

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

**Profitieren Kinder und Erwachsene
gleichermaßen von einer Behandlung mit
MCT® (Mikrokristallines L-Tyrosin)-adsorbierten
Allergoiden?**

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

vorgelegt von
Kim Louise Hebbeler
aus Ibbenbüren, Deutschland

promoviert am 08. August 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. R. Mösges
2. Gutachter: Professor Dr. med. N. T. Hunzelmann

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:

Frau Dr. Hacer Sahin, ClinCompetence Cologne GmbH

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

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

Die Erhebung der Daten wurde über eine Mobiltelefonapplikation und durch die Studienärzte und -ärztinnen in verschiedenen Studienzentren deutschlandweit durchgeführt. Sie wurden anschließend an das involvierte Auftragsforschungsinstitut (ClinCompetence Cologne GmbH) übermittelt. Die Erfassung der übermittelten Daten und ihre Vorbereitung zur statistischen Analyse erfolgte durch Mitarbeiter*innen der ClinCompetence Cologne GmbH und mich in den Räumlichkeiten der CRO. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde ohne meine Mithilfe von Frau Dr. Hacer Sahin angefertigt. Verwendet wurde die Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®, IBM, Armonk, NY, USA). Die Interpretation der gegebenen Daten wurde von mir selbstständig durchgeführt.

Bei Einzelschritten wurde ich von meinem Doktorvater, Universitätsprofessor Dipl. Ing. Dr. med. Ralph Mösges beraten.

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 25.09.2024

Unterschrift:

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Ralph Mösges für die Bereitstellung des Themas sowie die fachliche Beratung, Unterstützung und hervorragende Betreuung während des Projekts.

Ich möchte mich außerdem bei dem gesamten Team der ClinCompetence Cologne GmbH für die angenehme Atmosphäre in den Büroräumlichkeiten und die gute Zusammenarbeit bedanken.

Meinen lieben Freunden danke ich für die stetige Ermutigung und Unterstützung, besonders Felix und Maya für eure Geduld, Inspiration und die motivierenden Worte.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Schwester bedanken, die mich auf dem Weg meines Studiums und Promotionsverfahrens uneingeschränkt unterstützt haben und immer hinter mir stehen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1 Rhinitis allergica	9
2.1.1. Grundlagen	9
2.1.2. Epidemiologie	9
2.1.1. Symptomatik	11
2.1.2. Grundlagen der Diagnostik	12
2.1.3. Therapie	14
(1) symptomorientiert	14
(2) kausal	16
2.2 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	17
3. MATERIAL UND METHODEN	19
3.1 Zielparameter und Zielgrößen	19
3.1.1. Primäres Ziel der Studie	19
3.1.2. Sekundäres Ziel der Studie	19
3.2 Zielgrößen	19
3.2.1. Primäre Zielgröße	19
3.2.2. Sekundäre Zielgrößen	19
3.3 Studienpopulation	20
3.3.1. Einschlusskriterien	20
3.3.2. Ausschlusskriterien	20
3.3.3. Studienabbruch	21
3.4 Studiendesign	21
3.5 Behandlung mit TA Bäume top und TA Gräser top	21
3.5.1. Zusammensetzung	21
3.5.2. Klinische Angaben gemäß Fachinformation ^{48,49}	22
(1) Dosierung der Anwendung	22
(2) Art der Anwendung	24
(3) Dauer der Anwendung	24

3.6	Ablauf der Visiten und Dokumentation	25
3.6.1.	Dokumentation durch den Arzt oder die Ärztin	25
3.6.2.	Dokumentation durch die Patient*innen	26
3.7	Verwendete Fragebögen	27
3.7.1.	CSMS+ Diary App	27
3.7.2.	Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)	28
3.7.3.	Rhinitis Control Assessment Test (RCAT)	29
3.7.4.	Asthma-Control-Test (ACT)	30
3.7.5.	Nutzen-Risiko-Abwägung	30
3.8	Unerwünschte Ereignisse (UEs) und Nebenwirkungen	30
3.8.1.	Definition eines unerwünschten Ereignisses	30
3.8.2.	Definition schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	31
3.8.3.	Sicherheitsrelevante Situationen	31
3.8.4.	Erfassung, Aufzeichnung, Meldung und Archivierung von unerwünschten Ereignissen und sicherheitsrelevanten Informationen	32
3.9	Datenmanagement	33
3.9.1.	Datenerhebung	33
3.9.2.	Datenverarbeitung und Datensicherheit	34
3.9.3.	Monitoring	35
3.10	Statistische Auswertung	35
3.10.1.	Fallzahlschätzung	35
3.10.2.	Auswertzeitpunkte	36
3.10.3.	Deskriptive Statistik	36
3.11	Ethikkommission	39
4.	ERGEBNISSE	39
4.1	Primäre Zielgröße	40
4.1.1.	CSMS: Symptomatik und Medikation	40
4.2	Sekundäre Zielgrößen	41
4.2.1.	Verlauf der Rhinitis Symptome	41
4.2.2.	Verlauf der Konjunktivitis-Symptome	42
4.2.3.	Retrospektive Erhebung des Auftretens individueller allergischer Symptome während der vorangegangenen Pollensaison	43
4.2.4.	Retrospektive Erhebung der symptomatischen Medikation während der Pollensaison	43
4.2.5.	Beurteilung der Lebensqualität (RQLQ)	44

4.2.6.	Symptomkontrolle der Rhinitis (RCAT)	45
4.2.7.	Asthmakontrolle (ACT)	46
4.2.8.	Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen	47
5.	DISKUSSION	48
5.1	Einordnung in die Literatur	48
5.2	Diskussion der Studienergebnisse	49
5.2.1.	Demographie	49
5.2.2.	Primärer Endpunkt: CSMS	50
5.2.3.	Sekundäre Endpunkte	51
5.3	Limitationen und Ausblick	56
5.4	Fazit	57
6.	LITERATURVERZEICHNIS	59
7.	ANHANG	66
7.1	Abbildungsverzeichnis	66
7.2	Tabellenverzeichnis	66
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	68

Abkürzungsverzeichnis

ACT	Asthmakontrolltest
AdoIRQLQ	Adolescent Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire
AIT	allergen-spezifische Immuntherapie
AR	Allergische Rhinitis
ARIA	allergic rhinitis and its impact on asthma
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
ICS	inhalative Corticosteroide
IgE	Immunglobulin E
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey
MATA	MicroCrystalline-Tyrosine-adsorbed allergoids
MCID	minimal clinically important difference
OCS	orale Corticosteroide
pRQLQ	Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire
RCAT	Rhinitis Control Assessment Test
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SABA	kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika
SCIT	subkutane spezifische Immuntherapie
slgE	spezifisches Immunglobulin E
SLIT	sublinguale Immuntherapie
TAPAS	Tyrosine Allergoid Paediatric and Adult Study
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
WHO	World Health Organization

1. Zusammenfassung

Die allergische Rhinitis ist eine häufige Erkrankung, die sowohl Erwachsene als auch Jugendliche und Kinder betrifft. Typischerweise können neben den Kardinalsymptomen Juck- und Niesreiz, verstopfter und laufender Nase auch weitere Begleiterscheinungen wie Konjunktivitis oder Asthma auftreten. Zu den häufigen Auslösern gehören Inhalationsallergene, insbesondere Gräser- und Baumpollen. Die Medikamentöse Therapie allein reicht in den meisten Fällen nicht aus, um eine ausreichende Symptomkontrolle zu erreichen. Eine weitere Möglichkeit stellt eine Behandlung in Form einer allergen-spezifischen Immuntherapie dar. Die europäische allergologische Fachgesellschaft empfiehlt in der Leitlinie zur AIT eine subkutane spezifische Immuntherapie zur Behandlung der allergischen Rhinitis bei Kindern und Erwachsenen mit mittelgradig bis schwerer Symptomatik, die trotz Pharmakotherapie nur suboptimal kontrolliert ist. Aufgrund unzureichender pädiatrischer Daten musste die Empfehlung für Kinder von der für Erwachsene extrapoliert und im Vergleich zu Erwachsenen (Grad A) um einen Grad herabgestuft (Grad B) werden. Die insuffiziente Datenlage für Kinder lässt eine Vergleichbarkeit zwischen der Wirksamkeit der AIT bei Kindern und der bei Erwachsenen derzeit nicht zu und soll mit dieser Studie erweitert werden.

Als Studiendesign diente eine prospektive, offene, multizentrische, nicht-interventionelle Langzeitstudie über 5 Jahre an zwei Kohorten (Erwachsene und Kinder/Jugendliche). Das primäre Ziel ist, die Nicht-Unterlegenheit der Effektivität von Kindern gegenüber Erwachsenen nachzuweisen, indem die Langzeitwirksamkeit der MCT®-adsorbierten Allergoide TA Gräser top und TA Bäume top nach einer mehrjährigen spezifischen Immuntherapie untersucht wird. Sekundäre Ziele der Studie sind die Vergleiche beider Kohorten bezüglich Wirksamkeit, Veränderung der Lebensqualität, Symptomkontrolle (inkl. Asthma) sowie Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung.

Als primärer Endpunkt dient der kombinierte Symptom-Medikationsscore (CSMS), gebildet aus dem Rhinokonjunktivitis-Tagessymptomsscore (dSS) und dem Rhinokonjunktivitis-Tagesmedikationsscore (dMS), gemittelt über den jeweiligen Höhepunkt der Baumpollen- und Gräserpollen-Saison. Die Ergebnisse der Zwischenauswertung liefern erste Hinweise darauf, dass die Behandlung bei Kindern gegenüber Erwachsenen hinsichtlich Symptomatik und Medikation nicht unterlegen ist. Kinder profitieren im zweiten Behandlungsjahr tendenziell sogar etwas mehr von der Therapie als Erwachsene. Darüber hinaus konnte ein weiteres Mal das günstige Sicherheitsprofil der SCIT mit MATA untermauert werden.

2. Einleitung

2.1 Rhinitis allergica

2.1.1. Grundlagen

Die allergische Rhinitis (AR) ist eine chronische Erkrankung, die durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst wird. Dabei spielen neben genetischen Faktoren auch Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und Ausprägung.¹ Im Allgemeinen ist die AR eine chronisch-entzündliche Erkrankung, die durch eine überschießende Immunreaktion auf Allergene ausgelöst wird. Genauer gesagt handelt es sich bei Allergenen um kleine Moleküle, also Glyko-/Lipoproteine natürlichen oder chemischen Ursprungs. Zu den natürlichen Allergenen gehören zum Beispiel Pollen, Hausstaubmilben, Insektengifte oder Nahrungsmittelbestandteile. Andererseits können aber auch chemische Verbindungen, wie Medikamente, Latex oder Duftstoffe als Allergene wirken.²

Bei Allergenkontakt, zum Beispiel bei Inhalation von Aeroallergenen wie Baum- oder Gräserpollen, kann bei bestimmten Individuen eine Sensibilisierung des Körpers stattfinden, indem Immunglobuline der Klasse E, also spezifische Antikörper (IgE) gegen diese Allergene gebildet werden.³ Die gebildeten IgE-Antikörper lösen dann bei erneutem Allergenkontakt mit einer Körperoberfläche, zum Beispiel der Nasenschleimhaut oder Bindehaut, eine Allergie vom Soforttyp aus. Auch Mastzellen, dendritische Zellen und basophile Granulozyten sind an der Reaktion beteiligt, die bei Rezeptorbindung mit IgE wiederum entzündliche Mediatoren und immunregulatorische Zytokine freisetzen.^{4,5}

Zu der Gruppe der Allergien vom Soforttyp gehören neben der Anaphylaxie, dem allergischen Asthma bronchiale und Nahrungsmittelallergien unter anderem auch die allergische Rhinitis und Konjunktivitis.²

Die AR wird einerseits anhand der Dauer der Symptomatik und andererseits anhand der Schwere der Symptomatik eingeteilt (nach WHO/ARIA¹): man unterscheidet ein intermittierendes von einem persistierenden Auftreten der Symptome (an mehr als 4 Tagen pro Woche und über mehr als 4 Wochen) und geringe Symptome (Symptome sind vorhanden, aber beeinträchtigen nicht die Lebensqualität) von mäßig bis schweren (Symptome sind vorhanden, belastend und beeinträchtigen die Lebensqualität).¹ Diese Einteilung wird auch für Kinder und Jugendliche verwendet.⁶

2.1.2. Epidemiologie

Etwa ein Viertel der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland ist derzeit von mindestens einer Allergie betroffen.^{7,8} Es wird angenommen, dass bei einem Drittel der Erwachsenen im Laufe

des Lebens mindestens eine allergische Erkrankung jemals ärztlich diagnostiziert werden kann.⁷ Die dazugehörige AR ist eine häufige Erkrankung, die sowohl Erwachsene als auch Jugendliche und Kinder betrifft.

Die Prävalenz von durch Pollen ausgelösten allergischen Reaktionen der Atemwege in Europa verzeichnete in den letzten Jahrzehnten zunächst einen deutlichen Anstieg.⁹ In den vergangenen Jahren konnte dagegen ein Stagnieren des Krankheitsniveaus mit konstant hoher Prävalenz beobachtet werden.^{8,10,11} Wie in der bundesweiten „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1)⁷ erhoben wurde, lag die Lebenszeitprävalenz der 18- bis 79-jährigen für die AR bei 14,8%, die für Asthma bronchiale bei 6,8%.

Auch Kinder und Jugendliche sind häufig betroffen, wie die Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS)¹⁰ darlegen. Die Lebenszeitprävalenz der allergischen Rhinokonjunktivitis beträgt für 0 bis 17-jährige in Deutschland insgesamt 10,7%, in der Gruppe der Jugendlichen (14-17 Jahre) werden teilweise sogar 18,4% Lebenszeitprävalenz beschrieben.^{10,12} Aus der Studie von Wright, Holberg et al.¹³ geht hervor, dass sogar bei mehr als 40% der befragten Kinder im Alter von 6 Jahren eine vom Arzt oder Ärztin diagnostizierte AR vorlag.

Betrachtet man die Geschlechterverteilung, zeigt sich ein typisches Muster: während im Kindesalter üblicherweise das männliche Geschlecht häufiger von Allergien betroffen ist, wechselt diese Dominanz im Erwachsenenalter in die Richtung des weiblichen Geschlechts.^{10,12,14} Kinder mit von allergischen Erkrankungen betroffenen Eltern zeigten außerdem selbst ein erhöhtes Risiko, daran im Laufe des Lebens zu erkranken.^{14,15}

Auch die Komorbidität allergischer Erkrankungen spielt eine bedeutende Rolle. So wird das Auftreten eines allergischen Asthma bronchiale vermehrt bei bereits vorliegender allergischer Rhinokonjunktivitis beobachtet.¹⁵ Darüber hinaus besteht eine Korrelation zwischen der Anzahl an vorhandenen Sensibilisierungen und einer steigenden Prävalenz von Heuschnupfen.¹⁴

Eine weitere Studie von Gough, Grabenhenrich et al.¹⁵ untersuchte Kinder bis ins Erwachsenenalter im Hinblick auf die Koexistenz allergischer Erkrankungen. Die Prävalenz von allergischer Komorbidität steigt ab dem Kindesalter bis zum 65. Lebensjahr tendenziell an.^{10,14–16} Eine erstmals im Vorschulalter aufgetretene allergische Rhinokonjunktivitis erhöht das Risiko für den Etagenwechsel zum Asthma bronchiale.¹⁰ So konnten bei mindestens einem Drittel der Teilnehmer mit allergischer Rhinitis ab dem Schulalter ein gleichzeitig vorliegendes Asthma und/oder Ekzem festgestellt werden.¹⁵ Bei allergischer Konjunktivitis waren es sogar annähernd 60% der 9-jährigen Teilnehmer mit AR.¹⁵

Zusammenfassend sind eine halbe Million Kinder in Deutschland von Asthma, sogar über eine Million Kinder von allergischer Rhinokonjunktivitis betroffen.¹² Betrachtet man die Gesamtheit

des atopischen Formenkreises, sind absolut gesehen mehr als zwei Millionen Kinder und Jugendliche in Deutschland betroffen.¹² Allergische Erkrankungen können somit insgesamt zurecht als weit verbreitete Volkskrankheit betrachtet werden.¹⁷

2.1.1. Symptomatik

Grundsätzlich war bei der AR lange eine Unterscheidung in die saisonale und ganzjährige Ausprägung üblich. Mittlerweile hat man sich auf eine Klassifizierung geeinigt, die einerseits die Schwere der Symptomatik, andererseits die Dauer der Symptomatik berücksichtigt (s.o.).¹

Zu den häufigsten Allergenen der intermittierenden AR gehören die Pollen als Inhalationsallergene, insbesondere sind an dieser Stelle Gräser- und Baumpollen (Birke, Erle, Hasel) zu nennen.^{1,9} Anhand der Hauptblütezeiten der verschiedenen Pflanzen ist die Erstellung eines Pollenkalenders möglich. Typischerweise kann in Deutschland so die Pollensaison der Bäume (Birke, Erle, Hasel) im Frühjahr mit einem Peak im April, die der Gräser im Frühsommer mit einem Peak im Juni erwartet werden.⁹ Bei steigender Konzentration der Pollen in der Umgebungsluft kommt es durch Inhalation zum Allergenkontakt mit den Schleimhäuten und schließlich zu Symptomen in der Nase und Nasennebenhöhlen, dem Mund- und Rachenbereich und den Augen.¹⁸ Aufgrund der Mitbeteiligung der Augen spricht man in diesem Zusammenhang auch häufig von allergischer Rhinokonjunktivitis. Dabei handelt es sich um eine (zusätzliche) Entzündung der Bindehaut, die zum Beispiel mit tränenden, juckenden und/oder geröteten Augen einhergeht.¹⁹

Neben den Kardinalsymptomen Juck- und Niesreiz, verstopfter und laufender Nase können im Rahmen der AR typischerweise auch weitere Begleiterscheinungen wie Asthma bronchiale, atopisches Ekzem, Sinusitis oder Otitis media auftreten.^{1,18} Zu weiteren möglichen Symptomen zählen: trockener Husten, Schlafstörungen, Kopf-, Gesichts- und Ohrenscherzen.¹⁸ Als sehr belastend und einschränkend beschreiben Patient*innen dabei vor allem die verstopfte und laufende Nase mit postnasal drip sowie Kopfschmerzen und Niesen.¹⁸

Wie bereits im Rahmen der epidemiologischen Daten erläutert, sind auftretende Komorbiditäten bei allergischen Erkrankungen weit verbreitet. Gerade das allergische Asthma bronchiale betrifft bereits einige Kinder und Jugendliche im Schulalter zusätzlich zur AR. Neben den Beschwerden im Nasen- und Rachenraum kommen dabei Symptome hinzu, die die unteren Atemwege betreffen, wie zum Beispiel Dyspnoe, Giemen, Husten und ein Engegefühl in der Brust (auch anfallsartig auftretend), hervorgerufen durch die dem Asthma zugrundeliegende bronchiale Hyperreagibilität mit daraus folgender möglicher bronchialer Obstruktion.²⁰

Diese teils chronischen Symptome haben nicht nur Auswirkungen auf die Gesundheit der Patient*innen, sondern beeinträchtigen Allergiker*innen auch in Bereichen wie der Lebensqualität, dem emotionalen Wohlbefinden, der Produktivität und der kognitiven Fähigkeiten.¹⁸ Symptomatische Patient*innen zeigen Defizite in schulischen oder arbeitsplatzbezogenen Leistungen verglichen mit nicht betroffenen Patienten, ebenso treten Schlafstörungen bei den Betroffenen häufiger auf.²¹

2.1.2. Grundlagen der Diagnostik

Allergische Rhinitis

Die allergologische Stufendiagnostik der AR beinhaltet eine Anamnese, körperliche Untersuchung, Haut-, Labor- und Provokationstestungen.²² Im Vordergrund der Diagnostik steht zunächst die ausführliche Anamnese, an die sich eine körperliche Untersuchung mittels Rhinoskopie mit besonderem Fokus auf Auffälligkeiten im Nasen- und Rachenbereich anschließt. Bei Unsicherheiten kann im weiteren Verlauf zusätzlich eine nasale Endoskopie erwogen werden.¹ Zu den charakteristischen Symptomen der AR gehören: Juckreiz, Niesen, laufende und/oder verstopfte Nase bei Allergenkontakt (bei intermittierender AR während der jeweiligen Pollensaison, ein ganzjähriges Auftreten ist allerdings auch möglich).

Die individuelle Krankheitsgeschichte und typische klinische Symptomatik, zum Beispiel mit einem überwiegenden Auftreten während der jeweiligen Pollensaison, kann bereits eindeutige Hinweise auf das Vorliegen einer Allergie liefern. Um die Diagnose verifizieren zu können, bedarf es allerdings neben der klinischen Symptomatik weiterführender Tests zum Nachweis immunologischer Sensibilisierungen. Dafür werden Tests am Patienten (in vivo) und im Labor (in vitro)²³ eingesetzt, die in erster Linie dem Nachweis von allergenspezifischem IgE in der Haut (mittels Skin-Prick-Test) oder im Blut (spezifisches IgE im Serum) dienen.¹

Der erste und am häufigsten eingesetzte Test in der Praxis ist der Skin-Prick-Test. Dieser zeigt eine geringe Komplikationsrate mit ausreichender Sensitivität und Spezifität²⁴, zudem kann er bei Patient*innen jeden Alters eingesetzt werden.²⁵ Für die Durchführung werden standardisierte Allergenextrakte mit einem Abstand von 2cm auf die intakte Haut getropft (auf die Innenseite des Unterarms; bei Kindern ist auch der Rücken möglich). Mit Pricknadeln oder Lanzetten wird oberflächlich in die Haut eingestochen. Man erwartet durch das Einbringen der Allergene bei bereits vorliegender Sensibilisierung eine IgE assoziierte Reaktion vom Soforttyp²⁵, die durch Quaddeln und Rötung erkennbar wird. Nach 15 Minuten soll das Ergebnis abgelesen werden.²⁵ Um den Test verwerten zu können, müssen die Negativkontrolle (mit einem allergenfreien Lösungsmittel) negativ und die Positivkontrolle (mit einer Histaminlösung) mit einer Quaddelgröße von >3mm ausgefallen sein. Zur Auswertung des Skin-Prick-Tests werden die Durchmesser aller gebildeten

Quaddeln gemessen, bei einem Durchmesser von >3mm gilt der Test auf das jeweilige Allergen als positiv. Die Größe korreliert dabei nicht zwingend mit der Symptomstärke.^{24–26} Für die in-vitro Diagnostik wird die Bestimmung des spezifischen IgE (sIgE) im Serum durchgeführt. Dabei handelt es sich um die Fraktion des Gesamt-IgE im Serum, welche eine spezifische Sensibilisierung gegen ein Allergen aufweist, sodass erhöhte Titer auf das Vorliegen dieser Sensibilisierung hinweisen.²² Ergänzende und präzisere IgE-Diagnostik ist mittels gentechnisch hergestellter Allergenkomponenten möglich (molekulare Allergiediagnostik).^{2,3}

Weder ein positives Ergebnis im Hauttest noch ein laborchemischer Nachweis spezifischer IgE reicht allein zur Diagnosestellung aus, da diese auch bei asymptomatischen Patient*innen positiv ausfallen können. Eine nachgewiesene Sensibilisierung mit spez. IgE (wie sie im Hauttest sowie im Labor nachgewiesen werden kann) wird erst durch eine charakteristische Symptomatik zur klinischen Allergie. Die klinische Relevanz der Symptomatik kann neben der Anamnese in erster Linie durch organspezifische (zum Beispiel nasale, konjunktivale oder bronchiale) Provokationstestungen evaluiert werden.^{22,24} Durch Zufuhr des Allergens kann unter kontrollierten Bedingungen eine Reproduktion des Ausprägungsgrades der Erkrankung ermöglicht werden.²⁷ Bei Verdacht auf eine polleninduzierte AR ist die Beurteilung der Reaktion der Nasenschleimhaut nach Allergenkontakt aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität besonders geeignet.¹⁷

Asthma bronchiale

Bei Verdacht auf ein zusätzlich vorliegendes Asthma bronchiale sollte laut der Nationalen Versorgungsleitlinie²⁰ zunächst eine ausführliche Anamnese mit körperlicher Untersuchung durchgeführt werden. Der Fokus liegt dabei auf den typischen (häufig anfallsartig auftretenden) Symptomen wie Dyspnoe, Husten und Engegefühl in der Brust. Auskultationsbefunde können Giemen, Pfeifen, Brummen oder ein verlängertes Expirium sein.^{20,28} Ein Fehlen dieser klinischen Zeichen schließt ein vorhandenes Asthma bronchiale nicht aus.¹ Die Lungenfunktionsdiagnostik (Spirometrie) liefert Hinweise auf eine vorhandene Obstruktion.²⁸ Wird diese nachgewiesen, kann im nächsten Schritt die Reversibilität mittels kurzwirksamer Beta-2-Sympathomimetika (SABA) getestet werden.¹ Bei kompletter Remission der Obstruktion gilt die Diagnose Asthma als gesichert. Bei inkompletter Reversibilität kann zunächst eine Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) oder oralen Corticosteroiden (OCS) eingeleitet werden.²⁰ Ein Ansprechen auf die Therapie mit Besserung der Symptomatik oder Obstruktion macht die Diagnose Asthma wahrscheinlich. Da die Durchführung eines Lungenfunktionstest bei Kindern unter 5 Jahren nur begrenzt möglich ist, müssen bei dieser Altersgruppe Symptomatik und das Vorhandensein von Risikofaktoren umso stärker

berücksichtigt werden.²⁰ Differentialdiagnostisch kann eine in-vitro Labordiagnostik erfolgen: mögliche zu erhebende Laborparameter sind neben dem kleinen Blutbild die Eosinophilenzahl im Differentialblutbild sowie spezifisches IgE und Gesamt-IgE.¹ Werte von >100 kU/l sind nicht beweisend, können aber einen Hinweis auf eine allergische Genese des Asthma bronchiale bieten.

Bei bestätigter Diagnose eines Asthma bronchiale sollte sich aufgrund der häufigen Komorbidität die spezielle Allergiediagnostik anschließen.²⁰

2.1.3. Therapie

(1) symptomorientiert

Allergische Rhinitis

Die effektivste Behandlungsmethode bei Allergien besteht darin, den Kontakt mit dem Allergen durch Expositionskontrolle zu vermeiden.²⁹ Bei der allergischen Rhinokonjunktivitis, die durch ubiquitär vorhandene Inhalationsallergene wie Baum- oder Gräserpollen ausgelöst wird, ist die Karenz nicht in ausreichendem Maße realisierbar. Deshalb wird in der Regel zunächst eine symptomorientierte medikamentöse Therapie eingesetzt. Je nach Lokalisation und Ausprägungsgrad der individuellen Symptome stehen dabei verschiedene Wirkstoffe zur Auswahl.

Alphasymptomimetika aktivieren durch Bindung die Alpha-Adrenorezeptoren und rufen dadurch eine lokale Vasokonstriktion hervor. Bei intranasaler Anwendung in Form eines Nasensprays oder Tropfen kann so ein Abschwellen der Nasenschleimhaut erreicht werden. Alphasymptomimetika erzeugen durch die direkte Stimulation in der Regel eine schnelle Symptomlinderung, sie sollten allerdings nur kurzfristig, also nicht länger als 10 Tage angewendet werden.³⁰ Für die Anwendung bei Kindern werden sie nicht empfohlen.²⁹

Mastzellstabilisatoren, wie zum Beispiel Cromoglicinsäure und Nedocromil, zeigen ihre stabilisierende Wirkung, indem sie die Degranulation von Mastzellen und damit verbundene Ausschüttung des Botenstoffes Histamin verhindern. Bei lokaler Anwendung¹ sind sie allgemein gut verträglich und können auch bei Kindern und Schwangeren eingesetzt werden. Allerdings spielen sie in der Basistherapie der AR eine untergeordnete Rolle, da sie aufgrund der kurzen Halbwertszeit mehrmals täglich appliziert werden müssen und im Vergleich mit anderen Präparaten eine schwächere Wirkung in der Nase zeigen.^{1,31}

Histaminrezeptor-Antagonisten, auch bekannt als Antihistaminika, blockieren die Wirkung des bei allergischen Reaktionen ausgeschütteten körpereigenen Botenstoffs Histamins durch Bindung an entsprechende Rezeptoren. Bei Allergien vom Soforttyp handelt es sich hauptsächlich um den H₁-Rezeptor. Die Anwendung ist systemisch (oral in Tablettenform) und topisch (in Form von Sprays oder Tropfen) möglich.²⁹ Grundsätzlich können sie bei Erwachsenen und Kindern eingesetzt werden.^{32,33} Für die systemische Therapie stehen H₁-Antihistaminika der ersten und zweiten Generation zur Verfügung, wobei die Wirkstoffe der ersten Generation gute Eigenschaften zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke aufweisen. Die dadurch verursachten zentralnervösen Nebenwirkungen, in erster Linie Sedierung und Fatigue¹, führen dazu, dass diese Wirkstoffe bei der Behandlung der AR vermieden werden sollten.³⁰ Die Wirkstoffe der zweiten Generation weisen dagegen geringe bis gar keine sedierenden Eigenschaften auf, sodass die oralen H₁-Antihistaminika der neuen Generation gegenüber denen der alten bevorzugt einzusetzen sind.²⁹ Eine mögliche Interaktion mit dem Cytochrom-P450-Enzym in der Leber kann den Stoffwechsel beeinflussen und reduzieren. Dies muss vor der gleichzeitigen Gabe von anderen Medikamenten berücksichtigt werden.¹ Intranasale H₁-Antihistaminika in Form von Nasensprays können ebenfalls eine Behandlungsoption bei Erwachsenen und Kindern mit intermittierender AR darstellen, spielen als Monotherapie im Vergleich zur oralen Medikation allerdings eine untergeordnete Rolle. Bei einer vorliegenden allergischen Konjunktivitis können Antihistaminika-haltige Augentropfen angewendet werden.^{1,29}

Topische Glukokortikosteroide (GCS) induzieren durch die Bindung an intrazelluläre GCS-Rezeptoren eine immunregulierende antiinflammatorische Wirkung. Die darüberhinausgehenden rezeptorunabhängigen Sofortwirkungen erreichen bereits nach 5-10 Minuten eine deutliche Reduktion der nasalen Gefäßexsudation.³⁴ Die insgesamt gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der topischen Anwendung rechtfertigen die Monotherapie als Standard in der Basistherapie der AR.^{29,30} Bei mittelschweren bis schweren Symptomen kann außerdem die Fixkombination aus einem intranasalen Antihistaminikum und einem intranasalen GCS (Azelastin und Fluticasonpropionat) eingesetzt werden. Die Kombinationstherapie lindert die Symptomatik effektiver als die Monotherapie mit einem intranasalen GCS³⁰ und kann als wirksamste medikamentöse Therapieform bei nasalen Symptomen der AR angesehen werden.³⁵

Asthma

Ausschlaggebend für die Anpassung der Therapie ist die Einschätzung der Asthmakontrolle. Man unterscheidet drei Grade: kontrolliertes Asthma, teilweise kontrolliertes Asthma,

unkontrolliertes Asthma.²⁰ Entscheidend für die Einstufung ist unter anderem die Aktivitätseinschränkung durch Asthma sowie die Häufigkeit von Symptomen und dem Gebrauch von Bedarfsmedikation innerhalb der letzten 4 Wochen. Außerdem kann die Lungenfunktionstest und die Anzahl der Exazerbationen Hinweise auf den weiteren Verlauf liefern.²⁰

Im Rahmen der Therapie des Asthmas finden sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Maßnahmen Anwendung. Dabei werden in der Regel Langzeittherapien angestrebt, die die aktive Mitarbeit der Patient*innen erfordern.²⁰ Im Vordergrund stehen zunächst eine Asthmaschulung sowie Zur Einleitung der medikamentösen Behandlung dient ein Stufenschema, in dem jede der 5 Stufen zwischen einer Langzeitmedikation und einer Bedarfsmedikation unterscheidet. Insgesamt stehen viele verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung. Hervorzuheben sind als Grundstein für die Langzeittherapie ICS.^{36,37} Als Bedarfsmedikation werden bei Erwachsenen und Kindern SABA eingesetzt, die bei Inhalation eine Bronchodilatation erzeugen. Ein geringer Bedarf an SABA stellt dabei ein wichtiges Kriterium für den Therapieerfolg dar.²⁰ Die medikamentöse Therapie sollte regelmäßig anhand der Asthmakontrolle evaluiert und kann je nach Bedarf um eine Stufe reduziert oder intensiviert werden.²⁰

(2) kausal

Die Medikamentöse Therapie allein reicht in vielen Fällen nicht mehr aus, um eine zufriedenstellende Symptomkontrolle zu erreichen. Eine weitere Möglichkeit stellt eine Behandlung in Form einer allergen-spezifischen Immuntherapie (AIT) dar.³⁸ Basierend auf einer zur AIT bei allergischem Asthma durchgeführten Meta-Analyse³⁹ lautet die Empfehlung der Leitlinie zur AIT der europäischen allergologischen Fachgesellschaft (European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)), dass zur Behandlung der AR bei Kindern und Erwachsenen mit mittelgradig bis schwerer Symptomatik, die trotz Pharmakotherapie nur suboptimal kontrolliert ist, eine subkutane spezifische Immuntherapie erfolgen sollte.¹⁹ Bei Vorliegen mehrerer Sensibilisierungen wird die AIT für das dominierende symptomauslösende Allergen empfohlen.¹⁹

Bei gegebener Indikation, durch den Nachweis spezifischer Sensibilisierungen und eindeutiger klinischer Symptomatik bei Allergenexposition, kann auch bei einem Asthma bronchiale eine AIT erwogen werden.²⁰

Allgemein unterscheidet man zwei mögliche Formen der spezifischen Immuntherapie, dazu gehören die sublinguale spezifische Immuntherapie (SLIT) und die in dieser Arbeit untersuchte subkutane spezifische Immuntherapie (SCIT). Bei beiden Formen werden in regelmäßigen Abständen und über einen längeren Zeitraum (modifizierte) Allergene verabreicht, entweder

subkutan oder in Tablettenform.¹⁹ So soll das Immunsystem schrittweise an das Allergen gewöhnt und die Entzündungsreaktion vermindert werden. Die komplexen Mechanismen dieser Therapie beinhalten die Induktion von allergenspezifischen regulatorischen T- und B-Zellen inklusive der Oberflächenmoleküle PD-1 und CTLA-4. Außerdem wird die Ausschüttung supprimierender Zytokine IL-10 und TGF- β beeinflusst. Auch die Veränderung der Antikörperproduktion mit Senkung des IgE-Spiegels und der damit verbundenen Produktion von Immunglobulin G4 (IgG4) ist für den Therapieerfolg von Bedeutung.^{40,41} Die gebildeten Antikörper können gezielt und effektiv gegen das jeweilige Allergen wirken.⁴² So werden Symptome reduziert und das Risiko für die Entwicklung von neuen Allergien und/oder Asthma minimiert.¹⁹

Die SLIT kann sowohl bei intermittierender als auch persistierender AR für Kinder und Erwachsene eingesetzt werden, wenn die Pharmakotherapie keine ausreichende Symptomkontrolle mehr erzielt. Konkret bedeutet dies, dass die tägliche Einnahme idealerweise 4 Monate vor Start der jeweiligen Pollensaison begonnen und, am Beispiel der Gräserpollen-AIT, über eine Gesamtdauer von 3 Jahren fortgeführt wird.¹⁹ Verwendet werden die Allergenextrakte und Allergoide als wässrige Lösungen, Spray oder Lutschtabletten.⁴²

Im Rahmen der SCIT kommen entweder nicht-modifizierte Allergene (in Form einer wässrigen Lösung) oder durch Formaldehyd oder Glutaraldehyde chemisch modifizierte Allergene zum Einsatz.⁴² Die chemisch-modifizierten Allergene werden als Allergoide bezeichnet. Diese Allergoide können als an Aluminiumhydroxid oder Tyrosin gebundenes Depotadjuvans eingesetzt werden.¹⁹ Appliziert werden die Präparate mittels Injektionen ins subkutane Fettgewebe.

Der Depoteffekt ist dabei entscheidend für humorale und zelluläre Immunreaktionen. Denn durch die daraus resultierende langsame Freisetzung kann eine langanhaltende Immunreaktion induziert werden.^{42,43}

Mikrokristallines-Tyrosin (MCT®)-adsorbierte Allergoide (MATA) werden bereits seit mehreren Jahrzehnten erfolgreich angewendet, da sie zusätzlich zur Symptomatik auch den Einsatz von antiallergischer Medikation reduzieren können.⁴⁴ Die Verträglichkeit, Wirksamkeit und das exzellente Sicherheitsprofil konnten darüber hinaus auch bei gefährdeten Gruppen, einschließlich Asthmapatient*innen, gesichert werden.^{44,45}

2.2 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Datenlage zur Anwendung einer SCIT bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen zu erweitern. MATA werden bereits seit mehreren Jahrzehnten erfolgreich eingesetzt. Dabei ist es üblich, für Kinder die gleiche Dosierung zu verwenden wie für Erwachsene, ohne, dass dies in Studien bereits ausreichend evaluiert worden ist. Die

aktuelle Studienlage stellt durch suboptimale Studiendesigns und zu kleine Fallzahlen bisher unzureichende Daten bereit.⁴⁶ Die Evidenz für Kinder basiert ausschließlich auf einer offenen, randomisierten, klinischen Studie (RCT).⁴⁷ Aufgrund unzureichender pädiatrischer Daten musste deshalb die Empfehlung für Kinder von der für Erwachsene extrapoliert und im Vergleich zu Erwachsenen (Grad A) um einen Grad herabgestuft (Grad B) werden.¹⁹ Die insuffiziente Datenlage für Kinder lässt somit derzeit eine Vergleichbarkeit zwischen der Wirksamkeit der AIT bei Kindern und der Wirksamkeit bei Erwachsenen nicht zu und soll durch die TAPAS-Studie auf ein neues Level angehoben werden. Im Vordergrund stand dabei die Untersuchung der Langzeitwirksamkeit der Behandlung mit MCT-adsorbierten Allergoiden sowie die Bestätigung der Nicht-Unterlegenheit von Kindern im Vergleich zu Erwachsenen. Die vorliegende Arbeit präsentiert die Ergebnisse der Zwischenauswertung nach dem ersten Behandlungsjahr mit TA Bäume top⁴⁸ und TA Gräser top⁴⁹.

3. Material und Methoden

In dem folgenden Abschnitt werden die verwendeten Verfahren und Techniken zur Erhebung und Analyse der Daten beschrieben, die der Beantwortung der Fragestellungen der Arbeit dienen. Es wird ein Überblick über die Ziele, Teilnehmer*innen, die Fragebögen, das Studiendesign und die statistischen Analysen gegeben.

Für diese Arbeit wurden nur Auswertungen der ersten Zwischenanalyse verwendet. Daher wird der Schwerpunkt auf dem ersten Behandlungsjahr der Studie liegen. Der geplante Ablauf der weiteren Behandlungsjahre und Nachbeobachtungsperiode und deren Auswertungen werden ebenfalls erläutert, um einen Überblick über den gesamten Studienablauf zu geben.

3.1 Zielparameter und Zielgrößen

3.1.1. Primäres Ziel der Studie

Das primäre Ziel dieser Studie besteht darin, durch Untersuchung der Langzeitwirksamkeit von TA Bäume top⁴⁸ und TA Gräser top⁴⁹ nach mehrjähriger Behandlung im Rahmen einer spezifischen Immuntherapie, die Nicht-Unterlegenheit von Kindern gegenüber Erwachsenen nachzuweisen.

3.1.2. Sekundäres Ziel der Studie

Sekundär werden die Kohorten Erwachsene und Kinder/Jugendliche hinsichtlich Wirksamkeit der Therapie, Veränderung der Lebensqualität, Symptomkontrolle (inklusive Symptomkontrolle bei gleichzeitig vorliegendem Asthma bronchiale) sowie Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung betrachtet.

3.2 Zielgrößen

3.2.1. Primäre Zielgröße

Den primären Endpunkt bildet der kombinierte Symptom-Medikationsscore (CSMS), der aus dem Rhinokonjunktivitis-Tagessymptomsscore (dSS) und dem Rhinokonjunktivitis-Tagesmedikationsscore (dMS), gemittelt über den jeweiligen Höhepunkt der Baumpollen- und Gräserpollen-Saison, besteht.

3.2.2. Sekundäre Zielgrößen

Sekundär werden zusätzlich betrachtet:

- Die Veränderungen in der Menge des Medikationsbedarfs (Abfrage der eingenommenen anti-allergischen Medikamente) und die Häufigkeit der Einnahme dieser Medikamente
- Die Veränderungen der allergischen Beschwerden an Auge, Nase, Bronchien/Lunge

- Die Veränderung der Lebensqualität
- Die Veränderung der Symptomkontrolle der Rhinitis
- Die Veränderung der Asthmakontrolle bei Asthmapatienten
- Die Erweiterte Beurteilung des Sicherheitsprofils und der Verträglichkeit von TA Bäume top und TA Gräser top nach einer mehrjährigen Behandlung
- Die Bewertung der Adhärenz und Zufriedenheit mit der Behandlung

3.3 Studienpopulation

3.3.1. Einschlusskriterien

Die Patient*innen wurden erst in die Studie eingeschlossen, nachdem die Entscheidung über die Behandlung getroffen wurde. Folgende Kriterien mussten dazu erfüllt werden:

- Die Patient*innen sind 5 Jahre oder älter
- Die Patient*innen werden gemäß der Fachinformation mit TA Bäume top oder TA Gräser top aufgrund von Rhinitis, Konjunktivitis und/oder leichtem bis mittelschwerem Asthma bronchiale behandelt, welche durch eine IgE-vermittelte Allergie gegen Birken-, Erlen- und Haselpollen oder gegen Gräser- und Roggenpollen hervorgerufen wird.

3.3.2. Ausschlusskriterien

Die Studienteilnahme sollte den Patient*innen nicht angeboten werden, wenn:

- Innerhalb der letzten 5 Jahre bereits eine allergenspezifische Immuntherapie (AIT) für Bäume oder Gräser erfolgt ist
- Lediglich eine präseasonale Therapie beabsichtigt wird

Gemäß der Fachinformationen^{48,49} führte auch das Vorliegen einer der folgenden Bedingungen zu einem Ausschluss:

- Akute oder chronische Infektion oder Entzündung
- Sekundäre Veränderungen des betroffenen Organs (z.B. Emphysem, Bronchiektasen)
- Schweres oder unzureichend kontrolliertes Asthma
- Autoimmunerkrankungen
- Immundefekte
- Verabreichung von Immunsuppressiva
- Aktive maligne Erkrankung
- Hereditäres Angioödem
- Therapie mit Beta-Blockern
- Manifeste Lungen- oder Herzinsuffizienz
- Bei Vorliegen von Kontraindikationen für die Verabreichung von Adrenalin/Epinephrin

- Störungen des Tyrosinstoffwechsels, Tyrosinämie und Alkaptonurie
- Schwangerschaft
- Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile

3.3.3. Studienabbruch

Die Teilnahme an der nicht-interventionellen Studie kann von Seiten der Patient*innen oder der Ärzt*innen jederzeit ohne einen Nachteil beendet werden.

3.4 Studiendesign

Um die Arbeitshypothese stützen zu können, wurde eine prospektive, offene, multizentrische, nicht-interventionelle Langzeitstudie über 5 Jahre an zwei Kohorten (Erwachsene und Kinder/Jugendliche) durchgeführt. Dafür sollten 160 Erwachsene und 160 Kinder/Jugendliche aus etwa 40 Zentren in Deutschland in diese Studie einbezogen werden. Die Patient*innen erhielten eine Behandlung mit TA Gräser top⁴⁹ oder TA Bäume top⁴⁸ gemäß der aktuellen Fachinformation unter Normalbedingungen des Praxisalltags. Während der Studie wurde jede (Injektions-)Visite dokumentiert. Dazu gehörten die Einschlussvisite in die Studie (Visite 1) sowie die folgenden Visiten während der aktiven AIT-Behandlung: Im Jahr 1 erfolgten jeweils 3 Visiten zur Grundbehandlung und mindestens 3 Visiten zur Fortsetzungsbehandlung (im Mittel 10 Injektionen pro Jahr). In den Jahren 2 und 3 wird die Behandlung im Abstand von 4-6 Wochen mittels der Erhaltungsdosis fortgesetzt. Während der Nachbeobachtungsperiode in den Jahren 4 und 5 sind jeweils 2 Visiten jährlich, vor Beginn und zum Höhepunkt der jeweiligen Pollensaison, vorgesehen.

Da die aktive SCIT-Behandlung von Kindern im Rahmen von doppel-blinden, placebo-kontrollierten Studien über drei Jahre sowie einer anschließende Nachbeobachtung über zwei Jahre zur Bestimmung der Langzeiteffektivität der Behandlung aufgrund von mangelnder Akzeptanz der betroffenen Eltern nicht durchführbar ist⁴⁶, wurde als Studiendesign eine nicht-interventionelle, offene Studie gewählt.

3.5 Behandlung mit TA Bäume top und TA Gräser top

3.5.1. Zusammensetzung

TA Gräser top⁴⁹ enthält gereinigte Allergenextrakte aus Gräserpollen (12 Gräser und Roggen, zu gleichen Teilen), TA Bäume top⁴⁸ enthält Allergenextrakte aus Birken-, Erlen- und Haselpollen (zu gleichen Teilen), die jeweils chemisch modifiziert und an L-Tyrosin adsorbiert wurden. Die Standardisierung der Allergenextrakte garantiert eine gleichbleibende Qualität des Allergengehalts und -aktivität und wird durch die Kennzeichnung in Standardised Units

(SU) charakterisiert. Es handelt sich um eine undurchsichtige Suspension zur subkutanen Anwendung.^{48,49}

Durchstechflasche/Fertigspritze Nummer/Etikettfarbe	Dosis (SU/ml)
Nr.1 (grün)	600
Nr.2 (gelb)	1600
Nr.3 (rot)	4000

Tabelle 1: Beschriftung und Dosierung der Durchstechflaschen/Fertigspritzen von TA Bäume top und TA Gräser top^{48,49}

Liste der sonstigen Bestandteile

Diese Arzneimittel enthalten 0,0807mmol (1,86mg) Natrium pro Dosis und als weitere Bestandteile L-Tyrosin, Phenol, Natriumchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Glycerol und Wasser für Injektionszwecke.^{48,49}

3.5.2. Klinische Angaben gemäß Fachinformation^{48,49}

TA Bäume top⁴⁸ und TA Gräser top⁴⁹ können bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren als kausale Therapie (spezifische Immuntherapie) bei Rhinitis, Konjunktivitis und/oder leichtem bis mittelschwerem Asthma bronchiale angewendet werden, jeweils hervorgerufen durch eine IgE-vermittelte Allergie gegen Pollen der Bäume Birke, Erle, Hasel oder gegen Gräser- und Roggenpollen. Dazu sind eine vorherige ausführliche Anamnese sowie eine bestätigende allergologische Untersuchung durch Hauttestung und/oder IgE-Test notwendig.

(1) Dosierung der Anwendung

Grundbehandlung^{48,49}:

Im Rahmen der Grundbehandlung fand eine Aufdosierung mit jeweils einer Injektion aus jeder Durchstechflasche/Fertigspritze (Nr. 1 (grün) bis Nr. 3 (rot)) statt. Insgesamt wurden also 3 Injektionen in einem Abstand von 1-2 Wochen verabreicht. Für Kinder ab 5 Jahren und Jugendliche wurde die gleiche Dosierung wie für Erwachsene verwendet. Eine Dosissteigerung durfte nur vorgenommen werden, wenn die vorherige Injektion gut vertragen wurde und die Abstände zwischen den Injektionen nicht überschritten wurden:

Durchstechflasche/Fertigspritze Nummer/Etikettfarbe	Empfohlene Dosierung	Abstand zur vorangegangenen Injektion (in Wochen)	
		Min	Max
Nr. 1 (grün)	300 SU	1	2

	0,5ml		
Nr. 2 (gelb)	800 SU 0,5ml	1	2
Nr. 3 (rot)	2000 SU 0,5ml	1	2

Tabelle 2: Dosierungsschema der Grundbehandlung^{48,49}

Fortsetzungsbehandlung^{48,49}:

Für den optimalen Therapieerfolg sollte die Behandlung im Anschluss an die Aufdosierung aufrechterhalten und für mindestens 3 aufeinanderfolgende Jahre fortgesetzt werden. Dazu sollten während der Fortsetzungsbehandlung (ganzjährig) mindestens 3 Injektionen mit jeweils 0,5ml der Durchstechflasche/Fertigspritze Nr. 3 (rot) verabreicht werden (2000 SU):

Durchstechflasche/Fertigspritze Nummer/Etikettfarbe	Empfohlene Dosierung	Abstand zur vorangegangenen Injektion (in Wochen)	
		Min	Max
Nr. 3 (rot)	2000 SU 0,5ml	1	4 (6)
	2000 SU 0,5ml	1	4 (6)
	2000 SU 0,5ml	1	4 (6)

Tabelle 3: Dosierungsschema der Fortsetzungsbehandlung^{48,49}

Intervallüberschreitung während der Grundbehandlung^{48,49}

Abhängig von der Länge der Intervallüberschreitung war das folgende Vorgehen vorgesehen:

Intervall	Modifizierung
> 2-4 Wochen	Keine Steigerung Wiederholung der letzten Dosis
> 4 Wochen	Therapie vorsichtshalber von vorne beginnen

Tabelle 4: Vorgehen bei Intervallüberschreitung während der Grundbehandlung^{48,49}

Intervallüberschreitung während der Fortsetzungsbehandlung^{48,49}

Abhängig von der Länge der Intervallüberschreitung war das folgende Vorgehen vorgesehen:

Intervall	Modifizierung
> 4 Wochen	Intervall kann auf maximal 6 Wochen gedehnt werden
> 6 Wochen	Therapie vorsichtshalber von vorne beginnen

Tabelle 5: Vorgehen bei Intervallüberschreitung während der Fortsetzungsbehandlung^{48,49}

Dosisanpassung^{48,49}

Das Auftreten von gesteigerten lokalen oder leichten bis mittelschweren systemischen Reaktionen konnte eine Dosisanpassung bei der folgenden Injektion notwendig machen, um die Verträglichkeit zu optimieren und weitere Nebenwirkungen bei darauffolgenden Dosen zu reduzieren. Wenn die angepasste Dosis nach Verabreichung gut vertragen wurde, konnte das ursprüngliche Dosierungsschema wieder aufgenommen werden. Die empfohlenen Dosisanpassungen sind der untenstehenden Tabelle zu entnehmen:

Reaktion	Modifizierung
Lokalreaktion 5-10cm im Durchmesser (Schwellung)	Keine Dosissteigerung, Wiederholung der letzten Injektion
Lokalreaktion >10cm im Durchmesser (Schwellung)	Im Dosierungsschema 1 Stufe zurückgehen
Leichte bis mittelschwere systemische Reaktion	Im Dosierungsschema 2 Stufen zurückgehen
Schwere systemische Reaktion, anaphylaktischer Schock	Die therapeutische Indikation muss geprüft und das Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Patient*innen reevaluiert werden

Tabelle 6: Dosisanpassungen nach Auftreten von lokalen/systemischen Reaktionen^{48,49}

(2) Art der Anwendung

Es handelt sich bei TA Bäume top⁴⁸ und TA Gräser top⁴⁹ um eine undurchsichtige Suspension zur subkutanen Anwendung. Diese sollte vor der Injektion auf Raumtemperatur gebracht und geschüttelt werden, um den gesamten Bodensatz zu lösen. Bei der Wahl der Injektionsstelle sollte zwischen beiden Armen (im mittleren Drittel der Oberarmstreckseite) gewechselt werden. Wiederholte Injektionen an demselben Punktionsort sowie intramuskuläre Injektionen galt es zu vermeiden. Eine intravasale Applikation war durch vorherige Aspiration auszuschließen. Nach Verabreichung wurde den Patient*innen aufgrund des Risikos einer schweren systemischen Reaktion empfohlen, mindestens 30 Minuten unter ärztlicher Kontrolle zu bleiben.^{19,48,49}

(3) Dauer der Anwendung

Die spezifische Immuntherapie sollte über mindestens 3 aufeinanderfolgende Jahre fortgeführt werden, um die Symptomkontrolle zu optimieren und so den bestmöglichen Therapieerfolg erreichen zu können^{19,48,49}.

3.6 Ablauf der Visiten und Dokumentation

3.6.1. Dokumentation durch den Arzt oder die Ärztin

Die Einschussvisite (Visite 1) diente der Dokumentation demographischer und anamnestischer Befunde. Dafür waren diagnostische Befunde der letzten 12 Monate relevant, sofern Sie in Zusammenhang mit der Allergie stehen. Darüber hinaus wurde die vorgesehene Therapie im Beobachtungszeitraum angegeben. Dazu wurden die folgenden Punkte in einen elektronischen Beobachtungsbogen (eCRF) eingetragen:

- Schriftliche Einwilligungserklärung des/der Patient*in bzw. des/der Sorgeberechtigten zur Erhebung und Nutzung der Daten
- Demographische Daten und Körpermaße (Größe, Gewicht)
- Allgemeine und allergologische Anamnese
 - Hauptallergie, die im Studienzeitraum mit der AIT behandelt wurde
 - Klinische Manifestation der Allergie
 - Jahr des Auftretens der klinischen Manifestation
 - Dauer der allergischen Erkrankungen
 - Frühere abgeschlossene Immuntherapie
- Begleitmedikation
- Diagnostik der Hauptallergie (Hautpricktest, spezifisches Immunglobulin E (IgE), Provokationstest)
- Rhinitis, Konjunktivitis, Asthma: Symptomstärke und Aufttrittshäufigkeit der Symptome in den letzten Pollensaison
 - Schweregrad (0-3)
 - Häufigkeit (1-4)
- Ausprägung der individuellen Allergiesymptome während der letzten Pollensaison (Niesen, laufende Nase, Juckreiz in der Nase, verstopfte Nase, juckende Augen, tränende Augen, Hustenreiz, Kurzatmigkeit, Hautjucken, Schlafstörungen)
- Einnahme/Anwendung von antisymptomatischer Medikation während der letzten Pollensaison
- vorgesehene Therapie (TA Bäume top⁴⁸ oder TA Gräser top⁴⁹)

Es war geplant, jeden Injektionsbesuch während des 3-jährigen Behandlungsverlaufs sowie vier Visiten zur Nachkontrolle (zweimal pro Jahr nach Beendigung der Behandlung) im Beobachtungsbogen (eCRF) durch den Arzt oder die Ärztin zu dokumentieren. Folgende Angaben wurden routinemäßig bei der allergenspezifischen Immuntherapie eingetragen:

- Injektionsprotokoll (Injektionsnummer, Datum, Uhrzeit, Flasche, Volumen, Injektionsseite, unerwünschte Ereignisse)
- Beurteilung der Therapieadhärenz (Einhaltung von Injektionsintervallen)

- Ausgabe der Zugangsdaten zur elektronischen Tagebuch-App CSMS+ an der Visite kurz vor Einsetzen des Pollenflugs (TA Bäume top: Februar/März; TA Gräser top: April/Mai)
- Ausgabe der Fragebögen zur Einschätzung der Lebensqualität und zur Beurteilung der Symptomkontrolle Rhinitis und Asthma zum Höhepunkt der Pollensaison an der 1. Injektionsvisite nach der Pollenflugsaison (TA Bäume top: Mai; TA Gräser top: Oktober)
- Ausgabe der Fragebögen zur Einschätzung der Lebensqualität und zur Beurteilung der Symptomkontrolle Rhinitis und Asthma außerhalb der Pollensaison an einer Injektionsvisite außerhalb der Pollensaison (vorzugsweise im Herbst)

Unerwünschte Ereignisse wurden auf dem entsprechenden Meldeformular dokumentiert und per Fax innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden an die CRO gesendet.

3.6.2. Dokumentation durch die Patient*innen

An der 1. Injektionsvisite nach der Pollensaison (TA Bäume top: Mai; TA Gräser top: Oktober) wurden die Lebensqualität und Symptomkontrolle von Rhinitis und Asthma zum Höhepunkt der Pollensaison retrospektiv durch Ausfüllen von Fragebögen dokumentiert. Für den Zeitpunkt außerhalb der Pollensaison erfolgte dies vorzugsweise an einer Injektionsvisite im Herbst.

Während der jeweiligen Pollensaison (Bäume: April; Gräser: Juni) wurden die Patient*innen gebeten, mithilfe der CSMS+ Diary App über 30 Tage ein Allergie-Tagebuch zu führen, in dem einmal täglich neben dem Schweregrad der Symptome auch die Einnahme von antiallergischer Medikation aufgezeichnet wurde. Aufgrund der häufigen Injektionen und der langen Therapiezeit ist die Compliance der Patient*innen bei einer AIT niedrig. Die einfache Handhabung per App sollte den Patient*innen die Eintragung in Form eines Allergie-Tagebuchs erleichtern.

		Behandlungsphase			Follow-up Periode	
		Jahr 1-3			Jahr 4 + 5	
	V1 Ein- schluss	Visite zum Höhepunkt der Saison	Visite außerhalb der Pollensaison (Herbst)	Alle anderen Injektions- visiten	Visite zum Höhepunkt der Saison	Visite außerhalb der Pollen- saison (Herbst)
Einwilligungserklärung Erhebung und Nutzung der Daten	•					
Demographische Daten; Körpermaße	•					

Allergologische Anamnese	•					
Diagnostische Tests ¹ (SPT, IgE, Provokationstest)	•					
Dokumentation der SCIT mit TA Gräser top oder TA Bäume top (Dosis, Dosisanpassungen)		•	•	•		
Dokumentation der Nebenwirkungen der SCIT		•	•	•		
Dokumentation durch den Arzt oder die Ärztin - retrospektiv: Ausprägung der allergischen Symptome und Einnahme von anti-allergischer Medikation während der vorangegangenen Pollensaison	•		•			•
Dokumentation durch den Patienten - Täglich: Symptomstärke und Einnahme anti-allergischer Medikation mittels CSMS+-App - Lebensqualität (RQLQ) - Rhinitiskontrolle (RCAT) - Asthma-Kontrolle (c-ACT/ACT)		•			•	
		•	•		•	•
		•	•		•	•
		•	•		•	•
Dokumentation von Nebenwirkungen		•	•	•		
Beurteilung der Verträglichkeit durch den Arzt oder die Ärztin				•		
Beurteilung der Zufriedenheit mit der Therapie (Arzt/Ärztin)				•	•	•

1: Nur diagnostische Tests, die in der Regelversorgung routinemäßig angewendet werden

Tabelle 7: Flussdiagramm der Visiten über den gesamten Studienzeitraum mit den jeweils erforderlichen Dokumentationen

3.7 Verwendete Fragebögen

3.7.1. CSMS+ Diary App

CSMS+ Diary ist eine Applikation für die mobilen Betriebssysteme iOS und Android, welche ausschließlich im Rahmen von Studien Verwendung findet. Die Patient*innen können die App selbstständig und kostenlos im google play store beziehungsweise Apple Store herunterladen. Für die Registrierung und Erstellung eines Nutzerkontos war die vorherige Einwilligung zur Erhebung und Nutzung von Daten notwendig. Erst bei Vorliegen dieser wurden die Zugangsdaten zur Registrierung (Patienten-ID und das dazugehörige Passwort) von dem Arzt oder der Ärztin an den/die Patient*in ausgehändigt.

Bei der Installation des elektronischen Tagebuchs aus dem App Store wurden vom Hersteller der App keine personenbezogenen Daten erhoben. Für die Installation und Funktion der

CSMS+ Diary App waren keine Berechtigungen (z.B. Standort, Kamera, Kontakte) erforderlich.

Die Gesundheitsdaten konnten über die App nur gesammelt werden, wenn der/die Patient*in diese aktiv übermittelte, das bedeutet, die Daten mussten eigenständig in das elektronische Tagebuch eingegeben und im Anschluss daran abgeschickt werden. Die App konnte zu keinem Zeitpunkt Gesundheitsdaten selbstständig erheben oder übertragen.

Eine Identifikation durch Rückverfolgung des verwendeten Endgerätes oder Lokalisation des/der Patient*in ist ausgeschlossen. Es wurden keine Telefonnummern, E-Mail- oder IP-Adressen gespeichert oder weitergeleitet.

Die ermittelten Daten wurden pseudonymisiert und mit der gleichen Identifikationsnummer versehen wie die übrigen Erfassungs- und Fragebögen der Studie. So konnte eine korrekte Zusammenführung und Auswertung gewährleistet werden.

Folgende Daten wurden durch die App erhoben:

- Allergiebeschwerden (keine, leicht, mäßig, stark)
- Niesen, laufende Nase, Juckreiz in der Nase, verstopfte Nase, tränende Augen, Juckreiz in den Augen (keine, leicht, mäßig, stark)
- Asthmabeschwerden (keine, leicht, mäßig, stark)
- Atemnot, Husten, Keuchen, Engegefühl in der Brust (keine, leicht, mäßig, stark)
- Einnahme von Allergie-Medikation (ja, nein)
- Einnahme von Antihistaminika-Tabletten, Kortikosteroid-Nasenspray, Augentropfen, Asthma-Inhalationsspray (ja, nein)
- Wie sehr leiden Sie heute insgesamt unter allen Ihren allergischen Symptomen (Visuelle Analogskala (VAS))
- Wie sehr leiden Sie heute unter Ihren Nasensymptomen? (VAS)
- Wie sehr leiden Sie heute unter Ihren Augensymptomen? (VAS)
- Wie sehr leiden Sie heute unter Ihren Asthmasymptomen? (VAS)
- Zeitpunkt der Eintragung

Die Datenübertragung des CSMS+ Diary erfolgte verschlüsselt im HTTPS-Standard auf mit Zertifikat gesicherte Server in Deutschland. Die Daten wurden dabei vom genutzten Endgerät gelöscht. Die Sicherung der Datenbank erfolgte täglich auf externen Servern an einem anderen Standort in Deutschland, um einem Datenverlust vorzubeugen. Die Übertragung der Daten an die ClinCompetence Cologne GmbH erfolgte verschlüsselt via HTTPS und passwortgeschützt.

3.7.2. Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)

Der Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) ist ein standardisierter Fragebogen zur Erfassung der Beeinträchtigung der Lebensqualität infolge von Augen- und

Nasenbeschwerden innerhalb der letzten 7 Tage. Der RQLQ wurde für verschiedene Altersgruppen entwickelt und validiert. Während des Beobachtungszeitraums überschritten einige Patient*innen die Altersgrenze der jeweiligen Fragebögen, sodass eine Anpassung dieser an das aktuelle Alter vorgenommen wurde.

Für Kinder von 6 bis 11 Jahren wurde die deutsche Version des pediatric rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (pRQLQ) verwendet.⁵⁰ Darin enthalten sind insgesamt 23 Fragen, aufgeteilt in 5 Kategorien (Nase, Auge, praktische Probleme, Beeinträchtigung von Aktivitäten und andere Symptome), welche mittels einer Skala die Beeinträchtigung des/der Patient*in evaluierten (Score 0: „gar nicht“ bis 7: „extrem“). Der Mittelwert aller 23 Antworten bildet den pRQLQ-Gesamtwert. Bei der Beantwortung der Fragen konnte je nach Alter die Unterstützung eines Elternteils erforderlich sein.

Für Kinder und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren wurde die deutsche Version des AdoRQLQ verwendet. Auch hier wurden 6 Kategorien (Nase, Augen, praktische Probleme, Beeinträchtigung von Tätigkeiten, allgemeine Beschwerden und Befindlichkeit) mit insgesamt 25 Fragen evaluiert. Die Beantwortung erfolgt mit Hilfe einer Skala (Score 0: „gar nicht“ bis 7: „extrem“). Der Durchschnittswert aus allen 25 Antworten bildet den Gesamt-AdoRQLQ-Score, individuelle Kategorie-Scores konnten durch den Durchschnitt der jeweiligen Kategorie ermittelt werden.

Für Erwachsene wurde die deutsche Version des standardisierten RQLQ (RQLQ(s)) verwendet. 28 Fragen werden darin in 7 Kategorien aufgeteilt (Tätigkeiten, Schlaf, allgemeine Beschwerden, praktische Probleme, Nase, Augen, Befindlichkeit). Je nach Beeinträchtigung beantwortet der/die Patient*in die Fragen mittels einer Skala (Score 0: „gar nicht“ bis 6: „extrem“). Der Durchschnittswert aus allen 28 Antworten bildet den Gesamt-RQLQ(s)-Score, individuelle Kategorie-Scores konnten durch den Durchschnitt der jeweiligen Kategorie ermittelt werden.

3.7.3. Rhinitis Control Assessment Test (RCAT)

Der Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) beinhaltet 6 Fragen zur Symptomkontrolle der Rhinitis innerhalb der letzten Woche. Eine 6-Punkte-Likert-Skala (1=extrem häufig bis 5=niemals) ermöglicht die Beantwortung der Fragen, sodass insgesamt 6 bis 30 Punkte erreicht werden konnten. Eine höhere Zahl spricht dabei für eine bessere Symptomkontrolle, ein Wert unterhalb 21 gilt als nicht gut kontrolliert.

3.7.4. Asthma-Control-Test (ACT)

Der standardisierte Asthma-Control-Test (ACT) erfasst die Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, der c-ACT die bei Kindern bis 11 Jahre. Insgesamt 5 Fragen beurteilen bei den Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren die Asthma-Kontrolle in den letzten 4 Wochen. Dazu gehören Fragen zur Kurzatmigkeit, nächtlichem Erwachen, Einschränkung der Tätigkeiten, Verwendung von SABA Rescuemedikation und der Patientenbewertung der Asthmakontrolle, die jeweils mit einer Skala von 1-5 beantwortet wurden. So ergab sich eine mögliche Gesamtpunktzahl von 5-25, wobei ein Wert von <19 Punkten für ein nicht kontrolliertes Asthma, ein Wert von >23 Punkten für ein gut kontrolliertes Asthma spricht. Bei 25 Punkten gilt das Asthma als vollständig kontrolliert.⁵¹

Der Childhood-Asthma-Control-Test (c-ACT) für Kinder bis einschließlich 11 Jahre ist in zwei Teile gegliedert.⁵² Der erste Teil enthält 4 Fragen zur Wahrnehmung der Asthmakontrolle, zu Aktivitätseinschränkungen, Husten und nächtlichem Erwachen und wurde vom Kind zusammen mit einem Elternteil mittels visueller Analogskala beantwortet. Teil 2 wurde von einem Elternteil ausgefüllt und beinhaltet 3 Fragen zu Symptomen bei Tag, Keuchen bei Tag und nächtlichem Erwachen mittels Antwortstärken von 0 bis 5. Die Summe aller Antworten ergibt 0 (schlechteste Asthmakontrolle) bis 27 (optimale Asthmakontrolle) Punkte, wobei ein Wert <19 ein unkontrolliertes, ein Wert >22 ein gut kontrolliertes Asthma definiert.

3.7.5. Nutzen-Risiko-Abwägung

Die Teilnahme an der nicht-interventionellen Studie (NIS) bot kein Risiko für teilnehmende Patient*innen. Die Entscheidung zur Durchführung der AIT wurde bereits vor Einschluss getroffen und nach ärztlicher Routine durchgeführt. Das Ausfüllen der oben genannten Fragebögen war außerdem mit einem geringen Aufwand verbunden, sodass die Teilnahme an der NIS aus ärztlicher Sicht als vertretbar eingestuft wurde.

3.8 Unerwünschte Ereignisse (UEs) und Nebenwirkungen

3.8.1. Definition eines unerwünschten Ereignisses

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden gemäß der ICH Harmonised Tripartite Guideline E2A⁵³ definiert. Demnach ist ein UE jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein medizinisches Produkt verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.

Weiterhin wurden auch unerwünschte klinische Auswirkungen, die durch den Gebrauch des Präparates außerhalb der in der aktuellen Gebrauchs- und Fachinformation oder anderen

Vorschriften für den Vertrieb und Gebrauch des Präparates festgelegten Anweisungen auftreten können (einschließlich der Verschreibung einer höheren als der empfohlenen Dosis), berücksichtigt. Somit konnte jede unbeabsichtigte Reaktion (z.B. ein Symptom oder Laborbefund) ein UE darstellen, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang zu dem Studienpräparat bestand oder nicht.

Nicht als UE betrachtet wurden:

- Geplante Untersuchungen (im eCRF an V1 als Begleiterkrankung dokumentiert), es sei denn, es trat eine Verschlechterung des Zustands, für den die Untersuchung geplant war, seit der ersten studienbezogenen Aktivität nach der Einwilligungserklärung auf.
- Erkrankungen, die schon vor Beginn der Behandlung mit TA Gräser top oder TA Bäume top bestanden, wurden nur bei Verschlechterung nach Beginn als UE betrachtet. Bei veränderten beziehungsweise außerhalb der Norm liegenden Laborwerten oblag die Entscheidung dem/der behandelnden Ärzt*in, ob dies klinisch relevant war. In dem Fall war von dem/der Ärzt*in der Meldebogen auszufüllen.

3.8.2. Definition schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Ein UE wurde als schwerwiegend definiert, wenn mindestens eins der folgenden Kriterien zutraf: Ein UE/eine Nebenwirkung

- Ist tödlich
- Ist zum Zeitpunkt des Auftretens lebensbedrohlich (es bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tode hätte führen können, wenn es schwerer gewesen wäre)
- Erfordert eine stationäre Behandlung (über Nacht) oder deren Verlängerung
- Führt zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität
- Ist eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsfehler
- Ist medizinisch bedeutsam (bezogen auf ein Ereignis, das nicht unmittelbar zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, eine Hospitalisierung erfordert oder eine bleibende Behinderung oder Invalidität darstellt, sondern für den/die Patient*in eine konkrete Gefahr repräsentiert oder Interventionen bedingt, um die oben genannten Ausgänge zu verhindern).

3.8.3. Sicherheitsrelevante Situationen

Folgende Ereignisse mussten außerdem von dem/der Ärzt*in dokumentiert und weitergeleitet werden, da sie als sicherheitsrelevant eingestuft wurden, unabhängig vom Auftreten eines UE/einer Nebenwirkung:⁵⁴

- Überdosierung
- Off-Label-Gebrauch
- Fehlgebrauch oder Missbrauch des Arzneimittels
- Medikationsfehler
- Verabreichung des Produkts während der Schwangerschaft oder Stillzeit
- Kontakt (Exposition) des behandelnden ärztlichen oder pflegerischen Personals mit dem Arzneimittel
- Fehlende Wirksamkeit
- Produktmängel
- Verdacht auf Produktfälschung

3.8.4. Erfassung, Aufzeichnung, Meldung und Archivierung von unerwünschten Ereignissen und sicherheitsrelevanten Informationen

Verpflichtung der teilnehmenden Ärzt*innen und der CRO

Unabhängig davon, ob sie von dem/der Patient*in selbst gemeldet oder bei Studienvisiten von dem/der Ärzt*in festgestellt wurden und unabhängig vom Kausalzusammenhang mit der Verabreichung, musste der/die teilnehmende Ärzt*in alle Informationen zu SUE und sicherheitsrelevanten Informationen auf dem studienspezifischen Formblatt „Erfassungsbogen für Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)“ so detailliert wie möglich in pseudonymisierter Form dokumentieren. Im Anschluss musste dies innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden an die CRO ClinCompetence Cologne GmbH gemeldet werden, welche die Informationen geprüft, verarbeitet und spätestens am nächsten Arbeitstag (Montag bis Freitag) an den Sponsor weitergeleitet hat. Dazugehörige Dokumente (z.B. Laborbefunde, Krankenhausberichte, Schwangerschaftsberichte) waren dem hinzuzufügen.

Die Intensität und Kausalitätsbeurteilung bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zwischen Gabe des Arzneimittels und dem aufgetretenen UE bedurfte einer ärztlichen Bewertung und entsprechender Dokumentation.

Intensität

Bewertet wurde die Intensität eines UE von dem/der Ärzt*in anhand folgender Kriterien:

- Mild: vorübergehende Symptome, keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des/der Patient*in
- Mäßig: deutliche Symptome, mittelgradige Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des/der Patient*in
- Schwer: erhebliche Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des/der Patient*in; nicht akzeptabel

Beurteilung der Kausalität

Das Auftreten eines Ereignisses nach Gabe des Arzneimittels stand nicht zwingend in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung, dieser konnte jedoch auch nicht ausgeschlossen werden. Folgende Auswahlmöglichkeiten dienten der Bewertung:

- Gesicherter Zusammenhang
- Wahrscheinlicher Zusammenhang
- Möglicher Zusammenhang
- Unwahrscheinlicher Zusammenhang
- Kein Zusammenhang
- Zusammenhang unbekannt
- Nicht anwendbar

Ergänzende Informationen nach bereits erfolgter Erstmeldung mussten innerhalb derselben Meldefristen (24 Stunden nach Bekanntwerden der neuen Information) an die ClinCompetence Cologne GmbH als CRO gesendet werden. Im Interesse der Patientensicherheit wurde der oder die Ärztin insbesondere dazu aufgefordert, den Ausgang jedes UE nachzuverfolgen und die Information nachzureichen.

Archivierung von UE

Die Aufbewahrung aller Dokumente im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen hat gemäß GVP Modul I über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren nach Erlöschen der Zulassung zu erfolgen. Der Sponsor bewahrt die Dokumente gemäß dem dortigen Verfahren zur Archivierung von Pharmakovigilanzdokumenten auf.

3.9 Datenmanagement

3.9.1. Datenerhebung

Durch die unterschriebene Einwilligungserklärung zur Datenerhebung erlaubte der/die Patient*in die Nutzung der persönlichen Gesundheitsdaten. Diese wird in der jeweiligen Patientenakte aufbewahrt. Die erhobenen Daten wurden in pseudonymisierter Form an die CRO weitergeleitet, eine eindeutige Identifikation ist nur über eine Identifikationsnummer möglich.

Die CRO erhielt die erhobenen Daten zu wissenschaftlichen Zwecken ausschließlich in pseudonymisierter Form. Die Vertraulichkeit der persönlichen Daten bleibt im Falle einer Veröffentlichung von Ergebnissen im Rahmen von wissenschaftlichen Vorträgen oder Publikationen ebenfalls gewährleistet.

Datenerhebung während der Visiten durch den/die Ärzt*in

Zur Dokumentation in Form eines eCRF diente die Software secuTrial (IAS, Berlin). Es war die Aufgabe des Arztes oder der Ärztin, die erforderlichen Informationen gemäß dem Beobachtungsplan in den elektronischen Fallbericht (eCRF) der jeweiligen Patienten einzutragen und sicherzustellen, dass das Tagebuch den Vorgaben des Beobachtungsplans entsprechend geführt wurde.

Eine Prüfung auf Vollständigkeit und Richtigkeit sowie notwendige Korrekturen und Ergänzungen waren bei Studienabschluss durch den/die Ärzt*in auszuführen. Im Anschluss erstellte die CRO einen Datenbankauszug, der an die zuständigen Mitarbeiter*innen des Datenmanagements zur Verarbeitung weitergeleitet wurde.

CSMS+ App zur Erhebung des CSMS während der Pollensaison durch die Patient*innen

Zur Erhebung des CSMS während des Höhepunktes der jeweiligen Pollensaison diente ein elektronisches Allergie-Tagebuch (CSMS+ App). Die Gesundheitsdaten konnten über die App nur gesammelt werden, wenn der/die Patient*in diese aktiv übermittelt hat, das bedeutet, die Daten mussten eigenständig in das elektronische Tagebuch eingegeben und im Anschluss daran abgeschickt werden. Der Zeitpunkt der Eintragung wurde gespeichert, um eine Zuordnung der Symptome zu dem jeweiligen Tag zu ermöglichen.

Die erhobenen Daten wurden pseudonymisiert und mit der gleichen Identifikationsnummer wie das CRF und die Fragebögen in der Studie versehen, um so eine korrekte Zusammenführung und Auswertung gewährleisten zu können. Nach Abschluss der jeweiligen Pollensaison wurde jedem Zentrum ein Auszug aus der Datenbank zur Verfügung gestellt, welcher in den Patientenakten abgelegt wurde.

3.9.2. Datenverarbeitung und Datensicherheit

Die CRO übernimmt die Verantwortung für die Datenverarbeitung aus dem eCRF und dem elektronischen Tagebuch. Die erhobenen Daten der NIS wurden im jeweiligen Zentrum in pseudonymisierter Form aufgezeichnet, ohne dass Name oder Geburtsdatum der Patient*innen genannt wurden. Die Fragebögen zur Lebensqualität (RQLQ), Rhinitis-Kontrolle (RCAT) und Asthma-Kontrolle (ACT) wurden in Papierform ausgefüllt und nach Weiterleitung an die CRO in eine elektronische Datenbank übertragen.

Eine Patientenidentifikationsliste wurde von dem/der behandelnden/r Ärzt*in erstellt und archiviert und ermöglichte die Zuordnung pseudonymisierter Daten zu dem/der Patient*in. Eine Entschlüsselung wurde nur gemäß den gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt. Die Daten sind vor unbefugtem Zugriff geschützt.

Die Handhabung und Verarbeitung von Aufzeichnungen erfolgte gemäß GCP und den Standardarbeitsanweisungen (SOPs) des CRO. Es wurde ein Datenmanagementplan (DMP)

entwickelt, der eine Übersicht über das Datenmanagement, die Datenbankinhalte sowie ein kommentiertes CRF enthält.

Zur Durchführung der Datenvalidierung wurden visuelle und computergestützte Verfahren eingesetzt, um sicherzustellen, dass die Daten für die nachfolgende statistische Analyse genau, konsistent und zuverlässig sind. So sollten Werte außerhalb des Messbereichs oder inkonsistente Daten identifiziert werden.

Da es sich um eine nicht-interventionelle Studie handelt, wurde kein Query-Prozess ausgelöst. Plausibilitätsprüfungen wurden auf Inkonsistenzen beschränkt, die durch eindeutige Anpassungen behoben werden konnten, wie sie im DMP oder einem separaten Datenvalidierungsplan (DVP) festgelegt sind.

Alle Daten, die im Rahmen dieser Studie erhoben wurden, werden für einen Zeitraum von 10 Jahren archiviert. Sofern nach Ablauf der 10 Jahre keine gesetzlichen, satzungsmäßigen oder vertraglichen Aufbewahrungsfristen entgegenstehen, werden personenbezogene Daten gelöscht. Die Vertraulichkeit der persönlichen Daten bleibt im Falle einer Veröffentlichung von Ergebnissen im Rahmen von wissenschaftlichen Vorträgen oder Publikationen ebenfalls garantiert.

3.9.3. Monitoring

Im Laufe der Studie war pro Zentrum mindestens ein Besuch vor Ort vorgesehen, bei dem der/die Monitor*in das Vorliegen der Einwilligungserklärungen der Patienten zur Teilnahme an der Studie beziehungsweise Erhebung und Nutzung der Daten überprüfte. Die Ärztin/der Arzt (oder Stellvertreter*in) sicherte zu, bei der Behebung jeglicher Probleme, die während des Monitoringbesuchs identifiziert werden konnten, behilflich zu sein.

3.10 Statistische Auswertung

3.10.1. Fallzahlschätzung

Die Non-Inferiorität gilt als gegeben, wenn sich die Differenz zwischen dem durchschnittlichen täglichen CSMS der Erwachsenen und dem der Kinder/Jugendlichen auf maximal 40% der durchschnittlichen Standardabweichung des Parameters zugunsten der Erwachsenen beläuft. Bei einem einseitigen Test (die Werte der Kinder/Jugendlichen sind besser oder höchstens 40% der Standardabweichung schlechter als die der Erwachsenen) auf dem 95% Niveau mit einer Power von 90% sind 108 auswertbare Patient*innen pro Kohorte nach 3 Jahren erforderlich, insgesamt ergibt sich also eine Gesamtzahl von 216 Patient*innen. Bei einer Adhärenz von 70% sind somit 308 eingeschlossene Patient*innen ausreichend. Weitere 12 Patient*innen sollten mangelnde Daten im elektronischen Tagebuch kompensieren.

Zusammengefasst war daher geplant, 320 Patient*innen in diese Studie einzuschließen, die zu gleichen Teilen in die Kohorten Kinder/Jugendliche und Erwachsene separiert wurden.

3.10.2. Auswertzeitpunkte

Zwischenauswertungen im Hinblick auf den primären Zielparameter fanden nach jedem Behandlungsjahr statt, um die Entwicklung der Wirksamkeit im Rahmen der Langzeitbehandlung analysieren zu können. Bei Studienabschluss, also nach dem Nachbeobachtungszeitraum, wird eine abschließende Analyse durchgeführt.

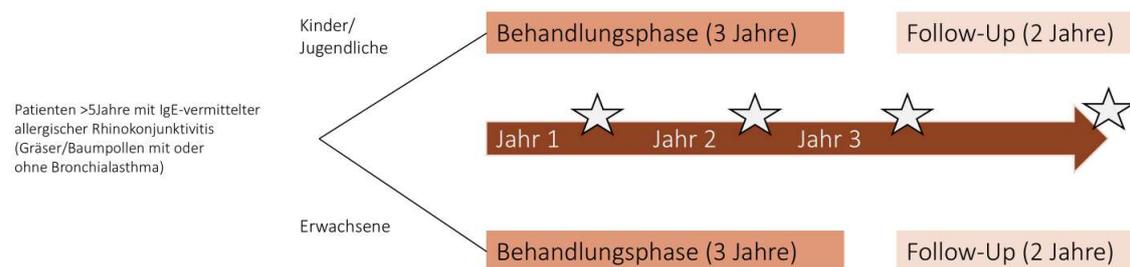


Abbildung 1: Zeitpunkte der (Zwischen-)Auswertungen.

3.10.3. Deskriptive Statistik

Da die Studie als nicht-interventionelle Studie (NIS) ohne Kontrollgruppe durchgeführt wurde, werden die erzielten Ergebnisse rein deskriptiv dargestellt und explorativ hinsichtlich der Nicht-Unterlegenheit der Kinderpopulation ausgewertet.

Die Auswertung erfolgte für alle eingeschlossenen Patienten, denen mindestens eine Dosis Studienmedikation verabreicht wurde, mit den jeweils zur Verfügung stehenden Daten.

Die Darstellung stetiger Variablen erfolgte mittels deskriptiver Statistik (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum, Interquartilsabständen und fehlender Werte). Kategoriale Daten wurden durch die Verwendung von absoluten und relativen Häufigkeiten repräsentiert.

Außer zur Überprüfung der Nicht-Unterlegenheit der Kinder-Population in Bezug auf den primären Zielparameter wurden keine formellen statistischen Tests durchgeführt. Allerdings werden zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle verwendet, um die Präzision der Ergebnisse zu quantifizieren. Subgruppen konnten explorativ analysiert werden.

Primärer Zielparameter

Der kombinierte Symptom-Medikations-Score (CSMS) diente der Beurteilung der Wirksamkeit der ganzjährigen Therapie mit TA Bäume top oder TA Gräser top zum Höhepunkt der jeweiligen Pollensaison. Dieser wurde ermittelt durch Abfragen der CSMS+ Diary App zu

Symptomstärken und Medikationsgebrauch und der Addition des daraus entstehenden Tagessymptomscore (dSS) und Tagesmedikationsscore (dMS).

Rhinokonjunktivitis-Tagessymptomscore

Zur Ermittlung des Rhinokonjunktivitis-Tagessymptomscores wurden die nasalen Symptome Juckreiz, Niesen, Obstruktion und Rhinorrhoe sowie die konjunktivalen Symptome juckende/gerötete Augen und Tränenfluss individuell wie folgt bewertet:

Punkte	Symptomstärke
0	Keine Symptome
1	Leichte Symptome: das Zeichen/Symptom ist deutlich vorhanden, aber es herrscht ein geringes Bewusstsein dafür
2	Mäßige Symptome: es herrscht ein eindeutiges Bewusstsein für das Zeichen/Symptom; es ist lästig, aber erträglich
3	Starke Symptome: das Zeichen/Symptom ist schwer zu ertragen und verursacht Störungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens und/oder Schlafens

Tabelle 8: Ermittlung des Tagessymptomscores

Die Scorewerte der sechs individuellen Symptome wurden aufaddiert (0-18) und durch die Anzahl der Symptome (6) geteilt, so ergab sich ein dSS von möglichen 0-3 Punkten.

Rhinokonjunktivitis-Tagesmedikationsscore

Zur Ermittlung des Rhinokonjunktivitis-Tagesmedikationsscores wurde die Einnahme symptomatischer Medikation stufenweise bewertet, aufaddiert und durch 6 geteilt:

Schrittweise Steigerung der symptomatischen Medikation		Punkte
Schritt 1	Orale non-sedative H ₁ Antihistaminika (H ₁ A)	6
Schritt 2	Antihistamin-Augentropfen (H ₁ A)	3
Schritt 3	Nasale Kortikosteroide	9
Rhinokonjunktivitis-Tagesmedikationsscore		(0-18)/6

Tabelle 9: Ermittlung des Rhinokonjunktivitis-Tagesmedikationsscores

Die Summe aus dMS (0-3) und dSS (0-3) ergab den kombinierten Symptom-Medikationsscore (CSMS: 0-6).

Sekundäre Zielparameter

Die Erhebung folgender Endpunkte erlaubte eine zusätzliche Einschätzung der Wirksamkeit der ganzjährigen Therapie mit TA Gräser top oder TA Bäume top (Abfrage durch die CSMS+ Diary App zum Höhepunkt der jeweiligen Pollensaison):

Allergiebeschwerden	Bewertung mittels Likert-Skala	Asthmabeschwerden
Niesen	Kein (0)	Atemnot
Laufende Nase	Leicht (1)	Husten
Juckreiz in der Nase	Mäßig (2)	Keuchen
Verstopfte Nase	Stark (3)	Engegefühl in der Brust
Tränende Augen		
Juckreiz in den Augen		

Tabelle 10: Bewertung der Allergie- und Asthmabeschwerden während der Pollensaison

Folgende Fragen wurden mittel visueller Analogskala (VAS) über die jeweilige 30-tägige Pollensaison für Bäume (April) und Gräser (Juni) beantwortet:

- Wie sehr leiden Sie heute insgesamt unter allen Ihren allergischen Symptomen?
- Wie sehr leiden Sie heute unter Ihren Nasensymptomen?
- Wie sehr leiden Sie heute unter Ihren Augensymptomen?
- Wie sehr leiden Sie heute unter Ihren Asthmasymptomen?

Die Einnahme von anti-allergischer Medikation wurde durch ja/nein-Fragen ermittelt und entsprechend für die jeweilige 30-tägige Pollensaison ausgewertet. Erfragt wurde die Einnahme von Antihistaminika-Tabletten, Kortikosteroid-Nasenspray, Augentropfen und Asthma-Inhalationsspray.

Die Menge sowie Häufigkeit (keine, selten, <4 Wochen, >4 Wochen, ständig) der eingenommenen Medikamente und die Veränderung der allergischen Beschwerden an Auge, Nase, Bronchien/Lunge (keine bis stark) wurden im Rahmen der 1. Injektionsvisite nach der jeweiligen Pollensaison retrospektiv erfragt. Hinzu kamen die Abfrage der bekannten Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (RQLQ(s)) und zur Symptomkontrolle von Rhinitis (RCAT) und Asthma (ACT). Intraindividuelle Differenzen zwischen den Erhebungszeitpunkten wurden mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest auf Unterschiede hin untersucht.

Die Therapieadhärenz wurde anhand der Behandlungsdauer und Einhaltung der Injektionsintervalle nach Abschluss der 3-jährigen Behandlungsphase, das Sicherheitsprofil der SCIT anhand der dokumentierten Nebenwirkungen bewertet.

Der/die Ärzt*in bewertet einerseits die Verträglichkeit der Therapie nach Abschluss der 3-jährigen Behandlungsphase und andererseits die eigene Zufriedenheit mit der Wirkung von TA Bäume top und TA Gräser top, welche ein weiteres Mal in der Nachbeobachtungsperiode nach der Pollensaison in Jahr 4 und 5 abgefragt wird.

3.11 Ethikkommission

In dieser NIS wurden nur Daten dokumentiert, die bei der routinemäßigen Anwendung von TA Gräser top oder TA Bäume top in der Praxis angefallen sind. Der Beobachtungsplan wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln zur berufsrechtlichen Beratung vorgelegt und erhielt am 08.10.2020 die Zustimmung (Aktenzeichen: 20-1417_1-NIS). Vor Aufnahme eines Patienten in die nicht-interventionelle Beobachtungsstudie informierte der Arzt oder die Ärztin die Patient*innen über die vorgesehene Untersuchung unter Hinzuziehung der Patienteninformation. Er oder Sie bat die Patient*innen um die Teilnahme sowie insbesondere um die Dokumentation im CSMS+ Diary während der jeweiligen Pollensaison.

4. Ergebnisse

Die in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse stellen die erste Zwischenauswertung dar. Es werden die primären und sekundären Endpunkte nach dem jeweils ersten Behandlungsjahr mit TA Bäume top⁴⁸ oder TA Gräser top⁴⁹ dargelegt.

Der Beginn der Rekrutierung startete im November 2020. Nach der ersten Pollensaison (Juli 2021) musste jedoch festgestellt werden, dass mit einer Anzahl von 42 noch zu wenig Kinder und Jugendliche in die Studie eingeschlossen wurden. Aus diesem Grund wurde die Rekrutierungsphase um ein Jahr verlängert. Somit konnte die geplante Gesamtzahl von 320 Patienten im darauffolgenden Jahr erfolgreich rekrutiert werden. Für die erste Zwischenauswertung im Jahr 2022 konnten die Daten von 40 Kindern und 135 Erwachsenen verwendet werden, davon lag bei 30 Kindern und Jugendlichen sowie 25 Erwachsenen zusätzlich ein Asthma bronchiale vor. Mit einem Anteil von 62,5% und 54,1% war das männliche Geschlecht in beiden Kohorten stärker vertreten. Das Durchschnittsalter in den beiden Gruppen lag bei 11 und 39 Jahren (siehe Tabelle 11).

	Kinder	Erwachsene
Rekrutiert (N)	129	191
Analysiert (N)	40	135
Alter (MW* in Jahren)	11	39
Geschlecht (% weiblich)	37,5	45,9
Asthmatiker	30	25

Tabelle 11: Demographie (Baseline): *MW=Mittelwert

4.1 Primäre Zielgröße

4.1.1. CSMS: Symptomatik und Medikation

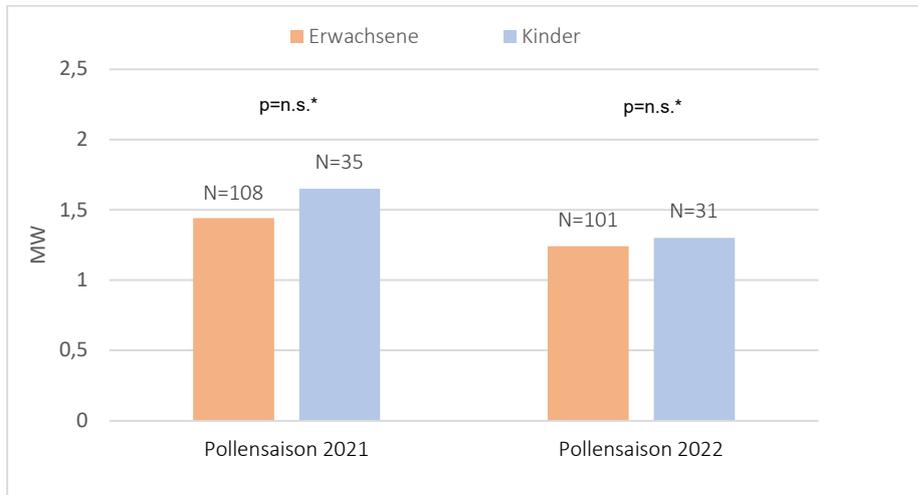


Abbildung 2: prospektive Erhebung des CSMS über 2 Behandlungsjahre *n.s.: nicht signifikant, Mann-Whitney-U-Test

Dargestellt sind die Mittelwerte (MW) des CSMS; erhoben über die Pollensaison 2021 (1. Behandlungsjahr) und 2022 (2. Behandlungsjahr) bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen. Der CSMS der Pollensaison 2021 wurde bei 108 Erwachsenen und 35 Minderjährigen ermittelt. Es ergaben sich die Mittelwerte 1,44 bei den Erwachsenen und 1,65 bei Minderjährigen. In der folgenden Pollensaison 2022 nach dem ersten Behandlungsjahr wurde ein Mittelwert von 1,24 bei den Erwachsenen (N=101) und 1,3 bei den Kindern und Jugendlichen (N=31) ermittelt.

Insgesamt zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich Symptomatik und Medikation im direkten Vergleich zwischen Minderjährigen und Erwachsenen, weder in der Pollensaison 2021 ($p=0,338$) noch in der Pollensaison 2022 ($p=0,944$) (siehe Abbildung 2).

Vergleich zwischen zwei Behandlungsjahren

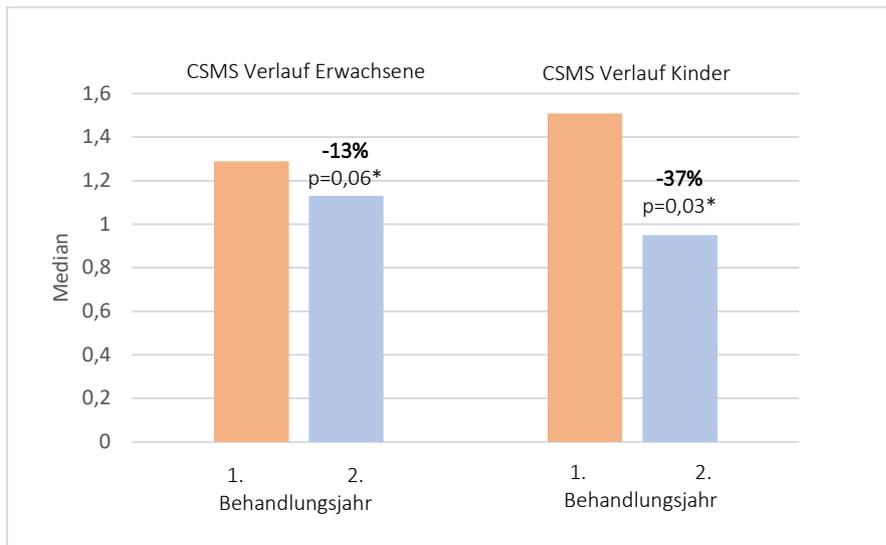


Abbildung 3: Vergleich des CSMS über 2 Behandlungsjahre *Wilcoxon-Test

Dargestellt sind die Mediane des CSMS bei Kindern und Erwachsenen, jeweils im Vergleich zwischen 1. und 2. Behandlungsjahr (Pollensaison 2021 vs. 2022). Im direkten Vergleich innerhalb der jeweiligen Kohorte konnte eine Reduktion des CSMS um -13% ($p=0,06$) von 1,29 auf 1,13 bei den Erwachsenen und um -37% ($p=0,03$) bei den Kindern gezeigt werden (siehe Abbildung 3). Bei den Minderjährigen erwies sich die Reduktion von 1,51 auf 0,95 im Wilcoxon-Test als signifikant ($p=0,03$).

4.2 Sekundäre Zielgrößen

4.2.1. Verlauf der Rhinitis Symptome

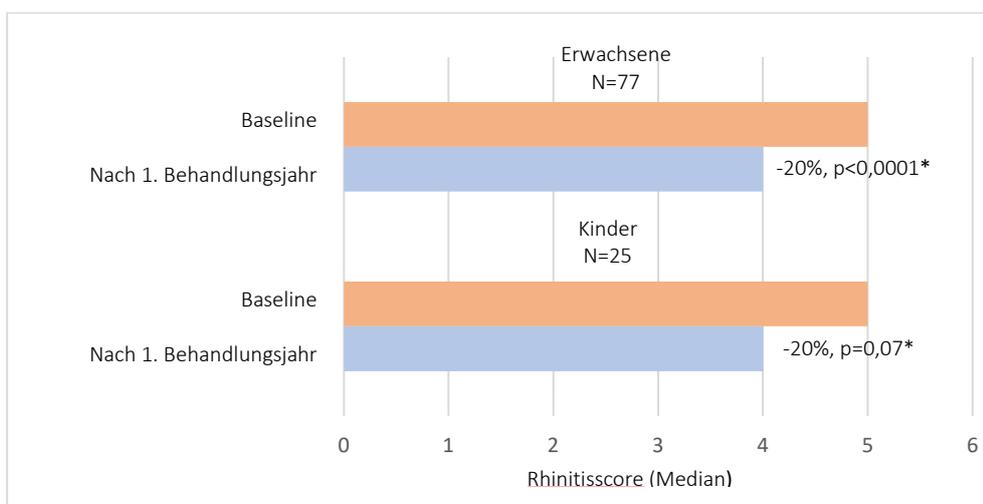


Abbildung 4: Rhinitisscores vor Beginn und nach dem 1. Behandlungsjahr. *Wilcoxon-Test

Dargestellt sind die Mediane der Rhinitisscores von Erwachsenen (N=77) und Kindern (N=25) während der jeweiligen Pollensaison, retrospektiv erhoben jeweils vor Behandlungsbeginn

(Baseline) und nach dem 1. Behandlungsjahr. Betrachtet man den Verlauf der Rhinitissymptome, konnte eine Reduktion um -20% bei Kindern ($p=0,07$) und eine statistisch signifikante Reduktion der Rhinitis-Symptome um -20% bei Erwachsenen ($p<0,0001$; Wilcoxon-Test) gezeigt werden (siehe Abbildung 4).

4.2.2. Verlauf der Konjunktivitis-Symptome

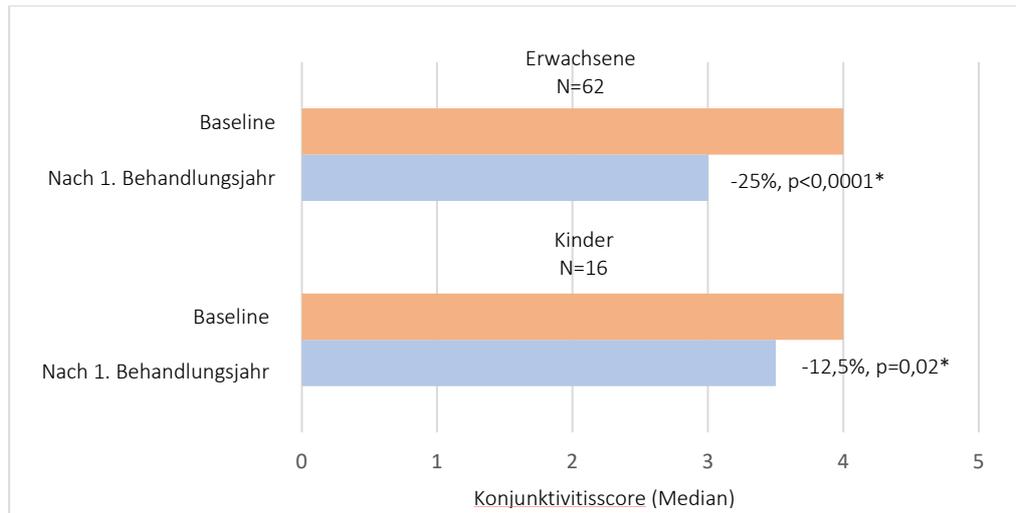


Abbildung 5: Konjunktivitiscores vor Beginn und nach dem 1. Behandlungsjahr. *Wilcoxon-Test

Dargestellt sind die Mediane der Konjunktivitiscores von Erwachsenen und Kindern während der jeweiligen Pollensaison, retrospektiv erhoben jeweils vor Behandlungsbeginn (Baseline) und nach dem 1. Behandlungsjahr. Bei Betrachtung der Konjunktivitisymptome zeigte sich im Wilcoxon-Test ein statistisch signifikanter Rückgang um -25% bei Erwachsenen ($p<0,0001$) und um -12,5% bei Kindern ($p=0,02$) (siehe Abbildung 5).

4.2.3. Retrospektive Erhebung des Auftretens individueller allergischer Symptome während der vorangegangenen Pollensaison

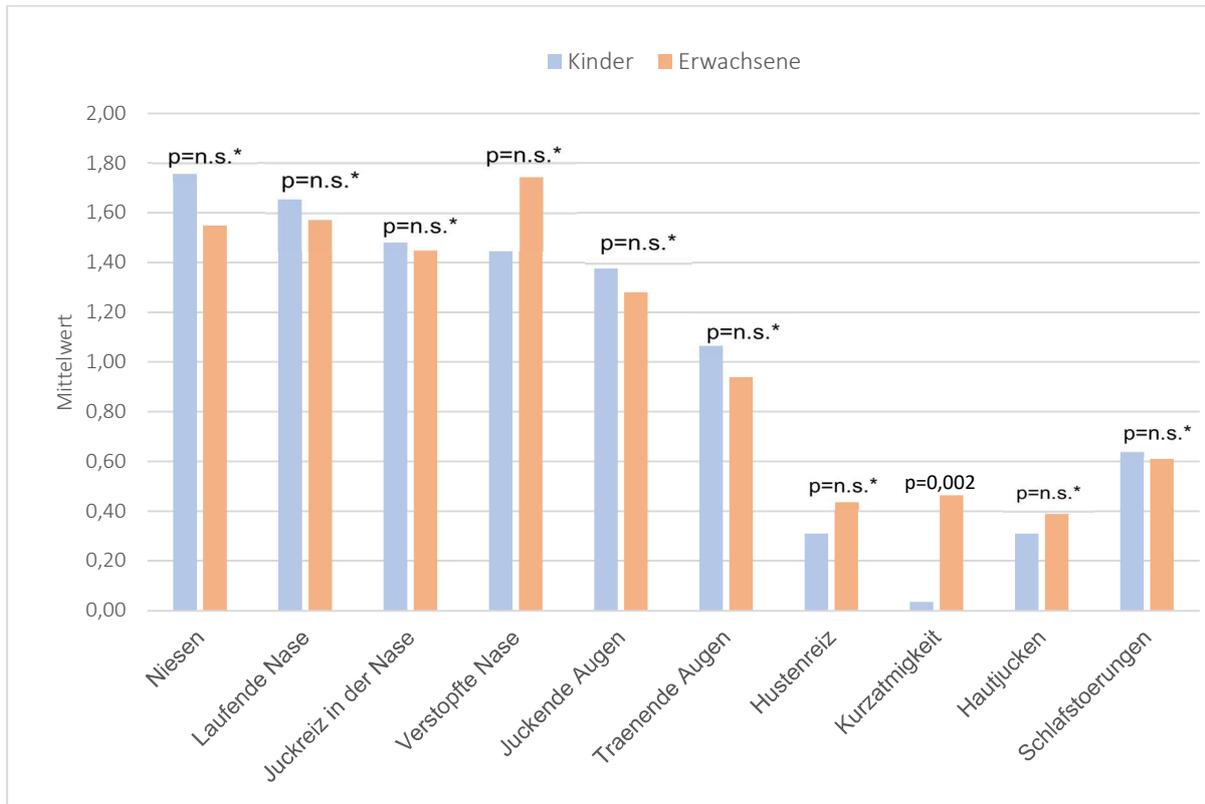


Abbildung 6: Ausprägungsgrade der allergischen Symptome bei Kindern vs. Erwachsenen *n.s.: nicht signifikant, Mann-Whitney-U-Test

Dargestellt sind die Mittelwerte der Ausprägungsgrade der allergischen Symptome bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen während der vorangegangenen Pollensaison, retrospektiv erhoben nach dem 1. Behandlungsjahr. Unterschiede sind zu erkennen bei den individuellen allergischen Symptomen Niesen (1,76 vs. 1,55) und verstopfte Nase (1,45 vs. 17,4), die sich als nicht signifikant herausstellten (Mann-Whitney-U-Test). Kinder gaben dagegen statistisch signifikant weniger Kurzatmigkeit als Erwachsene an (0,03 vs. 0,46; p=0,002).

Bei Betrachtung der weiteren individuellen allergischen Symptome (laufende Nase, Juckreiz in der Nase, juckende Augen, tränende Augen, Hustenreiz, Hautjucken, Schlafstörungen) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Ausprägung zwischen Kindern und Erwachsenen festgestellt werden (siehe Abbildung 6).

4.2.4. Retrospektive Erhebung der symptomatischen Medikation während der Pollensaison

Befragung der Patient*innen durch die Ärztin oder den Arzt: „Wurde in der vergangenen Pollensaison symptomatische Medikation aufgrund der Allergie eingenommen?“

	Vor Behandlung (Baseline)			Im ersten Behandlungsjahr		
	N	Nein	Ja	N	Nein	Ja
Erwachsene	109	26,6%	73,4%	89	22,5%	77,5%
Kinder	35	31,4%	68,6%	30	46,7%	53,3%

Tabelle 12: Häufigkeiten des Medikationsgebrauchs aufgrund der Allergie.

Dargestellt sind die Häufigkeiten des Medikationsgebrauchs aufgrund der Allergie von Kindern und Erwachsenen während der Pollensaison, retrospektiv erhoben jeweils vor Behandlungsbeginn mit MATA und im 1. Behandlungsjahr. Vor der Behandlung konnten die Daten von 109 Erwachsenen und 35 Kindern herangezogen werden. Dabei gaben 73,4% der Erwachsenen und 68,6% der Minderjährigen an, während der vergangenen Pollensaison symptomatische Medikation eingenommen zu haben. Im ersten Behandlungsjahr ergab die Auswertung von 89 Erwachsenen und 30 Minderjährigen eine Abnahme des Medikationsgebrauchs um 15,3% bei Kindern, während dieser bei den Erwachsenen annähernd gleichgeblieben ist (73,4% vs. 77,5%) (siehe Tabelle 12).

4.2.5. Beurteilung der Lebensqualität (RQLQ)

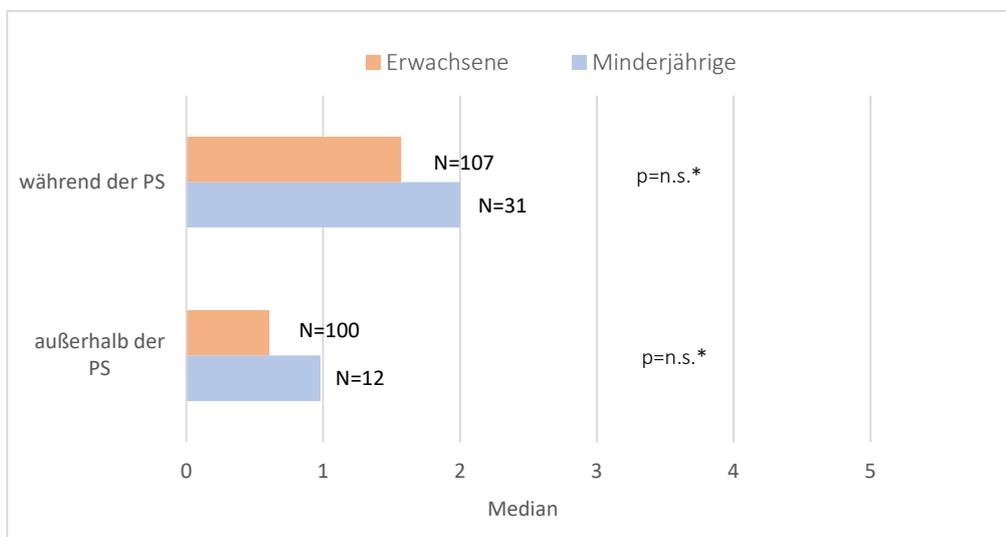


Abbildung 7: RQLQ: Beurteilung der Lebensqualität *n.s.: nicht signifikant, Mann-Whitney-U-Test

Dargestellt sind die Mediane der RQLQ-Scores (bei Erwachsenen) im Vergleich zu den Medianen der AdoIRQLQ-/pRQLQ-Scores (bei Minderjährigen), jeweils während und außerhalb der Pollensaison. Während der Pollensaison konnten die Daten von 107 Erwachsenen und 31 Minderjährigen, außerhalb der Pollensaison die von 100 Erwachsenen und 12 Minderjährigen herangezogen werden. Die Unterschiede während (1,5714 vs. 2)

beziehungsweise außerhalb (0,6071 vs. 0,98) waren im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant (siehe Abbildung 7).

minimal clinically important difference (MCID)

RQLQ Differenz: während vs. außerhalb der Pollensaison		Minderjährige	Erwachsene
kleiner als 0.5 (verbessert)	N	10	90
	In %	90,9%	90,9%
0.5 und größer (verschlechtert)	N	1	9
	In %	9,1%	9,1%

Tabelle 13: RQLQ-Differenz: minimal clinically important difference (MCID)

Die Tabelle zeigt die Anzahl der Minderjährigen und Erwachsenen, deren RQLQ-Scores zwischen innerhalb und außerhalb der Pollensaison eine klinisch relevante Änderung von -0,5 und +0,5 ergaben (MCID=0,50). Sowohl bei 90,9% der Minderjährigen (N=11) als auch bei 90,9% der Erwachsenen (N=99) konnte eine Differenz des RQLQ-Scores von -0,5 verzeichnet werden (siehe Tabelle 13).

4.2.6. Symptomkontrolle der Rhinitis (RCAT)

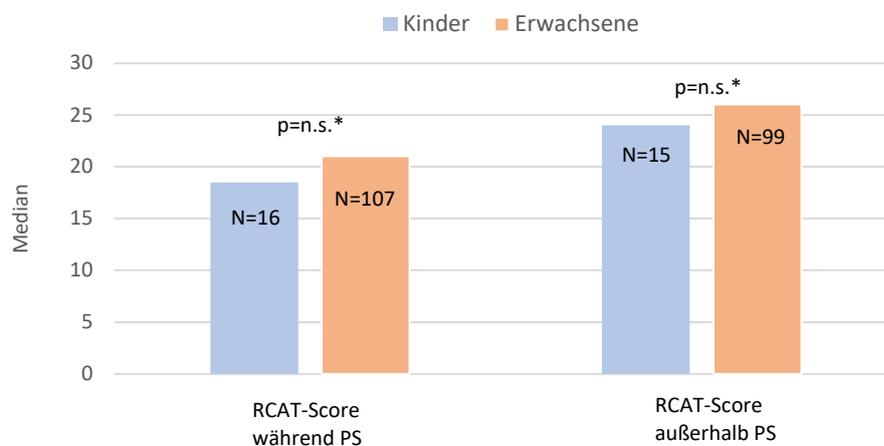


Abbildung 8: RCAT-Score: Symptomkontrolle der Rhinitis. *n.s.: nicht signifikant, Mann-Whitney-U-Test

Dargestellt sind die Mediane der RCAT-Scores von Kindern und Erwachsenen, jeweils während und außerhalb der Pollensaison. Es konnten die Daten von 16 Minderjährigen während und 15 außerhalb sowie die von 107 beziehungsweise 99 Erwachsenen herangezogen werden. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Kontrolle der Rhinitis-Symptome zwischen Kindern und Erwachsenen, weder während (18,5 vs. 21) noch außerhalb (24 vs. 26) der Pollensaison (Mann-Whitney-U-Test).

	RCAT Score 1 (Visite während PS)	RCAT Score 2 (Visite außerhalb PS)
Kinder	N=16	N=15
Unkontrolliert	62,5%	33,3%
Kontrolliert	37,5%	66,7%
Erwachsene	N=107	N=99
Unkontrolliert	52,3%	12,1%
kontrolliert	47,7%	87,9%

Tabelle 14: RCAT-Scores von Kindern und Erwachsenen und deren Einteilung als unkontrolliert und kontrolliert.

Dargestellt sind die prozentualen Anteile von Kindern und Erwachsenen, deren Rhinitissymptome mithilfe des RCAT als unkontrolliert und kontrolliert eingestuft wurden, erhoben jeweils während und außerhalb der Pollensaison. Der RCAT-Score von 37,5% der Kinder galt während der Pollensaison als kontrolliert, außerhalb der Pollensaison waren es 66,7%. Auch bei den Erwachsenen zeigte sich innerhalb (47,7%) und außerhalb (87,9%) der Pollensaison ein Unterschied im Anteil der kontrollierten Symptome.

Kinder unterschieden sich in der Symptomkontrolle der Rhinitis während der Pollensaison nicht von Erwachsenen (p =nicht signifikant, exakter Test nach Fisher). Außerhalb der Pollensaison gab es signifikant mehr kontrollierte und weniger unkontrollierte Patienten in der Gruppe der Erwachsenen ($p=0,032$, Pearson-Chi-Quadrat; $p=0,047$, exakter Test nach Fisher).

4.2.7. Asthmakontrolle (ACT)

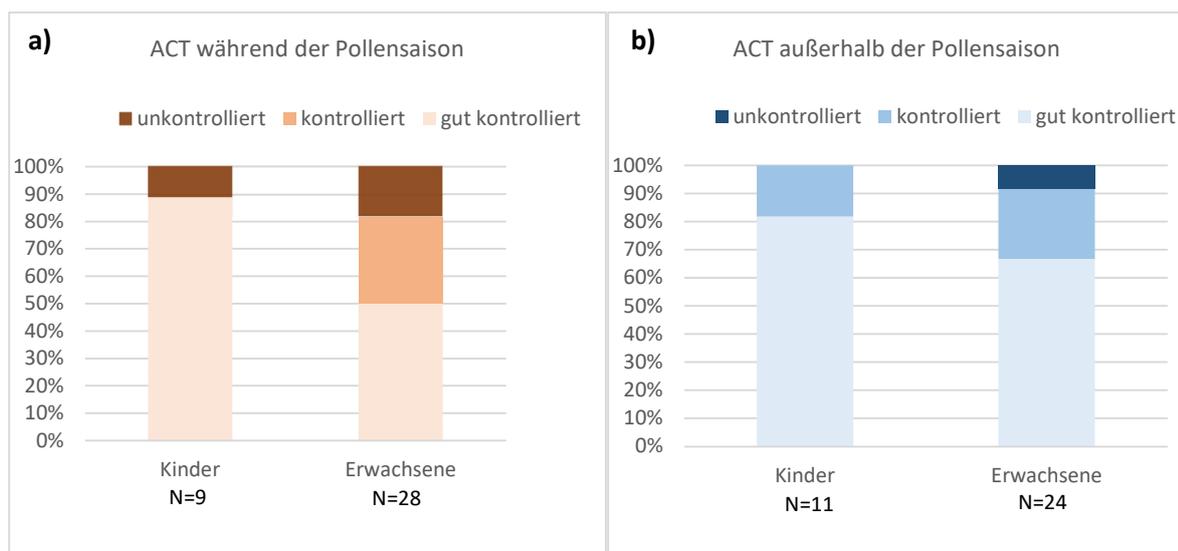


Abbildung 9: (c)-ACT: Asthmakontrolle bei Kindern und Erwachsenen (Anteile in %) während (a) und außerhalb der Pollensaison (b). $p=n.s.$; Pearson-Chi-Quadrat

Dargestellt ist die Asthmakontrolle bei Kindern und Erwachsenen (Anteile in %), ermittelt durch den c-ACT und ACT während der Pollensaison (a) und außerhalb der Pollensaison (b). Bei

88,9% der Kinder (N=9) beziehungsweise 50% der Erwachsenen (N=28) galt das Asthma während der Pollensaison als gut kontrolliert. Nur 11,1% und 17,9% gaben ihre Asthmasymptome als unkontrolliert an. Außerhalb der Pollensaison ist der Anteil an unkontrollierten Symptomen in der Kinder-Kohorte (N=11) auf 0% und in der Erwachsenen-Kohorte (N=24) auf 8,3% zurückgegangen (siehe Abbildung 9).

4.2.8. Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen

UAW	Kinder	Erwachsene
Keine	33 (82,5%)	119 (88,2%)
Nicht schwerwiegend	7 (17,5%)	15 (11,1%)
Schwerwiegend	-	1 (0,7%)

*berechnet auf alle aufgetretenen Reaktionen

Kinder*

6%
94%

■ lokal ■ systemisch

Erwachsene*

30%
70%

■ lokal ■ systemisch

Tabelle 15: Auftreten und Schweregrade unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

Insgesamt wurde bei 17,5% der pädiatrischen und 11,8% der Erwachsenen-Kohorte eine oder mehrere UAW durch die behandelnden Ärzte im Rahmen der Studie gemeldet. Berechnet auf alle aufgetretenen Reaktionen, wurden bei Kindern tendenziell weniger systemische Reaktionen beobachtet (5,9%) als bei den Erwachsenen (29,6%). In der Kohorte der Minderjährigen ist keine schwerwiegende Reaktion aufgetreten. Es wurde durch eine Patientin in der Kohorte der Erwachsenen eine schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelreaktion dokumentiert. Dabei handelte es sich um eine anaphylaktische Reaktion nach Injektion des Präparats, die medikamentös therapiert wurde. Es traten keine weiteren Komplikationen in Zusammenhang mit der Injektion auf.

5. Diskussion

5.1 Einordnung in die Literatur

Mikrokristallines-Tyrosin (MCT®)-adsorbierte Allergoide werden seit 1970 erfolgreich zur Behandlung der AR angewendet.⁵⁵ Die breite Evidenz von MATA konnte bereits in einer groß angelegten Meta-Analyse von Becker et al.⁵⁶ gezeigt werden.

Zusätzlich zur Symptomatik kann die Therapie mit MATA auch den Einsatz von antiallergischer Medikation im Vergleich zu Placebo signifikant reduzieren.⁴⁴ Die Verträglichkeit, Wirksamkeit und das exzellente Sicherheitsprofil konnten darüber hinaus auch bei gefährdeten Gruppen, einschließlich Asthmapatient*innen, nachgewiesen werden.^{44,45} Die Behandlung durch AIT resultierte in einer Verbesserung der Symptom- und Medikationsscores bei Patient*innen mit allergischem Asthma bronchiale.³⁹ Im Rahmen der SCIT konnten die Lebensqualität verbessert und allergenspezifische Hyperreagibilität der Atemwege verringert werden. In Bezug auf die Asthmakontrolle, Anzahl der Exazerbationen und der Lungenfunktion wurden keine einheitlichen Auswirkungen festgestellt.³⁹ Insgesamt kann die Behandlung mit MATA als wirksam und sicher bezeichnet werden.⁵⁶

Eine im Rahmen der Metaanalyse von Dhimi et al.³⁹ durchgeführte Subgruppenanalyse lässt vermuten, dass die AIT bei Kindern wirksamer sein könnte als bei Erwachsenen. Diese Daten beziehen sich allerdings auf die AIT allgemein und geben keine spezifischen Informationen zu einzelnen AIT-Produkten. Die bisher vorliegenden Daten für die Langzeitwirksamkeit von MATA in der pädiatrischen Population sind noch nicht ausreichend⁴⁶. Die Evidenz beruht lediglich auf einer offenen, randomisierten, klinischen Studie⁴⁷, in der Kinder nach Abschluss einer dreijährigen AIT für 10 Jahre nachbeobachtet wurden. Hierbei konnte im 10-Jahres-Follow-up eine anhaltende Verbesserung der Rhinokonjunktivitis-Symptome gezeigt werden. Außerdem entwickelten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant weniger behandelte Patient*innen ein Asthma bronchiale. Dies deutet auf eine langfristige präventive Wirkung der AIT ebenfalls bei Kindern hin.

Zum Nachweis der langfristigen immunmodulatorischen Effekte ist eine placebokontrollierte, verblindete Studie mit einer 3-jährigen Behandlung und einer 2-jährigen Nachbeobachtungszeit erforderlich.⁴⁶ Aufgrund mangelnder Zustimmung der Eltern ist diese Durchführung nicht umsetzbar. Aus diesem Grund wurde als Studiendesign eine nicht-interventionelle, offene Studie gewählt. So kann mit der TAPAS-Studie die unzureichende Studienlage zur Wirksamkeit der AIT bei Kindern ergänzt werden.

5.2 Diskussion der Studienergebnisse

5.2.1. Demographie

Die zu Beginn vorgesehene Aufteilung in einem Verhältnis von 1:1 zwischen Minderjährigen und Erwachsenen konnte im ersten Jahr aufgrund der geringer Rekrutierungszahlen in der Kohorte der Minderjährigen nicht realisiert werden. Um die Anzahl der Kinder und Jugendlichen zu erhöhen, wurde die Rekrutierungsperiode um ein Jahr verlängert. Dies führte zu weiteren Einschlüssen von Minderjährigen, jedoch überwiegt weiterhin die Anzahl der Patient*innen in der Erwachsenenkohorte.

Zum Zeitpunkt der ersten Auswertung erreichte die TAPAS-Studie das benötigte Patientenkollektiv von 320. Für die erste Zwischenauswertung konnten die Daten von 40 Kindern und 135 Erwachsenen analysiert werden. Damit ist die Kohorte der Minderjährigen sehr klein und kann als begrenzt aussagekräftig angesehen werden.

Verschiedene Gründe können zu Ablehnung oder Bedenken der Eltern bei Studienteilnahme ihrer Kinder führen. Im Vordergrund können Sorgen um mögliche Risiken oder Nebenwirkungen stehen oder ein fehlendes Interesse, die eigenen Kinder an einer Forschungsstudie teilnehmen zu lassen. Die Teilnahme erfordert eine hohe Compliance und regelmäßige Arzttermine über einen längeren Zeitraum von mindestens drei Jahren, was ebenfalls als Schwierigkeit angesehen wird. Der geringere Einschluss von Kindern und Jugendlichen in diese Studie könnte darüber hinaus in Zusammenhang mit der Covid-19-Pandemie gesetzt werden. Aufgrund der vorherrschenden Pandemie zum Rekrutierungszeitpunkt (2020) und den damit verbundenen Unsicherheiten und dem erschwerten Praxisalltag könnten sich mehr Elternteile gegen einen Beginn der AIT bei ihrem Kind entschieden haben. Dabei konnten in einer retrospektiven Studie⁵⁷ keinerlei Hinweise auf eine geringere Verträglichkeit der AIT im Zusammenhang mit der Pandemie geliefert werden. Die verglichen kleine Studiengruppe der Kinder wurde durch die Verlängerung des Einschlusszeitraums um ein weiteres Jahr auf eine Teilnehmer*innenzahl von 129 angehoben. Die Analyse dieser größeren Gruppe steht zum Zeitpunkt dieser Arbeit noch aus, weshalb hier die Analyse von 40 Kindern zum Zeitpunkt der ersten Zwischenauswertung beschrieben wird.

In der Kohorte der Minderjährigen zeigte sich das männliche Geschlecht mit einem Anteil von 62,5% etwas stärker vertreten. Die höhere Prävalenz der Koexistenz von allergischer Rhinitis und Asthma im Kindesalter beim männlichen Geschlecht kann ebenfalls in einer Meta-Analyse von Fröhlich, Pinart et. al⁵⁸ sowie der Studie von Langen¹⁴ gezeigt werden. Man kann darüber hinaus einen generellen Wechsel der Prädominanz zum weiblichen Geschlecht im Erwachsenenalter feststellen^{15,58}. Dieses Phänomen konnte in dieser Zwischenauswertung der TAPAS-Studie nicht beobachtet werden. Bei den Erwachsenen war das Geschlechterverhältnis annähernd ausgeglichen (54,1% männlich). Die Prävalenz

allergischer Komorbidität war auch bei der Studie von Gough, Grabenhenrich et al.¹⁵ bei beiden Geschlechtern ausgeglichen. Betrachtet man dagegen das Auftreten von einzelnen allergischen Erkrankungen, konnte auch hier ein häufigeres Auftreten beim weiblichen Geschlecht verzeichnet werden.¹⁵ Die genauen Gründe für geschlechtsspezifische Unterschiede in der Allergieprävalenz können in dieser Arbeit nicht abschließend geklärt werden. Diese Erkenntnis stellt jedoch einen Anreiz für weitergehende Forschung dar, um die Zusammenhänge in Zukunft besser verstehen zu können.

Bei Betrachtung der Anteile von Asthmatiker*innen fällt auf, dass in der Gruppe der Kinder im Vergleich ein größerer Anteil von Komorbiditäten betroffen war als in der Erwachsenenkohorte. Eine Komorbidität von AR und Asthma bronchiale ist im Kindesalter nicht selten. Ein Asthma bronchiale tritt vom Kindes- bis zum Erwachsenenalter häufiger bei bereits bestehender AR auf.¹⁵ Die Wahrscheinlichkeit, respiratorische Symptome zu entwickeln und im Verlauf ein Asthma bronchiale diagnostiziert zu bekommen, nimmt darüber hinaus zu, wenn die Rhinitis bereits in den ersten Lebensjahren aufgetreten ist.¹³ Aus der Studie von Wright, Holberg et al.¹³ geht zudem hervor, dass bereits bei mehr als 40% der Kinder im Alter von 6 Jahren eine vom Arzt oder Ärztin diagnostizierte AR vorliegen kann. Es gilt aber auch zu berücksichtigen, dass bei gleichzeitigem Bestehen von AR und Asthma bronchiale bei Kindern durch eine frühe Intervention mittels SCIT das Risiko einer Symptomverschlechterung verhindert werden kann.⁵⁹ Dies könnte erklären, warum bei Kindern frühzeitig die Indikation für eine SCIT gestellt und der Anteil an Kindern mit zusätzlichem Asthma bronchiale entsprechend zunimmt.

5.2.2. Primärer Endpunkt: CSMS

Zur Evaluation der Wirksamkeit der SCIT empfehlen Pfaar, Ankermann und Augustin et al. in der Leitlinie zur AIT bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen⁴² die Verwendung von patientenbezogenen Ergebnisse (patient-related-outcomes; PRO). Dazu können neben Symptom- und Medikationsscores, wie dem von der EAACI entwickelten CSMS, auch Scores zur Veränderung der Lebensqualität und visuelle Analogskalen (VAS) dienen.^{42,60} Als primärer Zielparameter wird der CSMS als einfache und standardisierte Methode empfohlen. Darin werden sowohl die Symptome als auch der Bedarf an antiallergischen Medikamenten gleich gewichtet.⁶⁰

Für Erwachsene wurde der CSMS bereits in Studien verwendet, dieser ist allerdings für Kinder und Jugendliche noch nicht validiert⁴⁶. Eine weitere Evaluation im Rahmen von Studien ist notwendig. Die hier vorliegenden Ergebnisse des CSMS als primärer Endpunkt ermöglichen im Rahmen dieser Studie bereits einen Vergleich innerhalb und zwischen den untersuchten Kohorten und können damit auch in Zukunft als Grundlage für Vergleiche dienen. Bei direkter Gegenüberstellung des ermittelten CSMS zeigte sich kein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen Minderjährigen und Erwachsenen, weder in der Pollensaison 2021 ($p=0,338$) noch in der Pollensaison 2022 ($p=0,944$) (siehe Abbildung 2). Folglich kann angenommen werden, dass sich Kinder hinsichtlich Symptomatik und Medikation der AR nicht von Erwachsenen unterscheiden.

Betrachtet man die Veränderung des CSMS im ersten Behandlungsjahr innerhalb der jeweiligen Kohorte, so konnte eine Reduktion des CSMS um -13% ($p=0,06$) von 1,29 auf 1,13 bei den Erwachsenen und um -37% ($p=0,03$) bei den Kindern festgestellt werden (siehe Abbildung 3). Im Wilcoxon-Test erwies sich die Reduktion von 1,51 auf 0,95 bei den Minderjährigen als signifikant ($p=0,03$). Da die Fallzahl der Minderjährigen eher gering ist, kann die errechnete Signifikanz ($p=0,03$) in der Differenz zwischen den beiden Behandlungsjahren als nur begrenzt aussagekräftig bezeichnet werden. An dieser Stelle ist die Betrachtung der minimal clinically important difference (MCID) möglich. Diese beschreibt den kleinsten Wert, ab der eine Veränderung von den Patient*innen als klinisch relevant empfunden wird⁶¹ und ermöglicht so die Bestimmung der Wirksamkeit einer Behandlung mit Blick auf die Zufriedenheit der Patienten.⁶²

Bei dem CSMS gilt eine MCID von 0,30 als allgemein akzeptiert. Betrachtet man die MCID innerhalb der Kohorten, ergab sich bei den Kindern ein Wert von 0,35 und bei den Erwachsenen 0,20 zwischen den Mittelwerten der beiden Behandlungsjahre. Somit könnte die Veränderung in der Kohorte der Kinder nicht nur als statistisch signifikant, sondern auch als klinisch relevant bewertet werden.

Durch die Auswertung der Ergebnisse zur Symptomatik und Medikation mittels CSMS kann angenommen werden, dass Kinder im 2. Behandlungsjahr tendenziell etwas mehr von der Therapie profitieren als Erwachsene. Die vorliegenden Daten können damit die angenommene Non-Inferiority-Hypothese von Kindern gegenüber Erwachsenen untermauern.

5.2.3. Sekundäre Endpunkte

Symptomatik und Medikation

Bei der Änderung der Rhinitissymptome konnte eine Reduktion um -20% bei Kindern und bei Erwachsenen erhoben werden. Bei Betrachtung der Konjunktivitis-symptome zeigte sich ein statistisch signifikanter Rückgang um -25% bei Erwachsenen und um -12,5% bei Kindern. In beiden Kohorten ließ sich damit insgesamt ein Rückgang der Rhinitis- und der Konjunktivitis-Symptome feststellen. Die Ergebnisse der Erwachsenenkohorte deuten dabei auf eine stärkere Wirkung der AIT auf die Konjunktivitis-symptome im Vergleich zu Kindern hin. Die Effektivität von der Behandlung mit MATA bezogen auf allergisch bedingte Symptome der Augen wurde bereits von Cockcroft et al.⁶³ analysiert. Hierbei konnte ein

signifikanter Unterschied des durchschnittlichen täglichen Symptomscores der Konjunktivitis bei erwachsenen AllergikerInnen (0.92) im Vergleich zur Placebogruppe (1.49) gezeigt werden.

Bei Betrachtung der weiteren untersuchten allergischen Symptome (laufende Nase, Juckreiz in der Nase, juckende Augen, tränende Augen, Hustenreiz, Hautjucken, Schlafstörungen) konnte dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied in der Ausprägung zwischen Kindern und Erwachsenen festgestellt werden. Allerdings gaben signifikant weniger Kinder an, Kurzatmigkeit nach Beginn der Therapie mit MATA empfunden zu haben. Dies lässt vermuten, dass die AIT bei Kindern einen positiven Einfluss auf die Ausprägung von asthmaassoziierten Symptomen haben kann. In einer Meta-Analyse von Dhimi et al.³⁹ konnte ebenfalls festgestellt werden, dass die SCIT eine allergenspezifische bronchiale Hyperreagibilität verringern kann. In einer weiteren Studie von Möller et al.⁵⁹ wurde zudem nachgewiesen, dass die frühzeitige AIT bei Kindern mit intermittierender AR das Risiko der Entwicklung eines Asthma bronchiale reduziert.

Darüber hinaus konnte demonstriert werden, dass die AIT im Rahmen der Routinebehandlung die allergischen Symptome verringern und die Arbeitsproduktivität der Patient*innen verbessern kann.⁶⁴ Dieser Trend zeigte sich ebenfalls im Rahmen dieser Zwischenauswertung, insbesondere im Hinblick auf die Rhinitis- und Konjunktivitis-symptome.

Zusammenfassend legen die Ergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt nahe, dass Kinder im Vergleich zu Erwachsenen bei Betrachtung der aufgetretenen Symptome unter Therapie mit MATA nicht unterlegen sind. Die Auswertung der folgenden Behandlungsjahre könnte diesen Trend weiter untermauern.

Retrospektive Erhebung der symptomatischen Medikation während der Pollensaison

Frühere Studien zeigten, dass der Einsatz von MATA in der Therapie der AR den Gebrauch von antiallergischer Medikation reduzieren kann.⁴⁴ In einer retrospektiven Kohortenanalyse von Vogelberg, Brüggengjürgen et al.⁶⁵ zeigte sich neben der Auswertung primärer Endpunkte eine Reduktion der Einnahme symptomatischer AR-Medikation um in etwa 60% für die gesamte Studienpopulation. Für beide untersuchten Allergene der SCIT wurde zudem eine um 10% reduzierte Nutzung von Asthma-Medikation berichtet. Diese Reduktion fiel bei Kindern noch deutlicher aus.

Dieser Trend stimmt mit den erhobenen Daten dieser Zwischenauswertung teilweise überein. Im ersten Behandlungsjahr der TAPAS-Studie zeigte die Analyse von 89 Erwachsenen und

30 Minderjährigen eine Abnahme des Medikationsgebrauchs um 15,3% bei Kindern, während dieser bei den Erwachsenen annähernd gleichgeblieben ist.

Insgesamt zeigte sich ein Trend, dass die SCIT mit MATA im Hinblick auf die Einnahme der symptomatischen Medikation bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen nicht unterlegen, sondern sogar wirksamer sein könnte.

Beurteilung der Lebensqualität (RQLQ)

Bisher gibt es noch keine einheitliche Definition und Standardisierung sekundärer Endpunkte in Studien zur AIT.⁶⁰ Der RQLQ wurde in verschiedene Sprachen übersetzt und bereits für Erwachsene⁶⁶, Jugendliche⁶⁷ und Kinder⁵⁰ mit Symptomen einer allergischen Rhinokonjunktivitis validiert.⁶⁰ Der Fragebogen erfasst die Beeinträchtigung der Lebensqualität infolge von Augen- und Nasenbeschwerden innerhalb der letzten 7 Tage. Mit inbegriffen sind die Kategorien: Tätigkeiten, Schlaf, allgemeine Beschwerden, praktische Probleme, Nase, Augen, Befindlichkeit. Dabei muss beachtet werden, dass der RQLQ lediglich die Symptomatik innerhalb der letzten 7 Tage berücksichtigt. Dies kann dazu führen, dass relevante Tage einer vom Mittel abweichender Pollenexposition (mit in beide Richtungen ausreißenden Ausprägungen von Symptomen) nicht beachtet und ausgewertet werden.⁶⁰

Die vorliegenden Ergebnisse lieferten hinsichtlich der Lebensqualität unter der Therapie insgesamt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen, weder während noch außerhalb der Pollensaison. Sowohl bei 90,9% der Minderjährigen (N=11) als auch bei 90,9% der Erwachsenen (N=99) konnte eine Differenz des RQLQ-Scores von -0,5 ermittelt werden. Für den RQLQ beträgt die allgemein akzeptierte MCID 0,5.⁶⁰ Die Veränderung um -0,5 kann somit als klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität angesehen werden. Bemerkenswert ist mit über 90% der hohe Anteil an Patient*innen, bei denen eine Verbesserung der Lebensqualität verzeichnet wurde. Die Ergebnisse legen nahe, dass die SCIT unabhängig vom Alter der Patient*innen wirksam ist und somit bereits ein Einsatz im Kindesalter in Bezug auf die Lebensqualität von Nutzen sein kann. Es kann angenommen werden, dass das Alter der behandelten Patient*innen keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie hat. Insgesamt kann nach dem ersten Behandlungsjahr die Nicht-Unterlegenheit von Kindern gegenüber Erwachsenen in Bezug auf die Veränderung der Lebensqualität unter Therapie mit TA Bäume top und TA Gräser top gestützt werden.

Symptomkontrolle der Rhinitis (RCAT)

Der RCAT-Fragebogen evaluiert die Symptomkontrolle der Rhinitis innerhalb der letzten Woche und ist dabei schnell und einfach zu beantworten. Im Rahmen von AIT-RCT wurde er bisher noch nicht angewendet.⁶⁰ Der RCAT gehört für die Bewertung der Symptomkontrolle allgemein zu den am ausführlichsten validierten Fragebögen.^{68–70} Für die pädiatrische Population ist er noch nicht abschließend validiert worden.⁶⁰

Zur Erhebung werden 6 Fragen jeweils mittels einer 6-Punkte-Likert-Skala (1=extrem häufig bis 5=niemals) abgefragt, sodass insgesamt 6 bis 30 Punkte erreicht werden können. Eine höhere Zahl spricht dabei für eine bessere Symptomkontrolle, ein Wert unterhalb 21 gilt als nicht gut kontrolliert. Tabelle 14 zeigt die prozentualen Anteile von Kindern und Erwachsenen, deren Rhinitissymptome mithilfe des RCAT als unkontrolliert und kontrolliert eingestuft wurden, erhoben jeweils während und außerhalb der Pollensaison. Dabei war die Symptomkontrolle von 37,5% der Kinder während der Pollensaison kontrolliert, außerhalb der Pollensaison waren es 66,7%. Auch bei den Erwachsenen zeigte sich innerhalb (47,7%) und außerhalb (87,9%) der Pollensaison ein Unterschied im Anteil der kontrollierten Symptome. Statistisch gesehen unterschieden sich Kinder in der Symptomkontrolle der Rhinitis innerhalb der Pollensaison nicht von Erwachsenen (p =nicht signifikant, exakter Test nach Fisher). Außerhalb der Pollensaison gab es signifikant mehr kontrollierte und weniger unkontrollierte Patienten in der Gruppe der Erwachsenen im Vergleich zu den Minderjährigen. Diese Daten können zunächst einen Trend vermuten lassen, dass die Behandlung mit Blick auf die Symptomkontrolle der Rhinitis in der Kohorte der Erwachsenen wirksamer ist.

Betrachtet man dagegen die Mediane der beiden untersuchten Kohorten im direkten Vergleich, zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test kein statistisch signifikanter Unterschied in der Kontrolle der Rhinitis-Symptome, weder während der Pollensaison (18,5 vs. 21) noch außerhalb (24 vs. 26) der Pollensaison. Auch beim RCAT kann die ergänzende Evaluierung der klinischen Relevanz durch Betrachtung der MCID von Bedeutung sein. Beim direkten Vergleich von zwei Kohorten wird eine Änderung von 2,4, innerhalb der Kohorte beziehungsweise individuell für die Patient*innen wird ein Wert von 3 akzeptiert.⁶⁹ Die Differenz zwischen den Medianen der hier untersuchten Kohorten während der Pollensaison (18,5 vs. 21) lag mit 2,5 knapp oberhalb der definierten Grenze und könnte folglich als klinisch relevant bezeichnet werden. Die Ergebnisse der folgenden Zwischenauswertungen sind notwendig, um den Trend der Auswirkungen der Therapie mit MATA auf die Symptomkontrolle der Rhinitis abschließend zu evaluieren.

Asthmakontrolle (ACT)

Bei den Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren beurteilten insgesamt 5 Fragen des hier verwendeten Fragebogens die Asthma-Kontrolle in den letzten 4 Wochen. Dazu gehörten Fragen zur Kurzatmigkeit, nächtlichem Erwachen, Einschränkung der Tätigkeiten, Verwendung der Bedarfsmedikation und der Patientenbewertung der Asthmakontrolle, die jeweils mit einer Skala von 1-5 beantwortet wurden. Für die Kinder wurde eine Abwandlung des ACT verwendet (c-ACT), da aufgrund des Alters die Selbstbeurteilung nur begrenzt möglich ist. Eltern unterstützten die Kinder beim Ausfüllen des Fragebogens. Der ACT gilt als genaues diagnostisches Mittel bei der Beurteilung von kontrolliertem und nicht gut kontrolliertem Asthma.⁷¹

Bei 88,9% der Kinder beziehungsweise 50% der Erwachsenen galt das Asthma während der Pollensaison unter Therapie mit MATA in dieser Arbeit als gut kontrolliert. Nur 11,1% und 17,9% gaben ihre Asthmasymptome als unkontrolliert an. Außerhalb der Pollensaison kam es zu einem Rückgang des Anteils an unkontrollierten Symptomen in der Kinder-Kohorte auf 0% und in der Erwachsenen-Kohorte auf 8,3%.

Die in beiden Kohorten insgesamt verbesserte Symptomkontrolle außerhalb der Pollensaison kann einerseits durch die niedrigere Konzentration an auslösenden Pollenallergenen im Herbst erklärt werden. Durch die resultierende verminderte Allergenexposition werden schließlich weniger Exazerbationen provoziert. Die Anzahl der Exazerbationen und Häufigkeit der Einnahme der Bedarfsmedikation sind entscheidende Bestandteile bei der Beurteilung der Asthmakontrolle (s.o.). Ein gleichzeitiges Vorliegen von Asthma hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der AIT für AR, im Gegenteil kann eine AIT sogar zu einer Verbesserung des Asthmas führen.¹⁹ Die Meta-Analyse von Dhimi et al.³⁹ liefert Hinweise darauf, dass die SCIT eine allergenspezifische bronchiale Hyperreagibilität verringert und die asthmaspezifische Lebensqualität verbessert. Auf die Asthmakontrolle selbst konnte für die SCIT dagegen keine positive Wirkung nachgewiesen werden. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass eine nicht-ausreichende Asthmakontrolle eine Kontraindikation für eine AIT darstellt.⁷² Aus diesem Grund ist es nicht verwunderlich, dass die Daten bei den eingeschlossenen Patient*innen insgesamt eine tendenziell gute Asthmakontrolle zeigen.

Ebenfalls zu beachten ist die positive Korrelation des Schweregrades der AR mit der Asthmakontrolle.⁷³ Somit kann eine Verbesserung der AR-Symptomatik, zum Beispiel durch die medikamentöse Behandlung der AR, ebenfalls Einfluss auf die Asthmakontrolle nehmen. Eine Metaanalyse⁷⁴ betrachtete zum Beispiel die Auswirkungen der Behandlung einer AR mit intranasalen GCS auf den Ausprägungsgrad der Symptomatik des gleichzeitig bestehenden Asthma bronchiale. Dabei konnte eine signifikante Besserung der Asthmasymptome unter Therapie (im Vergleich zu Placebo) erreicht werden (sofern noch keine Langzeittherapie mit ICS bestand).

Ein Zusammenhang kann im Zuge dieser Auswertung nicht abschließend geklärt werden. Die erhobenen Daten bieten jedoch einen Anhaltspunkt für tieferegehende Forschung zur Kontrolle des Asthma bronchiale bei Kindern unter Therapie mit MATA.

Im Verlauf kann nach den weiteren Behandlungsjahren zur Evaluation auch die MCID herangezogen werden. Bei Erwachsenen wird dabei eine Änderung um 3 Punkte, bei den 12 bis 18-Jährigen um 2 Punkte als klinisch relevant angesehen. Für die Kinder im Rahmen des c-ACT gilt ebenfalls eine MCID von 2 Punkten.⁶²

Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Bei 82,5% der Minderjährigen und 88,2% der Erwachsenen sind bis zum Zeitpunkt der Auswertung keine unerwünschten Arzneimittelreaktionen aufgetreten. Insbesondere wurde keine schwerwiegende Arzneimittelreaktion in der Gruppe der Kinder beobachtet. Eine Patientin in der Kohorte der Erwachsenen dokumentierte eine schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelreaktion. Dabei handelte es sich um eine anaphylaktische Reaktion nach Injektion des Präparats, die mit einem Engegefühl in der Brust, Schwitzen, generalisierter Hautrötung und Juckreiz einherging und eine medikamentöse Therapie im Rahmen eines kurzen stationären Aufenthalts erforderte. Die Behandlung führte zu einem günstigen Outcome. Die Patientin erlitt keine dauerhaften Schäden durch die UAW.

Bei 17,5% der Kinder und 11,1% der Erwachsenen traten eine oder mehrere nicht-schwerwiegende UAW auf. Bei Kindern wurden bei Betrachtung aller aufgetretenen Reaktionen tendenziell mit einem Anteil von 5,9% weniger systemische Reaktionen beobachtet als bei den Erwachsenen (29,6%). Der Großteil der aufgetretenen Reaktionen war somit auf lokale Reaktionen an der Injektionsstelle begrenzt. Am häufigsten sind Rötung, Schwellung und Juckreiz an der Einstichstelle beobachtet worden. Die erhobenen Daten stimmen mit der bisherigen Studienlage überein. Bereits in mehreren Studien konnte die gute Verträglichkeit der Therapie mit MATA nachgewiesen werden.⁴⁴ Die bis dato vorliegenden Ergebnisse untermauern das günstige Sicherheitsprofil. Dies zeigte sich vor allem in der Kohorte der Minderjährigen mit keiner schwerwiegenden und nur einem geringen Anteil an systemischen Reaktionen.

5.3 Limitationen und Ausblick

Die Bewertung der jeweiligen Intensität der Symptome nach Allergenexposition erfolgte durch die Patient*innen selbst (oder im Falle der Kinder durch Mitbeurteilung der Eltern) und ist somit subjektiv. Man muss berücksichtigen, dass Kinder bei der Beantwortung der Fragen Unterstützung der Eltern erhielten. Durch deren subjektive Einschätzung kann es zu eigenen

Interpretationen der beim Kind wahrgenommenen Symptomatik kommen. Es besteht zudem ein erhöhtes Risiko für Bias sowie unvollständige Daten, insbesondere da die Ergebnisse zum Teil auf retrospektiven Erhebungen basieren. Dies kann zu Ungenauigkeiten und Verzerrungen führen, wenn die Patient*innen sich nicht mehr im Detail erinnern oder bei der Beantwortung der Fragen durch das aktuelle Befinden beeinflusst werden.

Es kann außerdem nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Allergenexposition der Patient*innen je nach Wohnort unterscheidet. Um objektivierbare Reaktionen auf eine Allergenexposition zu untersuchen, müssten kontrollierte Provokationstestungen in standardisierten Pollenexpositions-kammern durchgeführt werden.

Die TAPAS-Studie zielt darauf ab, die Langzeitwirksamkeit von MATA unter Alltagsbedingungen zu evaluieren. Dadurch, dass es sich um eine nicht-interventionelle Studie handelt und dementsprechend eine Vergleichsgruppe mit Placebo-Behandlung fehlt, ist die Interpretation der Ergebnisse erschwert. Es ist lediglich ein Vergleich zwischen den beiden behandelten Kohorten möglich. Somit können keine direkten kausalen Schlussfolgerungen gezogen werden.

Die Studie erlaubt eine Bewertung der Nicht-Unterlegenheit von Kindern gegenüber Erwachsenen, für den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit der Präparate TA Bäume top und TA Gräser top im Allgemeinen ist die ergänzende Betrachtung von bereits vorliegenden Studien zu MATA sinnvoll.

Gleichzeitig ist die untersuchte Kohorte der Kinder (n=40) klein, sodass die Ergebnisse als begrenzt aussagekräftig gesehen werden sollten. Eine Übertragung auf die Gesamtheit der Allergiker*innen kann somit nicht unkritisch vorgenommen werden.

Die sich anschließenden Auswertungen der folgenden Behandlungsjahre und der Nachbeobachtungsperiode der TAPAS Studie sind notwendig, um die hier erörterten Ergebnisse durch größere Fallzahlen mittels verlängertem Rekrutierungszeitraum zu bekräftigen sowie darüberhinausgehende weiterführende Erkenntnisse zu liefern.

5.4 Fazit

Im Rahmen der TAPAS-Studie wird die Langzeitwirksamkeit und Verträglichkeit der AIT mit MATA unter Alltagsbedingungen evaluiert. Der direkte Vergleich einer pädiatrischen Kohorte mit einer Erwachsenenkohorte ermöglicht die Prüfung auf Nichtunterlegenheit der Minderjährigen. Die Ergebnisse der Zwischenauswertung nach dem ersten Behandlungsjahr lieferten dabei erste Hinweise darauf, dass zwischen Kindern und Erwachsenen hinsichtlich Symptomatik und Medikation (ermittelt durch den CSMS) kein Unterschied besteht, weder im ersten noch im zweiten Behandlungsjahr. Kinder profitierten im zweiten Behandlungsjahr tendenziell sogar etwas mehr von der Therapie als Erwachsene. Damit kann die dieser Arbeit

zugrunde liegende Non-Inferiority-Hypothese bestätigt werden. Darüber hinaus kann auch das günstige Sicherheitsprofil der SCIT mit MATA bekräftigt werden.

Zusammenfassend lieferte die Zwischenauswertung der TAPAS-Studie bereits aussagekräftige Erkenntnisse für die AIT mit MATA bei Kindern im Allgemeinen und kann die in der Praxis übliche Verwendung identischer Dosierungsschemata bei Kindern befürworten. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass die SCIT unabhängig vom Alter der Patient*innen außerdem in Bezug auf die Lebensqualität von gleichwertigem Nutzen bei Kindern sowie bei Erwachsenen sein kann.

6. Literaturverzeichnis

- 1 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, GA2LEN and AllerGen). *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008; **63**: 8–160. <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2007.01620.X>.
- 2 Kleine-Tebbe J, Brans R, Jappe U. Allergene - Auslöser der verschiedenen Allergievarianten. *Allergo-Journal* 2022; **31**: 16–31. <https://doi.org/10.1007/s15007-022-4980-4>.
- 3 Kleine-Tebbe J. Molekulare Allergiediagnostik. *Drug Res (Stuttg)* 2020; **70**: S17-S21. <https://doi.org/10.1055/a-1119-2751>.
- 4 Kubo M. Mast cells and basophils in allergic inflammation. *Curr Opin Immunol* 2018; **54**: 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.06.006>.
- 5 Allakhverdi Z, Bouguermouh S, Rubio M, Delespesse G. Adjuvant activity of pollen grains. *Allergy* 2005; **60**: 1157–64. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00861.x>.
- 6 Jáuregui I, Dávila I, Sastre J, et al. Validation of ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) classification in a pediatric population: the PEDRIAL study. *Pediatric Allergy and Immunology* 2011; **22**: 388–92. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01108.x>.
- 7 Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2013 **56**:5 2013; **56**: 698–706. <https://doi.org/10.1007/S00103-012-1652-7>.
- 8 Schmitz R, Kuhnert R, Thamm M. 12-Monats-Prävalenz von Allergien in Deutschland. *Journal of health monitoring* 2017; **2**. <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2017-011.2>.
- 9 D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, et al. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy* 2007; **62**: 976–90. <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2007.01393.X>.
- 10 Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. Allergische Erkrankungen. Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; **50**: 701–10. <https://doi.org/10.1007/s00103-007-0231-9>.
- 11 Bergmann K-C, Heinrich J, Niemann H. Current status of allergy prevalence in Germany: Position paper of the Environmental Medicine Commission of the Robert Koch Institute. *Allergo journal international* 2016; **25**: 6–10. <https://doi.org/10.1007/s40629-016-0092-6>.
- 12 Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A, Thamm M. Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und

- Trends. *Journal of health monitoring* 2018: 3–18. <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2018-075>.
- 13 Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994; **94**: 895–901.
 - 14 Langen U. Sensibilisierungsstatus bei Kindern und Jugendlichen mit Heuschnupfen und anderen atopischen Erkrankungen. Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2013 56:5 2012; **55**: 318–28. <https://doi.org/10.1007/s00103-011-1440-9>.
 - 15 Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatric Allergy and Immunology* 2015; **26**: 431–37. <https://doi.org/10.1111/pai.12410>.
 - 16 Langen U, Schmitz VH. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt* 2013; **56**: 698–706. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1652-7>.
 - 17 Klimek L, Vogelberg C, Werfel, Thomas. Weißbuch Allergie in Deutschland. Deutschland: Springer Medizin, 2018.
 - 18 Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery MJ, et al. Burden of allergic rhinitis: Results from the Pediatric Allergies in America survey. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009; **124**: S43-S70. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2009.05.013>.
 - 19 Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018; **73**: 765–98. <https://doi.org/10.1111/ALL.13317>.
 - 20 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage 2020. <https://doi.org/10.6101/AZQ/000469>.
 - 21 Meltzer EO, Nathan R, Derebery J, et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey. *Allergy and asthma proceedings* 2009; **30**: 244–54. <https://doi.org/10.2500/aap.2009.30.3230>.
 - 22 Renz H, Becker W-M, Bufe A, et al. In-vitro-Allergiediagnostik. *Allergo-Journal* 2002; **11**: 492–506. <https://doi.org/10.1007/BF03361072>.
 - 23 Klimek L. Allergische Rhinitis – Diagnostik und Therapieoptionen. *Drug Res (Stuttg)* 2020; **70**: S7-S9. <https://doi.org/10.1055/a-1119-2665>.
 - 24 Demoly P, Bousquet J, Romano A. In Vivo Methods for the Study of Allergy. In: Middleton's Allergy: Principles and Practice. Elsevier, 2009: 1267–79.

- 25 Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; **67**: 18–24. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x>.
- 26 Heinzerling L, Mari A, Bergmann K-C, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy* 2013; **3**: 3. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-3>.
- 27 Riechelmann H, Bachert C, Goldschmidt O, et al. Application of the nasal provocation test on diseases of the upper airways. Position paper of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (ENT Section) in cooperation with the Working Team for Clinical Immunology. *Laryngorhinootologie* 2003; **82**: 183–88. <https://doi.org/10.1055/s-2003-38411>.
- 28 Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma—Summary Report 2007. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007; **120**: S94-S138. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.09.029>.
- 29 Brożek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; **126**: 466–76. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2010.06.047>.
- 30 Klimek L, Bachert C, Pfaar O, et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergol Select* 2019; **3**: 22–50. <https://doi.org/10.5414/ALX02120E>.
- 31 Fisher WG. Comparison of budesonide and disodium cromoglycate for the treatment of seasonal allergic rhinitis in children. *Ann Allergy* 1994; **73**: 515–20.
- 32 Simons FER. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; **18**: 535–42. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00558.x>.
- 33 Simons FER, Silas P, Portnoy JM, et al. Safety of cetirizine in infants 6 to 11 months of age: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; **111**: 1244–48. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.1496>.
- 34 Klimek L, Högger P, Pfaar O. Wirkmechanismen nasaler Glukokortikosteroide in der Therapie der allergischen Rhinitis. Teil 1: Pathophysiologie, molekulare Grundlagen. *HNO* 2012; **60**: 611–17. <https://doi.org/10.1007/s00106-012-2483-4>.
- 35 Meltzer EO, LaForce C, Ratner P, Price D, Ginsberg D, Carr W. MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate) in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of efficacy and safety. *Allergy and asthma proceedings* 2012; **33**: 324–32. <https://doi.org/10.2500/aap.2012.33.3587>.
- 36 Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane*

- Database Syst Rev* 2012; **2012**: CD002314.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002314.pub3>.
- 37 Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD009611. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009611.pub3>.
- 38 Larsen JN, Broge L, Jacobi H. Allergy immunotherapy: the future of allergy treatment. *Drug Discovery Today* 2016; **21**: 26–37. <https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2015.07.010>.
- 39 Dhimi S, Kakourou A, Asamoah F, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; **72**: 1825–48.
<https://doi.org/10.1111/ALL.13208>.
- 40 Kucuksezer UC, Ozdemir C, Cevhertas L, Ogulur I, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. *Allergol Int* 2020; **69**: 549–60.
<https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.08.002>.
- 41 Palomares O, Akdis M, Martín-Fontecha M, Akdis CA. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol Rev* 2017; **278**: 219–36.
<https://doi.org/10.1111/imr.12555>.
- 42 Pfaar O, Ankermann T, Augustin M, et al. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2K Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), Medical Association of German Allergologists (AeDA), Austrian Society of Allergology and Immunology (ÖGAI), Swiss Society for Allergology and Immunology (SSAI), German Dermatological Society (DDG), German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), Society of Pediatric Pulmonology (GPP), German Respiratory Society (DGP), German Professional Association of Otolaryngologists (BVHNO), German Association of Paediatric and Adolescent Care Specialists (BVKJ), Federal Association of Pneumologists, Sleep and Respiratory Physicians (BdP), Professional Association of German Dermatologists (BVDD). *Allergol Select* 2022; **6**: 167–232. <https://doi.org/10.5414/ALX02331E>.
- 43 Wheeler AW, Moran DM, Robins BE, Driscoll A. I-Tyrosine as an immunological adjuvant. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1982; **69**: 113–19. <https://doi.org/10.1159/000233157>.
- 44 Becker S, Zieglmayer P, Canto G, et al. A meta-analysis on allergen-specific immunotherapy using MCT® (MicroCrystalline Tyrosine)-adsorbed allergoids in pollen allergic patients suffering from allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Transl Allergy* 2021; **11**.
<https://doi.org/10.1002/ct2.12037>.

- 45 Al Saleh H, Mösges R. MicroCrystalline Tyrosine-adsorbed immunotherapy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2022; **22**: 413–20.
<https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000859>.
- 46 Mahler V, Mentzer D, Bonertz A, et al. Allergen Immunotherapy (AIT) in children: a vulnerable population with its own rights and legislation - summary of EMA-initiated multi-stakeholder meeting on Allergen Immunotherapy (AIT) for children, held at Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Germany, 16.1.2019. *Clin Transl Allergy* 2020; **10**: 28.
<https://doi.org/10.1186/s13601-020-00327-w>.
- 47 Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; **62**: 943–48. <https://doi.org/10.1111/J.1398-9995.2007.01451.X>.
- 48 Bencard Allergie. FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS): TA Bäume top.
https://www.bencard.com/fileadmin/pdf/DownloadCenter_Deutschland/TAtop/TA_Baeume_top_Fachinformation.pdf (accessed Oct 15, 2023).
- 49 Bencard Allergie. FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS): TA Gräser top.
https://www.bencard.com/fileadmin/pdf/DownloadCenter_Deutschland/TAtop/TA_Graeser_top_Fachinformation.pdf (accessed Oct 16, 2023).
- 50 Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, Thompson AK, King DR. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1998; **101**: 163–70. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(98\)70380-X](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70380-X).
- 51 Voorend-van Bergen S, Vaessen-Verberne AA, Jongste JC de, Pijnenburg MW. Asthma control questionnaires in the management of asthma in children: A review. *Pediatr Pulmonol* 2015; **50**: 202–08. <https://doi.org/10.1002/ppul.23098>.
- 52 Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007; **119**: 817–25. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.662>.
- 53 European Medicines Agency. ICH Topic E 2 A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-15.pdf (accessed Nov 07, 2023).
- 54 European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex I - Definitions (Rev 4). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4_en.pdf (accessed Nov 05, 2023).

- 55 Jensen-Jarolim E, Bachmann MF, Bonini S, et al. State-of-the-art in marketed adjuvants and formulations in allergen immunotherapy: a position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Augsburg: Universität Augsburg; Wiley, 2020.
- 56 Becker S, Zieglmayer P, Canto G, et al. A meta-analysis on allergen-specific immunotherapy using MCT® (MicroCrystalline Tyrosine)-adsorbed allergoids in pollen allergic patients suffering from allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Transl Allergy* 2021; **11**: e12037. <https://doi.org/10.1002/ct2.12037>.
- 57 Pfaar O, Hamelmann E, Klimek L, et al. Allergen immunotherapy during the COVID-19 pandemic-A survey of the German Society for Allergy and Clinical Immunology. *Clin Transl Allergy* 2022; **12**: e12134. <https://doi.org/10.1002/ct2.12134>.
- 58 Fröhlich M, Pinart M, Keller T, et al. Is there a sex-shift in prevalence of allergic rhinitis and comorbid asthma from childhood to adulthood? A meta-analysis. *Clin Transl Allergy* 2017; **7**: 44. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0176-5>.
- 59 Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; **109**: 251–56. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.121317>.
- 60 Pfaar O, Demoly P, van Gerth Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014; **69**: 854–67. <https://doi.org/10.1111/all.12383>.
- 61 Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989; **10**: 407–15. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(89\)90005-6](https://doi.org/10.1016/0197-2456(89)90005-6).
- 62 Bonini M, Di Paolo M, Bagnasco D, et al. Minimal clinically important difference for asthma endpoints: an expert consensus report. *Eur Respir Rev* 2020; **29**. <https://doi.org/10.1183/16000617.0137-2019>.
- 63 Cockcroft DW, Cuff MT, Tarlo SM, Dolovich J, Hargreave FE. Allergen injection therapy with glutaraldehyde-modified--ragweed pollen-tyrosine adsorbate. A double-blind trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1977; **60**: 56–62. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(77\)90083-5](https://doi.org/10.1016/0091-6749(77)90083-5).
- 64 Pfaar O, Sousa-Pinto B, Devillier P, et al. Effects of allergen immunotherapy in the MASK-air study: a proof-of-concept analysis. *Allergy* 2021; **76**: 3212–14. <https://doi.org/10.1111/all.14955>.
- 65 Vogelberg C, Brüggjenjürgen B, Richter H, Jutel M. Real-World Adherence and Evidence of Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy in Grass and Tree Pollen-Induced Allergic Rhinitis and Asthma. *Patient Prefer Adherence* 2020; **14**: 817–27. <https://doi.org/10.2147/PPA.S242957>.

- 66 Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1999; **104**: 364–69. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70380-5](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70380-5).
- 67 Juniper EF, Guyatt GH, Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: Development and testing of a questionnaire for clinical trials. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1994; **93**: 413–23. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(94\)90349-2](https://doi.org/10.1016/0091-6749(94)90349-2).
- 68 Liedtke J-P, Mandl A, Köther J, et al. RCAT reflects symptom control and quality of life in allergic rhinoconjunctivitis patients. *Allergy* 2018; **73**: 1101–09. <https://doi.org/10.1111/ALL.13362>.
- 69 Meltzer EO, Schatz M, Nathan R, Garris C, Stanford RH, Kosinski M. Reliability, validity, and responsiveness of the Rhinitis Control Assessment Test in patients with rhinitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; **131**: 379–86. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.022>.
- 70 Fernandes PH, Matsumoto F, Solé D, Wandalsen GF. Translation into Portuguese and validation of the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) questionnaire. *Braz J Otorhinolaryngol* 2016; **82**: 674–79. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.12.011>.
- 71 Jia CE, Zhang HP, Lv Y, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; **131**: 695–703. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.023>.
- 72 Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015; **70**: 897–909. <https://doi.org/10.1111/all.12638>.
- 73 Ponte EV, Franco R, Nascimento HF, et al. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis. *Allergy* 2008; **63**: 564–69. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01624.x>.
- 74 Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2013; **68**: 569–79. <https://doi.org/10.1111/all.12124>.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitpunkte der (Zwischen-)Auswertungen.	36
Abbildung 2: prospektive Erhebung des CSMS über 2 Behandlungsjahre *n.s.: nicht signifikant, Mann-Whitney-U-Test	40
Abbildung 3: Vergleich des CSMS über 2 Behandlungsjahre *Wilcoxon-Test	41
Abbildung 4: Rhinitisscores vor Beginn und nach dem 1. Behandlungsjahr. *Wilcoxon-Test	41
Abbildung 5: Konjunktivitiscores vor Beginn und nach dem 1. Behandlungsjahr. *Wilcoxon-Test	42
Abbildung 6: Ausprägungsgrade der allergischen Symptome bei Kindern vs. Erwachsenen *n.s.: nicht signifikant, Mann-Whitney-U-Test	43
Abbildung 7: RQLQ: Beurteilung der Lebensqualität *n.s.: nicht signifikant, Mann-Whitney-U-Test	44
Abbildung 8: RCAT-Score: Symptomkontrolle der Rhinitis. *n.s.: nicht signifikant, Mann-Whitney-U-Test	45
Abbildung 9: (c)-ACT: Asthmakontrolle bei Kindern und Erwachsenen (Anteile in %) während (a) und außerhalb der Pollensaison (b). p=n.s.; Pearson-Chi-Quadrat	46

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beschriftung und Dosierung der Durchstechflaschen/Fertigspritzen von TA Bäume top und TA Gräser top ^{48,49}	22
Tabelle 2: Dosierungsschema der Grundbehandlung ^{48,49}	23
Tabelle 3: Dosierungsschema der Fortsetzungsbehandlung ^{48,49}	23
Tabelle 4: Vorgehen bei Intervallüberschreitung während der Grundbehandlung ^{48,49}	23
Tabelle 5: Vorgehen bei Intervallüberschreitung während der Fortsetzungsbehandlung ^{48,49}	23
Tabelle 6: Dosisanpassungen nach Auftreten von lokalen/systemischen Reaktionen ^{48,49}	24
Tabelle 7: Flussdiagramm der Visiten über den gesamten Studienzeitraum mit den jeweils erforderlichen Dokumentationen	27
Tabelle 8: Ermittlung des Tagessymptomscores	37
Tabelle 9: Ermittlung des Rhinokonjunktivitis-Tagesmedikationsscores	37
Tabelle 10: Bewertung der Allergie- und Asthmabeschwerden während der Pollensaison	38
	66

Tabelle 11: Demographie (Baseline): *MW=Mittelwert	39
Tabelle 12: Häufigkeiten des Medikationsgebrauchs aufgrund der Allergie.	44
Tabelle 13: RQLQ-Differenz: minimal clinically important difference (MCID)	45
Tabelle 14: RCAT-Scores von Kindern und Erwachsenen und deren Einteilung als unkontrolliert und kontrolliert.	46
Tabelle 15: Auftreten und Schweregrade unerwünschter Arzneimittelwirkungen.	47

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Deutscher Allergiekongress (DAK) 2022, e-Poster:

Ralph Mösges, Michael Gerstlauer, Silke Allekotte, Laura England, Christian Neuhof, Hacer Sahin, Kim Hebbeler, Nafi Karahan, Selda Ugur, Frederik Müller, Matthias F. Kramer, Jennifer Raab: „Eine nicht interventionelle Langzeitstudie mit MCT® (Mikrokristallines-L Tyrosin)-adsorbierten Allergoiden - erste Interimsergebnisse der TAPAS Studie“

European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Hybrid Congress 2023, e-Poster-Section:

Michael Gerstlauer, Ralph Moesges, Silke Allekotte, Laura England, Christian Neuhof, Hacer Sahin, Kim Hebbeler, Nafi Karahan, Selda Ugur, Frederik M. Mueller, Matthias F. Kramer, Jennifer Raab: „A long-term evaluation in grass and tree pollen allergic adults and children/adolescents using MCT® (MicroCrystalline-Tyrosine) adsorbed allergoids - first interim results from the TAPAS study“