergische Symptome zu lindern. Dazu gehören unter anderem orale und topische Antihistaminika, die nasale und nicht nasale Symptome gut unterdrücken, und topische und systemische Glukokortikoide, die die effektivsten Substanzen in der Therapie der AR darstellen. Nasale topische Glukokortikoide und orale Antihistaminika sind dabei die Therapeutika der ersten Wahl bei AR bei Kindern sowie bei Erwachsenen.^{6,8}

Eine weitere kausale Therapieoption neben der Allergenkarenz ist die Allergenspezifische Immuntherapie oder Hyposensibilisierung (SIT).⁸ Sie sollte möglichst in frühen Stadien der AR eingesetzt werden und ist vor allem bei mono-/oligosensibilisierten Pat. erfolgversprechend.^{8,9} Bei der SIT werden den Pat., meist subkutan injiziert, standardisierte Allergendosen zugeführt. Diese Behandlung kann, über mindestens drei Jahre fortgesetzt, eine Desensibilisierung gegenüber einem spezifischen Allergen herbeiführen.^{8,9}

Einige Pat. haben aufgrund von Nebenwirkungen der Standardsubstanzen Bedenken bei der Einnahme von Medikamenten, wollen aber dennoch nicht auf eine wirksame Symptomlinderung verzichten. Für diese Pat. wäre eine nicht-pharmakologische Alternative zur Standardtherapie der allergischen Rhinokonjunktivitis hilfreich.

Auch die SIT als kausale Behandlungsstrategie birgt für die Pat. durch mehrjährige Arztbesuche und wiederholenden Injektionsbehandlungen Herausforderungen. Zudem ist die SIT nur für einzelne spezielle Allergene wirksam. Pat. mit einer Polysensibilisierung würden demnach von einem Allergen-unspezifischen Therapieansatz profitieren.

2.2. Farmtheorie

Der Anstieg allergischer Erkrankungen wird häufig mit dem Verlust ländlicher Lebensweisen und damit verändertem Lebensstil und Ernährungsweisen in Verbindung gebracht.¹⁰

Auf der Suche nach protektiven Faktoren in der Entstehung von allergischen Erkrankungen werden diverse Theorien untersucht. Ein Faktor, der jedoch in mehreren epidemiologischen Studien auftaucht und gesicherten Einfluss auf die Entstehung von Allergien bei Kindern hat, ist das Aufwachsen auf einem Bauernhof.¹⁰⁻¹⁵ Diese Beobachtung wird als „Farm-Effekt“ bezeichnet.

Das Aufwachsen auf einem Bauernhof reduziert nicht nur das Risiko, eine allergische Erkrankung zu entwickeln, sondern senkt ebenfalls die Rate an Sensibilisierungen.¹⁰ Die Untersuchung von Populationen mit ähnlichem genetischen Hintergrund, aber unterschiedlichen Umweltbedingungen konnte zeigen, dass Kinder, die auf einem Bauernhof aufwachsen, ein geringeres Risiko haben, Asthma und Allergien zu entwickeln, als Gleichaltrige, die unter urbaneren Bedingungen aufgewachsen sind.^{10-13,16} Dieser Effekt war noch stärker, wenn die Eltern Vollzeit auf dem Bauernhof arbeiteten.¹¹

Zu den Umweltfaktoren, die zu diesem „protektiven Farmeffekt“ beitragen, gehören der Kontakt mit Nutztieren, der Kontakt mit Futtermitteln, Stallbesuche und der Verzehr von roher sowie unverarbeiteter Kuhmilch.^{13,17-19} Interessant ist, dass Kinder, die nicht auf einem Bauernhof aufwachsen, aber regelmäßigen Kontakt zu Nutztieren und Futtermitteln haben und sich in Ställen aufhalten, ebenfalls weniger Allergien entwickeln.¹³

Außerdem konnte die inverse Korrelation von Rohmilchkonsum und Allergieentwicklung, unabhängig von anderen Koexpositionen in landwirtschaftlichen Betrieben nachgewiesen werden. Der Verzehr von roher, unverarbeiteter Kuhmilch senkt das Risiko für kindliches Asthma und Rhinokonjunktivitis.^{18,20}

Die GABRIELA Studie²⁰ untersuchte den Effekt von dem Verzehr unverarbeiteter Milch von Bauernhöfen und verarbeiteter Milch aus Supermärkten bei Kindern aus ländlichen Regionen in der Schweiz, Österreich und Deutschland. Hier konnte bestätigt werden, dass Kinder, die ausschließlich Rohmilch zu sich nahmen, ein deutlich reduziertes Risiko für allergische Erkrankungen wie Asthma, Heuschnupfen und atopische Erkrankungen hatten als Kinder, die ausschließlich verarbeitete Milch verzehrten. Auch der gemischte Konsum von beiden Milcharten wurde als protektiv beschrieben. Dieser protektive Effekt galt jedoch nur für den Verzehr unerhitzter Rohmilch.

Zusätzlich zu den Ergebnissen am Menschen konnte im Mausmodell gezeigt werden, dass der Verzehr von roher Kuhmilch auch protektiv in der Entwicklung von HSM-induziertem Asthma bei Mäusen wirkt.²¹

Diese Erkenntnisse deuten darauf hin, dass auch die nicht in der Landwirtschaft tätige Bevölkerung von den protektiven Wirkungen des Rohmilchkonsums profitieren könnte.

2.3. Rohmilch

Kuhmilch wird in der heutigen Zeit zu kommerziellen Zwecken homogenisiert und erhitzt, um pathogene Erreger abzutöten und somit die Haltbarkeit zu verlängern.¹⁴ Zu den gängigsten Hitzebehandlungen gehören die Pasteurisierung (71-74 Grad Celsius für 15-40 Sekunden),

die Sterilisation (110-120 Grad Celsius für 10-20 Minuten) und die Ultra-Hocherhitzung (135-145 Grad Celsius für 0,5 bis 4 Sekunden).²²

Die GABRIELA Studie²⁰ untersuchte verschiedene Milchproben und verglich den Fettgehalt, die Bakterienzahl und den Gehalt an Molkenprotein. Nicht erhitzte Rohmilch zeigte hierbei einen deutlich höheren Gehalt an Fett und Molkenprotein als kommerzielle hocherhitzte Milch. Gleichzeitig war jedoch auch die Bakterienzahl bei Rohmilch höher als bei erhitzter Milch. Erhitzte Kuhmilch bietet also erhöhte Sicherheit vor pathogenen Erregern, verliert aber durch die Hitzebehandlung ihre protektive Wirkung in der Entstehung von Allergien und Asthma.^{20,21}

Proteine sind aufgrund ihrer Hitzeempfindlichkeit von der Hitzebehandlung am meisten betroffen. Kuhmilch hat etwa einen Proteinanteil von 3,5 %. Davon gehören in etwa 82 % zu der Familie der Kaseine (bestehend aus α 1-, α 2-, β - und κ -Kasein) und die restlichen 18 % zur Fraktion der Molkenproteine (bestehend aus α -Laktalbumin, BLG, bovines Serumalbumin, Immunglobuline und weitere kleine Proteine). Da Kaseine hitzestabil sind, scheint die hitzelabile Fraktion der Molkenproteine für die protektiven Effekte des Rohmilchkonsums verantwortlich zu sein. Durch Hitze kommt es zur Denaturierung (bei Molkenproteinen ab 65 Grad Celsius²³), Aggregation und damit zu strukturellen Veränderungen, die mit dem Verlust der Protektion einhergehen.²⁴

Die Molkenproteine enthalten auch eine große Menge an sogenannten „bioaktiven Komponenten“, die die Fähigkeit besitzen, biologische Prozesse und Substrate zu beeinflussen und damit einen wichtigen Einfluss auf die Gesundheit haben.²⁵

Rohmilchkonsum kann das Risiko an Allergien zu erkranken also potenziell senken, ist aber aufgrund der höheren Belastung mit Krankheitserregern nicht empfohlen.¹⁸

2.4. Holo-BLG

Dadurch, dass der Farm Effekt unabhängig von anderen Expositionen durch Rohmilchkonsum und Farmtierkontakt bedingt ist, liegt die Vermutung nahe, dass der Effekt auf einem bovinen Protein beruht.²⁶

Die GABRIELA Studie konnte für die einzelnen Molkenproteine α -Lactalbumin und BLG eine inverse Assoziation zu Asthma herstellen. Je höher die Werte der Proteine in den Milchproben, desto weniger Pat. gaben ein bekanntes Asthma oder aktuelle asthmatische Symptome an.²⁰

BLG, als Allergen auch Bos d 5 genannt, macht 50 % der Molkenproteinfraktion aus und wird mit einem Proteinanteil von 12 % zu einem der bedeutendsten Kuhmilchallergenen gezählt, welches auch bei Kuhmilchallergien eine bedeutende Rolle spielt.²⁷⁻²⁹ Das impliziert, dass Bos d 5 in engen Kontakt mit dem Immunsystem tritt. BLG gehört als tierisches Protein zu der

Proteinfamilie der Lipocaline (LCN)³⁰. Es scheint nur wenige Allergene zu geben, die eine derart starke Th2 Antwort provozieren können, um eine IgE Produktion zu induzieren und somit eine allergische Sensitivierung zu begünstigen³¹. Bei den respiratorischen Allergenen gibt es wenige Proteinfamilien, die hervorgehoben werden, dazu gehören auch die LCN.³²

Tierische und menschliche LCN sind sich sehr ähnlich, vor allem durch ihre charakteristische Faltung, bei der eine intramolekulare Tasche entsteht.²⁶ Im Falle von Bos d 5 falten sich die Aminosäuren in ihrer Tertiärstruktur zu einem 8-strängigen, antiparallelen β -Kelch mit einer α -Helix an der Außenfläche und einem neunten β -Strang. Der β -Kelch (auch Kalyx genannt) bildet als zentrale Tasche eine Bindungsstelle für Liganden³³

LCN (und damit auch BLG) besitzen als Proteinfamilie alle die Fähigkeit, kleine hydrophobe Liganden in einer intramolekularen Tasche zu binden. Mögliche Liganden können Vitamine, Hormone und Siderophoren sein.²⁶

Diese Bindungen können jedoch die biologischen Funktionen der LCN beeinflussen.³¹

BLG kann durch seine große Ähnlichkeit zu dem menschlichen Protein LCN2 über spezifische LCN Rezeptoren von menschlichen Zellen aufgenommen werden, die eigentlich von humanen LCN Proteinen³⁴ genutzt werden.^{30,35,36}

Bei BLG konnten ambivalente immunologische Funktionen festgestellt werden, die von der Bindung mit Liganden abhängt. BLG hat die Möglichkeit, Eisen via Siderophoren zu transportieren und in geringerer Affinität Retinol zu binden.³⁴

Während die unbeladene Form „apo-BLG“ eine Entzündungsreaktion hervorruft, die mit einem Anstieg von Th2 assoziierten Zytokinen wie Interleukin-13 und Interferon einhergeht, ist die beladene Form „holo-BLG“ in der Lage, eine Immunsuppression mittels Apoptose zu induzieren. Diese Beobachtungen konnten in vitro und in vivo gemacht werden.^{34,37-39}

BLG kommt nicht nur in Kuhmilch vor, sondern kann ebenfalls in Kuhställen und in deren Stäuben gefunden werden. Es wird über den Urin von weiblichen und männlichen Rindern ausgeschieden und gelangt über Aerosole aus den Stallstäuben in die Luft. In abnehmenden Konzentrationen werden BLG- Aerosole noch bis zu 300 Meter weit von den Ställen entfernt sowie in den Haushalten der Rinderfarmen nachgewiesen.⁴⁰ Das BLG in den Stäuben und Aerosolen ist mit Zink assoziiert und dieses holo-BLG mit Zink konnte nachweislich eine Th2 Proliferation reduzieren und die Th1 assoziierte Zytokinantwort in vitro fördern.⁴¹ Das erklärt auch, warum Personen, die auf Farmen leben, von dem protektiven Farmeffekt profitieren, ohne den Tieren regelmäßig nahezukommen oder Rohmilch zu konsumieren.

Eine weitere Funktion des holo-BLG ist, dass es seine Liganden direkt zu Immunzellen transportieren kann. Wenn BLG mit einem Eisenkomplex beladen wird, gibt BLG dieses Eisen

gezielt an Monozyten ab, wodurch die Degranulation und die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren gemindert werden. Dieser Mechanismus trägt ebenfalls wesentlich zu Induktion einer Immunresilienz bei.³⁹

Die allergiepräventive Wirkung von holo-BLG kann ebenfalls in in-vitro-Experimenten dargestellt werden. In einer ersten Studie an Mäusen zur Untersuchung molekularer Mechanismen von holo-BLG wurden Mäuse in zwei Gruppen eingeteilt. Beide Gruppen erhielten eine nasale Behandlung mit BLG. Die eine Gruppe erhielt eine Behandlung mit der beladenen Form holo-BLG (beladen mit einem Eisen-Quercetin-Komplex) und die andere mit der unbeladenen Form apo-BLG. Nur die Behandlung mit holo-BLG konnte die allergische Sensibilisierung und Anaphylaxie verhindern, während die regulatorischen T-Zellen erhalten blieben. Außerdem konnte die splenozytäre Zytokinantwort nach nasaler Provokation in der Gruppe der holo-BLG behandelten Mäusen reduziert werden. In deutlichem Gegensatz zu dieser Beobachtung löste die Behandlung mit apo-BLG immunologische Reaktionen aus, die zu einer spezifischen Allergie führten.³⁹

In einer weiteren Untersuchung zeigten Mäuse, die vor der Sensitivierung mit dem Pollenallergen Bet v 1 eine Behandlung mit dem holo-BLG (assoziiert mit Zink) aus Rinderfarmstäuben erhielten, deutlich niedrigere Symptomscores als die Placebogruppe.⁴¹

Führt man diese Beobachtungen mit dem protektiven Farmeffekt zusammen, wird deutlich, dass holo-BLG beladen mit Mikronährstoffen allergiepräventive und symptomlindernde Funktionen besitzt und der protektive Farmeffekt in vitro sowie in vivo nachgeahmt werden kann.⁴⁰

2.5. Einfluss von Mikronährstoffen auf das Immunsystem

Zu den Mikronährstoffen oder Spurenelementen zählen Mineralstoffe und Vitamine, die für die Gesundheit des Menschen unabdingbar sind. Mangelercheinungen können zu lebensbedrohlichen Situationen führen, aber auch kleinste Imbalancen provozieren, die die Homöostase des Körpers beeinflussen. Vor allem das menschliche Immunsystem wird von einem komplexen Netzwerk aus Mikronährstoffen beeinflusst.⁴² Auch für das Wachstum und die Funktion von einzelnen Immunzellen sind Mikronährstoffe essenziell.⁴³ Hierbei werden Eisen, Zink, Vitamin A und D als „Schlüsselnährstoffe und Modulatoren der Immunzellen“ beschrieben.⁴²

Eisenmangel ist eine der häufigsten Mangelercheinungen weltweit und Folge einer chronischen negativen Eisenbilanz. In starken Ausprägungen führt Eisenmangel zur Anämie, welche als erniedrigter Hämoglobinspiegel im Blut definiert ist.⁴² Eisenmangel kann auch funktionell auftreten, wenn genug Eisen vorhanden ist, aber durch eine Speicherung in

Monozyten und Makrophagen in Form von Ferritin nicht für den Körper zugänglich ist. Es ist somit metabolisch inaktiv.⁴⁴

Epidemiologische Studien konnten zeigen, dass Kinder mit atopischen Erkrankungen häufiger von Eisenmangel betroffen sind als Kinder ohne jegliche Allergie.^{45,46} Außerdem sind erniedrigte Eisenspiegel im Nabelschnurblut mit asthmatischen Beschwerden und Ekzemen im Kindesalter assoziiert.⁴⁷ Entgegengesetzt reduziert die Supplementierung von Eisen und Folsäure in der Schwangerschaft das Risiko für Kinder an Atopischer Dermatitis zu erkranken.⁴⁸ Diese Beobachtungen implizieren, dass Eisen an der Entstehung von Allergien beteiligt ist.⁴²

Eine Begründung ist, dass es bei einem Eisenmangel zu einem Shift von Th1-Cytokinen zu einem Th2-Milieu kommt. Da Th1 Zellen höchst sensibel auf Eisenmangel reagieren, verändert sich das Gleichgewicht von Th1 in Richtung Th2⁴⁹, was zu einer verlängerten Überlebenszeit von Entzündungszellen und IgE-vermittelten Reaktionen führt (s.o.⁶). Immunzellen werden durch Eisenmangel demnach direkt beeinflusst und gehen teilweise in hyperaktive Zustände über.⁴²

Zink ist ein weiteres wichtiges Spurenelement, welches zu einer intakten Funktion des Immunsystems beiträgt. Die Verfügbarkeit von Zink ist jedoch unter inflammatorischen Bedingungen eingeschränkt, da 70% an Albumin gebunden vorkommen. Albumin ist als negatives Akute-Phase-Protein bei Entzündungen jedoch vermindert. Ein direkter Zusammenhang zwischen erniedrigten Zink Spiegeln und der Entstehung atopischer Erkrankungen konnte nicht nachgewiesen werden. Andersherum besteht bei PatientInnen mit Allergien häufig ein erniedrigter Zink Spiegel, der am ehesten durch eine chronische Inflammation bedingt sein könnte.⁴²

Zink scheint demnach ebenfalls eine Rolle im Gleichgewicht des intakten Immunsystems zu spielen.

Vitamin A ist ein fettlösliches Vitamin, das sich aus mehreren Bestandteilen zusammensetzt (Retinol, Retinal, Retinolsäure) und über tierische und pflanzliche Nahrung aufgenommen wird. Nach der Absorption zirkuliert Vitamin A als Retinol im Blut. Das Transportprotein ist das Retinol-bindende Protein, das zur Synthese Zink benötigt. Ein Zinkmangel kann deshalb auch den Vitamin A Stoffwechsel im Körper beeinflussen und zu einem funktionellen Vitamin A Mangel führen.⁴² Auch ein Eisenmangel kann die Vitamin A Homöostase stören, indem die Freisetzung aus den Speicherorten (Leber) von einem Eisen-abhängigen Enzym reguliert wird.⁵⁰ Ein Retinolmangel kann allergische Erkrankungen wie Asthma⁵¹, allergische Rhinitis⁵² und atopische Dermatitis⁵³ aggravieren. Eine andere Studie konnte nachweisen, dass eine Retinolsäure-Restriktion die IgE Produktion bei Mäusen verstärkt.⁵⁴

Der Nährstoffmangel verschiedener Spurenelemente und Vitamine hat also direkten Einfluss auf das menschliche Immunsystem und bedingt sich teilweise gegenseitig. Ein Nährstoffmangel in verschiedenen Immunzellen konnte bereits bei atopisch erkrankten Pat. nachgewiesen werden.⁴⁴ Der Mangel an Eisen, Zink und Vitamin A bringt das Immunsystem in einen entzündlichen Zustand, der das Gleichgewicht beeinträchtigt und zu einer Th2 Dominanz und einer gesteigerten IgE Produktion innerhalb des Immunsystems beiträgt. Entgegengesetzt zu dieser Beobachtung führt eine funktionell ausreichende Menge dieser Nährstoffe zu Immunresilienz und unterstützt die natürliche Toleranzreaktion der Immunzellen.⁴²

2.6. Aktuelle Forschungsergebnisse

Das Ziel, den protektiven Farm-Effekt zu imitieren, kann mit holo-BLG erreicht werden. Holo-BLG kann als Schleuse genutzt werden, um Nährstoffe gezielt zu den Immunzellen zu transportieren.³⁹ Der zielgerichtete Ausgleich des Nährstoffmangels in den Immunzellen soll somit zu einer allergenspezifischen Ausbildung von Toleranzreaktionen gegenüber harmlosen Allergenen führen.⁵⁵

Als FSMP wurde eine Lutschtablette hergestellt, die BLG mit den Mikronährstoffen Eisen, Vitamin A und Zink als Komponenten kombiniert.

Die Wirkung der Lutschtablette wurde zuerst an Bet v 1 sensibilisierten Mäusen getestet. Bei holo-BLG-behandelten Mäusen kam es zu einer verringerten Antigenpräsentation, einer Förderung der regulatorischen T-Zellen und einer verringerten Proliferation im Vergleich zur Placebogruppe. Außerdem kam es zu einer deutlichen Verringerung der allergischen Symptome nach nasaler Provokation mit dem Allergen.⁵⁵

Diese Ergebnisse bestätigen, dass die Lutschtablette den protektiven Farmeffekt im Mausmodell erfolgreich nachahmt, indem sie die Liganden gezielt zu den Immunzellen transportiert und so bei Mäusen zu einer Toleranzreaktion führt.

2.6.1. Erste Untersuchungen an AllergikerInnen

Diese gezielte Induktion einer immunologischen Toleranz via holo-BLG wurde klinisch in bisher 3 Studien an erwachsenen AllergikerInnen untersucht.⁵⁶⁻⁵⁸

Bergmann und Kollegen untersuchten 2021 den Effekt der gezielten Mikroernährung bei Pat. mit AR gegen HSM.⁵⁷ Die Pat. wurden jeweils 120 Minuten in einer Allergen-Expositionskammer beobachtet, einmal vor und einmal nach dreimonatiger Einnahme von

holo-BLG. Bei 60 % der Pat. kam es nach der Einnahme zu einer signifikanten Verbesserung des Totalen Nasalen Symptom Scores (TNSS).

Auch KatzenhaarallergikerInnen konnten vom imitierten Farmeffekt der dreimonatigen holo-BLG Einnahme profitieren. Hier verbesserte sich der Totale Symptom Score nach dreimonatiger Einnahme um 50 % nach kontrollierter Provokation in der Allergen-Expositions-kammer.⁵⁸

Die erste Placebo-kontrollierte Studie von Bartosik und Kollegen⁵⁶ konnte die Ergebnisse unterstreichen. Hierbei wurden weibliche Patienten mit Gräser- und BP-Allergie in 2 Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt eine Placebobehandlung und die andere eine sechsmonatige Behandlung mit holo-BLG. Der Effekt der gezielten Mikroernährung von Immunzellen via holo-BLG konnte auch hier durch verbesserte TNSS nach der Einnahme sowie niedrigere CSMS Werte während der Birkenpollensaison gestützt werden.

2.7. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die klinischen Auswirkungen der Einnahme des Nahrungsergänzungsmittels immunoBON® bei Pat. mit einer Allergie gegen BP oder HSM/Katzenhaare zu untersuchen. Die Arbeitshypothese ist, dass es wie in den bisherigen Studien durch gezielte Mikroernährung des Immunsystems bei AllergikerInnen zu einer Symptomlinderung kommt.

Die klinischen Effekte der Einnahme werden in dieser Arbeit anhand der Verbesserung der allergischen Symptome nach der dreimonatigen Einnahme der holo-BLG basierten Lutschtablette untersucht. Ein besonderer Fokus der Arbeit liegt auf der Auswertung der Daten, die hier erstmalig auch für Kinder unter 18 Jahren erhoben wurden.

Damit zielt diese Arbeit darauf ab, die bereits bestätigte Sicherheit, Verträglichkeit und Effektivität des Nahrungsergänzungsmittels zu reproduzieren und zusätzlich auf die Pat.-Gruppe der Kinder und Jugendlichen zu übertragen.

3. Material und Methoden

3.1. Methoden

Die Datenerhebung, die dieser Arbeit zugrunde liegt, wurde als multizentrische und offene Anwendungsdokumentation in 4 verschiedenen deutschen Praxen von allergologisch geschulten FachärztInnen durchgeführt. Es war geplant, mindestens 60 Pat. mit AR bei einer 3-monatigen Einnahme des Nahrungsergänzungsmittels immunoBON® zu beobachten. Die Allergie sollte seit mindestens einem Jahr bestehen und sich klinisch als IgE-vermittelte

Allergie gegen BP oder HSM und/oder TH mit Rhinokonjunktivitis und mit oder ohne Asthma darstellen. Pat. ab 3 Jahren, die die Einschlusskriterien erfüllten und zum Zeitpunkt der Rekrutierung keine Indikation zur und keinen Wunsch auf SIT hatten, wurden in diese Dokumentation aufgenommen.

3.1.1. Studiendesign

Bei dieser Studie handelte es sich um eine prospektive Datenerhebung unter Real-Life-Bedingungen, die nicht in den Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes (AMG) oder des Medizinproduktegesetzes (MPG) fällt.

Pat., die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden in kooperierenden Arztpraxen (siehe unten) nach schriftlicher Einwilligung in die Dokumentation eingeschlossen.

Die erste Datenerhebung erfolgte im Beisein des Prüfarztes/ der Prüfarztin in V1 mittels eines papierbasierten Dokumentationsbogen (siehe Material).

Die Aufnahme für HSM- und TH-AllergikerInnen (Katzen) fand vom Herbst 2020 bis zum 15.03.2021 statt. Pat. mit BP-Allergie wurden zwischen dem 15.01.2021 und dem 15.02.2021 in die Dokumentation aufgenommen.

Die immunoBON®-Lutschtabletten wurden im Anschluss an V1 an die Pat., die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, in abgezählten Blistern ausgegeben. Die TeilnehmerInnen wurden gebeten, immunoBON® über einen Zeitraum von drei Monaten (90 Tage) nach Herstellerempfehlung einzunehmen. Während dieses Zeitraums dokumentierten die TeilnehmerInnen täglich ihre allergischen Symptome und die Einnahme antiallergischer Medikamente mithilfe einer Tagebuchanwendung für Mobiltelefone. In die Nutzung des elektronischen Patiententagebuchs wurden die Pat. bei V1 eingewiesen und der Login-Code wurde ihnen ausgehändigt.

V2 fand nicht früher als 90 Tage nach V1 statt und sammelte erneut mittels eines papierbasierten Dokumentationsbogens Daten zum Befinden und der Evaluation der Pat. nach der Einnahmepériode. Auch dieser Fragebogen wurde unter Aufsicht des Prüfarztes/ der Prüfarztin von den TeilnehmerInnen ausgefüllt.

3.1.2. TeilnehmerInnen und Rekrutierung

Pat. ab 3 Jahren konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn sie an einer IgE-vermittelten AR mit oder ohne Asthma litten, die durch BP oder HSM/TH verursacht wurde (alle Schweregrade). Diese Allergie musste mindestens ein Jahr lang bestehen und durch einen Pricktest oder erhöhte IgE-Serumspiegel bestätigt werden. Zum Zeitpunkt der Aufnahme

in die Studie durfte keine Indikation für eine SIT bestehen bzw. eine SIT durfte vom Pat. nicht gewünscht werden.

Es musste eine schriftliche Einwilligung in die Datenschutzbestimmungen der Datenerhebung vorliegen. Kinder ab 3 Jahren konnten mit Zustimmung der Erziehungsberechtigten an der Studie teilnehmen, sofern die Lutschtabletten vom Kind sicher gelutscht werden konnten.

Pat., die die folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, konnten nicht an der Studie teilnehmen:

- Unverträglichkeit von Milchprotein
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und/oder schwerwiegende Erkrankungen, die nach Einschätzung des Prüfarztes/ der Prüfarztin eine Kontraindikation gegen die Einnahme von immunoBON® darstellen
- Krankheiten, die mit einem erhöhten Aspirationsrisiko verbunden sind
- laufende SIT oder
- abgeschlossene SIT für das zu dokumentierende, dominierende Antigen in den letzten 12 Monaten
- Lactoseintoleranz in einem Ausmaß, das nach Einschätzung der Prüfarztes/ der Prüfarztin eine Kontraindikation gegen die Einnahme von immunoBON® darstellt

Die Pat. wurden aus dem Pool der folgenden teilnehmenden Praxen rekrutiert:

- Dr. med. Anette Sperl, Zentrum für Rhinologie und Allergologie, An den Quellen 10, 65183 Wiesbaden
 - Dr. med. (Univ. Zürich) Rainer Ehmann, Rotebühlplatz 19, 70178 Stuttgart
 - Dr. med. Hans-Jörg Köhler und Dr. med. Dirk Straub, Ahestr. 3, 45276 Essen,
 - Dr. med. Anastasios Bouikidis, Eugen-zur-Nieden-Ring 1, 46145 Oberhausen
- Geplant war die Aufnahme von mindestens 60 Pat. in die Dokumentation.

Die an der Dokumentation teilnehmenden Pat. erhalten eine PatientInnenidentifikationsnummer (Pat-ID) in aufsteigender Reihenfolge entsprechend ihrer Einwilligung zur Teilnahme. Dieser besteht aus einer Nummer aus drei Ziffern (|_|_|).

3.1.3. Zielgrößen

Die Verbesserung der allergischen Symptome nach der Einnahme werden anhand folgender Endpunkte ausgewertet:

1. Rhinokonjunktivitis Score (erhoben mittels Dokumentationsbogen)
2. CSMS (erhoben mittels CSMS+ App)

Sekundäre Zielgröße zur Beurteilbarkeit der Verträglichkeit des Nahrungsergänzungsmittels ist die Anzahl der unerwünschten Begleiterscheinungen während der Einnahme.

3.1.4. Ethikvotum und Registrierung

Das Vorhaben erhielt von der Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen, Deutschland (2020-1506-evBO) eine uneingeschränkt zustimmende Bewertung in berufsrechtlicher Hinsicht. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und unter Einhaltung aller bundesweiten, regionalen und lokalen Anforderungen durchgeführt. Die Studie wurde außerhalb des Geltungsbereichs des AMG / MPG durchgeführt.

Diese Studie wurde retrospektiv am 28.09.2023 im Deutschen Register Klinischer Studien unter der Nummer DRKS0003275 registriert.

3.1.5. Nutzen Risikoabschätzung

Der erwartete Nutzen dieser Arbeit besteht darin, die Verträglichkeit und Effektivität der holo-BLG-basierten Lutschtablette immunoBON® für allergische Pat. nachzuweisen. Die klinische Erprobung sollte hiermit auch auf das Pat.-Klientel der Kinder und Jugendlichen ausgeweitet werden, um eine Alternative in der Behandlung allergiespezifischer Symptome anbieten zu können.

Die Bestandteile der Lutschtablette bestehen aus dem Kuhmilchprotein BLG, welches für Menschen ohne Unverträglichkeit unbedenklich ist. Die weiteren wirksamen Bestandteile wie Vitamin A, Zink und Eisen sind seit einigen Jahrzehnten bereits einzeln als Nahrungsergänzungsmittel im Handel frei verkäuflich. Die Kombination dieser Bestandteile erscheint deshalb als unbedenklich in der Risikoabschätzung, führt jedoch nach aktuellem Stand der Forschung zu einem Produkt, das allergenunspezifische Linderung von allergieassoziierten Symptomen hervorrufen kann.

Pat. mit einer Unverträglichkeit gegenüber Kuhmilchprotein oder Lactose sowie Pat. mit Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes sollten die Einnahme jedoch vermeiden.

Das zu testende Nahrungsergänzungsmittel wird den Pat. durch den Sponsor der Dokumentation Bencard Allergy GmbH zur Verfügung gestellt, wodurch für die Pat. keine Kosten entstehen.

3.1.6. Datenmanagement

Alle pat.-bezogenen Unterlagen wurden von dem Prüfarzt/ der Prüfarztin mit der Pat-ID beschriftet, damit jederzeit eine eindeutige Zuordnung zum Patienten ermöglicht war. Die mit der Pat-ID pseudonymisierten Dokumente wurden anschließend via Fax oder digital via E-Mail von den teilnehmenden Praxen an die Clinical Research Organisation (CRO) gesendet. Als CRO wirkte bei dieser Dokumentation ClinCompetence Cologne. Nach Überprüfung der Unterlagen auf Vollständigkeit, Richtigkeit und Plausibilität wurden die papierbasierten Daten

in die elektronische Datenbank in doppelter Ausführung von zwei Personen unabhängig übertragen, um Übertragungsfehler zu vermeiden.

Auch bei der Verwendung der Daten nach der statistischen Analyse im Rahmen von Vorträgen oder Publikation bleibt die Vertraulichkeit der personengebundenen Daten der Pat. ausnahmslos gewährleistet.

Die Dokumente und die beinhalteten Daten werden für mindestens 10 Jahre archiviert. Digitalisierte Daten werden in einem geschützten System oder Datenträger verwahrt. Nach Ablauf der Archivierung werden die Daten und dazugehörigen Dokumente vernichtet, solange keine gesetzlichen Gründe zur längeren Verwahrung bestehen.

3.1.7. Statistische Analyse

Die statistische Analyse, auf der diese Arbeit beruht, wurde von Dr. Hildegard Christ am 09.02.2022 abgeschlossen. Die Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics version 28.0.0.0.

Metrische Daten wurden durch Mittelwert, Standardabweichung, Quartile, Minimum, Maximum beschrieben und mithilfe von Wilcoxon- oder Mann-Whitney U-Test analysiert.

Qualitative Merkmale wurden durch absolute und prozentuale Häufigkeiten mit Prozentangaben beschrieben und mittels exaktem Test nach Fisher oder Mc-Nemar-Test analysiert.

Alle errechneten p-Werte sind als rein explorativ zu erachten, p-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant beschrieben.

Die Zielgrößen wurden deskriptiv und im zeitlichen Verlauf dargestellt.

Die Auswertung erfolgte für alle eingeschlossenen Pat. mit den verfügbaren Daten. Einzelne Subpopulationen wurden gesondert analysiert (nach Alter, Geschlecht, Sensibilisierung).

3.2. Material

Die Daten die dieser Arbeit zugrunde liegen wurden zum einen durch papierbasierte Fragebögen in den 2 Arztbesuchen (V1 und V2) und zum Anderen mit einer Tagebuch App für Mobiltelefone, die die Pat. selbstständig täglich bearbeiten konnten.

3.2.1. Dokumentationsbögen

Die verwendeten Dokumentationsbögen sind im Anhang beigefügt. Erfasste Daten sind hier verkürzt in Tabelle 1 dargestellt.

Dokumentationsbogen	V1	V2
Demografie	X	

Allergologische Anamnese (klinische Manifestation, Rhinitis, Konjunktivitis, Asthma)	X	
Allergiediagnostik (Pricktest, IgE, nasale Provokation)	X	
Begleiterkrankungen	X	
Retrospektive Evaluation allergischer Beschwerden (Birkenpollensaison 2020 oder Vergleichszeitraum 2020)		
- Rhinitis, Konjunktivitis, Asthma	X	
- Ausprägung der Symptome		
- Einschränkungen	X	
- Verwendung von Medikamenten	X	
Retrospektive Evaluation allergischer Beschwerden (während der letzten 4 Wochen)		
- Rhinitis, Konjunktivitis, Asthma	X	
- Ausprägung der Symptome	X	
- Einschränkungen	X	
- Verwendung von Medikamenten	X	
Retrospektive Evaluation allergischer Beschwerden (Birkenpollensaison 2021 oder letzte 4 Wochen der Einnahme)		
- Rhinitis, Konjunktivitis, Asthma		X
- Ausprägung der Symptome		X
- Einschränkungen		X
- Verwendung von Medikamenten		X
Klassifikation der allergischen Rhinitis nach ARIA Klassifikation	X	X
Symptome des OAS/der atopischen Dermatitis in den letzten 2 Wochen		X
Adhärenz und Compliance bei der Einnahme		X
Dokumentation von Begleiterscheinungen		X
Evaluation der Verträglichkeit		
- Einschätzung durch den Arzt/ die Ärztin		X
- Einschätzung durch den Patienten/ die Patientin		X
Evaluation des klinischen Effekts		
- Einschätzung durch den Arzt/ die Ärztin		X
- Einschätzung durch den Patienten/ die Patientin		X
Fragen zum Produkt		X
Empfehlungswürdigkeit		X

Tabelle 1: Erfasste Daten der Dokumentationsbögen V1 und V2

3.2.2. CSMS Tagebuch-App

Während des gesamten Studienzeitraums (Zeit zwischen V1 und V2; in der Regel 90 Tage) wurden die Pat. gebeten, ihre Symptome täglich in der mobilen Tagebuchanwendung "CSMS+diary" zu dokumentieren. Die Login Daten wurden den Pat. nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien durch den behandelnden Arzt/ die behandelnde Ärztin ausgegeben.

Abgefragt wurde täglich:

- Schwere der allergischen Symptome wie: Niesen, laufende Nase, juckende Nase, verstopfte Nase, tränende Augen, juckende Augen
- Schwere der asthmatischen Symptome (Kurzatmigkeit, Husten, Keuchen, Engegefühl in der Brust)
- Einnahme von Anti-Allergie-Medikamenten (Antihistaminika-Tabletten, Kortikosteroid-Nasenspray, systemische Kortikosteroide)
- Verwendung von Asthma-Inhalationsspray
- Durch die Symptome verursachte Beeinträchtigung
- Wie stark belasten Sie Ihre allergischen Symptome heute?
- Wie stark belasten Sie Ihre allergischen Nasensymptome heute?
- Wie stark belasten Sie Ihre okulären allergischen Symptome heute?
- Wie stark belasten Sie Ihre asthmatischen allergischen Symptome heute?

3.2.3. ImmunoBON® Lutschtablette

Die holo-BLG basierte Lutschtablette immunoBON® (hergestellt und bereitgestellt von Bencard Allergy GmbH, München, Deutschland) ist derzeit als FSMP registriert.

Zu den Inhaltsstoffen der verwendeten Lutschtablette zählen Sorbit, Molkenproteinisolat (BLG), Cellulose, Kakaoextrakt, Zinkcitrat (3,5 mg), Magnesiumstearat, Siliciumdioxid, Aroma, Vitamin A (0,2 mg), Palmitat, Eisensaccharat (0,35 mg).

Erwachsenen wird empfohlen, täglich 2 Lutschtabletten einzunehmen, während Kinder ab 3 Jahren täglich eine Lutschtablette einnehmen sollten. Es wird empfohlen, die Lutschtabletten mindestens 3 Monate lang täglich einzunehmen.

4. Ergebnisse

In diese Anwendungsdokumentation wurden 37 Pat. eingeschlossen. In den V1-Analysen konnten die Daten aller Pat. ausgewertet werden, in den V2-Analysen fehlten die Daten eines Pat. aufgrund eines Follow-up-Verlusts und fehlenden CSMS+ diary Einträgen. Aus diesem Grund beruhen die meisten Analysen auf einer validen Pat.-Zahl von 36.

Die folgenden Subgruppenanalysen wurden als sinnvoll erachtet und durchgeführt:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (Pat. < 18 Jahre, Pat. ≥18 Jahre)
- Dominantes Allergen (saisonales Allergen (BP), ganzjährige Allergene (TH, HSM))

3.3. Demographische Daten

3.3.1. Alter

Das Durchschnittsalter der TeilnehmerInnen lag bei 32,76 Jahren und reichte von 6 bis 65 Jahren. Zehn Pat. waren Kinder oder Jugendliche im Alter von 6 bis 16 Jahren (Durchschnittsalter 12,10 Jahre) und 27 Pat. waren Erwachsene im Alter von 21 bis 65 Jahren (Durchschnittsalter 40,41 Jahre).

3.3.2. Geschlecht

Die Geschlechterverteilung zeigt, dass etwas mehr weibliche als männliche Pat. in die Studie aufgenommen wurden (54,1 % Frauen und 45,9 % Männer).

3.3.3. Dominierendes Allergen

Bei mehr als der Hälfte der Pat. (56,8 %) lag eine Sensibilisierung gegen saisonal auftretenden Allergene (BP) vor, während 43,2 % aller Pat. eine Sensibilisierung auf ganzjährig vorkommende Allergene (HSM/TH) angaben.

Pat., die überwiegend gegen ganzjährig auftretende Allergene sensibilisiert waren, waren im Durchschnitt 32,31 Jahre alt. In dieser Teilpopulation waren 31,3 % der Pat. Kinder oder Jugendliche.

Pat., die überwiegend auf saisonal auftretende Allergene sensibilisiert waren, waren im Durchschnitt 33,1 Jahre alt. In dieser Teilpopulation waren 23,8 % der Pat. Kinder oder Jugendliche.

3.4. V1: Beurteilung allergischer Symptome

3.4.1. Andere allergieassoziierte Erkrankungen

Vor Beginn der Nahrungsergänzung mit immunoBON litten 4 TeilnehmerInnen an atopischer Dermatitis. Jeweils einer dieser Pat. gab leichte Symptome und mäßige

Symptome der atopischen Dermatitis an, während zwei PatientInnen bei V1 keine Symptome beklagten.

Darüber hinaus wurde bei 15 Pat. zu Beginn der Untersuchung ein orales Allergiesyndrom dokumentiert. In Bezug auf den Schweregrad der Symptome gaben 13,5 % der Pat. leichte Symptome, 5,4 % mäßige Symptome und weitere 5,4 % schwere Symptome bei V1 an. Zu diesem Zeitpunkt litten 6 Pat. noch nicht an Symptomen des OAS.

3.4.2. Schweregrad der Allergiesymptome (ARIA)

Bei V1 bewerteten die Pat. retrospektiv den Schweregrad der allergischen Symptome, die durch das symptomauslösende Allergen während der Birkenpollensaison 2020 bzw. bei ganzjährigen Allergenen in einem Vergleichszeitraum vor einem Jahr verursacht wurden. Hierzu wurde die ARIA-Klassifikation verwendet.

Die Klassifikation unterscheidet zwischen zwei Ausprägungen: „Leichter Schweregrad“ beschreibt Symptome, die zwar vorhanden sind, aber die Lebensqualität nicht beeinträchtigen, während "mäßig bis schwerer" Symptomschweregrad die Lebensqualität des Pat. stört und beeinträchtigt.

Der Schweregrad der allergischen Symptome wurde von der Mehrheit der TeilnehmerInnen (75,7 %) vor dem Zeitraum der Nahrungsergänzung (V1) als "mäßig-schwer" eingestuft, und 24,3 % der Pat. ordneten ihren Schweregrad in die Kategorie "leicht" ein.

3.4.3. Rhinokonjunktivitis Score

Der Rhinokonjunktivitis-Score addiert den Schweregrad des Symptoms "Rhinitis" und den Schweregrad des Symptoms "Konjunktivitis", die von den Pat. jeweils mit 0 bis 3 bewertet werden können (0=keine; 1=mild; 2=moderat; 3=schwer). Damit ergibt sich für den hier verwendeten Score ein Bereich von 0 bis 6 Punkten.

Der mittlere Rhinokonjunktivitis-Score während der vorangegangenen Birkenpollensaison 2020 bzw. bei ganzjährigen Allergenen während eines Vergleichszeitraums von einem Jahr vor der Nahrungsergänzung mit immunoBON® wurde retrospektiv von der gesamten Studienpopulation mit $3,62 \pm 1,320$ bei einer Spanne von 1 bis 6 bewertet.

In den Subgruppenanalysen zeigt sich eine leichtere Symptomausprägung bei Kindern und Jugendlichen gegenüber Erwachsenen. Die Sensibilisierung gegen ganzjährig auftretende Allergene geht in unseren Ausgangsanalysen mit einer geringeren

Symptomausprägung einher als eine Sensibilisierung gegen saisonale Allergene. Die dazugehörigen Daten sind in Tabelle 2 abzulesen.

	(n)	Rhinokonjunktivitis-Score V1 Mittelwert	Rhinokonjunktivitis-Score V1 Minimum	Rhinokonjunktivitis-Score V1 Maximum
Gesamtpopulation	37	3,62	1	6
Kinder (<18 Jahre)	10	3,00	2	4
Erwachsene (≥ 18 Jahre)	27	3,85	1	6
Allergen: BP	21	4,05	2	6
Allergen: HSM/TH	16	3,06	1	5

Tabelle 2: Rhinokonjunktivitis Score Baseline Daten V1; Gesamtpopulation, Subgruppe Alter, Subgruppe Allergen

3.5. V2: Veränderungen nach der Einnahmeperiode

3.5.1. Andere allergieassoziierte Erkrankungen

3.5.2. ARIA Klassifikation

Bei V2 bewerteten die Pat. retrospektiv den Schweregrad der allergischen Symptome, die durch das symptomauslösende Allergen während der Birkenpollensaison 2021 bzw. bei ganzjährigen Allergenen während des Zeitraums der Nahrungsergänzung verursacht wurden, anhand der ARIA-Klassifikation. Der Schweregrad der allergischen Symptome wurde von 38,9 % als "mittelschwer bis schwer" eingestuft. Im Vergleich zu V1 (75,7 %) ist die relative Anzahl hiermit zur Kategorie „leicht“ verschoben.

Insgesamt verschlechterte sich der Schweregrad der Symptome bei einem Pat. von V1 zu V2 (Veränderung von leichter (V1) zu „mäßiger-schwerer“ Symptomausprägung (V2)).

Bei 13 Pat. wurden keine Veränderungen der Symptomschwere zwischen V1 und V2 festgestellt, und bei 14 Pat. verbesserte sich die Symptomausprägung nach der Nahrungsergänzung mit immunoBON® von „mäßig-schwer“ auf leicht.

3.5.3. Rhinokonjunktivitis Score

Der mittlere Rhinokonjunktivitis-Score während der Birkenpollensaison 2022 bzw. bei mehrjährigen Allergenen während eines Vergleichszeitraums während der Nahrungsergänzung mit immunoBON® wurde retrospektiv mit 2,67 bewertet, mit einer Gesamtspanne von 0 bis 6. Diese Veränderung stellt sich als eine statistisch signifikante Verbesserung des Rhinokonjunktivitis-Scores nach der Behandlung ($p = 0,002$) heraus.

In den Subgruppenanalysen zeigt sich unter Therapie eine statistisch signifikante Verbesserung des Rhinokonjunktivitis-Scores sowohl bei Kindern ($p = 0,014$) als auch bei Erwachsenen ($p = 0,019$).

Unter der Therapie zeigte sich bei den BP-AllergikerInnen eine statistisch signifikante Verbesserung des Rhinokonjunktivitis-Scores ($p = 0,013$). Bei den HSM- und TH-AllergikerInnen zeigte sich trotz der geringen Fallzahl ein Trend ($p = 0,061$) jedoch keine statistische Signifikanz.

	(n)	Rhinokonjunktivitis- Score V1 Mittelwert (Spanne)	Rhinokonjunktivitis- Score V2 Mittelwert (Spanne)	p
Gesamtpopulation	36	3,62 (1-6)	2,67 (0-6)	0,002
Kinder (<18 Jahre)	10	3,00 (2-4)	2,00 (0-3)	0,014
Erwachsene (≥ 18 Jahre)	27	3,85 (1-6)	2,92 (1-6)	0,019
Allergen: BP	21	4,05 (2-6)	2,95 (1-6)	0,013
Allergen: HSM/TH	16	3,06 (1-5)	2,31 (0-5)	0,061

Tabelle 3: Rhinokonjunktivitis Score Vergleich V1 zu V2; p-Werte; Gesamtpopulation, Subgruppe Alter, Subgruppe Allergen

3.5.4. Subjektive Wirksamkeit der Behandlung

Mehr als 60 % der BP-AllergikerInnen und ein noch höherer Prozentsatz der behandelnden Ärzte/Ärztinnen bewerteten den Gesundheitszustand der Pat. nach einer dreimonatigen Nahrungsergänzung mit immunoBON® als leicht oder deutlich verbessert. Etwa 30 % der Pat. erlebten keine Veränderung ihres Gesundheitszustands. (Abb. 1)

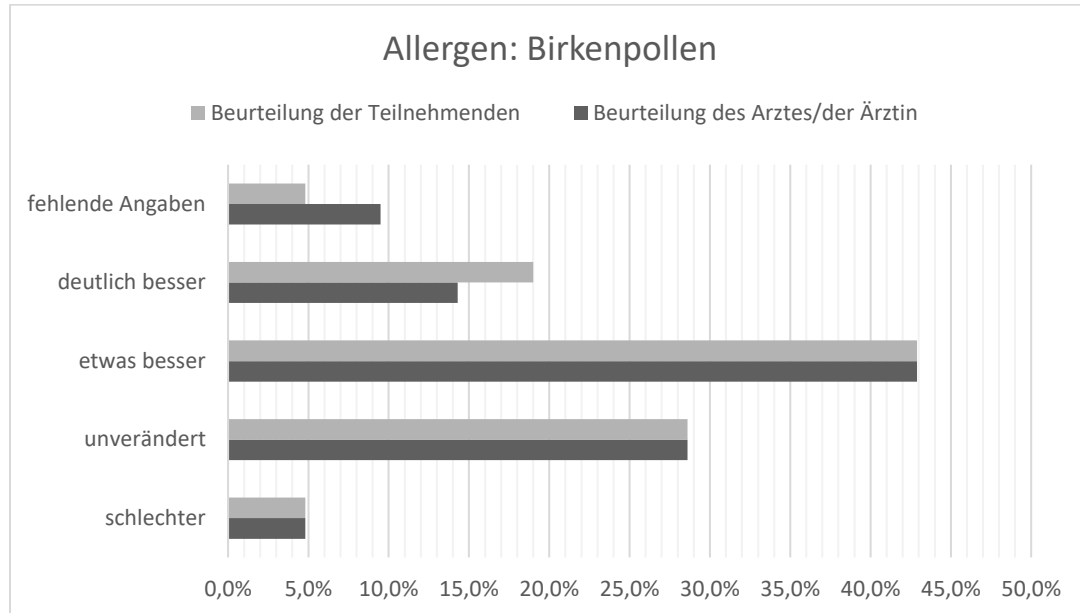


Abbildung 1: Beurteilung des Gesundheitszustandes nach dreimonatiger Einnahme von immunoBON® im Vergleich zum letzten Jahr – saisonales Allergen

Nahezu 45 % aller Pat., die gegen ganzjährig auftretende Allergene sensibilisiert sind, berichten über eine Verbesserung ihres Gesundheitszustands im Vergleich zu einem vergleichbaren Zeitraum vor einem Jahr, und 57 % der betreuenden Ärzte/ Ärztinnen sahen ebenfalls einen verbesserten Gesundheitszustand bei ihren Pat. (Abb. 2).

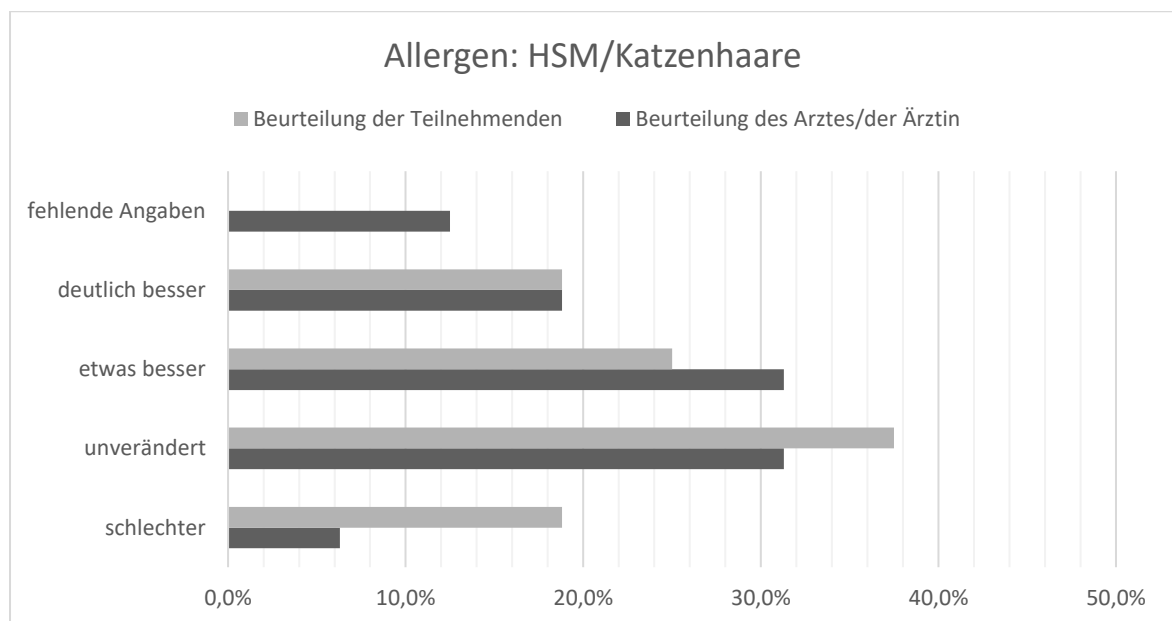


Abbildung 2: Beurteilung des Gesundheitszustandes nach dreimonatiger Einnahme von immunoBON® im Vergleich zu letztem Jahr – ganzjährige Allergene

3.6. CSMS

Während des gesamten Studienzeitraums wurden die Pat. gebeten, ihre Symptome täglich in der mobilen Tagebuchapp "CSMS+ Tagebuch" zu dokumentieren. Die in dieser Anwendung gesammelten Daten wurden dann verwendet, um den CSMS zu bilden.

Der CSMS beschreibt den Schweregrad der nasalen und konjunktivalen Symptome der AR sowie die Einnahme von symptomlindernden Medikamenten.

Vier nasale und zwei konjunktivale Symptome (juckende Nase, Niesen, laufende Nase, verstopfte Nase, juckende/rote Augen, tränende Augen) werden mit einer Punktzahl von null bis drei bewertet (0 = keine Symptome, 1 = leichte Symptome, 2 = mäßige Symptome, 3 = schwere Symptome). Die maximale Punktzahl von 18 wird durch sechs geteilt, um den täglichen Symptom-Score (dSS) von null bis drei zu bilden.

Der schrittweise Einsatz von Medikamenten wird wie folgt bewertet: Orale und/oder topische (Augen oder Nase) nicht-sedierende H1-Antihistaminika (H1A) entsprechen einem Punkt, intranasale Kortikosteroide (INS) mit/ohne H1A entsprechen zwei Punkten und orale Kortikosteroide mit/ohne INS, mit/ohne H1A entsprechen drei Punkten. Aus dieser Bewertung ergibt sich der tägliche Medikationsscore (dMS), der von null bis drei reicht.

Die Kombination aus Symptom- (dSS= 0-3) und Medikamentenbewertung (dMS= 0-3) ergibt bei gleicher Gewichtung den täglichen CSMS mit einer Spanne von null bis sechs, was den Empfehlungen der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) entspricht, die sich als Referenzstandard für die Wirksamkeit von SIT-Studien etabliert hat⁵⁹.

In Abbildung 3 ist der Verlauf des CSMS über den Zeitraum der Einnahme von immunoBON® für die gesamte Studienpopulation dargestellt.

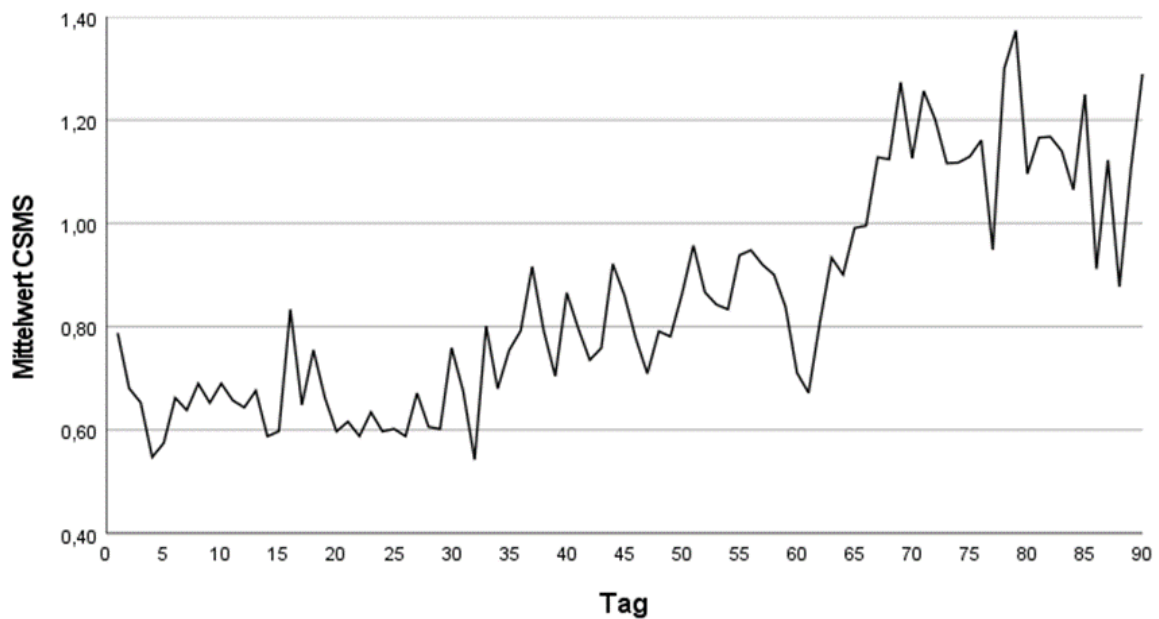


Abbildung 3: Mittelwerte CSMS über den gesamten Einnahmezeitraum; Gesamtpopulation

Für die Gesamt-Population dieser Anwendungsdokumentation lag der CSMS Mittelwert der 7 zuletzt dokumentierten Tage (1,0168) statistisch signifikant höher als der CSMS Mittelwert von Tag 1 bis Tag 7 (0,6492) zu Beginn der Einnahmeperiode ($p = 0,047$). (Tabelle 4)

Abbildung 4 zeigt die Verläufe der CSMS Mittelwerte in der Subgruppenanalyse nach dominierendem Allergen und Abbildung 5 nach Altersgruppen.

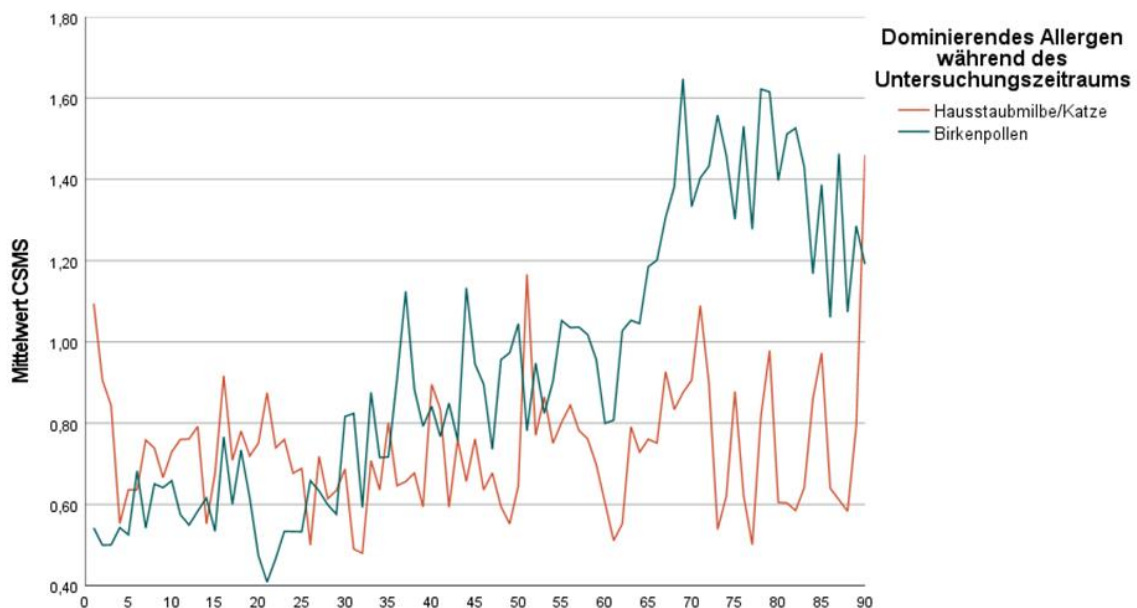


Abbildung 4: Mittelwerte CSMS über den gesamten Einnahmezeitraum; Subgruppe Allergen

Der mittlere CSMS der letzten 7 dokumentierten Tage war bei BP-AllergikerInnen statistisch signifikant höher als der mittlere CSMS von Tag 1 bis Tag 7 ($p = 0,003$). Bei HSM-/ TH-AllergikerInnen gibt es keine statistisch signifikante Erhöhung des CSMS über den Beobachtungszeitraum ($p=0,278$). In dieser Subgruppe kommt es zu einem minimalen Trend der Verbesserung bei einem Mittelwert von 0,7755 in den ersten 7 Tagen der Einnahme und 0,7163 in den letzten 7 Tagen der Einnahme von immunoBON®. (Tabelle 4)

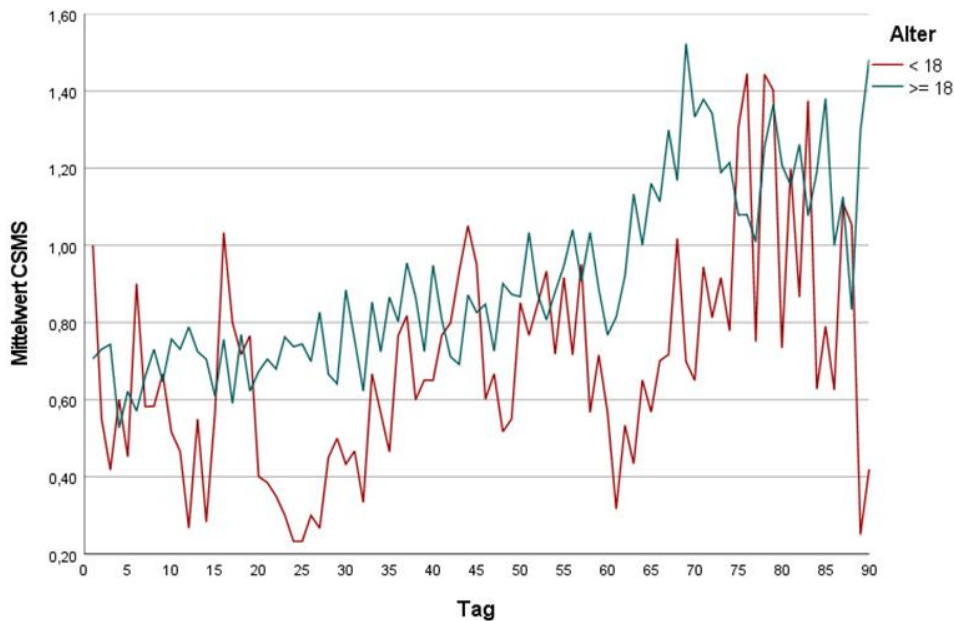


Abbildung 5: Mittelwerte CSMS über den gesamten Einnahmezeitraum; Subgruppe Alter

Der mittlere CSMS der letzten 7 dokumentierten Tage war bei Erwachsenen statistisch signifikant höher als der mittlere CSMS von Tag 1 bis Tag 7 ($p = 0,048$). Bei Kindern gibt es keine statistisch signifikante Erhöhung des CSMS über den Beobachtungszeitraum ($p=0,721$). (Tabelle 4)

	CSMS Mittelwert Tag 1-7	CSMS Mittelwert Tag 84-90	P
Gesamtpopulation	0,6492	1,0168	0,047
Kinder <18 Jahre	0,6434	0,7099	0,721
Erwachsene ≥ 18 Jahre	0,6514	1,1348	0,048
Allergen: BP	0,5481	1,2572	0,003
Allergen: HSM/TH	0,7755	0,7163	0,278

Tabelle 4: CSMS Mittelwerte; Vergleich erste Woche vs letzte Woche des Einnahmezeitraums; Gesamtpopulation, Subgruppe Alter, Subgruppe Allergen

3.7. Verträglichkeit und Adhärenz

3.7.1. Verträglichkeit

Fast alle Pat. und behandelnde Ärzte/Ärztinnen bewerteten die Verträglichkeit der immunoBON®-Lutschtablette als gut oder sehr gut. (Abb. 6)

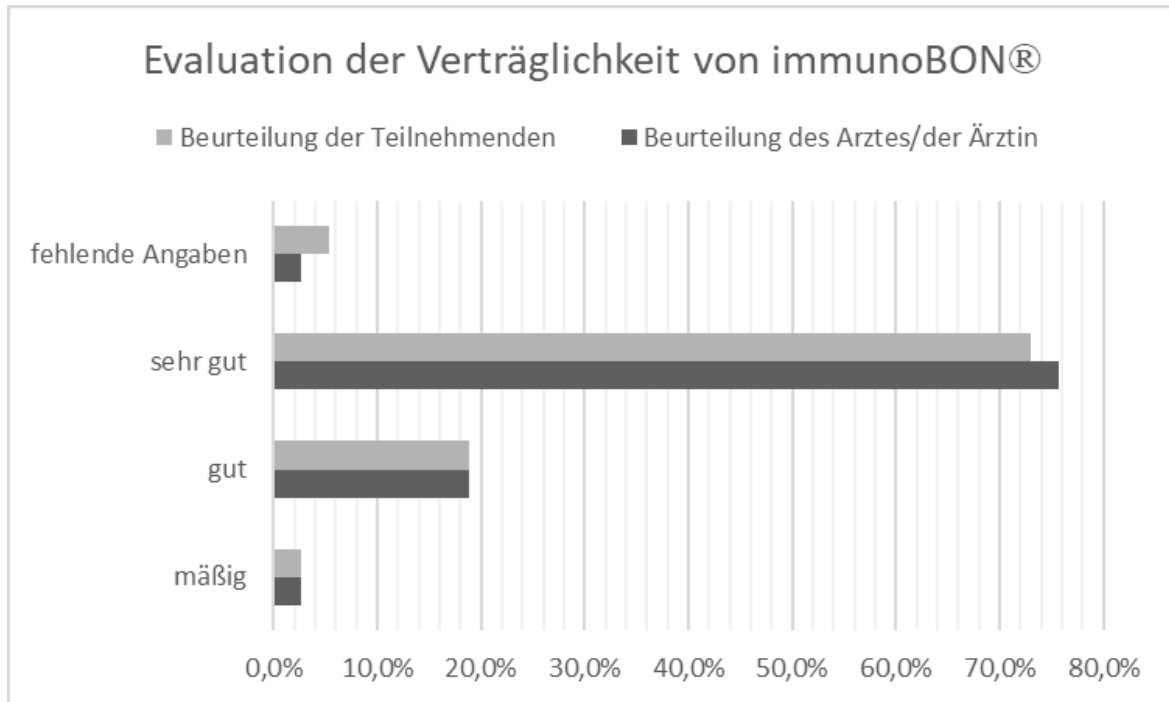


Abbildung 6: Beurteilung der Verträglichkeit

Insgesamt wurden fünf unerwünschte Ereignisse bei insgesamt fünf Pat. (13,5 % aller Pat.) gemeldet (Tabelle 5). Bei 3 UAWs wurde ein möglicher Zusammenhang mit der Einnahme von immunoBON® dokumentiert. Dazu gehörten die Verschlimmerung allergischer Symptome (allergische Symptome, schwere Asthmasymptome) sowie gastrointestinale Beschwerden (häufiger Stuhlgang). In keinem der Fälle wurde die Einnahme von immunoBON® unterbrochen.

Für die beiden übrigen UAWs (wiederkehrende Übelkeit, Gastroenteritis) wurde kein kausaler Zusammenhang mit der Anwendung der Lutschtablette vermutet.

Allergen	Geschlecht	Alter	Beschreibung	Zusammenhang	Intensität	Getroffene Maßnahmen
Birkenpollen	F	10	häufiger Stuhlgang	möglich	mild	Keine
Birkenpollen	M	27	Gastroenteritis	keine	mild	Aussetzen der Einnahme von immunoBON®
Birkenpollen	F	39	schwere Asthma-Symptome	möglich	schwer	Asthma-Therapie intensiviert
Birkenpollen	F	61	Verstärkung der Allergiesymptome	möglich	schwer	Einnahme von zusätzlichen Antihistaminika
HSM/ Katzenhaare	M	30	rezidivierende Übelkeit, (kein Erbrechen), nicht direkt nach Einnahme von ImmunoBon	keine		Iberogast-Tropfen, MCP-Tabletten

Tabelle 5: Unerwünschte Nebenwirkungen während des Einnahmezeitraumes

3.8. Adhärenz

Insgesamt nahmen mehr als 90 % der Pat. das Nahrungsergänzungsmittel überwiegend wie empfohlen (Häufigkeit der Einnahme > 80 %) oder immer wie empfohlen ein. Zwei Pat. mit einer ganzjährig bestehenden Allergie hielten sich nicht an die Therapieempfehlung.

Auffällig ist hier die unterschiedliche Therapietreue bei Kindern und Erwachsenen. (Abb. 7)

Erwachsene nahmen in 70% die Tabletten überwiegend wie empfohlen ein und Kinder nur in 30% der Fälle.

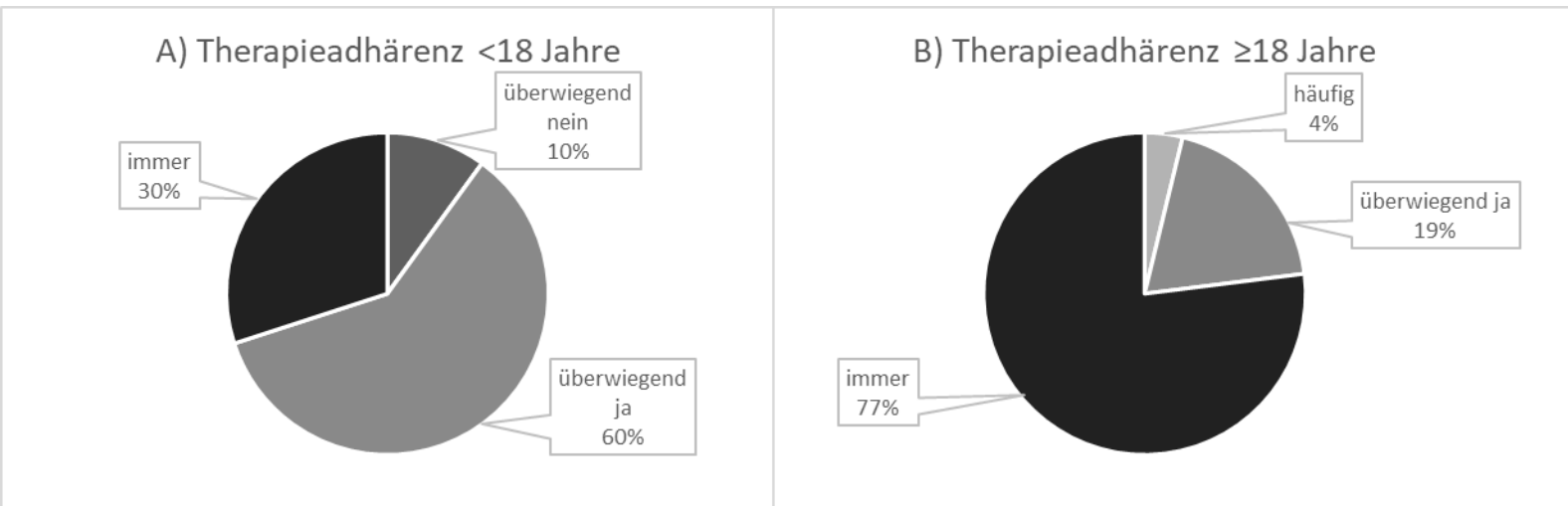


Abbildung 7: Therapieadhärenz bei Pat. unter 18 Jahren (A) und über 18 Jahren (B) zu der Frage "Wurden die Tabletten wie empfohlen eingenommen?"

Antwort "überwiegend nein" = <20% der Tabletten

Antwort "häufig" = 50% der Tabletten

Antwort "überwiegend ja" = >80% der Tabletten

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Studienergebnisse

4.1.1. Effektivität von holo-BLG vermittelter zielgerichteter Nahrungsergänzung

Im Hinblick auf den protektiven Farmeffekt bestand die Hypothese, dass eine dreimonatige Einnahme von holo-BLG (immunoBON®) allergische Beschwerden bei Pat. mit AR gegen HSM, TH und BP mindert.

Diese Hypothese konnte durch die statistisch signifikante Verbesserung des Rhinokonjunktivitis Scores nach der Einnahme im Vergleich zu der Zeit vor der Einnahme bestätigt werden (Tabelle 3). Herauszustellen ist, dass ebenfalls in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen eine signifikante Verbesserung des Scores auftrat. Das lässt vermuten, dass der klinische Effekt des FSMP immunoBON® auch auf Kinder und Jugendliche übertragbar sein kann.

Die subjektive Bewertung des Gesundheitszustandes der Pat. selbst zeigt bei den meisten TeilnehmerInnen eine Verbesserung des Wohlbefindens nach der Einnahme von immunoBON® im Vergleich zu einem Zeitraum vor einem Jahr. Diese Bewertungen werden von den behandelnden ÄrztInnen nahezu identisch eingeschätzt (Abb. 1+2) und bekräftigen die subjektive Effektivität der Lutschtablette, wie schon durch die Verbesserung des Rhinokonjunktivitis Scores angedeutet.

Eine vergleichbare subjektive Bewertung der Wirksamkeit von holo-BLG wurde bereits von Bergmann, K.C. und Kollegen im Jahr 2021⁵⁷ bei HSM-AllergikerInnen durchgeführt. Das Wohlbefinden der Pat. wurde während einer 120-minütigen Allergenexposition in einer Allergenexpositionskammer (AEK) mit einer visuellen Analogskala (VAS) vor und nach einer dreimonatigen Supplementierung mit immunoBON® gemessen. Die VAS war bei den HSM-AllergikerInnen in der zweiten Untersuchung nach der Einnahme statistisch signifikant reduziert, was zu einer Steigerung des Wohlbefindens um 42 % im Vergleich zur ersten Untersuchung führte. Da bei Bergmann, K.C. der Beobachtungszeitraum kürzer war (in der Regel drei Monate) als in dieser Arbeit (in der Regel 12 Monate) kann es vor allem in dieser Arbeit durch verzerrte Erinnerung zu gegebenenfalls falsch hohen Werten kommen. Der Trend der subjektiven Effektivität einer dreimonatigen gezielten Mikroernährung konnte jedoch mit hoher Sicherheit in dieser Arbeit reproduziert und auf Pat. unter 18 Jahren übertragen werden.

Die Verbesserung des Rhinokonjunktivitis-Scores oder der subjektiven Bewertung des Gesundheitszustands der Pat. spiegelt sich nicht, wie angenommen, in der Entwicklung des

CSMS über den Einnahmezeitraum wider. Der mittlere CSMS sinkt nicht für alle Untergruppen über den Supplementierungszeitraum, was eine fehlende Wirksamkeit der Therapie impliziert. Unterteilt nach dem dominierenden Allergen (Abbildung 4/ Tabelle 4) für den Zeitpunkt der Supplementierung zeigt sich, dass diese Entwicklung des Anstiegs des CSMS nur in der Gruppe der Pat. mit einer Allergie gegen ein saisonales Allergen (BP) zu beobachten ist. Die Gruppe der Pat., die auf ein ganzjähriges Allergen (HSM/TH) allergisch ist, zeigt wie durch den protektiven Farmeffekt angenommen einen Rückgang des CSMS.

Eine mögliche Erklärung für die ambivalenten CSMS Ergebnisse ist der Einschlusszeitraum der Studie. Die gegen BP sensibilisierten Pat. wurden im Januar/Februar 2021 aufgenommen und dokumentierten drei Monate lang (Februar - Mai) täglich ihre Symptome. Während dieses Dokumentationszeitraums nimmt die Exposition des saisonalen Allergens (BP) deutlich zu, da der Pollenflug regelmäßig im Frühjahr beginnt⁶⁰. Daher ist eine Zunahme der Schwere der Symptome aufgrund der erhöhten Exposition gegenüber dem Allergen zu erwarten und legt die Überlegung nahe, dass eine Wirkung der Therapie bisher noch nicht eingesetzt haben könnte.

In einer placebokontrollierten Studie⁵⁶ wurde unter anderem der CSMS während der Hochsaison der BP während der Nahrungsergänzung von immunoBON® bei BP-AllergikerInnen gemessen. Der gemessene CSMS zeigte eine relative Reduktion von 45% im Testarm im Gegensatz zur Placebo-Kontrollgruppe. Diese beobachtete Wirksamkeit kann laut Bartosik und Kollegen mit der Wirkung einer Allergen-Immuntherapie verglichen werden, obwohl die Supplementierung mit holo-BLG zu einer antigenunabhängigen immunologischen Resilienz führt.⁵⁶

Die CSMS-Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation dieser Arbeit entsprechen somit nicht den Erwartungen, die aus den subjektiven Bewertungen der Pat. entstehen würden. Der Rückgang des Mittelwerts in der Untergruppe der Pat., die auf ein ganzjähriges Allergen (HSM/TH) allergisch sind, bestätigen jedoch die Hypothese eines Rückgangs der Symptome und des Medikamentenverbrauchs während der Nahrungsergänzung mit holo-BLG.

Die Untergruppe der Kinder und Jugendlichen sticht hier auch bei der Untersuchung der Entwicklung des CSMS unter Supplementierung mit holo-BLG Lutschtabletten heraus (Abbildung 5 / Tabelle 4). Im Gegensatz zum Anstieg des CSMS in der Gruppe der erwachsenen Pat. steigt der CSMS bei Kindern und Jugendlichen nicht statistisch signifikant an. Dies könnte zu der Annahme einer höheren Wirksamkeit der Therapie mit immunoBON® bei Kindern führen.

4.1.2. Verträglichkeit und Adhärenz der Nahrungsergänzung mit immunoBON®

Die vorgelegten Daten zur Verträglichkeit führen zu einer allgemeinen Empfehlbarkeit der Lutschtablette immunoBON® auch für Kinder. Die gute Verträglichkeit in über 70 % der Bewertungen durch die Pat. und die geringe Anzahl und geringe Symptomschwere von unerwünschten Ereignissen (n=5) unterstreichen die Verträglichkeit der Lutschtabletten. Die gleichsinnige Bewertung durch die behandelnden ÄrztInnen unterstreicht die Evaluation der Pat. Die Verträglichkeit von holo-BLG-Lutschtabletten wurde auch von Bartosik T. und Kollegen 2022⁵⁶ untersucht. In dieser Studie wurden von den Pat. (n=25 im Testarm) keine unerwünschten Ereignisse angegeben.

Auch die Adhärenz wurde von den Autoren der oben genannten Studie⁵⁶ insgesamt als hoch beschrieben, wobei die Empfehlung für die Einnahme (ebenso wie in dieser Arbeit) bei zwei Lutschtabletten pro Tag lag. Diese Arbeit bestätigt die gute Adhärenz der Pat. bei der Einnahme mit über 90 % nach Empfehlung eingenommener Tabletten. Eine Besonderheit ist hier die etwas verminderte Therapietreue bei Kindern (Abb. 7). Diese Arbeit beschreibt eine ähnlich starke Minderung der Symptome bei Kindern und Jugendlichen trotz geringerer Therapietreue in dieser Gruppe. Dadurch lässt sich die Hypothese aufstellen, dass die Wirksamkeit von holo-BLG vermittelter Nahrungsergänzung bei gleich starker Therapietreue bei Kindern und Jugendlichen sogar noch stärker ausfallen kann.

4.2. Limitationen

Diese Studie wurde als Anwendungsdokumentation durchgeführt und weist daher keine Elemente klinischer Studien wie Randomisierung, Verblindung oder Kontrollgruppe auf.

Außerdem arbeitet diese Studie mit ausschließlich subjektiven Bewertungen der allergischen Symptome durch Pat. und ÄrztInnen. Es gibt keine objektiven Zielgrößen.

Es ist möglich, dass Symptome von Pat. dieser Arbeit vergessen oder verzerrt wiedergegeben wurden (Recall-Bias), vor allem bei Fragen über Ereignisse, die länger zurückliegen.

Außerdem wurde nur eine kleine Anzahl von Pat. (n=37) einbezogen, was eine geringe Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse zur Folge hat und die Übertragbarkeit auf die Gesamtbevölkerung einschränkt (Sampling Bias).

Die Ergebnisse der CSMS-Untersuchung dieser Arbeit können durch das Fehlen einer Kontrollgruppe nicht abschließend und sicher eingeordnet werden. Um die Ergebnisse besser interpretieren zu können, müssten die gesammelten CSMS-Ergebnisse während der Nahrungsergänzung bei Pat. mit einer saisonalen Allergie mit denen aus einem ähnlichen Zeitraum verglichen werden. Dadurch könnte die Zunahme der Symptomschwere während

der Zunahme der Exposition besser verglichen werden. Ein weiterer Ansatz wäre, einen anderen Zeitraum für die Aufnahme in die Studie zu wählen, um die Dynamik der Allergenexposition als Störfaktor auszuschließen. Des Weiteren könnte das Setting der Studie angepasst werden, um durch eine Kontrollgruppe ohne Nahrungsergänzung mit immunoBON® die Entwicklung des CSMS zu vergleichen.

Auf diesen Limitationen beruhend sollen die Ergebnisse dieser Arbeit eher als Trend interpretiert werden und können nicht unkritisch auf die Gesamtpopulation der HSM-/ TH- oder BP- AllergikerInnen übertragen werden. Vielmehr wurden die Ergebnisse von vorherigen Arbeiten bestätigt und mit subjektiven Zielgrößen unterstrichen.

4.3. Schlussfolgerung

Zusammenfassend konnte diese Arbeit den bereits nachgewiesenen Effekt der gezielten Mikroernährung durch holo-BLG basierte Lutschtabletten durch subjektive Endpunkte reproduzieren. Die Analyse bestätigt den Trend der verminderten allergischen Symptome und des gesteigerten Wohlbefindens von AllergikerInnen nach dreimonatiger Einnahme von holo-BLG Lutschtabletten. Zum ersten Mal konnten auch Daten zur Wirksamkeit bei Pat. unter 18 Jahren ausgewertet werden, die zeigen, dass die Effektivität sowie die Verträglichkeit auf Kinder übertragbar sein kann.

Der nachgeahmte protektive Farmeffekt kann für Pat. mit AR einen alternativen, nichtpharmakologischen Therapieansatz darstellen, wenn von der DGAKI empfohlene Therapien abgelehnt werden oder kontraindiziert sind. Durch die allergenunspezifische Wirkung der gezielten Mikroernährung von holo-BLG könnte insbesondere für allergische Pat. mit Polysensibilisierung ein kausaler Therapieansatz durch Resilienzinduktion des Immunsystems ergänzt werden. Da dieser Arbeit eine Vergleichsgruppe zur Kontrolle fehlt, sind die Ergebnisse nicht unkritisch auf die Gesamtbevölkerung übertragbar.

Um validere und reproduzierbarere Ergebnisse zu generieren, sollte das in dieser Arbeit beschriebene Studiendesign um eine Kontrollgruppe mit Placebo sowie objektive Endpunkte ergänzt werden. Ein weiterer Ansatz, der aus dieser Arbeit entstehen könnte ist die Therapietreue bei Kindern und Erwachsenen in einer weiteren Untersuchung anzugleichen und zu überprüfen, wie stark die Wirksamkeit von immunoBON® bei unter 18-jährigen Pat. bei guter Adhärenz ansteigen kann.

5. Literaturverzeichnis

1. Ring J, Akdis C, Behrendt H, et al. Davos declaration: allergy as a global problem. *Allergy* 2012; **67**(2): 141-3.
2. Ludger Klimek CV, Thomas Werfel. Weißbuch Allergie in Deutschland. Heidelberg: Springer Berlin; 2018.
3. Bergmann KC, Heinrich J, Niemann H. Current status of allergy prevalence in Germany: Position paper of the Environmental Medicine Commission of the Robert Koch Institute. *Allergo J Int* 2016; **25**: 6-10.
4. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; **355**(21): 2226-35.
5. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. [Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; **56**(5-6): 698-706.
6. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; **63 Suppl 86**: 8-160.
7. Roth-Walter F. Compensating functional iron deficiency in patients with allergies with targeted micronutrition. *Allergo Journal International* 2021; **30**(4): 130-4.
8. HNO IAARdS. Allergische Rhinokonjunktivitis
Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI). *Allergo J* 2003; **12**: 182-94.
9. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; **102**(4 Pt 1): 558-62.
10. Alfvén T, Braun-Fahrländer C, Brunekreef B, et al. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle--the PARSIFAL study. *Allergy* 2006; **61**(4): 414-21.
11. Braun-Fahrländer C, Gassner M, Grize L, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy* 1999; **29**(1): 28-34.
12. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Böhm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000; **30**(2): 187-93.
13. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000; **30**(2): 194-200.
14. von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2010; **10**(12): 861-8.
15. Riedler J, Braun-Fahrländer C, Eder W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001; **358**(9288): 1129-33.
16. Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 2000; **30**(2): 201-8.
17. Ege MJ, Frei R, Bieli C, et al. Not all farming environments protect against the development of asthma and wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **119**(5): 1140-7.
18. Waser M, Michels KB, Bieli C, et al. Inverse association of farm milk consumption with asthma and allergy in rural and suburban populations across Europe. *Clin Exp Allergy* 2007; **37**(5): 661-70.
19. Remes ST, Iivanainen K, Koskela H, Pekkanen J. Which factors explain the lower prevalence of atopy amongst farmers' children? *Clin Exp Allergy* 2003; **33**(4): 427-34.
20. Loss G, Apprigh S, Waser M, et al. The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: the GABRIELA study. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **128**(4): 766-73.e4.
21. Abbring S, Verheijden KAT, Diks MAP, et al. Raw Cow's Milk Prevents the Development of Airway Inflammation in a Murine House Dust Mite-Induced Asthma Model. *Front Immunol* 2017; **8**: 1045.

22. Claeys WL, Cardoen S, Daube G, et al. Raw or heated cow milk consumption: Review of risks and benefits. *Food Control* 2013; **31**(1): 251-62.
23. Verhoeckx KCM, Vissers YM, Baumert JL, et al. Food processing and allergenicity. *Food Chem Toxicol* 2015; **80**: 223-40.
24. Abbring S, Hols G, Garssen J, van Esch B. Raw cow's milk consumption and allergic diseases - The potential role of bioactive whey proteins. *Eur J Pharmacol* 2019; **843**: 55-65.
25. Schrezenmeir J, Korhonen H, Williams C, Gill HS, Shah N. Foreword. *British Journal of Nutrition* 2000; **84**(S1): 1-.
26. Mayerhofer H, Zednik K, Pali-Scholl I. The extended farm effect: The milk protein beta-lactoglobulin in stable dust protects against allergies. *Allergologie* 2022; **45**(4): 252-8.
27. Lam HY, van Hoffen E, Michelsen A, et al. Cow's milk allergy in adults is rare but severe: both casein and whey proteins are involved. *Clinical and Experimental Allergy* 2008; **38**(6): 995-1002.
28. Kaczmarek M, Wasilewska J, Cudowska B, Semeniuk J, Klukowski M, Matuszewska E. The natural history of cow's milk allergy in north-eastern Poland. *Adv Med Sci-Poland* 2013; **58**(1): 22-30.
29. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allerg Immunol* 2010; **21**: 1-125.
30. Flower DR. Beyond the superfamily: the lipocalin receptors. *Bba-Protein Struct M* 2000; **1482**(1-2): 327-36.
31. Jensen-Jarolim E PLF, Bianchini R, Hofstetter G, Roth-Walter F. . Structural similarities of human and mammalian lipocalins, and their function in innate immunity and allergy. *Allergy* 2016; **71**: 286-94.
32. Aalberse RC. Mammalian airborne allergens. *Chem Immunol Allergy* 2014; **100**: 243-7.
33. Kontopidis G, Holt C, Sawyer L. Invited review: beta-lactoglobulin: binding properties, structure, and function. *J Dairy Sci* 2004; **87**(4): 785-96.
34. Roth-Walter F, Pacios LF, Gomez-Casado C, et al. The major cow milk allergen Bos d 5 manipulates T-helper cells depending on its load with siderophore-bound iron. *PLoS One* 2014; **9**(8): e104803.
35. Fluckinger M, Merschak P, Hermann M, Haertlé T, Redl B. Lipocalin-interacting-membrane-receptor (LIMR) mediates cellular internalization of β -lactoglobulin. *Bba-Biomembranes* 2008; **1778**(1): 342-7.
36. Mansouri A, Guéant JL, Capiamont J, Pelosi P, Nabet P, Haertlé T. Plasma membrane receptor for beta-lactoglobulin and retinol-binding protein in murine hybridomas. *Biofactors* 1998; **7**(4): 287-98.
37. Afify SM, Pali-Schöll I, Hufnagl K, et al. Bovine Holo-Beta-Lactoglobulin Cross-Protects Against Pollen Allergies in an Innate Manner in BALB/c Mice: Potential Model for the Farm Effect. *Front Immunol* 2021; **12**: 611474.
38. Hufnagl K, Ghosh D, Wagner S, et al. Retinoic acid prevents immunogenicity of milk lipocalin Bos d 5 through binding to its immunodominant T-cell epitope. *Sci Rep-Uk* 2018; **8**.
39. Roth-Walter F, Afify SM, Pacios LF, et al. Cow's milk protein β -lactoglobulin confers resilience against allergy by targeting complexed iron into immune cells. *J Allergy Clin Immunol* 2021; **147**(1): 321-34.e4.
40. Mayerhofer H, Pali-Schöll I. The farm effect revisited: from β -lactoglobulin with zinc in cowshed dust to its application. *Allergo Journal International* 2021; **30**(4): 135-40.
41. Pali-Schöll I, Bianchini R, Afify SM, et al. Secretory protein beta-lactoglobulin in cattle stable dust may contribute to the allergy-protective farm effect. *Clin Transl Allergy* 2022; **12**(2).
42. Peroni DG, Hufnagl K, Comberati P, Roth-Walter F. Lack of iron, zinc, and vitamins as a contributor to the etiology of atopic diseases. *Front Nutr* 2023; **9**.
43. Murdoch CC, Skaar EP. Nutritional immunity: the battle for nutrient metals at the host-pathogen interface. *Nat Rev Microbiol* 2022; **20**(11): 657-70.
44. Roth-Walter F. Iron-Deficiency in Atopic Diseases: Innate Immune Priming by Allergens and Siderophores. *Front Allergy* 2022; **3**: 859922.
45. Drury KE, Schaeffer M, Silverberg JI. Association Between Atopic Disease and Anemia in US Children. *JAMA Pediatr* 2016; **170**(1): 29-34.

46. Rhew K, Oh JM. Association between atopic disease and anemia in pediatrics: a cross-sectional study. *BMC Pediatr* 2019; **19**(1): 455.
47. Weigert R, Dosch NC, Bacsik-Campbell ME, Guilbert TW, Coe CL, Kling PJ. Maternal pregnancy weight gain and cord blood iron status are associated with eosinophilia in infancy. *J Perinatol* 2015; **35**(8): 621-6.
48. Fortes C, Mastroeni S, Mannooranparampil TJ, Di Lallo D. Pre-natal folic acid and iron supplementation and atopic dermatitis in the first 6 years of life. *Archives of Dermatological Research* 2019; **311**(5): 361-7.
49. Thorson JA, Smith KM, Gomez F, Naumann PW, Kemp JD. Role of iron in T cell activation: TH1 clones differ from TH2 clones in their sensitivity to inhibition of DNA synthesis caused by IgG Mabs against the transferrin receptor and the iron chelator deferoxamine. *Cell Immunol* 1991; **134**(1): 126-37.
50. Rosales FJ, Jang JT, Pinero DJ, Erikson KM, Beard JL, Ross AC. Iron deficiency in young rats alters the distribution of vitamin A between plasma and liver and between hepatic retinol and retinyl esters. *J Nutr* 1999; **129**(6): 1223-8.
51. Defnet AE, Shah SD, Huang W, Shapiro P, Deshpande DA, Kane MA. Dysregulated retinoic acid signaling in airway smooth muscle cells in asthma. *FASEB J* 2021; **35**(12): e22016.
52. Golebski K, Layhadi JA, Sahiner U, et al. Induction of IL-10-producing type 2 innate lymphoid cells by allergen immunotherapy is associated with clinical response. *Immunity* 2021; **54**(2): 291-307 e7.
53. Yang H, Chen JS, Zou WJ, et al. Vitamin A deficiency exacerbates extrinsic atopic dermatitis development by potentiating type 2 helper T cell-type inflammation and mast cell activation. *Clin Exp Allergy* 2020; **50**(8): 942-53.
54. Seo GY, Lee JM, Jang YS, et al. Mechanism underlying the suppressor activity of retinoic acid on IL4-induced IgE synthesis and its physiological implication. *Cell Immunol* 2017; **322**: 49-55.
55. Afify SM, Regner A, Pacios LF, et al. Micronutritional supplementation with a holoBLG-based FSMP (food for special medical purposes)-lozenge alleviates allergic symptoms in BALB/c mice: Imitating the protective farm effect. *Clin Exp Allergy* 2022; **52**(3): 426-41.
56. Bartosik T, Jensen SA, Afify SM, et al. Ameliorating Atopy by Compensating Micronutritional Deficiencies in Immune Cells: A Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; **10**(7): 1889-902.e9.
57. Bergmann K-C, Graessel A, Raab J, et al. Targeted micronutrition via holo-BLG based on the farm effect in house dust mite allergic rhinoconjunctivitis patients – first evaluation in a standardized allergen exposure chamber. *Allergo Journal International* 2021; **30**(4): 141-9.
58. Bergmann KC, Raab J, Graessel A, et al. The holo beta-lactoglobulin lozenge reduces symptoms in cat allergy-Evaluation in an allergen exposure chamber and by titrated nasal allergen challenge. *Clin Transl Allergy* 2023; **13**(7).
59. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014; **69**(7): 854-67.
60. D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, et al. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy* 2007; **62**(9): 976-90.

6. Anhang

6.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beurteilung des Gesundheitszustandes nach dreimonatiger Einnahme von immunoBON® im Vergleich zum letzten Jahr – saisonales Allergen	30
Abbildung 2: Beurteilung des Gesundheitszustandes nach dreimonatiger Einnahme von immunoBON® im Vergleich zu letztem Jahr – ganzjährige Allergene.....	30
Abbildung 3: Mittelwerte CSMS über den gesamten Einnahmezeitraum; Gesamtpopulation	32
Abbildung 4: Mittelwerte CSMS über den gesamten Einnahmezeitraum; Subgruppe Allergen	32
Abbildung 5: Mittelwerte CSMS über den gesamten Einnahmezeitraum; Subgruppe Alter...	33
Abbildung 6: Beurteilung der Verträglichkeit	34
Abbildung 7: Therapieadhärenz bei Pat. unter 18 Jahren (A) und über 18 Jahren (B) zu der Frage "Wurden die Tabletten wie empfohlen eingenommen?"	36

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erfasste Daten der Dokumentationsbögen V1 und V2	24
Tabelle 2: Rhinokonjunktivitis Score Baseline Daten V1; Gesamtpopulation, Subgruppe Alter, Subgruppe Allergen.....	28
Tabelle 3: Rhinokonjunktivitis Score Vergleich V1 zu V2; p-Werte; Gesamtpopulation, Subgruppe Alter, Subgruppe Allergen	29
Tabelle 4: CSMS Mittelwerte; Vergleich erste Woche vs letzte Woche des Einnahmezeitraums; Gesamtpopulation, Subgruppe Alter, Subgruppe Allergen.....	33
Tabelle 5: Unerwünschte Nebenwirkungen während des Einnahmezeitraumes	35

6.3. Dokumentationsbögen V1 und V2

**Bencard
Allergie**

VISITE 1

Dokumentationsbogen

Patienten-ID:

Anwendungsdokumentation für die Visite 1

immunoBON

Hinweise für die Teilnahme an der Anwendungsdokumentation:

Einschlusskriterien

1. IgE-vermittelte allergische Rhinokonjunktivitis mit oder ohne Asthma gegen Birkenpollen ODER Hausstaubmilben (HSM) und/oder Tierepithelien seit mindestens einem Jahr (alle Schweregrade), bestätigt im Pricktest oder mittels entsprechendem IgE-Nachweis im Serum (Co-Sensibilisierungen ohne klinische Relevanz sind erlaubt)
2. Zum Zeitpunkt des Einschlusses keine Indikation für eine allergenspezifische Immuntherapie (AIT) gegeben bzw. AIT vom Patienten nicht gewünscht
3. Alter ab 3 Jahren unter der Voraussetzung, dass die Tabletten zuverlässig gelutscht werden können
4. Schriftliche Einwilligung zur Erhebung und Nutzung von Daten

Ausschlusskriterien

1. Unverträglichkeit von Milchprotein
2. Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (z.B. eosinophile Ösophagitis) und/oder schwerwiegende Erkrankungen, die nach Einschätzung des Prüfarztes eine Kontraindikation gegen die Einnahme von immunoBON darstellen
3. Erkrankungen, die mit einer erhöhten Aspirationsgefahr einhergehen
4. Laufende Durchführung einer AIT
5. Abgeschlossene AIT für das zu dokumentierende, dominierende Allergen innerhalb der letzten 12 Monate
6. Lactoseintoleranz in einem Ausmaß, das nach Einschätzung des Prüfarztes eine Kontraindikation gegen die Einnahme von immunoBON darstellt

Visite 1

Für Hausstaubmilben- und Tierhaar-Allergiker im Zeitraum Herbst 2020 - 15. März 2021
Für Birkenpollen-Allergiker im Zeitraum 15. Januar - 15. Februar 2021

1. Patienteneinverständnis

Der Patient hat die **Patienteninformation** gelesen, die Einwilligungserklärung zur Erhebung und Nutzung von Daten unterzeichnet und somit eingewilligt, dass seine Daten aus dem Beobachtungsbogen pseudonymisiert genutzt werden dürfen.

Ja Nein **→ keine Teilnahme an der Dokumentation möglich**

2. Demographische Daten

Datum der aktuellen Visite:

Alter:

Geschlecht:

| | | |
tt mm jjjj

| |

weiblich

männlich

3. Allergologische Anamnese: Klinische Manifestation(en)

Der Patient leidet **klinisch** unter folgenden Allergien:

Allergen	Rhinitis	Konjunktivitis	Asthma
<input type="checkbox"/> Birke	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Erle	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Hasel	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Hausstaubmilbe	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Katze	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/> Gräser	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja

Wurde in den letzten 12 Monaten eine allergenspezifische Immuntherapie (AIT) durchgeführt?

Nein

Ja **→ keine Teilnahme an der Dokumentation möglich**

4. Welches der folgenden Allergene ist dominierend für die allergische Symptomatik in dem geplanten Untersuchungszeitraum?

Bitte beachten Sie, dass als saisonales Allergen nur Birke und als perenniale Allergene nur Hausstaubmilbe oder Tierepithelien für diese Studie berücksichtigt werden können.

- Birke
- Hausstaubmilbe
- Katze
- andere Tiere: _____

5. Diagnostik (bei Routine-Untersuchung)

Die Typ-1 Allergie wurde diagnostiziert anhand des folgenden Tests:

	Pricktest [mm]	IgE [CAP Klasse]	Nasaler Provokationstest
Birke	<input type="checkbox"/> ___	<input type="checkbox"/> ___	<input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/> negativ
D. pteronyssinus	<input type="checkbox"/> ___	<input type="checkbox"/> ___	<input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/> negativ
D. farinae	<input type="checkbox"/> ___	<input type="checkbox"/> ___	<input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/> negativ
Katze	<input type="checkbox"/> ___	<input type="checkbox"/> ___	<input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/> negativ
_____	<input type="checkbox"/> ___	<input type="checkbox"/> ___	<input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/> negativ
_____	<input type="checkbox"/> ___	<input type="checkbox"/> ___	<input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/> negativ
_____	<input type="checkbox"/> ___	<input type="checkbox"/> ___	<input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/> negativ
_____	<input type="checkbox"/> ___	<input type="checkbox"/> ___	<input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/> negativ
_____	<input type="checkbox"/> ___	<input type="checkbox"/> ___	<input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/> negativ

6. Begleiterkrankungen

Leidet der Patient unter einer der folgenden Begleiterkrankungen?

Erkrankungen des oberen Gastrointestinal (GI)-Traktes:

- Nein, es liegen keine Erkrankungen des oberen GI-Traktes vor.
 Nein, es liegen zwar folgende Erkrankungen des oberen GI-Traktes vor, diese stellen aber keine Kontraindikation für die Behandlung mit immunoBON dar: _____

Ja: **→ keine** Teilnahme an der Dokumentation möglich

Unverträglichkeit von Kuhmilchprotein:

- Nein
 Ja: **→ keine** Teilnahme an der Dokumentation möglich

Lactoseintoleranz:

- Nein
 Ja, die Lactoseintoleranz stellt jedoch keine Kontraindikation für die Einnahme von immunoBON dar:

Ja, die Lactoseintoleranz stellt eine Kontraindikation für die Einnahme von immunoBON dar:
→ keine Teilnahme an der Dokumentation möglich

Orales Allergiesyndrom:

- Nein
 Ja, bitte um Angabe der Symptomatik innerhalb der letzten 4 Wochen:
 keine leicht mäßig stark

Atopische Dermatitis:

- Nein
 Ja, bitte um Angabe der Symptomatik innerhalb der letzten 4 Wochen:
 keine leicht mäßig stark

Weitere relevante Begleiterkrankungen:

- Nein
 Ja, bitte um Angabe weitere Informationen: _____

Retrospektive Erfassung der Allergische Beschwerden

7. Allergische Symptome, verursacht durch das symptomauslösende Allergen (siehe Punkt 4.) während der Birkensaison 2020 bzw. bei perennialen Allergenen während eines Vergleichszeitraum vor einem Jahr (2020)?

a) Bitte dokumentieren Sie das Ausmaß der allergischen Erkrankung:

Rhinitis Wie ausgeprägt waren die Rhinitis-Symptome? (Niesreiz, Nasenlaufen, verstopfte Nase, Juckreiz in der Nase etc.)

Schweregrad	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
Häufigkeit	<input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> häufig	<input type="checkbox"/> ständig

Konjunktivitis Wie ausgeprägt waren die Konjunktivitis-Symptome? (Augenjucken, Augentränen, Bindehautrötung etc.)

Schweregrad	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
Häufigkeit	<input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> häufig	<input type="checkbox"/> ständig

Asthma Wie ausgeprägt waren die Asthma-Symptome? (erschwerzte Atmung, Atemnotzustände, etc.)

Schweregrad	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
Häufigkeit	<input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> häufig	<input type="checkbox"/> ständig

b) Bitte erfragen Sie beim Patienten die Ausprägung folgender Symptome:

Niesen	<input type="checkbox"/> kein	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
Laufende Nase	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
Juckreiz in der Nase	<input type="checkbox"/> kein	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
Verstopfte Nase	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
Juckende Augen	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
Tränende Augen	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
Hustenreiz	<input type="checkbox"/> kein	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
Kurzatmigkeit	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
Hautjucken	<input type="checkbox"/> kein	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
Schlaflosigkeit	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark

c) Bitte fragen Sie den Patienten, ob aufgrund der Allergie und/oder des Asthmas Einschränkungen bestanden:

- im Arbeitsleben Ja Nein
 - im Alltag (Freizeit) Ja Nein
 - beim Schlafen Ja Nein

d) Hat der Patient symptomatisch wirksame Medikamente (Symptomatika) verwendet?

Nein, es wurden KEINE Symptomatika verwendet

Ja, es wurden folgende Symptomatika verwendet:

(bitte bei Kombipräparaten die Wirkstoffe einzeln auflühren)

Medikamente	keine	selten	manchmal	häufig	ständig
Antihistaminika, nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antihistaminika, konjunktival	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antihistaminika, oral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kortikosteroide, nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kortikosteroide, konjunktival	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kortikosteroide, inhalativ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kortikosteroide, oral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
β-Sympathomimetika, inhalativ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Klassifikation der allergischen Rhinitis nach ARIA (WHO) der letzten 12 Monate

Bitte geben Sie die Dauer und den Schweregrad der Symptomatik der allergischen Rhinitis der letzten 12 Monate anhand der ARIA Klassifikation an:

Dauer der Symptomatik intermittierend persistierend

Schwere der Symptomatik gering mäßig-schwer

Klassifikation der allergischen Rhinitis nach ARIA (WHO) ¹		
Dauer der Symptomatik	intermittierend	persistierend
	weniger als 4 Tage/Woche	mehr als 4 Tage/Woche
	oder weniger als 4 Wochen/Jahr	und mehr als 4 Wochen/Jahr
Schwere der Symptomatik	gering	mäßig-schwer
	Symptome sind vorhanden	Symptome sind vorhanden und belastend
	Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität nicht	Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität

¹ Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group.; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). J Allergy Clin Immunol 2001; 108: S147–334

Allergische Beschwerden während der letzten 4 Wochen

9. Allergische Symptome, verursacht durch das <u>symptomauslösende Allergen</u> (siehe Punkt 4.) während der letzten 4 Wochen?					
a) Bitte dokumentieren Sie das Ausmaß der allergischen Erkrankung:					
Rhinitis <i>Wie ausgeprägt waren die Rhinitis-Symptome? (Niesreiz, Nasenlaufen, verstopfte Nase, Juckreiz in der Nase etc.)</i>					
Schweregrad	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark	
Häufigkeit	<input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> häufig	<input type="checkbox"/> ständig	
Konjunktivitis <i>Wie ausgeprägt waren die Konjunktivitis-Symptome? (Augenjucken, Augentränen, Bindehautrötung etc.)</i>					
Schweregrad	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark	
Häufigkeit	<input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> häufig	<input type="checkbox"/> ständig	
Asthma <i>Wie ausgeprägt waren die Asthma-Symptome? (erschwerte Atmung, Atemnotzustände, etc.)</i>					
Schweregrad	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark	
Häufigkeit	<input type="checkbox"/> selten	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> häufig	<input type="checkbox"/> ständig	
b) Bitte erfragen Sie beim Patienten die Ausprägung folgender Symptome:					
Niesen	<input type="checkbox"/> kein	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark	
Laufende Nase	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark	
Juckreiz in der Nase	<input type="checkbox"/> kein	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark	
Verstopfte Nase	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark	
Juckende Augen	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark	
Tränende Augen	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark	
Hustenreiz	<input type="checkbox"/> kein	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark	
Kurzatmigkeit	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark	
Hautjucken	<input type="checkbox"/> kein	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark	
Schlaflosigkeit	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark	
c) Bitte fragen Sie den Patienten, ob aufgrund der Allergie und/oder des Asthmas Einschränkungen bestanden:					
- im Arbeitsleben	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein			
- im Alltag (Freizeit)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein			
- beim Schlafen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein			
d) Hat der Patient symptomatisch wirksame Medikamente (Symptomatika) verwendet?					
<input type="checkbox"/> Nein , es wurden KEINE Symptomatika verwendet					
<input type="checkbox"/> Ja , es wurden folgende Symptomatika verwendet:					
(bitte bei Kombipräparaten die Wirkstoffe einzeln auflisten)					
Medikamente	keine	selten	manchmal	häufig	ständig
Antihistaminika, nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antihistaminika, konjunktival	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antihistaminika, oral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kortikosteroide, nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kortikosteroide, konjunktival	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kortikosteroide, inhalativ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kortikosteroide, oral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
β-Sympathomimetika, inhalativ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Beginn der allergischen Symptome 2021 bei Allergie auf Birke/Hasel/Erle
Ist der Patient allergisch auf Birke/Birkengewächse (Birke/Erle/Hasel)?

- Nein, bitte weiter zu Frage 11.
 Ja, in der diesjährigen Saison (2021) sind bislang noch keine Symptome aufgetreten.
 Ja, in der diesjährigen Saison (2021) sind bereits Symptome erstmals am: __/__/__ aufgetreten.

11. Medikamentenabgabe/Vorbereitung auf die Visite 2

Wurden dem Patienten bzw. dem Erziehungsberechtigten die immunoBON-Tabletten ausgehändigt?

- Ja, heute Ja, am: __/__/__
 Nein, weil: _____

Es wurden/werden folgende Anzahl an Tabletten ausgehändigt

- 90 Tabletten für Kinder bis einschließlich 17 Jahre
 180 Tabletten für Erwachsene ab 18 Jahre
 keine

Bitte informieren Sie den Patienten bzw. den Erziehungsberechtigten,

1. wie die Tabletten einzunehmen sind,
2. die leeren Blister zu sammeln und bei der nächsten Visite mitzubringen,
3. auf den Zeitpunkt einer möglichen Verbesserung der Allergiesymptome zu achten, da dies in der nächsten Visite abgefragt wird,
4. den Studiencode für das elektronische Symptomtagebuch auszuhändigen und den Gebrauch des Tagebuches zu erklären,
5. einen Termin für die Visite 2 zu vereinbaren.

12. Bestätigung des Arztes

Hiermit bestätige ich, dass der Dokumentationsbogen nach bestem Wissen ausgefüllt worden ist.

Datum: |__| |__| |____|
 tt mm jjjj

Hier Arztstempel!

Unterschrift Arzt: _____

Dokumentationsbogen

Patienten-ID:

Anwendungsdokumentation für Visite 2
immunoBON

Visite 2 (nach 3-monatiger Einnahme von immunoBON)

13. Datum der aktuellen Visite
 tt mm jjjj
14. Einnahmezeitraum immunoBON
Datum der ersten Einnahme:
 tt mm jjjj
Datum der letzten Einnahme:
 tt mm jjjj
15. Compliance und Therapieadhärenz
Wurden die Blister wie vereinbart zur 2. Visite mitgebracht?
<input type="checkbox"/> Nein
<input type="checkbox"/> Nur ein Teil der Blister wurde zurückgebracht (Anzahl der mitgebrachten Blister): _____
<input type="checkbox"/> Anzahl der in den Blistern verbliebenen Tabletten: _____
<input type="checkbox"/> Ja, alle Blister wurden zur 2. Visite mitgebracht.
<input type="checkbox"/> Anzahl der in den Blistern verbliebenen Tabletten: _____
Hat der Patient immunoBON wie empfohlen eingenommen?
<input type="checkbox"/> immer
<input type="checkbox"/> überwiegend ja ($\geq 80\%$ der Tabletten)
<input type="checkbox"/> häufig ($\geq 50\%$ der Tabletten)
<input type="checkbox"/> selten ($< 50\%$ der Tabletten)
<input type="checkbox"/> überwiegend nein ($< 20\%$ der Tabletten)
<input type="checkbox"/> nie
Wurde die Einnahme von immunoBON bewusst unterbrochen?
<input type="checkbox"/> Nein
<input type="checkbox"/> Ja, _____ Tage (Grund: _____)

16. Begleiterscheinungen

Berichtet der Patient über Begleiterscheinungen im Zusammenhang mit der Einnahme von immunoBON?

Nein, weiter zur Frage 17.

Ja, der Patient klagt im Zusammenhang mit der Einnahme von immunoBON über folgende Beschwerden:

Falls Begleiterscheinungen beschrieben werden, wie schätzen Sie die Kausalität ein?

sicher wahrscheinlich möglich kein Zusammenhang

Falls Begleiterscheinungen beschrieben werden, wie schätzen Sie die Intensität ein?

mild mäßig schwer nicht einschätzbar

Falls Begleiterscheinungen beschrieben werden, welche Maßnahmen wurden ergriffen?

17. Fragen zum Produkt immunoBON

Ist der Geschmack der Lutschtablette angenehm?

Ja überwiegend ja überwiegend nein Nein

Bemerkungen:

Ist die Konsistenz der Lutschtablette angenehm?

Ja überwiegend ja überwiegend nein Nein

Bemerkungen:

Konnte die Tablette wie empfohlen bis zur vollständigen Auflösung im Mund gelutscht werden?

Ja überwiegend ja überwiegend nein Nein

Bemerkungen:

18. Klassifikation der allergischen Rhinitis nach ARIA (WHO)

Bitte geben Sie die Dauer und den Schweregrad der Symptomatik der allergischen Rhinitis der letzten 4 Wochen anhand der ARIA Klassifikation an:

Dauer der Symptomatik intermittierend persistierend

Schwere der Symptomatik gering mäßig-schwer

Klassifikation der allergischen Rhinitis nach ARIA (WHO) ¹		
Dauer der Symptomatik	intermittierend	persistierend
	weniger als 4 Tage/Woche	mehr als 4 Tage/Woche
	oder weniger als 4 Wochen/Jahr	und mehr als 4 Wochen/Jahr
Schwere der Symptomatik	gering	mäßig-schwer
	Symptome sind vorhanden	Symptome sind vorhanden und belastend
	Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität nicht	Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität

¹ Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group.; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). J Allergy Clin Immunol 2001; 108: S147–334

**19. Allergische Beschwerden überwiegend verursacht durch das dominierend symptom-
auslösende Allergen während der diesjährigen Pollensaison (2021) bzw. bei
perennialen Allergenen während der letzten 4 Wochen der Einnahme von immunoBON**

a) Bitte dokumentieren Sie das Ausmaß der allergischen Erkrankung:

Rhinitis Wie ausgeprägt waren die Rhinitis-Symptome? (Niesreiz, Nasenlaufen, verstopfte Nase, Juckreiz in der Nase etc.)

Schweregrad keine leicht mäßig stark
Häufigkeit selten manchmal häufig ständig

Konjunktivitis Wie ausgeprägt waren die Konjunktivitis-Symptome? (Augenjucken, Augentränen, Bindehautrötung etc.)

Schweregrad keine leicht mäßig stark
Häufigkeit selten manchmal häufig ständig

Asthma Wie ausgeprägt waren die Asthma-Symptome? (erschwerter Atemzug, Atemnotzustände, etc.)

Schweregrad keine leicht mäßig stark
Häufigkeit selten manchmal häufig ständig

b) Bitte erfragen Sie beim Patienten die Ausprägung folgender Symptome:

Niesen	<input type="checkbox"/> kein	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
Laufende Nase	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
Juckreiz in der Nase	<input type="checkbox"/> kein	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
Verstopfte Nase	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
Juckende Augen	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
Tränende Augen	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
Hustenreiz	<input type="checkbox"/> kein	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
Kurzatmigkeit	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
Hautjucken	<input type="checkbox"/> kein	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark
Schlaflosigkeit	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> stark

c) Bitte fragen Sie den Patienten, ob aufgrund der Allergie und/oder des Asthmas Einschränkungen bestanden:

- im Arbeitsleben Ja Nein
- im Alltag (Freizeit) Ja Nein
- beim Schlafen Ja Nein

d) Hat der Patient symptomatisch wirksame Medikamente (Symptomatika) verwendet?

Nein, es wurden KEINE Symptomatika verwendet

Ja, es wurden folgende Symptomatika verwendet:

(bitte bei Kombipräparaten die Wirkstoffe einzeln auflisten)

Medikamente	keine	selten	manchmal	häufig	ständig
Antihistaminika, nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antihistaminika, konjunktival	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antihistaminika, oral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kortikosteroide, nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kortikosteroide, konjunktival	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kortikosteroide, inhalativ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kortikosteroide, oral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
β-Sympathomimetika, inhalativ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

20. Orales Allergiesyndrom
Ist ein Orales Allergiesyndrom bekannt?

Nein

Ja, bitte um Angabe der Symptomatik innerhalb der letzten 4 Wochen:

keine leicht mäßig stark

21. Atopische Dermatitis
Ist eine Atopische Dermatitis bekannt?

Nein

Ja, bitte um Angabe der Symptomatik innerhalb der letzten 4 Wochen:

keine leicht mäßig stark

22. Beurteilung der Verträglichkeit von immunoBON durch Arzt und Patient
Wie beurteilt der Arzt die Verträglichkeit von immunoBON beim Patienten?

sehr gut gut mäßig schlecht

Wie beurteilt der Patient bzw. dessen Erziehungsberechtigter die Verträglichkeit von immunoBON?

sehr gut gut mäßig schlecht

23. Beurteilung der Wirksamkeit von immunoBON durch Arzt und Patient bei Birkenallergie:
Wenn keine Birkenallergie vorliegt, bitte weiter zu Frage 24

a) wie beurteilt der Patient sein Befinden in der Birkensaison 2021 im Vergleich zur Birkensaison 2020?

deutlich besser etwas besser unverändert schlechter

b) wie beurteilt der Arzt das Patientenbefinden in der Birkensaison 2021 im Vergleich zur Birkensaison 2020?

deutlich besser etwas besser unverändert schlechter

24. Beurteilung der Wirksamkeit von immunoBON durch Arzt und Patient bei HSM oder Tierallergie:
Wenn keine HSM oder Tierallergie vorliegt, bitte weiter zu Frage 25.

a) wie beurteilt der Patient sein Befinden während der letzten 4 Wochen gegenüber dem Vergleichszeitraum vor einem Jahr?

deutlich besser etwas besser unverändert schlechter

b) wie beurteilt der Patient sein Befinden während der letzten 4 Wochen, verglichen mit dem Befinden während der 4 Wochen vor der Einnahme von immunoBON?

deutlich besser etwas besser unverändert schlechter

c) wie beurteilt der Arzt das Patientenbefinden während der letzten 4 Wochen gegenüber dem Vergleichszeitraum vor einem Jahr?

deutlich besser etwas besser unverändert schlechter

d) wie beurteilt der Arzt das Patientenbefinden während der letzten 4 Wochen, verglichen mit dem Patientenbefinden während der 4 Wochen vor der Einnahme von immunoBON?

deutlich besser etwas besser unverändert schlechter

25. Empfehlungswürdigkeit seitens des Patienten

Frage an den Patienten: Würden Sie immunoBON Freunden / Bekannten mit Allergien weiterempfehlen?

Ich würde immunoBON auf keinen Fall weiterempfehlen
 Ich würde immunoBON wahrscheinlich nicht weiterempfehlen
 Ich würde immunoBON wahrscheinlich weiterempfehlen
 Ich würde immunoBON definitiv weiterempfehlen

Anmerkungen: _____

26. Aufwandsentschädigung

Die Aufwandsentschädigung in Form eines Einkauf-Gutscheines wurde heute an den Patienten ausgehändigt.

Ja
 Nein
 Anmerkungen: _____

27. Bestätigung des Arztes

Hiermit bestätige ich, dass der Dokumentationsbogen nach bestem Wissen ausgefüllt worden ist.

Hier Arztstempel!

Datum: | | | |

tt mm jjjj

Unterschrift Arzt: _____

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!