

**Aufbau einer Datensammlung
'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien'
in der Bundesrepublik**

**Spezifische Hyposensibilisierung mit Allergenextrakten
bei extrinsischem Asthma bronchiale und Insektengiftallergie**

Verfasser

Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und
Gesundheitssystemforschung, Hannover
Dr. med. Christine Gernreich

Bissendorfer Straße 9
30625 Hannover

Hannover, März 1999

Inhaltsverzeichnis

A Abstract	1
B Executive Summary	3
C Hauptdokument	7
C.1 Policy Question.....	7
C.2 Hintergrund/Einführung.....	9
C.2.1 Beschreibung der Zielkondition.....	9
C.2.2 Beschreibung der Technologie.....	22
C.2.3 Beschreibung der Intervention.....	50
C.3 Forschungsfragen.....	56
C.4 Methodik.....	57
C.4.1 Zielpopulation und Ergebnisparameter.....	57
C.4.2 Datenquellen und Recherchen.....	59
C.4.3 Bewertung der Informationen, Datenextraktion.....	60
C.5 Ergebnisse.....	64
C.5.1 Beschreibung der berücksichtigten Publikationen und qualitative Informationssynthese.....	64
C.5.2 Nicht berücksichtigte Publikationen.....	76
C.5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	82
C.6 Diskussion.....	83
C.6.1 Zielsetzung, Wirksamkeit und Nebenwirkungen der spezifischen Hyposensibilisierung.....	83
C.6.2 Selektion der Population.....	84
C.6.3 Standards zur Anwendung der spezifischen Hyposensibilisierung.....	85
C.6.4 Umsetzung der Evidenz in die Praxis.....	86
C.6.5 Forschungsbedarf.....	88
C.7 Schlußfolgerungen.....	89
C.8 Glossar.....	91
C.9 Quellenangaben.....	94
C.9.1 Zitierte Literatur.....	94
C.9.2 Liste ausgeschlossener Publikationen.....	107

Anhang

Anhang 1	Dokumentation der Recherchen.....	121
Anhang 2	Ergänzungen zu den Ergebnissen.....	130
Anhang 3	Dokumentation zur Qualitätsbeurteilung.....	135

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Spezifikation von aerogenen Allergenen und Insektengift.....	12
Tabelle 2:	Formen von Asthma bronchiale.....	15
Tabelle 3:	Angriffspunkte für eine Therapie beim Asthma bronchiale.....	17
Tabelle 4:	Klassifizierung allergischer Reaktion bei Insektengiftallergie.....	21
Tabelle 5:	Pathophysiologische Überlegungen zur Wirkungsweise der spezifischen Hyposensibilisierung.....	27
Tabelle 6:	Einheiten zur Standardisierung von Allergenextrakten.....	29
Tabelle 7:	Krankheitskosten für Asthma bronchiale im internationalen Vergleich	45
Tabelle 8:	Krankheitskosten für Asthmaerkrankte in Deutschland.....	45
Tabelle 9:	Absolute Kontraindikationen für eine spezifische Hyposensibilisierung.....	51
Tabelle 10:	Relative Kontraindikationen für eine spezifische Hyposensibilisierung.....	51
Tabelle 11:	Hierarchische Auswahlstrategie am Beispiel der Medline Recherche.	61
Tabelle 12:	Graduierung der Evidenz.....	63
Tabelle 13:	Charakteristika der eingeschlossenen Primärstudie zur spezifischen Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale.....	71
Tabelle 14:	Forschungsbedarf zur spezifischen Immuntherapie (WHO Positionspapier).....	79
Tabelle 15:	Nicht berücksichtigte Primärstudien zur spezifischen Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale.....	80
Tabelle 16:	Voraussetzungen für die spezifische Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale.....	85
Tabelle 17:	Günstige Konditionen/Indikationen für eine spezifische Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale.....	85
Tabelle 18a:	Charakteristika der randomisierten, kontrollierten Primärstudien zur spezifischen Hyposensibilisierung bei Insektengiftallergie.....	131
Tabelle 18b:	Nicht randomisierte Studien bei Insektengiftallergie.....	132

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Klassifikation der Schweregrade und medikamentöse Stufen-Langzeittherapie des Asthma bronchiale für Patienten über 14 Jahre.....	18
Abbildung 2: Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit „Allergen specific immunotherapy for asthma“.....	130

Verzeichnis der Abkürzungen

AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma and Immunology
abs	Abstract
AHCPR	Agency for Health Care Policy and Research
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ANDEM	Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale
ASCIA	Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy
BE	Biologische Einheit
BHR	Bronchial hyperresponsiveness/hyperreactivity
BSACI	British Society for Allergy and Clinical Immunology
BSt	Beobachtungsstudie
BU	siehe BE
BV	Bee venom (Bienengift)
bzgl.	bezüglich
CC	Cochrane Collaboration
CI	Confidence interval (Konfidenzintervall)
CPS	Canadian Paediatric Society
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
D	Deutschland
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
DNCG	Dinatriumcromoglycinsäure
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECRHSG	European Community Respiratory Health Survey Group
ECRI	Emergency Care Research Institute
ED	Erhaltungsdosis
EDP	Enzyme potentiated desensitization (Enzym-potenzierte-Desensibilisierung)
EKG	Elektrokardiogramm

EMBASE	Exerpta Medica Data Base
ESPACI	European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology
etc.	et cetera
evtl.	eventuell
FEV ₁	forcierte Einsekundenkapazität (1 x s ⁻¹)
FSt	Feldstich
FT	Freitext
GBV	Gemeinsamer Bibliothekenverbund
ggf.	gegebenenfalls
HBG	Honigbienengift
HBV	Honey bee venom
HDM	House dust mite (Hausstaubmilbe)
HEP	Histamin-Equivalent-Prick
HRT	Histamin-Release-Test
HSTAT	HTA- Datenbank, National Library of Medicine
HT	Hauttest
HTA	Health Technology Assessment
Ig	Immunglobulin
IG	Insektengift
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
IT	Immuntherapie
IUIS	International Union of Immunological Societies
J.	Jahre
k	kontrolliert
k.A.	keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kD	kumulative Dosis
KEZ	Kommission „Entwicklungsmedizin“ des Ziekenfondsraad
klin.	klinisch(e)
M	männlich
Mio	Millionen

Mo	Monat(e)
mPEG	Monomethoxy-Polyethylen-glycol
n	absolute Anzahl
n.a.	nicht anwendbar
NE	Noon Einheit
NEED	National Health Service Economic Evaluation Database
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
NHS	National Health Service
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Disease
NIBSC	National Institute for Biological Standards and Control
NIH	National Institutes of Health
nr	nicht randomisiert
ns	nicht signifikant
NT	near term
OPAC	Online Catalogue
OR	Odds Ratio
Pat.	Patient(en)
PEF	Peak Expiratory Flow
PEFR	Peak Expiratory Flow Resistance
PNU	Protein-Nitrogen-Einheit
PT	Pricktest
QUACK-WATCH	Your Guide to Health Fraud, Quackery, and Intelligent Decisions (Datenbank)
r	randomisiert
RAST	Radioallergosorbent Test
RCT	randomized controlled trial
RT	related term
SBU	Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik
SIT	spezifische Immuntherapie
SMD	standard mean difference
SOMED	Sozialmedizinische Literaturdatenbank
SR	Systemische Reaktion
TNO	Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek
TRIP	Turning Research into Practice

TSANZ	Thoracic Society of Australia and New Zealand
U	Unit (Einheit)
u.a.	unter anderem
UK	United Kingdom
UKCHO	UK Clearing House for Information on the Assessment of Health Services Outcomes
US	United States
USA	United States of America
USPSTF	US Preventive Services Task Force
vgl.	vergleiche
VIT	Venom Immuntherapie
W	Weiblich
WG	Wespengift
WHO	World Health Organization
WMB	weighted mean difference
WV	Wesp venom (Wespengift)
YJ	Yellow Jacket (Insektenart)
ZFR	Ziekenfondsraad

Spezifische Hyposensibilisierung mit Allergenextrakten bei extrinsischem Asthma bronchiale und Insektengiftallergie

Gernreich C (Hannover)

A Abstract

Hintergrund: Ein Zuwachs an Allergien und Asthmaerkrankten deutet sich seit einigen Jahren weltweit an. Asthma bronchiale führt zu individueller, familiärer und gesellschaftlicher Belastung, die mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung gravierender wird. Die Vermeidung des Allergens und die spezifische Hyposensibilisierung (Synonym: Spezifische Immuntherapie, SIT) sind ursächliche Therapieansätze bei extrinsischem (Synonym: allergischem) Asthma bronchiale. Ebenso werden Insektengiftallergiker mit akuten lebensbedrohlichen Reaktionen nach Insektenstichen mit der SIT behandelt. Das Wirkprinzip der SIT ist die Induktion einer Toleranz des Organismus, indem dem Körper in steigenden Mengen und Konzentrationen das Allergen in Form von stark verdünnten Extrakten unter die Haut injiziert wird. Zur Begründung eines sinnvollen Einsatzes der Technologie gilt es erstens den Nachweis der Effektivität zu prüfen sowie zweitens die Population und Konditionen zur Anwendung der SIT zu definieren.

Fragestellung: Das Thema der SIT wurde gewählt, da Kontroversen über Wirksamkeit, Anwendung und Sicherheit der Technologie (im Gegensatz zur medikamentösen Therapie) seit Jahrzehnten existieren. Durch die steigende Krankheitslast sowie durch Aufkommen neuer Wege der SIT wird die Diskussion aktuell gefördert.

Zielpopulation, Ergebnisparameter, Methodik: Zielpopulation sind Patienten mit allergischem Asthma bronchiale (1), dessen Auslöser Pollen, Hausstaubmilben, Tierhaare oder Schimmel sind oder Patienten mit einer Allergie auf Wespen- bzw. Bienengift (2). Primäre Ergebnisparameter für die Zielpopulation 1 sind: Symptomlinderung, Reduktion der Medikation, Reduktion der bronchialen (spezifischen und unspezifischen) Hyperreagibilität und die an klinischen Parametern meßbare Lungenfunktion. Für die Zielpopulation 2 sind dagegen das Auftreten von therapieassoziierten systemischen Reaktionen sowie die deutliche Reduktion oder das Ausbleiben einer systemischen Reaktion nach Reexposition die relevanten Ergebniskriterien. Nicht betrachtet wurden Zielpopulationen mit Allergien auf Latex, Berufsallergene, Salicylsäure, Lebensmittelallergene oder Hausstaubextrakt.

Informationsgrundlage bilden Publikationen, die aus folgenden Datenbanken rekrutiert wurden: NEED, DARE, HSTAT, GBV, HTA, HealthSTAR, QUACKWATCH, TRIP, MEDLINE, SOMED, THE COCHRANE LIBRARY und OPAC. Die Fachzeitschrift *Critical Care Medicine* wurden von Januar 1996 bis August 1998 per Hand

durchsucht sowie die Publikationslisten verschiedener Institutionen und Fachgesellschaften gesichtet. Die Publikationen mußten vordefinierte Einschlusskriterien erfüllen und wurden auf methodische Qualität anhand von Checklisten überprüft.

Es konnten zwei systematische Reviews sowie eine Primärstudie zur SIT bei Asthma bronchiale zur Beantwortung der Forschungsfragen herangezogen werden. Da zur SIT bei Insektengiftallergie keine Übersichtsarbeit publiziert ist, wurde auf die systematische Beurteilung von 22 Primärstudien zurückgegriffen. Die Informationssynthese erfolgte qualitativ beschreibend und in tabellarischer Darstellung.

Ergebnisse: Die Wirksamkeit der spezifischen Hyposensibilisierung mit ausgewählten Allergenextrakten läßt sich bei allergischem Asthma bronchiale sowie der Insektengiftallergie bei einem (nach Lebensalter und Sensibilisierungsspektrum) selektierten Patientengut in kontrollierten und randomisierten Studien hinsichtlich der oben genannten Outcomeparameter nachweisen.

Schlußfolgerungen:

- Es gilt eine *hochselektierte* Population, die mit Hilfe von Indikations- und Kontraindikationslisten identifiziert werden kann, zu behandeln.
- Die risikobehaftete, kosten- und zeitintensive spezifische Hyposensibilisierung stellt primär keine Substitutionstherapie zur medikamentösen Behandlung des Asthma bronchiale dar, sondern nimmt den Stellenwert einer kausal angreifenden, komplementären Therapie auf dritter Ebene ein.
- Besonders bei jüngeren Patienten (eingegrenzt auf das 5. bis 50. Lebensjahr) mit allergischem Asthma bronchiale und Sensibilisierung auf Milben oder Pollen ist der Einsatz dieser Technologie bezogen auf die Ergebnisparameter Verminderung der allergischen Symptomatik, Abnahme des Medikamentenverbrauches und Reduzierung der bronchialen Hyperreagibilität nützlich.
- Bei einer Insektengiftallergie kann bei Kindern aufgrund einer hohen Spontanheilungsrate eher auf eine SIT verzichtet werden. Dagegen ist bei Erwachsenen (auch über 50 Jahre) mit schweren allgemeinen Reaktionen nach einem Bienen- oder Wespenstich die Therapie indiziert.
- Weiterer Forschungsbedarf kann im Bereich der ökonomischen Relevanz, der Lebensqualität und der optimalen Therapiedauer gefordert werden.

Abschließende Beurteilung: Da eine gesundheitliche Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie bei Asthma bronchiale und Insektengiftallergie bei korrekter Indikationsstellung und Allergenauswahl belegt ist, hat dieses Therapieverfahren für einen selektierten Patientenpool seine Berechtigung.

B Executive Summary

Hintergrund: Weltweit deutet sich ein Zuwachs an Allergien und Asthma bronchiale an. So wird die Prävalenz des Asthma bronchiale international mit ca. 5 % der Bevölkerung angegeben. Asthma bronchiale führt zu individueller, familiärer und gesellschaftlicher Belastung, die mit zunehmendem Schweregrad gravierender wird. Die Ätiologie des Asthma bronchiale ist komplex, allergische Auslöser haben jedoch - je nach betrachteter Altersgruppe von 15 % bis zu 70 % der Patienten - eine wesentliche Bedeutung. Unbehandelt verschlechtert sich ein Asthma bronchiale im Laufe der Zeit (zunehmende Destruktion des Lungengewebes) und resultiert in einem chronischen, irreversiblen Erkrankungsstadium.

Dementsprechend kommt der frühzeitigen, effektiven symptomatischen (d.h. medikamentösen) und (wenn möglich) ursächlichen Therapie ein hoher Stellenwert zu. In der Behandlung des allergischen Asthma bronchiale steht neben der Vermeidung der allergieauslösenden Substanzen (Allergenkarrenz) als ursächliche Therapie die spezifische Hyposensibilisierung (Synonym: spezifische Immuntherapie, SIT) zur Verfügung. Das Wirkprinzip der SIT ist die Induktion einer Toleranz des Organismus gegenüber der allergieauslösenden Substanz. Dem Körper wird dabei in steigenden Mengen und Konzentrationen das Allergen in Form von stark verdünnten Extrakten unter die Haut injiziert. Die SIT wird dabei in der Therapie des allergischen Asthma bronchiale vor allem bei den (auch unter sozioökonomischen Aspekten relevanten) folgenden aerogenen- und Innenraumallergenen angewendet: Pollen, Hausstaubmilben, Schimmel und Tierhaare.

Darüber hinaus wird die SIT bei einer Allergie auf Toxine von (für Deutschland relevante) Wespen und Bienen angewendet. Eine solche Allergie ist eher selten (Prävalenz 0,15 % bis 1,8 %) und führt in der Regel nicht zu einer chronischen, allergischen Asthmaerkrankung, sie geht aber im Falle eines Insektenstiches mit akut lebensbedrohlichen Symptomen (allergischer Schock) einher, an denen in Deutschland jährlich etwa 10 Personen versterben. Da der Therapieansatz und das Wirkprinzip der SIT bei Insektengiftallergie und allergischem Asthma bronchiale prinzipiell vergleichbar sind, wurde die spezifische Hyposensibilisierung bei Insektengiftallergie in den Report eingeschlossen.

Fragestellung: Das Thema der spezifischen Immuntherapie (SIT) wurde im Rahmen des Projektes des Bundesgesundheitsministeriums gewählt, da Kontroversen über Wirksamkeit, Anwendung und Sicherheit der Technologie (im Gegensatz zur medikamentösen Therapie) seit Jahrzehnten existieren. Durch die steigende Krankheitslast sowie durch Aufkommen neuer Wege der spezifischen Immuntherapie wird die Diskussion aktuell gefördert. Zur Begründung eines sinnvollen Einsatzes der Tech-

nologie gilt es erstens den Nachweis der Effektivität zu prüfen sowie zweitens die Population und Konditionen zur Anwendung der SIT zu definieren. Effektivität, Indikationen und Risikopotential der SIT werden aus der Perspektive von Patient, Behandler, Versicherer und Gesellschaft dargestellt und abgewogen. Folgende konkrete Fragestellungen sollen beantwortet werden:

- Läßt sich anhand von kontrollierten Studien die Wirksamkeit (Efficacy) der spezifischen Immuntherapie belegen?
 - Für welche Personengruppen?
 - Mit welcher Zielsetzung?
 - Sind relevante Nebenwirkungen in kontrollierten Studien nachgewiesen worden?
- Welche Standards sind zur Anwendung der spezifischen Hyposensibilisierung vorhanden oder gilt es zu implementieren?
- Wie könnte ein Entscheidungspfad für oder gegen eine spezifische Immuntherapie für den Einzelfall aussehen?
- Kann weiterer Forschungsbedarf identifiziert werden, insbesondere im Hinblick auf die Bewertung der Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen und die Effizienz der Intervention?

Zielpopulation, Ergebnisparameter, Methodik: Zielpopulation sind Patienten mit allergischem Asthma bronchiale (1), dessen Auslöser die genannten aerogenen- oder Innenraumallergene sind oder Patienten mit einer Allergie auf Wespen- bzw. Bienengift (2). Primäre Ergebnisparameter für die Zielpopulation 1 sind: Symptomlinderung, Reduktion der Medikation, Reduktion der bronchialen (spezifischen und unspezifischen) Hyperreagibilität und die an klinischen Parametern meßbare Lungenfunktion. Für die Zielpopulation 2 sind dagegen das Auftreten von therapieassoziierten systemischen Reaktionen sowie die deutliche Reduktion oder das Ausbleiben einer systemischen Reaktion nach Reexposition (Bienen- oder Wespenstich) die relevanten Ergebniskriterien. Nicht betrachtet wurden Zielpopulationen mit Allergien auf Latex, Berufsallergene, Salicylsäure, Lebensmittelallergene oder Hausstaubextrakt¹.

Informationsgrundlage bilden Publikationen, die aus folgenden Datenbanken rekrutiert wurden: NEED, DARE, HSTAT, GBV, HTA, HealthSTAR, QUACKWATCH, TRIP, MEDLINE, SOMED, THE COCHRANE LIBRARY und OPAC. Die Fachzeit-

¹ Es wurde nachgewiesen, daß nicht das Extrakt aus gesammeltem Hausstaub, sondern Milben und deren Kot allergische Reaktionen hervorrufen.

schrift *Critical Care Medicine* wurden von Januar 1996 bis August 1998 per Hand durchsucht sowie die Publikationslisten verschiedener Institutionen und Fachgesellschaften gesichtet. Die Publikationen mußten vordefinierte Einschlusskriterien erfüllen und wurden auf methodische Qualität anhand von Checklisten überprüft.

Es konnten zwei systematische Reviews sowie eine in diesen Reviews nicht berücksichtigte Primärstudie zur SIT bei Asthma bronchiale zur Beantwortung der Forschungsfragen herangezogen werden. Da zur SIT bei Insektengiftallergie keine Übersichtsarbeit publiziert ist, wurde auf die systematische Beurteilung von 22 Primärstudien zurückgegriffen. Die Informationssynthese erfolgte qualitativ beschreibend und in tabellarischer Darstellung.

Ergebnisse: Die Wirksamkeit der spezifischen Hyposensibilisierung mit ausgewählten Allergenextrakten ist bei allergischem Asthma bronchiale und der Insektengiftallergie in kontrollierten und randomisierten Studien hinsichtlich einer (nach Lebensalter und Sensibilisierungsspektrum) selektierten Population nachgewiesen. Die Efficacy ist für die Outcomeparameter Symptomverschlechterung, Medikamentenverbrauch, spezifische und unspezifische BHR signifikant nachgewiesen und als Odds Ratios von 0,13 (95%CI 0,05 - 0,34) bis 0,28 (95%CI 0,19 - 0,42) quantifiziert worden¹.

Ebenso läßt sich eine positive klinische Wirksamkeit der spezifischen Hyposensibilisierung bei Insektengiftallergie in randomisiert und kontrolliert geführten Studien belegen. Als Erfolg wird der Anteil an mit Insektengiftextrakt hyposensibilisierten Patienten verstanden, der nach erneutem Stichereignis deutlich geringer bzw. gar nicht mehr reagiert. Die Erfolgspotentiale der SIT bei Insektengiftallergie wurden in den eingeschlossenen Primärstudien mit mindestens 74 %, mehrheitlich zwischen 90 % bis 100 % beziffert.

Als unerwünschte Wirkungen sind sowohl bei der spezifischen Hyposensibilisierung von Asthmatikern als auch besonders von Insektengiftallergikern behandelbare lokale Nebenwirkungen sowie gefürchtete systemische Reaktionen (bis zum schweren Schock) nach Allergenapplikation bekannt. Das Nebenwirkungspotential wurde bei der Insektengiftallergie (und nicht bei Asthma bronchiale) als Ergebnis betrachtet. Mit lokalen Reaktionen, die teilweise sehr stark ausfallen, muß während der Initialphase der Behandlung bis zu 100 % gerechnet werden. Systemische Reaktionen

1 Das Odds Ratio beschreibt das Verhältnis der Chance eines Patienten aus der experimentellen Gruppe und der Chance eines Patienten aus der Kontrollgruppe ein Ereignis zu erleiden. Dieses Chancenverhältnis kann Werte zwischen 0 und unendlich annehmen. Ein Odds Ratio von 1 bedeutet, daß zwischen den Vergleichsgruppen kein Unterschied besteht. Das gleiche gilt, wenn das Konfidenzintervall die 1 einschließt.

treten während einer SIT zu 7 % bis 41 % der Fälle auf. Die unerwünschten Reaktionen sind bei Einhaltung von Sicherheitsvorkehrungen kontrollierbar.

Die Schätzungen von krankheits- und therapieassoziierten Kostenfaktoren der SIT sind bzgl. Asthma bronchiale zu heterogen und bzgl. der Insektengiftallergie mangelhaft publiziert, um eine gute Genauigkeit und Zuverlässigkeit von Aussagen zur ökonomischen Relevanz gewährleisten zu können.

Schlußfolgerungen:

- Es gilt eine *hochselektierte* Population, die mit Hilfe von Indikations- und Kontraindikationslisten identifiziert werden kann, zu behandeln.
- Die risikobehaftete, kosten- und zeitintensive spezifische Hyposensibilisierung stellt primär keine Substitutionstherapie zur medikamentösen Behandlung des Asthma bronchiale dar, sondern nimmt den Stellenwert einer kausal angreifenden, komplementären Therapie auf dritter Ebene ein.
- Besonders bei jüngeren Patienten (eingegrenzt auf das 5. bis 50. Lebensjahr) mit allergischem Asthma bronchiale und Sensibilisierung auf Milben oder Pollen ist der Einsatz dieser Technologie bezogen auf die Ergebnisparameter Verminderung der allergischen Symptomatik, Abnahme des Medikamentenverbrauches und Reduzierung der bronchialen Hyperreagibilität nützlich.
- Bei einer Insektengiftallergie kann bei Kindern aufgrund einer hohen Spontanheilungsrate eher auf eine SIT verzichtet werden. Dagegen ist bei Erwachsenen (auch über 50 Jahre) mit schweren allgemeinen Reaktionen nach einem Bienen- oder Wespenstich die Therapie indiziert.
- Weiterer Forschungsbedarf kann im Bereich der ökonomischen Relevanz, der Lebensqualität und der optimalen Therapiedauer gefordert werden.

Abschließende Beurteilung: Da eine gesundheitliche Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie bei Asthma bronchiale und Insektengiftallergie bei korrekter Indikationsstellung und Allergenauswahl belegt ist, hat dieses Therapieverfahren seine Berechtigung. Die spezifische Hyposensibilisierung bei allergischem Asthma bronchiale kann unter Beachtung von Patientenselektion, Therapieansätzen der ersten Stufe (Karenz) und individueller Konstellation des einzelnen Behandlungsfalles bei einer hochselektierten Patientengruppe als medizinisch indiziert angesehen werden. Bei der seltener auftretenden Insektengiftallergie mit schweren Verläufen kann die spezifische Immuntherapie insbesondere bei Erwachsenen als Therapie der Wahl befürwortet werden. Dieses geschieht im optimalen Fall ebenfalls unter Abwägung von Indikationen und Kontraindikationen und ausführlicher Aufklärung des Patienten.

C Hauptdokument

C.1 Policy Question

Die krankheitsbedingte Beeinträchtigung von Asthmatikern und ihren Angehörigen ist hoch, die volkswirtschaftlichen Konsequenzen sind durch Verlust an Produktivität und Lebensqualität, durch Todesfälle und anfallende Kosten der Gesundheitsversorgung beachtenswert [Lemanske, 1998; Sullivan et al., 1996]. Asthma bronchiale führt als chronische Erkrankung zu Beeinträchtigungen und Fehlzeiten in der Schule und im Beruf [Probst, 1997; Clark & Rees, 1997; Kay & Lessof, 1992; Clark & Rees, 1998; Eggleston & Szeffler, 1995]. 1992 betrug die Belastung der Volkswirtschaft in Deutschland durch Asthma ca. 5,1 Milliarden DM, so berichtete Volmer [1994]. Diese Größe ist vergleichbar mit den Kosten, die durch rheumatische Erkrankungen entstehen [Volmer, 1994].

Die Analyse deutscher und internationaler Literatur zeigt, daß die Prävalenz von Asthma in entwickelten Ländern circa 5 % der erwachsenen Bevölkerung umfaßt [Reinhardt, 1996; Clark & Rees, 1997; Wang, 1990]. Die Zahlen weisen darauf hin, daß die Asthmaprävalenz in den letzten Dekaden zugenommen hat [Reinhardt, 1996]. Fortgeschrittenes Bronchialasthma ist eine häufige Ursache für Arbeits-, Erwerbs- und Berufsunfähigkeit [Clark & Rees, 1997]. Mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung wird die individuelle und gesellschaftliche Belastung größer. Bei steigender Prävalenz dieser chronischen Erkrankung ist eine ebenso steigende Anzahl an Personen, die für die Technologie in Frage kommen, zu erwarten. Steigt die Häufigkeit der Anwendung so steigen die Kosten, sofern sie nicht durch Nutzen (z.B. weniger Fehltage) und Einsparpotentiale (z.B. geringere Beträge für die Dauermedikation) ausgeglichen werden.

Vorab kann gesagt werden, daß die potentielle Effektivität der spezifischen Hypo-sensibilisierung bei Asthma bronchiale mehr in der Reduktion der Morbidität als der Mortalität, in der Reduktion von Fehlzeiten in der Schule oder am Arbeitsplatz und in der Verbesserung der Lebensqualität liegen kann. Eine berechtigte Hoffnung wäre, die Progredienz der Erkrankung durch präventivmedizinische Ansätze aufzuhalten. Doch vor der Betrachtung der SIT als therapeutische und präventivmedizinische Intervention sollte der stichhaltige Beweis einer Wirksamkeit vorhanden sein, was es in diesem Report zu prüfen gilt.

Ein weiterer Aspekt der Policy Question ist die zu beobachtende Diffusion der allergologischen Diagnostik und Hyposensibilisierungsbehandlung in verschiedenen Fachbereichen in Deutschland. So rangierten 1991 und 1992 der Prick-Test¹ als Teil

1 Ein Hauttest auf Allergien.

der allergologischen Diagnostik und die Hyposensibilisierungsbehandlung in der ambulanten Versorgung in Deutschland unter den 50 umsatzstärksten Leistungen nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) bei Hautärzten, Hals-Nasen-Ohren Ärzten und Kinderärzten [Klose, 1993; Brenner et al., 1994]. Damit kann diese Technologie als häufig in der Anwendung bezeichnet werden.

Eine Evaluation der spezifischen Hyposensibilisierung als medizinische Technologie interessiert, da Kontroversen über Anwendung der Technologie hinsichtlich Effekte und Sicherheit seit Jahrzehnten existieren und durch die steigende Allergie bedingte Krankheitslast sowie durch Aufkommen neuerer Wege der spezifischen Immuntherapie bei gleichzeitig sozioökonomisch restriktiven Rahmenbedingungen diese Diskussion aktuell geschürt wird.

C.2 Hintergrund/Einführung

In der folgenden Einführung wird zunächst ein Überblick über die Zielkonditionen Asthma bronchiale allergicum und Insektengiftallergie gegeben. Anschließend werden einige Grundlagen zur Immunologie dargestellt, die zum Verständnis über die Technologie, also die spezifische Hyposensibilisierung mit Allergenextrakten, notwendig sind. Kontraindikationen werden im Abschnitt C.2.3 *Beschreibung der Intervention* berücksichtigt.

C.2.1 Beschreibung der Zielkondition

Allergie, Atopie und Anaphylaxie

Eine *Allergie* ist eine inadäquate, gesteigerte Reaktion des Immunsystems auf eine als fremd erkannte Substanz [Kay & Lessof, 1992; Zenner, 1993]. Dieser Bezeichnung läßt sich eine Vielfalt an Erkrankungen zuordnen, bei denen eine allergische Reaktionskette an verschiedenen Organen zu einer pathologischen temporären oder dauerhaften Veränderung führt [Klein, 1993]. Allergische Erkrankungen treten bei bis zu 15 % der Population auf und sind damit häufig. Sie manifestieren sich z.B. in Form von Dermatitis, Ekzem, Konjunktivitis, Rhinitis oder allergischem Asthma bronchiale, um die häufigsten Ausprägungsformen zu nennen¹ [Kay & Lessof, 1992].

Eine *Atopie* ist definiert als eine familiär auftretende Überempfindlichkeit von Haut und Schleimhäuten gegen Umweltstoffe, assoziiert mit erhöhter IgE-Bildung und/oder veränderter pharmakologischer Reaktivität [Ring, 1991, Seite 27]. Mit dem vom Kliniker angewandten Begriff der Atopie wird also eine Anzahl häufig familiär vorkommender allergischer Krankheiten wie Pollinosis¹ (Heuschnupfen), Asthma bronchiale und Neurodermitis zusammengefaßt [Wüthrich, 1990]. In industrialisierten Ländern sind ungefähr ein Drittel der Bevölkerung Atopiker [Blaser & Simon, 1994].

Eine *Anaphylaxie*¹ (synonym: anaphylaktischer Schock) ist die Maximalvariante einer allergischen Sofortreaktion, die den ganzen Organismus erfaßt. Sie kann durch verschiedenste Auslösefaktoren bedingt (z.B. Arzneimittel, Nahrungsmittel, Aeroallergene oder Kälte) und über verschiedene Immunmechanismen gesteuert sein [Ring, 1991, ab Seite 104].

Von klinischer Relevanz sind Organwechsel bei Allergien, bzw. sogenannte *Etagenwechsel* oder *Asthmatisierung* der allergischen Rhinitis [Leonhardt & Molitor, 1992]. Aus Studien ist bekannt, daß ca. 43 % der Patienten mit allergischer Rhinitis (Heu-

¹ Vgl. Glossar, Seite 91-93

schnupfen) nach rund 8 Jahren ein allergisches Asthma bronchiale entwickeln [Schulenburg, 1998; Büchner & Siepe, 1995]. Hier besteht die Hoffnung, daß eine spezifische Immuntherapie die Progression von allergischen Erkrankungen hemmend beeinflusst [Malling, 1994].

Die Entwicklung einer Allergie und die allergische Potenz des Organismus leitet sich aus vielen, zum Teil nicht genau bekannten und erforschten Zusammenhängen ab. Neben genetischer Disposition, Umwelteinflüssen und Wohnraumbedingungen scheint auch das Lebensalter und der damit verbundene fließende Wechsel der individuellen immunologischen Reagibilität eine Rolle zu spielen [Klimek et al., 1998, Kapitel 2; Jarisch & Hemmer, 1996; Al-Raey et al., 1992]. Insbesondere eine komplexe genetische Konstellation wird verstärkt diskutiert [Von Mutius & Nicolai, 1996; Sandford et al., 1996], die die Varianz der Asthmaprävalenz in unterschiedlichen Ländern besser erklären könnte als die Pathophysiologie der Umgebung [ECRHSG, 1997; Harris et al., 1997].

Allergische Faktoren erweisen sich im kindlichen Alter bedeutender als im erwachsenen Lebensalter [Kay & Lessof, 1992]. Eine Ausnahme bietet hier lediglich die Insektengiftallergie, die bei Erwachsenen ebenso bedeutsam ist wie bei Kindern.

Klassifikationen von Immunreaktionen

Immunreaktionen lassen sich unterschiedlich klassifizieren, wobei jedes Einteilungsprinzip eine grobe Vereinfachung der komplexen und teilweise lückenhaft bekannten Schritte darstellt. Zur Verständigung sind drei simplifizierte Modelle als Basis bekannt [Zenner, 1993].

1. Das Immunsystem hat zwei Möglichkeiten, auf körperfremde Stoffe, sogenannte Allergene, zu reagieren. Ein Reaktionsschema ist über das Blutplasma an Antikörper gekoppelt (humorale Reaktion). Der zweite Reaktionsweg ist über Zellen vermittelt (zelluläre Immunreaktion) und von T-Lymphozyten¹ abhängig [Reinhardt, 1996].
2. Nach dem zeitlichen, klinischen Verlauf können allergische Früh- oder Sofortreaktionen und Spät- oder verzögerte Reaktionen beobachtet werden. Das Maximum der ersten Verlaufsform ist innerhalb von Sekunden bis zu 20 Minuten erreicht. Eine Spätreaktion äußert sich dagegen nach 6-8 Stunden und eine verzögerte Reaktion erst nach 24 bis zu 72 Stunden [Zenner, 1993].
3. Große Aufmerksamkeit hat die immer noch aktuell angewandte Einteilung der allergischen Reaktionen in vier Grundtypen nach Coombs und Gell gefunden [Zenner, 1993, Klimek et al., 1998, Kapitel 2]. Dabei basieren Typ I bis III auf Immun-

globulin¹ gekoppelte Reaktionen. In neuerer Zeit sind noch zwei zusätzliche Typen V und VI vorgeschlagen worden [Ring, 1991, Seite 16; Klein & Aigner, 1993].

- a) Typ I-Reaktion bezeichnet eine IgE getriggerte atopische allergische Antwort, an die zumeist gedacht wird, wenn von einer Allergie vom Soforttyp gesprochen wird (Anaphylaxie, anaphylaktische Reaktion). Beispielhaft ist diese Reaktion bei Heuschnupfen, allergischem Asthma bronchiale, Dermatitis oder anaphylaktischem Schock wiederzufinden [Kay & Lessof, 1992].
- b) Die Typ II-Kategorie ist im Gegensatz zu Typ I nicht IgE abhängig, sondern entwickelt sich über eine zellgebundene Aktivierung. Sie stellt eine zytotoxische¹ Reaktion dar, bei der sich IgG- oder IgM-Antikörper an die Zelloberfläche binden und schließlich eine Zytolyse resultiert. Klinische Ausprägungen sind z.B. eine Kontaktdermatitis, die sogenannte Farmerlunge oder eine hämolytische¹ Anämie [Kay & Lessof, 1992].
- c) Typ III-Reaktion: Da sich hierbei Komplexe aus spezifischen Antikörpern (IgM oder IgG) und frei zirkulierenden Antigenen bilden, heißt dieser Typ auch Immunkomplexreaktion. Die Komplexe lagern sich an Gefäßwände und führen über weitere immunologische Schritte zu einer Entzündung [Zenner, 1993].
- d) Typ IV-Reaktion: Hierbei handelt es sich um eine zellvermittelte Immunreaktion vom verzögerten Typ, die über spezifisch sensibilisierte T-Lymphozyten ausgelöst wird. Diese Antwort ist zum Beispiel als Tuberkulin-Reaktion klinisch als verzögerte Antwort nach 24 bis 48 Stunden sichtbar [Kay & Lessof, 1992]. Dem Allergologen ist diese Reaktion klinisch als Kontaktallergie z.B. durch Metall in Modeschmuck bekannt [Meschede, 1989].
- e) Typ V-Reaktion: Dieser Typ wurde neu vorgeschlagen für die granulomatösen Reaktionen wie sie z.B. lokal nach Injektionen zu sehen sind [Ring, 1991, Seite 16].
- f) Typ VI-Reaktion: Hiermit wird eine spezifisch pathogene Antikörper-Wirkung beschrieben. Eine „stimulierende“ (oder „neutralisierende“) Überempfindlichkeit äußert sich z.B. in Autoimmunerkrankungen (Myasthenia gravis, Autoimmunthyreoiditis) [Ring, 1991].

Irrtümlicherweise wurden früher verzögerte Reaktionen generell als Ausdruck einer Typ-III-Allergie angesehen, während heute bekannt ist, daß auch eine Typ-I-Reaktion verzögert in Erscheinung treten kann. Das falsche Konzept führte dazu, daß die Patienten mit einer verzögerten Typ-I-Allergie als Typ-III-Reaktion bezeichnet und

1 Vgl. Glossar, Seite 91-93

von einer Hyposensibilisierung ausgeschlossen wurden [Dorsch, 1990], da das Verständnis der allergenspezifischen Hyposensibilisierung auf der Theorie der Typ-I-Reaktion basiert.

Von diesen immunologisch nachweisbaren Reaktionen müssen nicht-immunologische Erkrankungen oder sogenannte Pseudo-Allergien abgegrenzt werden. Es finden hier ebenso wie bei einer Allergie biochemische Pathomechanismen statt. Allerdings geht initial nicht einer der typischen immunologischen Prozesse voraus, sondern ein Agens (z.B. eine Arzneimittel) hat zu einer biochemischen Antwort geführt, die scheinbar wie eine Allergie imponiert.

Taxonomie von aerogenen Allergenen und Insektengift

Aus didaktischen Gründen wird zwischen ubiquitär (quasi öffentlich) und lokalisiert (individuell) vorkommenden Allergenen unterschieden [Schultze-Werninghaus, 1993]. Zu den lokalisierten oder auch privaten Allergenen zählen solche, die in Innenraumbereichen wie Wohnung, Arbeitsplatz, Hobbyraum, Schulklasse und Kindergarten aufzufinden sind [Schultze-Werninghaus, 1993].

In der folgenden Tabelle ist die Segmentierung der Allergene, die Gegenstand dieses Berichtes sind, zur Übersicht dargestellt.

Tabelle 1: Spezifikation von aerogenen Allergenen und Insektengift

Aerogene Allergene		Insektengift
Perennial → Innenraum	→ Hausstaubmilbe (HDM) • Dermatophagoides pteronyssinus (Dpt bzw. Der pI und Der pII) • Dermatophagoides farinae (Df oder Der f I abgekürzt) → Tierhaare • Hund • Katze	Perennial möglich, aber saisonal gehäuft
→ ubiquitär	→ Pilzsporen	→ Toxin der Honigbiene • Apis mellifera
Saisonal → ubiquitär	→ Pollen • Gräser • Bäume • Getreide	→ Toxin der Wespe • Vespula vulgaris • Vespula germanica
→ Innenraum	→ Schimmelpilze • Cladosporium • Alternaria • Aspergillus u.a.	

Nach Sichtung der Literatur ist festzustellen, daß sogenannte Inhalations- oder Aeroallergene und hierunter insbesondere Innenraumallergene das größte Problem in der Ätiologie von allergischem Asthma bronchiale darstellen.

Asthma bronchiale

Im internationalen Konsensus Bericht von 1993 wird folgende Definition von Asthma bronchiale gegeben [National Institutes of Health, 1993]:

Das Asthma ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, in der zahlreiche Zellen - einschließlich Mastzellen¹ und eosinophile Granulozyten - eine Rolle spielen. Bei prädisponierten Personen führt diese Entzündung zu Symptomen, die in der Regel mit einer verbreiteten, aber variablen Verengung der Atemwege einhergehen. Die Atemwegsobstruktion¹ ist häufig reversibel, entweder spontan oder nach Behandlung, und verursacht die damit verknüpfte Zunahme der Empfindlichkeit der Atemwege gegenüber einer Vielzahl von Stimuli.

Das Spektrum der Schweregrade des Asthma bronchiale reicht von gelegentlichen leichten Symptomen bis zu ständiger Atemnot bei geringer körperlicher Anstrengung. Die Krankheit verläuft chronisch mit mehr oder weniger auftretenden passage-rem Verschlechterungen des Zustandes des Patienten durch eine anfallsweise auftretende, selten auch konstante Atemwegsobstruktion [Reinhardt, 1996]. Eine Behandlung ist meist lebenslang erforderlich [Wettengel & Volmer, 1994].

Die Inzidenz variiert von 0,5 % bis zu 10,5 % je nach Land und Erhebungsinstrument, weltweit liegt sie im Mittel bei 5 % [Reinhardt, 1996; Clark & Rees, 1997; Wang, 1990; ECRSG, 1997; Gergen & Weiss, 1995]. Dieses bedeutet, daß etwa vier Millionen Menschen in Deutschland an Asthma bronchiale mit unterschiedlichem Schweregrad erkrankt sind [Urbanek, 1990; Volmer, 1994]. Die Prävalenz ist im Kindesalter höher (10 % bis zu 20 %), da Neuerkrankungen aber auch Remissionen bis zum 10. Lebensjahr häufig sind [Clark & Rees, 1997; Urbanek, 1990; Strachan et al., 1996]. Asthma bronchiale ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter [Dorsch, 1990]. Im Adoleszentenalter fällt die Häufigkeit aus ungeklärter Ursache [Von Mutius, 1996b], jenseits des 40. Lebensjahres steigt sie wieder an [Clark & Rees, 1997; Urbanek, 1990; Strachan et al., 1996].

Bedenklich ist die zu beobachtende Zunahme der Asthmaprävalenz weltweit [Ninan & Russel, 1992; Eggleston & Szeffler, 1995; Gergen & Weiss, 1995; Woolcock & Peat, 1997] bzw. die Beobachtung vorangeschrittener Asthmastadien [Erzen et al., 1995], wodurch in Zukunft mit zunehmender Krankheitslast zu rechnen ist.

Die Ursache für den Anstieg ist unklar. Die Zahlen könnten sich durch eine verbesserte Diagnostik, verstärkte Definitionsbemühungen und/oder eine gesteigerte Aufmerksamkeit der behandelnden Ärzte erhöht haben [Eggleston & Szeffler, 1995; Gergen & Weiss, 1995]. Möglicherweise gibt es Zusammenhänge mit urbanisationsbeding-

1 Vgl. Glossar, Seite 91-93

ten Veränderungen wie Umweltbelastungen oder Wohnraumveränderungen [Eggleston & Szeffler, 1995; Gergen & Weiss, 1995; Woolcock & Peat, 1997; Wichmann, 1996]. Eine verbesserte Isolierung und verringerte Ventilation in Wohnungen führen zu einem wärmeren und feuchten Klima, in dem Hausstaubmilben als Lieferant des Allergens von größter Bedeutung gut existieren können [Stephenson, 1991; Woolcock, 1991]. Die in Innenräumen verbrachte Zeit, die Raumtemperatur sowie die Ausstattung mit Teppichböden und damit die Exposition mit Allergenen hat in den letzten Dekaden zugenommen. Diese Veränderungen haben wahrscheinlich ebenso ihren Beitrag zur steigenden Prävalenz von Sensibilisierungen geleistet wie ein moderner Lebensstil (Nikotinabusus, erhöhte Verkehrsdichte) [Platts-Mills et al., 1996; Platts-Mills, 1994; Gergen & Weiss, 1995; Leupold, 1993; Wichmann, 1996a; Nilsson, 1994; Carlsen, 1994; Halken, 1994; Duhme et al., 1998].

Es ist wohl davon auszugehen, daß nicht ein alleiniger Faktor für die in den 70er Jahren begonnene Zunahme der Morbidität und Mortalität an Asthma bronchiale sondern eine Kombination von Umständen verantwortlich ist [Woolcock & Peat, 1997; Woolcock, 1991]. Aus vergleichenden Daten, die nach der Vereinigung von Ost- und West-Deutschland gegenübergestellt wurden, konnte abgeleitet werden, daß mit einem höheren Lebensstandard auch eine höhere Sensibilisierungsrate einhergeht [Leupold, 1993; Duhme et al., 1998]. In Canada konnte kein Zusammenhang zwischen der Einkommensgrenze und der Asthmaprävalenz gefunden werden. Vermutet wurde allerdings eine Zunahme schwerer Asthmastadien bei geringerem Einkommen [Erzen et al., 1997].

Die Entwicklung von Asthma bronchiale ist vereinfacht gesehen auf die Koinzidenz zweier entscheidender Faktoren zurückzuführen, nämlich auf eine bronchiale Hyperreaktivität als Prädisposition und einen hinzutretenden bronchialen Entzündungsprozeß [Clark & Rees, 1997; Probst, 1997]. Zum Beispiel induziert die Hausstaubmilbe als perenniales Allergen eine langanhaltende Entzündungsreaktion, welches in einer unspezifischen bronchialen Hyperreaktivität, die für Asthma typisch ist, resultiert [Bousquet & Michel, 1992]. Eine bronchiale Inflammation und Hyperreaktivität ist dagegen bei pollenallergischen Patienten (saisonale Allergene) nur vorübergehend vorhanden [Bousquet & Michel, 1992]. Der zugrundeliegende Mechanismus der asthmatischen Reaktion ist nicht der auslösende Reiz (wie z.B. ein Allergen), sondern die bronchiale Hyperreagibilität, die eine Reaktion zustande kommen läßt [Probst, 1997].

Die Allergenexposition ist ein wichtiger Faktor unter vielen bei einem multifaktoriellen und komplexen Geschehen. Sowohl allergische Faktoren als auch nicht allergische, unspezifische Triggerfaktoren wie z.B. virale Infektionen, psychischer Streß

oder körperliche Aktivität spielen eine Rolle [Reinhardt, 1996; Kay & Lessof, 1992; Meschede, 1989]. An der Pathogenese des Asthma bronchiale sind verschiedene Prozesse, Zellsysteme und körpereigene Substanzen beteiligt: Mediatoren, Muskelzellen, Immun- und Entzündungsreaktionen. Auf diesen pathogenetischen Ebenen bieten sich Angriffsmöglichkeiten für therapeutische Konzepte an (vgl. Tabelle 3, Seite 17) [Nolte, 1998].

Eine Gliederung der verschiedenen Formen von Asthma bronchiale erfolgt zumeist nach pathogenetischen Überlegungen.

Tabelle 2: Formen von Asthma bronchiale [modifiziert nach Ring, 1991]

Bezeichnung	Kommentar
Extrinsisch	Allergisch, Ig-E-vermittelt
Intrinsisch	Unbekannte Ätiologie auch <i>endogen</i> , <i>nicht atopisch</i> oder <i>kryptogen</i> genannt
Physikalisch-irritativ, chemisch-toxisch	
Sonderformen	Infekt-induziert, psychogen, pharmakologisch (z.B. durch Azetylsalizylsäure oder β -Blocker), Anstrengungs-induziert
Mischformen	

Im kindlichen Alter handelt es sich zu 60-70 % um ein *allergisches* Asthma bronchiale [Meschede, 1989]. Erwachsene haben in der Regel ein *endogenes* (bzw. intrinsisches oder nicht atopisches) Asthma bronchiale [Clark & Rees, 1997; Kay & Lessof, 1992]. Hier ist die Chance, einen exogenen Auslösefaktor zu identifizieren, geringer (rund 15 % der Fälle) und nicht immer ist es möglich, auszusagen, welcher Anteil der Asthma-Symptomatik einem spezifischen Allergen zuzuordnen ist [Kay & Lessof, 1992; Leonhard & Molitor, 1998].

Die ätiologische Abklärung des Krankheitsbildes Asthma bronchiale ist zur Therapieplanung wichtig [Negrini, 1993]. Eine spezifische Immuntherapie ist nur bei exogen allergischer Genese und bei eindeutigen Zusammenhang zwischen Erkrankung und nachgewiesener Sensibilisierung sinnvoll [Herberhold, 1994]. Dieser Nachweis kann durch Anamnese und verschiedene Testverfahren erfolgen (vgl. C.2.2 *Nachweis der Sensibilisierung bei allergischem Asthma bronchiale*, Seite 22).

Todesfälle an Asthma bronchiale haben in einigen Ländern absolut zugenommen, insgesamt sind sie allerdings selten [Niggemann, 1991]. Die Mortalitätsrate verschiedener westlicher Länder liegt zwischen 0,001 % und 0,007 % [Niggemann, 1991] bzw. 0,2 Fälle auf 100 000 Kinder [Eggleston & Szeffler, 1995]. Die Ursachen für die steigende Letalität ist noch unklar. Diskutiert werden unter anderem veränderte Datenerfassung in der Mortalitätsstatistik und Änderung der Therapiegewohnheiten [Schultze-Werninghaus, 1990].

Hierbei sind Nebenwirkungen einer Mehrfachtherapie ebenso erwogen worden wie eine häufig zu späte Steroidtherapie infolge zu großen Vertrauens in moderne Bronchodilatoren [Schultze-Werninghaus, 1990]. Am ehesten ist eine Untertherapie (iatrogen oder patientenverschuldet), nicht eine Übertherapie als eine von ineinandergreifenden Ursachen für die Mortalitätszunahme anzunehmen [Niggemann, 1991]. Es ist nicht auszuschließen, daß eine defensive (und unzureichende) medikamentöse Therapie auf die Furcht vor Nebenwirkungen zurückzuführen ist. Denn in den 80er Jahren traten Vermutungen gegenüber β -Agonisten (Isoprenalin, Fenoterol) auf, vermehrte Todesfälle bei Asthmapatienten zu provozieren [Crane et al., 1989; Pearce et al., 1995]. Die Diskussion um die Anwendung und Gefahr von β -Agonisten bei kardial vorbelasteten Patienten ist bis heute nicht mit einem eindeutigem Ergebnis beendet worden [Ukena & Sybrecht, 1989; Lehmke & Thimme, 1993; Ukena & Sybrecht 1993; Suissa et al., 1996].

Epidemische Anstiege der Asthma-Mortalität konnten in England und Wales, Australien und Neuseeland in den 60er Jahren beobachtet werden. In den USA und Deutschland blieben diese Epidemien aus [Pearce et al., 1995]. Die Ursachen hierfür können ebenso komplex und vielfältig sein wie die Ätiologie des Asthma bronchiale selbst.

Schweregrade und therapeutisches Management bei Asthma bronchiale

Die *Deutsche Atemwegsliga* und das *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) differenziert zwischen vier Stufen des Schweregrades eines Asthma bronchiale [Nolte, 1998; Probst, 1997], die an der Symptomatik und meßbaren Lungenfunktionsparametern (FEV_1 , PEF) orientiert sind (vgl. Abbildung 1, Seite 18).

Ziel einer Therapie beim Asthma bronchiale ist vor allem die Minderung der Krankheitslast, indem die Lungenfunktion normalisiert wird, der Patient von den Symptomen befreit und ein Asthmaanfall verhindert wird [Haugaard, 1991; Wettengel et al., 1998]. Grundsätzlich können *kausale* Therapieansätze wie die Allergenkenz und die spezifische Hyposensibilisierung von der *symptomatischen* Behandlung mit Arzneimitteln oder Physiotherapie unterschieden werden. Das hierarchische Behandlungskonzept sollte immer mit einer Allergenkenz beginnen, selbst wenn diese lediglich als Teilkenz realisierbar sein sollte [Eggleston & Szefer, 1995; Bousquet & Michel, 1995; Albegger, 1990; Müllner & Dahinden, 1992]. Die nächste Stufe des therapeutischen Managements in Form von Medikamenten zeigt einen sehr guten symptomatischen Effekt, verändert aber nicht die hyperreagible Ausgangslage [Probst, 1997]. Unter Einhaltung der Allergenkenz und zusätzlicher symptomatischer Therapie wird auf der dritten Stufe der Therapieordnung eine spezifische Hyposensibilisierung empfohlen [Urbanek, 1990].

Die neueren Erkenntnisse über die Pathophysiologie des Asthma bronchiale haben zu einer Neuorientierung der medikamentösen Therapie geführt. So gelten heute, neben der Atemwegsobstruktion, vor allem verzögerte Entzündungsvorgänge und Hyperreagibilität als wichtige Ansatzpunkte der Therapie [Schultze-Werninghaus, 1990].

Tabelle 3: Angriffspunkte für eine Therapie beim Asthma bronchiale [vereinfacht nach Nolte, 1998]

Pathogenetische Ebene	Auswahl an Angriffsmöglichkeit durch
Entzündungsreaktion	Anti-Interleukin-5, Antikörper
Mediatorebene	Glukokortikoide, Cromoglycinsäure, Nedocromil, Lipoxygenasehemmer
Muskelzelle	Beta-Adrenergika/Anticholinergika, Theophyllin, Calciumkanalblocker
Immunreaktion	Karenz, Allergene, Hyposensibilisierung, Interferon

Der Anstieg der Asthmaprävalenz ermunterte zu Bemühungen, einen Konsens bezüglich des Asthma-Managements zu schaffen [Eggleston & Szeffler, 1995]. In den letzten Jahren sind deshalb weltweit eine Reihe von *Position Papers*, *Guidelines* und Konsensuspapieren zur Asthmathherapie erschienen [Deutsche Atemwegsliga, 1994; Lemanske, 1998; National Institutes of Health, 1993; US Department of Health and Human Services, 1998; Wettengel et al., 1998]. Eine Vereinheitlichung ist damit nicht erreicht worden, da die Schweregradeinteilung an der das Therapiespektrum orientiert wird, national unterschiedlich gehandhabt wird [Nolte, 1998].

Die Guidelines betonen die Wichtigkeit einer frühen Diagnose des Asthma bronchiale, einer Identifikation von potentiellen Triggern, sowie die Notwendigkeit eines individuell orientierten Behandlungskonzeptes und der Patientenschulung [Eggleston & Szeffler, 1995]. Gemeinsam ist allen medikamentösen Therapieempfehlungen das Prinzip eines Stufenprogramms. Die Behandlung wird dabei grundsätzlich auf derjenigen Stufe eingesetzt, die dem augenblicklichen Schweregrad des Krankheitsbildes entspricht [Nolte, 1998]. In den angelsächsischen Stufenplänen wird das Konzept der *Reliever* (Bronchodilatoren) und *Controller* (Entzündungshemmer) verfolgt, dem sich die Deutsche Atemwegsliga nicht angeschlossen hat, weil einige Antiasthmatika sowohl Controller- wie Reliever-Funktionen haben [Nolte, 1998]. Eine Einteilung in Basistherapie (oder Dauermedikation) und Akuttherapie (oder Bedarfsmedikation) ist hier gebräuchlicher [Wettengel et al., 1998; Schultze-Werninghaus, 1990]. Therapieziel ist neben Besserung der Symptome und Beschwerdefreiheit [Schultze-Werninghaus, 1990] die Unterdrückung einer Entzündungsreaktion, um eine irreversible Atemwegsobstruktion zu verhindern [Ukena & Sybrecht, 1989].

Nach Art einer Verkehrsampel können per morgens und abends selbst gemessenen Peak-Flow-Werten drei farbige Bereiche unterschieden und als Therapiebasis verwendet werden. In der grünen Zone ist die Erkrankung gut kontrolliert, bei gelb gilt erhöhte Aufmerksamkeit und rot signalisiert eine medikamentöse Alarmbereitschaft [Nolte, 1998, Seite 162].

intermittierend	persistierend		
Tag-Symptome: ≤ 2mal / Woche	Tag- Symptome: < 1mal / Woche	Tag Symptome: täglich	Symptome: Tag: ständig Nacht: häufig
Nacht Symptome ≤ 2mal / Monat	Nacht Symptome: > 2mal / Monat	Nacht Symptome: > 1mal / Woche	• Plus: Orale Glucocorticoide
Keine medikamentöse Therapie	• Inhalative Glucocorticoide niedriger Dosis	• Inhalative Glucocorticoide mittlerer Dosis	• Inhalative Glucocorticoide hoher Dosis
	• Alternativ: DNCG, Nedocromil	• langwirksame Beta ₂ -Sympathomimetika	• langwirksame Beta ₂ -Sympathomimetika
		• Theophyllin	• Theophyllin
Bedarfsmedikation (Reliever): kurzwirkende inhalative β-Agonisten (Beta₂-Sympathomimetika)			
Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4
PEF > 80 %, grün	PEF 60-80 %, gelb		PEF < 60 %, rot

Abbildung 1: Klassifikation der Schweregrade und medikamentöse Stufen-Langzeittherapie des Asthma bronchiale für Patienten über 14 Jahre [modifiziert aus Wettengel et al., 1998 und Bousquet et al., 1994a]

Das Therapieregime für Kinder ist prinzipiell gleich aufgebaut, die Dosierungen sind allerdings entsprechend angepaßt [Wettengel et al., 1998]. Die Behandlung eines akuten Asthmaanfalles wird in diesem Bericht nicht detailliert beschrieben, da ein Vergleich der Therapie des akuten Asthmaanfalles mit der langfristigen Immuntherapie nicht sinnvoll ist. Es gilt dabei, daß die Wahl der Medikamente sich an Stufe 4 des Stufenplanes orientiert [Wettengel et al., 1998]. Zu den einzelnen Medikamentengruppen werden kurze Erläuterungen gegeben [Wettengel et al., 1998].

Inhalierbare Glucocorticoide: Diese Substanzen sind für die Langzeitbehandlung von überragender Bedeutung. Sie werden zwei- bis viermal täglich vor dem Essen inhaled. Im empfohlenen Dosisbereich haben sie wenige Nebenwirkungen.

DNCG, Nedocromil: haben antiinflammatorische Wirkungen, die den niedrig dosierten inhalativen Glucocorticoiden vergleichbar sind. Sie sind weitgehend frei von unerwünschten Wirkungen.

Inhalative, lang wirksame Beta₂-Sympathomimetika: Eine lange Wirkdauer von acht bis zwölf Stunden bietet den Vorteil, daß nächtliche Episoden oder morgendliche Atemnot verhindert werden.

Theophyllin: Es werden in der Dauertherapie ausschließlich Zubereitungen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Retardpräparate) eingesetzt, um eine Serumkonzentration zu erreichen, die eine antiobstruktive Therapie gewährleistet.

Orale Gabe von Glucocorticoiden: Bei der Mehrzahl der Patienten ist eine Erhaltungsdosis von 2,5 mg bis 10 mg Prednisolonäquivalent/Tag ausreichend. Bei Anwendung bis zu 20 mg sollte auf die gleichzeitige Applikation topischer¹ Glucocorticoide nicht verzichtet werden. Die unerwünschten Wirkungen können je nach Dosierung von oralen Glucocorticoiden vielfältig sein, so daß Empfehlungen zur Osteoporoseprophylaxe und Diabeteskontrolle zu beachten sind.

Die für Deutschland gültigen Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga wurden in den letzten Jahren an verschiedenen Stellen veröffentlicht [Deutsche Atemwegsliga, 1994a; Deutsche Atemwegsliga, 1994b; Wettengel et al., 1998]. Sie beruhen auf einer Übersetzung einer Konsensuskonferenz mit einigen Experten (11 bis 20 Autoren), die vom *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) der USA eingeladen worden waren. Eine Interpretation der Evidenz dieser konsensual entwickelten Empfehlungen ist jedoch nicht möglich, da Ausführungen über das methodische Vorgehen sowohl in den englischsprachigen Publikationen als auch in den deutschen Übersetzungen fehlen. In einer systematischen Untersuchung von 13 Leitlinien über Asthma bronchiale aus Deutschland, Großbritannien, Kanada, der Schweiz und den USA konnten lediglich zwei Leitlinien aus Großbritannien ohne Einschränkungen als valide eingestuft und als positive Beispiele für Evidenz-basierte Leitlinien angesehen werden [Bassler et al., 1998].

Insektengiftallergie

Durch einen Insektenstich gelangen toxische Substanzen in die Haut und den Organismus, die in der Regel eine Lokalreaktion wie schmerzhaftes Rötung, Quaddel- oder Ödembildung bewirken und zumeist ungefährlich sind, sofern sie nicht durch eine ungünstige Lokalisation im Bereich des Halses oder Oropharynx² zur Verlegung der oberen Atemwege führen [Forck, 1985; Przybilla, 1993]. Medizinisch ungleich bedeutsamer sind die häufig dramatisch verlaufenden allergischen Allgemeinreaktionen nach einem Insektenstich [Przybilla, 1993]. Diese systemischen Reaktionen sind in den meisten Fällen vom Soforttyp, d.h. durch IgE-Antikörper vermittelt [Müller, 1994b]. Nach den verfügbaren statistischen Daten sind pro Jahr für die westlichen

1 örtlich, äußerlich

2 Mund-Rachen

Länder Deutschlands durchschnittlich 10 Todesfälle als Folge von systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen auf Insektenstiche dokumentiert.

In Deutschland stammen die drei wichtigsten Insektengifte von Bienen (*Apis mellifera* oder Honigbiene), Wespen (*Vespula vulgaris* und *germanica*) und Hornissen (*Vespa crabro*), wobei letztere wegen des nur seltenen Vorkommens von untergeordneter Bedeutung sind [Forck, 1985; Przybilla, 1993; Müller, 1994b]. Diese genannten Insekten gehören zur Ordnung der Hymenopteren [Przybilla, 1993]. In den USA sind außerdem sogenannte *Yellow Jacket* (eine Wespenart) und stechende Ameisen Auslöser von systemischen Reaktionen. Eine Häufung der Stichereignisse in den Monaten Juli bis September erklärt sich aus dem Flugverhalten der Insekten [Bresser et al., 1995]. Die Zusammensetzung der Hymenoptergifte aus biogenen Aminen, Peptiden und Proteinen führt zu zytotoxischen¹ und neurotoxischen¹ Effekten.

Durch Hymenopterenstiche ausgelöste örtliche Reaktionen werden von 2 % bis 19%, systemische Überempfindlichkeitsreaktionen von 0,2 % bis 5 % der Bevölkerung in Europa und den USA angegeben [Müller & Mosbech, 1993; Charpin, 1992]. Die epidemiologischen Daten variieren je nach angewandter Diagnostik und bevorzugtem Erhebungsinstrument. Realistischer erscheinen Schätzungen, die nicht nur auf einem Fragebogen sondern auch auf medizinischen Untersuchungen (Haut- und Bluttests) beruhen. Diese Schätzungen belaufen sich auf 0,15 % bis 1,8 % der Bevölkerung, die mit systemischer Reaktion nach einem Hymenopterenstich reagierten [Charpin, 1992]. Somit ist diese Allergie als eher selten zu bezeichnen.

Je älter der Patient, desto schwerwiegender waren die Reaktionen bei Stichprovokation unter klinischen Bedingungen in einer Studie [van der Linden et al., 1994]. Es ist nach einer stattgehabten anaphylaktischen Reaktion nach einem Insektenstich eine spontane Restitution möglich, die eine verringerte oder auch ausbleibende systemische Antwort bei erneutem Stich bedingt. Diese Spontanheilung ist besonders bei Kindern, aber auch bei Erwachsenen beobachtet worden [Reismann, 1992; van der Linden et al., 1994].

1 Vgl. Glossar, Seite 91-93

Schweregrade und Management bei Insektengiftallergie

Es bewährt sich, die Schweregrade von anaphylaktischen Reaktionen zu bewerten. Häufig werden die Skalensysteme nach Mueller oder Ring (un)modifiziert genutzt [Przybilla, 1993; Ring, 1991, Seite 106; Mueller, 1966].

Tabelle 4: Klassifizierung allergischer Reaktion bei Insektengiftallergie [Przybilla, 1993; Ring, 1991, Seite 106; Mueller, 1966]

Grad	Symptomatik	Medikamentöse Therapie anaphylaktischer Reaktionen [Klein & Aigner, 1993]
0	Starke Lokalreaktion, über 10 cm, länger als 24 Stunden	<ul style="list-style-type: none"> • Kühlmanschette, topische Kortikosteroide [Fuchs, 1991]
I	Hautsymptome: Juckreiz, Urtikaria ¹ , Flush	<ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminika langsam intravenös • Prednisolon intravenös • zusätzliche symptomatische Therapie
II	Hautsymptome und Übelkeit, Dyspnoe, Tachykardie, Hypotension, Arrhythmie	
III	Hautsymptome und Erbrechen, Durchfall, Schwindel, Larynxödem ² , Bronchospasmus, Zyanose ¹ , Schock, Schwäche, Benommenheit, Todesangst	<ul style="list-style-type: none"> • Adrenalin (Mittel der Wahl) 1:1000; subkutan, durch Inhalation oder intravenös • H₂-Blocker (Antihistaminika) • Sicherung der Vitalfunktionen • zusätzliche symptomatische Therapie
IV	Hautsymptome und Erbrechen, Durchfall, Atemstillstand, Blutdruckabfall, Kollaps, Bewußtlosigkeit, Inkontinenz, Herz-/Kreislaufstillstand	

Reaktionen von Grad 0 bis I nach einem Stich können als noch normal eingestuft werden [Kalveram et al., 1992]. Bedrohlich wird eine Reaktion ab Stufe II, weil die kardiopulmonale Versorgung beeinflusst wird. Der Einsatz von Adrenalin ist bei anaphylaktischer Symptomatik der Grade III und IV in jedem Fall gerechtfertigt [Bresser et al., 1995; Müller et al., 1991]. In einer Untersuchung von 18 194 Notarztprotokollen des Jahres 1992 im Bereich München zeigte sich jedoch bei der Diagnose einer anaphylaktischen Reaktion durch einen Insektenstich ein zurückhaltender Einsatz von Adrenalin durch die Notärzte [Bresser et al., 1995].

Es sollte unabhängig von weiterer Diagnostik oder Hyposensibilisierungsbehandlung sofort eine sogenannte Notfallapotheke aus Adrenalin (als Spray), Steroiden und Antihistaminikum (als Spray oder in trinkbarer Form) verordnet und die Handhabung erklärt werden [Bresser et al., 1995; Müller, 1994b; Bousquet et al., 1987b].

1 Vgl. Glossar, Seite 91-93

2 Kehlkopfschwellung

C.2.2 Beschreibung der Technologie

Spezifische Hyposensibilisierung

Synonyme für diese Technologie entstammen dem angloamerikanischen Vokabular und heißen Immun- oder Immunotherapie. Grundsätzlich handelt es sich um eine ergänzende Therapie, die die anderen Therapieformen des Asthma bronchiale (medikamentös, physikalisch) nicht sofort substituieren kann.

Bei der Hyposensibilisierungsbehandlung werden stark verdünnte Allergenextrakte (Vakzine) bzw. Insektengift in unterschwelliger, langsam steigender Konzentration bis zu einer maximal tolerablen Dosis durch subkutane Injektionen in den Organismus gebracht [Ruppert, 1985; Baumer et al., 1988; Kay & Lessof, 1992; Bousquet et al., 1998; Müller, 1994b]. Durch diese sukzessive „Impfung“ wird die Allergie nicht eliminiert. Aber der Patient entwickelt eine klinische Toleranz im Sinne einer Unterempfindlichkeit [Wahn, 1991], so daß es zu deutlicher Besserung der Beschwerden kommen kann [Albegger, 1990]. Erstmals wurde dieses Behandlungskonzept vor 88 Jahren empfohlen [Noon, 1911; Freeman, 1911]. Zwar waren die immunologischen Erkenntnisse weniger differenziert als heute, dennoch wurden bereits damals Potenz aber auch verbundene Gefahren mit der Verabreichung von Allergenextrakten postuliert [Cohen & Evans, 1991].

Nachweis der Sensibilisierung bei allergischem Asthma bronchiale

Vor Beginn jeder spezifischen Immuntherapie ist eine aktuelle Sensibilisierung nachzuweisen, das auslösende Agens zu identifizieren und in Relation zu den Symptomen stichhaltig zu belegen [Douglas et al., 1997].

Anamnese: Die erste Säule der Diagnostik ist die Anamnese bezüglich Familienanamnese, Krankheitsverlauf, Symptome, Allergenbelastung durch Umgebungsfaktoren (Beruf, Freizeit) und bezüglich geübter Allergenkarrenz [Wettengel & Volmer, 1994; Urbanek, 1990]. Die Diagnose einer allergischen Krankheit besteht zur Hälfte bis zu drei Viertel aus der Anamnese [Meschede, 1989]. Daran schließen sich der klinische Befund und In-vivo- und In-vitro-Testverfahren¹ an.

Hauttests: Es besteht eine enge Beziehung zwischen der Empfindlichkeit im Hauttest und der Überempfindlichkeit der Atemwege [Probst, 1997]. Deshalb ist eine Diagnostik einer Typ I-Allergie mit sehr guter Aussagefähigkeit durch Hauttestungen möglich (Pricktest, Scratch-Reibtest und Intrakutantest)². Der Test wird durchgeführt, indem nach Auftragen eines Allergentropfens die Haut mit einer Prick-Nadel kurz an-

¹ Vgl. Glossar, Seite 91-93

² Typ IV-Allergien werden mit einem Epikutantest diagnostiziert [Jarisch, 1990a; Klimek et al., 1998, Kapitel 5].

gehoben wird [Jarisch, 1990a]. Die Größe der durch die Fremdsubstanz ausgelösten Quaddel und der umgebenden Rötung wird gemessen und hinsichtlich ihrer Ausprägung mit einer negativen Referenz (Lösungsmittel- oder Kochsalzquaddel) und positiven Referenz (Histaminquaddel) verglichen [Urbanek, 1990]. Als Testsubstanz werden wäßrige Allergenlösungen verschiedener Verdünnungsstufen eingesetzt. Durch eine Titrationsreihe an Verdünnungsstufen kann der Sensibilisierungsgrad des Patienten beurteilt werden, um darüber die erste zu applizierende Allergendosis abzuleiten. Dieses Vorgehen wird besonders bei Insektengiftallergiker bevorzugt.

Der Nachweis erfolgt in der Regel an der Volarseite¹ am Unterarm (gute Zugänglichkeit, Reproduzierbarkeit, Vergleichbarkeit), alternativ aber auch auf dem großflächigen Rücken [Klimek et al., 1998, Kapitel 5]. Die Sofortreaktionen können nach 20 Minuten abgelesen werden und müssen immer schriftlich, zumeist in einem Testprotokoll, festgehalten werden [Klimek et al., 1998, Kapitel 5]. Diese Prick-Tests sind schnell durchzuführen, einfach und billig [Kay & Lessof, 1992; Canadian Paediatric Society, 1990]. Die Bewertung ist meist eindeutig [Jarisch, 1990a]. Betont werden muß dabei, daß nicht alle Patienten mit einer im Hauttest nachgewiesenen Allergie zwangsläufig an einer allergischen Erkrankung bzw. an einem Asthma bronchiale leiden [Probst, 1997; Kay & Lessof, 1992]. Ein Hauttest ist ein wichtiger Bestandteil eines diagnostischen, hierarchisch abgestuften Paketes aus differenzierter Anamnese, körperlicher Untersuchung und anderen funktionellen Parametern.

Blutuntersuchungen: Sollte die Durchführung eines Prick-Tests problematisch sein, z.B. bei bestehenden Hautaffektionen, bei Kindern oder bei verfälschenden Effekten von zuvor eingenommenen Medikamenten (z.B. Cortison, Antihistaminika, Cromoglycinsäure [Meschede, 1989; Nolte, 1998, Seite 112]) können relativ kostenintensive serologische Bestimmungen erfolgen [Kay & Lessof, 1992; Lockey et al., 1992]. Hier stehen In-vitro-Laboratoriumsuntersuchungen zur Verfügung, mit deren Hilfe das Gesamt-IgE, spezifisches IgE (Radioallergosorbenttest, RAST) oder Entzündungsmarker wie eosinophile oder basophile Leukozyten bestimmt werden können [Jarisch, 1990a; Wahn, 1991; Wettengel & Volmer, 1994]. Das Ergebnis von einem Prick-Test mit einem Allergenkonzentrat und einer RAST-Untersuchung sind annähernd gleich bezüglich der Sensitivität [Nelson et al., 1993; Lockey et al., 1992]. Die in-vitro-Untersuchung auf IgE ist zwar spezifischer in der Diagnostik, allerdings aber auch teurer. Eine kritische Beurteilung der Ergebnisse ist erforderlich, denn die alleinige Anwesenheit von Antikörpern im Serum läßt noch keine Aussage über das Vorhandensein einer klinisch manifesten Erkrankung zu. Auf die überragende Bedeutung der Anamnese sei nochmals hingewiesen [Aberer et al., 1993].

1 Innenseite

Spezifische IgG-Antikörper können als Zeichen einer Schutzentwicklung zur Verlaufskontrolle gemessen werden, allerdings existieren kaum Studien, die bisher überzeugend eine zuverlässige Korrelation zwischen IgG- oder IgE-Titer und Outcome zeigten [Urbanek, 1990; Wheeler, 1997; Negrini, 1993; Müller, 1994a; Birkner, 1993; Bonifazi, 1994; Urbanek et al., 1991]. Die fortlaufende Bestimmung von spezifischen IgE- oder IgG-Antikörpern lohnt sich nur bei der Insektengiftallergie, da ein Titeranstieg hier als Ausdruck einer protektiven Wirkung der spezifischen Hyposensibilisierung interpretiert wird [Urbanek, 1990; Ebner et al., 1989; Negrini, 1993; Golden et al., 1992].

Weitere In-vitro-Verfahren, wie z.B. ein Basophilen-Degranulationstest oder eine In-vitro-Histaminfreisetzung (Histamine-Release-Test, HRT) sind in ihrer Aussagekraft beschränkt und nur an Spezialinstituten durchführbar [Klein & Aigner, 1993].

Provokationstestungen: Im Schema der Allergiediagnostik sind die Lungenfunktionsprüfung und Provokationsproben (nasal, konjunktival, bronchial, intestinal) enthalten [Jarisch, 1990a; Wahn, 1991; Wettengel & Volmer, 1994]. Sie sind besonders hilfreich, wenn anamnestische Angaben mit den Ergebnissen im Hauttest nicht übereinstimmen [Urbanek, 1990] oder wenn bei perennialen Allergien (Pilzsporen, Milben) das klinisch relevante Allergen identifiziert werden soll [Müller, 1994a; Klein-Tebbe & Kunkel, 1991]. Die Dokumentation der Lungenfunktion bei Asthmatikern sollte schon deshalb erfolgen, weil die Indikation für eine spezifische Immuntherapie unter anderem auf die aktuelle Funktion des Organs Lunge gestützt wird [Zenner, 1993]. Zwei übliche Funktionsparameter sind das forcierte Expirationsvolumen in der ersten Sekunde (FEV₁) und der maximale expiratorische Fluß (Peak Expiratory Flow, PEF) [Lemanske, 1998; Nolte, 1998]. Provokationstestungen sind nützlich, da die organische Reaktion auf das gezielt applizierte Allergen kontrolliert beobachtet werden kann. So kann differenziert werden, ob ein spezifisches Agens oder unspezifische Faktoren die hauptsächlichen Auslöser für die asthmatischen Beschwerden sind, was besonders bei ganzjährigen Allergien wichtig ist.

Umgebungsuntersuchungen: Hierunter sind z.B. Analysen von Staubproben oder Pilzkulturen, sowie die Verwendung von Sporenfallen in der Patientenwohnung und auch Karenzmaßnahmen zu verstehen [Wettengel & Volmer, 1994; Popp, 1993]. Besonders bei Verdacht auf eine Schimmelpilzallergie empfiehlt sich eine Umgebungsuntersuchung, da die im Handel erhältlichen Test- und Therapie-Lösungen von Schimmelpilzallergenen keineswegs dem vielfältigen Allergenspektrum im häuslichen Bereich entsprechen [Popp, 1993].

Eine nachgewiesene Sensibilisierung auf sogenannte Inhalations- oder Aeroallergene stellt aber keinesfalls eine sofortige Indikation zur spezifischen Immuntherapie

dar [Urbanek, 1990]. Die allergologische Diagnose und die Indikationsstellung zur SIT ist dementsprechend eine Synopsis aus Anamnese, Testergebnis und verschiedenen Parametern, die einen möglichen Erfolg der spezifischen Hyposensibilisierung wahrscheinlicher machen (siehe Kapitel *C.2.3 Indikationen und Kontraindikationen bei allergischem Asthma bronchiale*, Seite 49). Letztendlich sollte durch Testverfahren ein Verdacht auf eine Allergie bestätigt und nicht primär geäußert werden.

Auf die Sensitivität, Spezifität und Validität der einzelnen Testverfahren kann hier nicht eingegangen werden. Sicherlich gibt es Diskussionsbedarf. Eine Evaluation der diagnostischen Methoden in der Allergologie ist jedoch nicht Gegenstand dieses Reportes. Der Goldstandard der allergologischen Diagnostik bei inhalativen Allergenen sieht eine Anamnese gekoppelt an einen Prick-Test und einen serologischen Nachweis von IgE Antikörpern vor, um eine Diagnose vernünftig begründen zu können [Müller, 1994a; Wüthrich, 1993; Patterson et al., 1995]. An dieser Stelle wird die Einhaltung des Goldstandards vor Indizieren einer spezifischen Immuntherapie als geschehen vorausgesetzt.

Nachweis der Sensibilisierung bei Insektengiftallergie

Die Diagnostik ist bei Insektengiftallergien ebenso hierarchisch wie bei Asthma bronchiale. Drei Kriterien sind besonders wichtig [Forck, 1985].

1. Anamnese
2. Hauttest
3. Radio-Allergo-Sorbens-Test (RAST).

Eine positive Anamnese liegt im Sinne einer systemischen Reaktion nur dann vor, wenn allergische Allgemeinsymptome beobachtet werden konnten (vgl. Tabelle 4, Seite 21) [Forck, 1985]. Da die Erkennung des krankheitsverursachenden Insektes vom Patienten nicht immer zuverlässig ist, sollte die Diagnose auf weitere (objektivierbare) Parameter gestützt werden [Bousquet et al., 1987b], die eine IgE-gesteuerte Reaktion bestätigen. Der Nachweis einer IgE-Reaktion erfolgt quali- und quantitativ durch einen Hauttest und serologisch durch Bestimmung der spezifischen ImmunglobulinE-Antikörper gegen entsprechend verdächtige Insektengifte [van Halteren et al., 1997; Müller et al., 1992].

Eine Hauttestung wird als Prick- und Intrakutan-Verfahren mit einer Verdünnungsreihe durchgeführt [Forck, 1985; Abkiewicz et al., 1979]. An der Quaddelbildung läßt sich der Sensibilisierungsgrad des Patienten und die Anfangskonzentration bei der durchzuführenden Hyposensibilisierungsbehandlung bestimmen [Forck, 1985]. Ein Ergebnis wird als positiv definiert, wenn die Quaddel nach 15 Minuten einen Durchmesser von 5 mm übersteigt und mit einem Erythem von mindestens 10 mm assozii-

iert ist [Abkiewicz et al., 1979; Goldberg, 1997]. Üblich ist (ebenso wie bei Aeroallergenen) eine semiquantitative Erfassung des Testergebnisses auf einem Protokoll im Vergleich zu einer Histamin- und Kochsalz-Quaddel mit Hilfe einer Bewertungsskala von 0 (negativ) bis +++ (dreifach positiv).

Mit dem RAST-Test können im Blut zirkulierende spezifische IgE-Antikörper nachgewiesen werden, wobei eine gute Korrelation mit der Empfindlichkeitsaussage in einem positiven Hauttest besteht [Forck, 1985; Bathe, 1995]. Einen prognostischen Aussagewert besitzen die Ergebnisse von Haut- und RAST-Test jedoch nicht [Przybilla, 1992]. Ein negatives Ergebnis in beiden Verfahren bedeutet jedoch selbst bei schwerer systemischer Reaktion nach einem Insektenstich eine Entscheidung gegen die spezifische Immuntherapie [Bousquet et al., 1987b], da die Wirkung auch toxisch oder vegetativ (und nicht allergisch) bedingt sein kann.

Eine Sensibilisierung gegen Insektengift sowie der Erfolg einer spezifischen Immuntherapie kann durch eine natürliche Provokation (Insektenstich) unter besonderen medizinischen Vorsichtsmaßnahmen, nachgewiesen werden [Debelic, 1993]. Doch nicht überall findet diese Methode Anerkennung (vgl. Ausführung dazu im Abschnitt C.2.2 *Dauer der Behandlung*, Seite 33).

Pathophysiologische Überlegungen zur Wirkungsweise der spezifischen Hyposensibilisierung

Lange Zeit wurde dem Auftreten spezifischer IgG-Antikörper bei gleichzeitigem Abfall der spezifischen IgE-Antikörper eine kausale Bedeutung zugeordnet. Die Bildung dieser sogenannten blockierenden Antikörper der Subklasse IgG4 verhindert die schädliche Reaktion zwischen Antigen und IgE-Antikörpern [Reinhardt, 1996; Jarisch & Hemmer, 1996; Patterson, 1998; Albegger, 1990].

Weiterhin wird erklärt, daß eine Zunahme der in der Schleimhaut ansässigen spezifischen sekretorischen IgA das Eindringen von Antigenen in die Epithelien von Nase und Bronchien verhindert [Clark & Rees, 1997; Ruppert, 1985; Wahn, 1991]. Die Erklärungsmodelle über die Wirkungsweise umfassen weitere Hypothesen, die in der folgenden Tabelle 5 dargestellt sind.

Einige Autoren nehmen inzwischen wieder Abstand von der bisher überzeugendsten Erklärung der blockierenden Antikörper [Ebner et al., 1989; Müller, 1994a]. Neuere Publikationen schlagen vor, daß die spezifische Immuntherapie die zelluläre Immunantwort modifiziere [Norman, 1993].

Beim Allergiker sind sogenannte T-Helfer-2-Zellen (TH₂), welche über Interleukin-(IL)-4 die B-Zellen zur IgE-Produktion stimulieren, vermehrt [Müller, 1994a; Heusser & Brinkmann, 1994]. Dagegen sind T-Helfer-1-Zellen (TH₁) durch

die Sekretion von Zytokine wie Interleukin-2-(IL-2) und Interferon gamma (IFN) charakterisiert [Müller, 1994a; Heusser & Brinkmann, 1994]. Es wird vermutet, daß ein sogenannter *switch* von TH₂- zu TH₁-Lymphozyten möglicherweise bewirke, daß eine höhere IL-2- und IFN-Konzentration und als Konsequenz daraus eine verringerte IgE Produktion resultiere [Durham et al., 1991]. Da IgE eine Schlüsselfunktion bei Typ I-Allergien einnimmt, kann über seine Reduktion eine klinische Verbesserung erhofft werden. Andere Autoren postulieren, daß die spezifische Immuntherapie weniger auf die IgE-Synthese und die Sofortreaktion als vielmehr auf die Spätphase der allergischen Entzündung wirke [Pienkowski et al., 1985; van Bever et al., 1988].

Tabelle 5: Pathophysiologische Überlegungen zur Wirkungsweise der spezifischen Hyposensibilisierung

Erklärungsmodell	Literatur
Bildung blockierender Antikörper der Subklasse IgG4	Wang et al., 1992; Reinhardt, 1996; Jarisch & Hemmer, 1996; Patterson, 1998; Albegger, 1990; Schoenwetter, 1996
Initialer Anstieg und konsekutive Suppression der spezifischen IgE-Antikörper	Clark & Rees, 1997; Ruppert, 1985; TSANZ, 1997; Lockey, 1990; Creticos, 1995
Zunahme der sekretorischen IgA	Clark & Rees, 1997; Ruppert, 1985; Wahn, 1991; Creticos, 1995
Verminderte Reaktivität von sensibilisierten basophilen Leukozyten im Blut	Clark & Rees, 1997; Wahn, 1991; Creticos, 1995
Abnahme der antigeninduzierten T-Lymphozyten-Antwort	Wahn, 1991; Creticos 1995
<i>Switch</i> von Th ₂ - zu Th ₁ -Lymphozyten	Durham et al., 1991; Bousquet & Michel, 1992

Eine endgültige Vorstellung vom Wirkungsmechanismus der spezifischen Hyposensibilisierung existiert noch nicht [Müller, 1994a]. Pathophysiologische Überlegungen und Theorien werden weiterhin Gegenstand der Forschung bleiben.

Allergenextrakte: Charakterisierung, Standardisierung und Zusammensetzung

In der galenischen Aufbereitungsform sind verschiedene Typen von modifizierten Allergenextrakten im Gebrauch. In der Reihenfolge der Entwicklungsstufen sind es

- wäßrige Allergenextrakte
- Semi-Depot-Extrakte mit Adsorption an Aluminiumsalze
- Depot-Extrakte mit Glutaraldehyd behandelt und Tyrosinzusatz als Depoteffekt
- Allergoide als modifizierte Allergene nach Formaldehydbehandlung
- wäßrige Extrakte oder Depotextrakte mit nachfolgender Gefriertrocknung (Lyophilisierung).

Die Freisetzung in den Organismus ist nach Injektion bei den wäßrigen Extrakten schneller, das Risiko einer allergischen Reaktion auf die Vakzine deshalb höher als

bei Depot-Extrakten, die durch die Adsorption z.B. an Aluminiumhydroxyd oder Tyrosin verzögert resorbiert werden. Diese polymerisierten und somit hochmolekularen Präparationen sind sicherer und ebenso wirksam wie die wäßrigen, niedermolekularen Lösungen [Bousquet et al., 1991]. Aluminium-präzipitierte Semi-Depot-Extrakte bieten gegenüber der wäßrigen Form nicht nur Vorteile in der besseren Verträglichkeit sondern auch in den zu wählenden Verabreichungsintervallen, die verlängert werden können. Dadurch sinkt die Anzahl von Injektionen [Kersten et al., 1977; Fuchs, 1988; Gronemeyer, 1968; Fuchs, 1991].

Durch ein zusätzliches Verfahren kann die Allergenität¹ der applizierten Stoffe modifiziert und das Anaphylaxie-Risiko um ein weiteres gemindert werden, ohne daß die Immunogenität² verloren geht [Müller, 1994a]. Diese Allergenabkömmlinge werden Allergoide genannt und beruhen auf einer Vorbehandlung des Extraktes mit Aldehyden, Harnstoff oder Polymeren [Wahn, 1991; Reinhardt, 1996; Baumer et al., 1988; Dreborg & Akerblom, 1990; Douglas et al., 1997; Albegger, 1990].

Da nur ein Teil der Allergenfraktionen mit den IgE-Antikörpern einzelner Patienten reagiert, unterscheidet man Haupt- bzw. Majorallergene sowie Intermediär- und Minorallergene. Ein Hauptallergen liegt vor, wenn mindestens 50% einer ausgewählten Patientengruppe IgE-Antikörper als Reaktion auf dieses Allergen gebildet haben (Minorallergene entsprechend unter 10% der Probanden) [Urbanek, 1990; Klimmek et al., 1998, Kapitel 11].

Industriell hergestellte Allergenvakzine zur spezifischen Hyposensibilisierung sind nach dem Gewicht/Volumen-Verhältnis standardisiert [Wüthrich, 1993; Schoenwetter, 1996]. Dennoch ist zu beachten, daß bei diesen biologischen Stoffen Schwankungen der Allergenität möglich sind [Ruppert, 1985; Baumer et al., 1988; Schoenwetter, 1996].

Die Einheiten, die zur Standardisierung von Allergenextrakten angegeben werden, sind je nach Firma verschieden, so daß die Verwirrung groß ist [Wüthrich, 1993]. Keines der Systeme, Extrakte zu benennen, hat universelle Akzeptanz gefunden, da jedes seine Limitation hat [Dolen, 1995].

1 Die Fähigkeit, eine IgE-vermittelte allergische Reaktion auszulösen [Müller, 1994a].

2 Die Fähigkeit, das Immunsystem zur Protektion zu stimulieren [Müller, 1994a].

Tabelle 6: Einheiten zur Standardisierung von Allergenextrakten [Ring, 1991; Wüthrich, 1993]

Einheit	Definition
Noon-Einheit	Extrakt aus 1 µg Allergen = 1 NE
Gewicht/Volumen-Einheit	Menge allergenes Ausgangsmaterial/Volumen der Extraktionsflüssigkeit (z.B. 1:1000)
Protein-Nitrogen-Einheit (PNU)	Eiweiß-Stickstoff-Einheit 1 µg Proteinstickstoff = 1 PNU Hier werden jedoch nicht nur allergene Proteine, sondern auch andere Komponenten mit standardisiert
Histamin-Äquivalent-Prick (HEP)	Extrakt-Konzentration, die bei atopischen Kontrollpersonen die gleiche Reaktionsstärke im Pricktest hervorruft wie Histamin-HCl (1 mg/ml) 1 HEP = 1000 BU/ml
Biologische Einheit (BE) oder (BU)	1 HEP = 1000 BE/ml Nach NIBSC (<i>National Institute for Biological Standards and Control</i>): Ein Allergenextrakt ohne irritierende Substanzen besitzt die Aktivität 10 BE/ml, wenn es bei der Pricktestung bei mindestens 30 allergischen Patienten eine mittlere Quaddelgröße von 75mm ² erzeugt.
SARAH-Einheit	Skin Activity Reference Allergen/Histamine 1 SARAH entspricht der Gewichtsmenge des Allergens (in 1 ml Coca-Lösung), die beim Patienten die gleiche Hautreaktion erzeugt wie eine Histaminlösung aus 10 mg/ml
I.S.R.	Index Stallergènes de Réactivité Hier muß das Allergenextrakt (wie eine 5%ige Codein-Phosphat-Lösung) eine mittlere Quaddelgröße von 22 mm ² oder einen Durchmesser von 5,2 mm erzeugen

Die Extrakte sollen möglichst wenig niedermolekulare Irritanzen enthalten und von Charge zu Charge gering variieren [Wahn, 1991; Baumer et al., 1988]. Lagerung und Alter der Vakzine sind inkonstante Faktoren (Aufbewahrung im Kühlschrank bei +4 bis 8°C und Verfallsdatum beachten!) [Wüthrich, 1993; Klein-Tebbe & Kunkel, 1991; Schoenwetter, 1996]. Mehrfach wird in der Literatur auf die Beachtung der vom Paul-Ehrlich Institut publizierten Standards der *International Union of Immunological Societies* (IUIS) hingewiesen [Malling, 1994; Bousquet et al., 1998; Albegger, 1990; Norman, 1994].

Mischungen von Allergenextrakten sind nur bei verwandten Allergenen erlaubt, z.B. Gräser und Roggen, dagegen nicht Pollen und Hausstaubmilbe oder Tierhaare. Grundsätzlich ist die Mischung von perennialen und saisonalen Allergenen kontraindiziert [Müller, 1994a; Fuchs, 1991]. Eine simultane Impfung von z.B. Hausstaubmilben und Gräserpollen müßte dann mit getrennten Injektionslösungen und Applikationsstellen alternierend, d.h. wöchentlich und später monatlich abwechselnd stattfinden [Fuchs, 1991].

Zusammenfassend sind folgende Minimalanforderungen an Allergenextrakte zu stellen, damit sie klinisch anwendbar sind: sie müssen spezifisch, möglichst rein, konstant in der Zusammensetzung und steril konserviert sein [Ruppert, 1985]. Es ist gut möglich, daß eine weitere Optimierung der Allergenextrakte die Ergebnisse der spezifischen Hyposensibilisierung verbessern kann [Clark & Rees, 1997; Wheeler, 1997]. Unter diesem Aspekt wird argumentiert, daß ein ausbleibender Effekt der spezifischen Immuntherapie von früheren Studien möglicherweise auf den damaligen niedrigpotenten Status der Allergenvakzine zurückzuführen sei [Malling, 1994].

Eine Hyposensibilisierungsbehandlung bei Insektengiftallergie erfolgt seit Anfang der 80er Jahre mit dem Gift der krankheitsverursachenden Spezies. Fast 50 Jahre lang wurden Insektengiftallergiker mit Ganzkörperextrakten (statt mit dem Gift) behandelt bis eine entscheidende Korrektur durch den Nachweis gelang, daß die Therapie mit Ganzkörperextrakten lediglich mit den Effekten eines Placebo vergleichbar ist [Hunt et al., 1978a; Hunt et al., 1978b; Müller et al., 1979; Bousquet et al., 1987b]. Als Erhaltungsdosis werden 100 µg Toxin, also die doppelte Insektengiftmenge eines Sticheignisses, angestrebt [Müller & Mosbech, 1993; Forck, 1985; Bousquet et al., 1987b]. In einigen schweren Fällen wird diese Dosis auf 200 µg erhöht, um eine verbesserte Toleranz zu erreichen [Przybilla, 1993; Bousquet et al., 1987b]. Die reinen Gifte werden heute in lyophilisierter (wäßriger) Form angeboten und können für verschiedene Hyposensibilisierungsschemata genutzt werden [Forck, 1985]. Die Kopplung an Adjuvantien, z.B. Aluminiumhydroxid, ist ebenfalls (wie bei aerogenen Allergenextrakten) möglich [Cahen & Wüthrich, 1997].

Schemata der spezifischen Hyposensibilisierung

Die spezifische Immuntherapie kann bei ganzjährig im Umfeld des Patienten auftretenden Allergenen zu jeder Jahreszeit beginnen und konstant über mehrere Jahre unterhalten werden. Bei saisonalen Allergenbelastungen (Pollen, Gräser) gibt es entweder die Möglichkeit jährlich ausschließlich vor der Saison eine kurzweilige Therapie durchzuführen oder ebenso perennial zu hyposensibilisieren, wobei dann in der Pollenflugzeit die injizierte Dosis um die Hälfte reduziert wird [Ruppert, 1985; Urbanek, 1990]. Ein ganzjähriges Vorgehen ist damit zu begründen, daß die kumulative Allergendosis, die für die Wirksamkeit der spezifischen Hyposensibilisierung von Bedeutung ist, schneller und ggf. höher verabreicht werden kann [Wahn, 1991].

Die Extrakte werden von den Herstellern in drei Konzentrationslösungen produziert. Als Erstinjektionsdosis wird 0,1 ml oder 0,05 ml einer hochverdünnten Allergenlösung (1:10 000 bis 1:1 Mio) gewählt [Patterson, 1998]. Bei stark sensibilisierten Personen kann die Behandlung mit einer vorangehenden „Null-Lösung“ eingeleitet werden [Reinhardt, 1996]. Ziel ist eine Enddosis von 0,5 bis 1,0 ml des Extraktes mit

der höchsten tolerablen Konzentration (möglichst 1:100) als Erhaltungsdosis zu erreichen [Patterson, 1998; Albegger, 1990].

Die spezifische Immuntherapie ist in Deutschland eine ärztliche Aufgabe und nicht durch medizinische Hilfskräfte in der Praxis auszuführen [Ruppert, 1985; Reinhardt, 1996; Klein-Tebbe & Kunkel, 1991; Meschede, 1989]. In den USA darf befugtes medizinisches Personal die Injektion ausführen, sofern der verantwortliche Arzt in räumlicher Nähe anwesend ist [Patterson, 1998].

Vor jeder Injektion muß eine Zwischenanamnese erhoben werden, um die Konzentration der bevorstehenden Injektion zu bestimmen [Klein-Tebbe & Kunkel, 1991; Meschede, 1989]. Die Injektionen werden streng subkutan z.B. mit einer graduierten 1 ml-Spritze an der Streckseite des Oberarmes (10 cm handbreit) oberhalb der Ellenbogengelenke appliziert. Durch mehrfache Aspiration muß gewährleistet werden, daß kein Extrakt in die Blutbahn gelangt [Ruppert, 1985; Albegger, 1990; Müller, 1994a; Wüthrich, 1993; Klein-Tebbe & Kunkel, 1991; Fuchs, 1988; Fuchs, 1991]. Danach verbleibt der Patient mindestens 30 Minuten unter Überwachung im Wartezimmer [Müller, 1994a; Wüthrich, 1993; Ohman, 1992]. Körperliche Anstrengungen (Sport, Sauna) sind an diesem Tag zu vermeiden [Albegger, 1990; Meschede, 1989].

Die Injektionsintervalle betragen in der Anfangsbehandlung ein bis zwei Wochen bis zur individuell tolerablen Höchstkonzentration. Dann erfolgt in der Phase der Fortsetzungsbehandlung die subkutane Applikation der Höchst-/Erhaltungsdosis in drei bis vierwöchigen Abständen [Reinhardt, 1996; Baumer et al., 1988]. Bei regulär möglicher Steigerung der Dosis umfaßt sowohl bei saisonalen als auch ganzjährigen Allergenen die Initialphase drei bis vier Monate und die Erhaltungstherapie bei gleicher Dosis zwei bis vier Jahre [Urbanek, 1990]. Das Ziel ist eine Dosissteigerung um das 1000- bis 10 000fache der Initialdosis, wobei die individuelle Verträglichkeit die Steigerung der Dosierung diktiert (und nicht ein Standardschema) [Fuchs, 1991].

Dieses Therapieregime muß teilweise aus vielerlei Gründen modifiziert werden. Der Behandler sollte sehr gut in der Dosisanpassung geschult sein und wissen, wann es vom Grundschema abzuweichen gilt. Vor jeder erneuten Injektion ist eine sorgfältige Zwischenanamnese mit Fragen nach Verträglichkeit der letzten Applikation, interkurrente Erkrankungen, zwischenzeitliche Impfungen, Asthmabeschwerden und Einnahme von Medikamenten durchzuführen [Müller, 1994a]. Zudem ist es sinnvoll, daß der Patient vor der Injektion seine aktuelle Lungenfunktion durch Selbstmessung am Peak-flow-Meter mißt [Bousquet & Michel, 1994a]. Eine deutliche Reaktion nach der letzten Applikation (Quaddeldurchmesser über 3 cm), ein akuter Infekt, ein verlängertes Intervall oder der Beginn einer neuen Charge gleicher oder höherer Konzen-

tration (aber mit bisher geringerem Aktivitätsverlust als im verbrauchten Extrakt) oder belastender Pollenflug zur Blütezeit sind einige der Gründe, die eine Dosisreduktion mit anschließender kurzfristiger erneuter Steigerung der Applikationsdosis erfordern [Albegger, 1990; Metzger, 1990; Klein-Tebbe & Kunkel, 1991; Schoenwetter, 1996; Fuchs, 1991; Ohman, 1992]. Bei Anbruch eines frischen Extraktfläschchens sowie in der Blütezeit ist es z.B. erforderlich, die Dosis um 40 bis 60 % gegenüber der letzten Applikation zu reduzieren [Schoenwetter, 1996; Fuchs, 1991].

Die Fortsetzungslösung muß rechtzeitig (einige Wochen zuvor) bestellt werden, damit keine Therapieunterbrechung entsteht [Wüthrich, 1993].

Neben dem geschilderten klassischen Grundschema mit einer einmaligen Allergenapplikation pro Woche von Beginn an (Standardhyposensibilisierung, konventionelles Schema) sind auch schnellere Impfschemata bekannt, die hauptsächlich zur spezifischen Hyposensibilisierung bei Insektengiftallergien Anwendung finden aber auch in den letzten Jahren bei der spezifischen Immuntherapie mit aerogenen Allergenen eingesetzt wurden [DesRoches et al., 1997; Dolz et al., 1996]. Dabei unterscheiden sich die Protokolle im wesentlichen durch die Zeitdauer bis zum Erreichen der gewünschten Erhaltungsdosis von 100 µg Insektengift [Müller, 1994b].

Konventionelle, klassische Kurzzeit-Therapie [Rueff & Przybilla, 1996; Bousquet et al., 1987b]: In wöchentlichem Abstand wird mit steigender Konzentration eine Dosis parenteral verabreicht. Diese kurzfristige Stoßtherapie endet im optimalen Fall nach spätestens zwei bis vier Monaten.

Cluster-Regime [Wahn, 1991; Baumer et al., 1988; Rueff & Przybilla, 1996]: Hier erfolgen 2-4 Injektionen am ersten Tag mit einer Wiederholung alle 1-4 Wochen.

Schnell-, Rush oder Ultrarush-Hyposensibilisierung [Wahn, 1991; Ruppert, 1985; Reinhardt, 1996; Jarisch & Hemmer, 1996; Rueff & Przybilla, 1996; Müller et al., 1979]: Dabei wird durch tägliche Gabe von circa 4-5 Injektionen wäßrigen Extraktes binnen 2 bis 10 Tage unter stationären Bedingungen die Höchstdosis erreicht. Eine Erhaltungstherapie kann dann ambulant in verlängerten Intervallen erfolgen.

Die Einleitungsphase bei Wespen- und Bienengiftallergie erfolgt heute zumeist in der Form der Rush-Hyposensibilisierung [Fuchs, 1991]. Dieses Prinzip ist gegenüber dem konventionellen und dem Cluster-Regime vorteilhaft, da in kürzerer Zeit ein Impfschutz erreicht werden kann. Die Einleitung der Behandlung mit Insektengiften ist in speziellen Zentren zu empfehlen [Fuchs, 1988]. Bei guter Verträglichkeit der Dosis von 100 µg Gift kann die Behandlung z.B. durch den Hausarzt ambulant weitergeführt werden [Müller, 1994a; Müller, 1994b]. Eine regelmäßige Vorstellung beim Allergologen ist jedoch sinnvoll und dringend anzuraten, unter anderem, weil

eine verbesserte Compliance in der allergologischen gegenüber der hausärztlichen Praxis gezeigt werden konnte [Walter, 1995].

Dauer der Behandlung

Die Stärke der gewünschten Immunisierung und somit das Ausmaß des Nutzens, der durch die Therapie erreicht wird, hängt von der individuell tolerierten und kumulativ verabreichten Allergendosis ab [Wahn, 1991; Baumer et al., 1988; Dreborg & Akerblom, 1990]. Auf diesem Grundsatz basiert die zumeist geäußerte Empfehlung zur Therapiedauer von insgesamt drei bis vier Jahren [Baumer et al., 1988; Kay & Lessof, 1992; Iamandescu, 1991; Bousquet & Michel, 1995; Müller, 1994a]. Gelegentlich finden sich Stimmen aus Österreich, die eine Therapiedauer von zwei Jahren als ausreichend betrachten [Urbanek, 1990; Jarisch & Hemmer, 1996; Jarisch, 1990b] oder solche, die eine fünfjährige Therapie fordern [Maruo et al., 1990]. Eine Behandlung über mehr als fünf Jahre hinaus scheint keine weitere Steigerung der positiven Effekte zu ermöglichen [Maruo et al., 1990]. Einige Arbeitsgruppen empfehlen, die spezifische Hyposensibilisierung erst zu beenden, wenn der Patient ein bis zwei Jahre lang unter der Therapie eine deutliche Symptomverbesserung oder Beschwerdefreiheit erfahren hat [Evans, 1992].

An jedem Punkt gilt es eine Gratwanderung zwischen Risiko und Effekt zu gehen. Mit höheren Dosierungen ist eine ebenso steigende Komplikationswahrscheinlichkeit zu bedenken. Andererseits könnte bei zu geringen Mengen an applizierten Allergenen der therapeutische Effekt unbemerkt sein. Zugleich bedeutet eine mehrjährige bzw. saisonal rekurrende Therapie ein konstantes Engagement auf Patienten- und Behandlerseite.

Nach einem (halben) Jahr sollte im Gespräch mit dem Patienten der bisherige Therapieeffekt diskutiert und bei fehlender Besserung eine Weiterführung bzw. ein Abbruch der Behandlung ernsthaft überdacht werden [Jarisch & Hemmer, 1996; Metzger, 1990; Schoenwetter, 1996; Fuchs, 1991]. Es gibt Fälle mit starken Begleitreaktionen, in denen die gewünschte Konzentration nicht erreicht werden kann und die Dauertherapie mit einer (zu) geringen Konzentration fortgesetzt oder gänzlich abgebrochen werden muß.

Während einer Schwangerschaft, so gilt einheitlich die Empfehlung, sollte eine spezifische Immuntherapie nicht begonnen werden [Malling, 1994; Metzger, 1990; Müller, 1994a; Evans, 1992]. Tritt eine Schwangerschaft nach Beginn einer spezifischen Hyposensibilisierung ein, so sind die Diskussionen um eine Therapiefortsetzung in der Literatur kontrovers. Einerseits wird gemahnt, die Immuntherapie sofort zu beenden, da die Risiken für das ungeborene Leben im Falle einer schweren Allgemeinreaktion nicht abzusehen sind. Andere Autoren argumentieren, daß der Gewinn der

spezifischen Immuntherapie während der Schwangerschaft überwiege, da die potentielle Vermeidung von schweren asthmatischen Komplikationen und damit einhergehender Hypoxie¹ sowie eine möglicherweise geringere Asthmamedikation unter SIT im Vordergrund stehe [Metzger, 1990; Clark & Rees, 1998; Albegger, 1990]. Eine bisher verträgliche Erhaltungstherapie könnte bei eingetretener Schwangerschaft nach Einverständniserklärung der Patientin mit halbiertes Dosis fortgesetzt werden, um zumindest das Anaphylaxierisiko zu minimieren [Metzger, 1990]. In dem Bereich der spezifischen Immuntherapie bei Schwangeren besteht noch deutlicher Forschungsbedarf [Metzger, 1990].

Kommt es einige Jahre nach einer SIT bei einem Patienten zu einem sogenannten Rückfall bzw. zur Verstärkung der allergischen Beschwerden, so könnte eine kurzzeitige *Boosterung* mit wenigen Injektionen (ähnlich den üblichen Impfungen bei Infektionskrankheiten) das immunologische Gedächtnis auffrischen. Eine österreichische Arbeitsgruppe schlägt dieses Vorgehen bei Pollenallergikern nach eigenen erfolgreichen Versuchen vor [Ebner et al., 1994]. Auch bei Insektengiftallergikern werden Boosterinjektionen nach Abschluß einer mehrjährigen Therapie diskutiert. Verbindliche Aussagen existieren hierzu jedoch nicht [Fuchs, 1991].

Die Therapieprotokolle bei Insektengiftallergie sind wie oben beschrieben in der Steigerungsphase unterschiedlich gestaltet. Aus sozioökonomischen Gründen werden zunehmend die kurzzeitigen Schemata mit zwei bis drei Tagen stationären Aufenthaltes bevorzugt. Sehr kontrovers werden die Outcomeparameter diskutiert, an denen die erfolgreiche Beendigung der Hyposensibilisierung bei Insektengiftallergikern fixiert werden kann. Eine Provokation durch einen (akzidentiellen) Feldstich oder durch einen geplanten Insektenstich unter klinischen Bedingungen wird gewünscht [Müller, 1994b]. Wenn der Patient miterlebt, daß nach einer Hyposensibilisierung der Körper deutlich geringer oder gar nicht allergisch reagiert, sei dem Patienten die größte Last, nämlich die Angst vor dem nächsten Stich, genommen. Gegner der Provokationsprobe argumentieren, daß die Gefahr einer Resensibilisierung durch diesen Kontakt im Vordergrund stünde. Das Argument, die erhöhte Ausschüttung von endogenen Katecholaminen bei einer geplanten Stichprovokation (und entsprechend angespannter Erwartungshaltung des Patienten) könnte das Ergebnis verfälschen, wurde in einer Studie widerlegt [Hauk et al., 1995].

Eine Therapiekontrolle bzw. ein Immunschutz ist weiterhin serologisch durch den Nachweis von spezifischen IgG möglich [Bousquet et al., 1987a]. Doch die pragmatische Theorie über Korrelation von Therapieerfolg und serologischem Titer wird nicht von allen Autoren unterstützt [van der Linden et al., 1994]. Zusammenfassend kann

1 Sauerstoffmangel in den Geweben

gesagt werden, daß die Handhabung der Erfolgskontrolle derzeit noch uneinheitlich ist.

Die notwendige Behandlungsdauer für die spezifische Immuntherapie bei Insektengiftallergie ist ebenso wie bei Asthma bronchiale unbekannt [Przybilla, 1993] und deshalb mit einer großen Spannweite angegeben. Die Empfehlungen rangieren von 2-3 Jahre [Forck, 1985; van Halteren et al., 1997] bis zu 3-5 Jahre Behandlung [Lockey, 1990; Golden et al., 1996]. Einige Behandler beenden die Therapie, wenn Hauttest und IgE-Titer negativ ausfallen [Lockey, 1990]. Andere Empfehlungen weisen darauf hin, daß ein gänzlich Verschwinden der meßbaren Reaktion an Haut und der spezifischen Antikörper im Blut nicht immer zu beobachten sei, selbst wenn bei einem erneuten Stich die klinische Schockreaktion ausbleibt und das Therapieziel erreicht ist.

Risiken und Nebenwirkungen der spezifischen Hyposensibilisierung bei allergischem Asthma bronchiale

Jeder Patient sollte vor Beginn der Behandlung über die Dauer der Behandlung und insbesondere über die Risiken informiert werden [Bousquet & Michel, 1995]. Eine vorzugsweise mündliche und schriftliche Einwilligung des Patienten über Prinzip, Wirksamkeit und Risiken dieser Behandlung ist angezeigt [Müller, 1994a; Wüthrich, 1993].

Unspezifische Nebenwirkungen können Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Übelkeit oder Schwindel sein [Reinhardt, 1996; Albegger, 1990]. Lokalreaktionen sind bei bis zu 25 % der Patienten in Form einer Rötung, Schwellung, Infektion oder von Granulomen (subkutane Knötchen) an den Injektionsstellen möglich. [Ruppert, 1985; Reinhardt, 1996; Baumer et al., 1988; Douglas et al., 1997; Albegger, 1990].

Spezifische allergische Nebenwirkungen können ebenfalls lokalisiert oder systemisch in Erscheinung treten. Eine übersteigerte Lokalreaktion kann während der Hauttestung und nach der subkutanen Applikation des Therapiextraktes als fortschreitendes Erythem, Quaddel oder Schwellung mit einem Durchmesser über 4 cm sichtbar werden. Allgemeinreaktionen äußern sich in milder Form als Konjunktivitis, Rhinitis, Übelkeit oder Juckreiz [Urbanek, 1990]. Manifestationen starker systemischer Nebenwirkungen können z.B. als Asthmaanfall oder als intestinale Symptomatik identifiziert werden [Reinhardt, 1996].

Am meisten wird die Eskalation der Allgemeinreaktion bis zum anaphylaktischen Schockgeschehen mit Atem- und Kreislaufstillstand gefürchtet [Ruppert, 1985; Baumer et al., 1988; Urbanek, 1990]. Alarmsymptome sind Juckreiz an Handflächen und Fußsohlen [Klein & Aigner, 1993; Fuchs, 1991], starker Blutdruckabfall und Benommenheit [Albegger, 1990]. Der Schock kann aus Lokal- oder Allgemeinsymptomen

hervorgehen, sie können aber auch fehlen. Anaphylaktische Reaktionen bzw. allgemeine Nebenwirkungen sind bei Asthmaerkrankten während der spezifischen Hyposensibilisierung eher zu erwarten als bei Patienten mit allergischer Rhinitis [Albegger, 1990; Hejjaoui et al., 1992].

Bei einer Anaphylaxie ist Adrenalin das Mittel der Wahl [Albegger, 1990; Metzger, 1990]. Bei Schwangeren gilt dieses eingeschränkt, da Adrenalin zu uterinen Kontraktionen und Verminderung der Durchblutung führen kann [Metzger, 1990].

Tödliche Zwischenfälle, die im Zusammenhang mit einer spezifischen Hyposensibilisierung vorgekommen sind, wurden beschrieben [Urbanek, 1990: 1 auf 750 000 Injektionen; Bousquet & Michel, 1994a]. Zwischen 1981 und 1988 waren dem Paul-Ehrlich-Institut in einem Spontanerfassungssystem 22 Todesfälle in Deutschland gemeldet worden, die im Zusammenhang mit einer Allergenapplikation standen. Dabei waren in rund 70 % der nachvollziehbaren Settings ein Therapiefehler des Arztes oder eine mangelnde Anweisung des Patienten mitursächlich für den tödlichen Verlauf [Siefert, 1990; Zylka-Menhorn, 1995].

Die Angaben über Häufigkeiten von systemischen Reaktionen variieren stark von 0,4% bis 10 % [Jarisch, 1990b; Douglas et al., 1997; Zychowicz et al., 1990; Matloff et al., 1993; Ragusa et al., 1997], wobei zumeist exakte Definitionen, was unter einer systemischen Reaktion subsumiert wurde, fehlen. Eine Anaphylaxie tritt bei erfahrenen Therapeuten in etwa zu 1 % aller Injektionen auf, zumeist jedoch in Form einer milden Urtikaria (Quaddelbildung) [Wahn, 1991; Ragusa et al., 1997]. Teilweise wird die Nebenwirkungsrate pro 100 Injektionen ermittelt, so daß Angaben von 0,06 % bis 2,6 % systemischer Reaktionen resultieren [Ragusa et al., 1997; Adkinson et al., 1997; Frew, 1993]. Das letale Risiko wird in den USA als ein Todesfall auf 1 bis 3 Millionen Injektionen kalkuliert [Reid et al., 1993]. Durch letztere Berechnungsform als Ratio wird das steigende absolute Risikopotential bei geforderter mehrjähriger Therapiedauer und kumulativer Injektionsfrequenz offensichtlicher.

Die typische allergische IgE-vermittelte Reaktion der Atemwege und der Haut zeigt einen zweiphasigen Verlauf, eine Früh- und eine Spätreaktion [Probst, 1997]. 10 bis 30 Minuten nach Allergenprovokation setzt die Frühreaktion ein. Daher rührt die Empfehlung, Patienten nach Allergeninjektion 30 (bis 60) Minuten in der Praxis zu überwachen [Ruppert, 1985; Reinhardt, 1996; TSANZ, 1997; Douglas et al., 1997; Dreborg & Akerblom, 1990]. Hier besteht Konsens im europäischen und amerikanischen Bereich mit Ausnahme des *Committee on Safety of Medicine in the UK*, die 1986 basierend auf retrospektiven Daten eine Beobachtungszeit von zwei Stunden nach Applikation forderten [Dreborg & Akerblom, 1990; Kay & Lessof, 1992; CSM, 1986] und aufgrund der Nebenwirkungen die Empfehlung für eine spezifische Im-

muntherapie stark einschränkten. Diese Forderung änderte sich als offensichtlich wurde, daß bedrohliche Effekte innerhalb der ersten 30 bis 60 Minuten deutlich werden [Schoenwetter, 1996; Stewart & Lockey, 1992; Hejjaoui et al., 1990; Stevens, 1998]. Daraufhin wurde 1993 von der *British Society for Allergy and Clinical Immunology Working Party* eine Wartezeit von 60 Minuten für adäquat konstatiert [Frew, 1993]. In Deutschland und den USA gilt eine Beobachtungsphase von 30 Minuten als Standard. Die sogenannte Spätreaktion erreicht ihren Höhepunkt nach 4-6 Stunden, so daß ein Patient prinzipiell darauf aufmerksam gemacht werden muß, daß auch später (nach einem Allergietest oder einer Injektion) mit allergischen Reaktionen zu rechnen ist [Klein & Aigner, 1993].

Die präventive Verabreichung von Antihistaminika oder Cortisonpräparaten erniedrigt die Komplikationsrate und die Ausprägung der Nebenwirkungen [Jarisch & Hemmer, 1996; Ebner et al., 1989; Hejjaoui 1990], allerdings ist zu bedenken, daß eine frühe unerwünschte Reaktion verdeckt wird, und dadurch mögliche anaphylaktische Symptome in ein späteres Intervall verlagert werden können (wenn der Patient die Praxis bereits verlassen hat). Außerdem könnte das Risiko einer Dosissteigerung bei der nächsten Applikation unterschätzt werden [Greenberger, 1994].

Da die Nebenwirkungen lediglich durch ein Spontanerfassungssystem in Deutschland registriert werden, sind eindeutige Aussagen über die Häufigkeit einer bestimmten Nebenwirkung nicht möglich [Zylka-Menhorn, 1995]. Ein Zusammenhang zwischen iatrogenen Komplikationen und Weiterbildung wurde dokumentiert [Zylka-Menhorn, 1995; Bousquet et al., 1998]. Daher wird gefordert, daß lediglich qualifizierte Mediziner diese Therapieform anwenden dürfen [Zylka-Menhorn, 1995; Bousquet et al., 1998; Sullivan et al., 1998].

Risiken und Nebenwirkungen der spezifischen Hyposensibilisierung bei Insektengiftallergie

Das hauptsächliche Risiko der spezifischen Immuntherapie bei Insektengiftallergie, welches dem Therapieerfolg gegenübersteht, ist eine allergische Reaktion durch die Applikation der Toxinmenge. Die Häufigkeit von Zwischenfällen während der initial stationären Behandlungsprotokolle ist ein hauptsächliches Kriterium, welches in Chancen- und Risiko-Betrachtungen einfließt. Denn bei 40-85 % der Patienten ist während der initialen Dosissteigerung bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis mit systemischen anaphylaktischen Reaktionen zu rechnen [Przybilla, 1993; Rueff & Przybilla, 1996]. Lokale Reaktionen treten sehr häufig häufig bzw. fast bei jedem Patienten auf [Mosbech et al, 1986; Wüthrich et al., 1993; Treudler et al., 1997].

Die Erfolgsrate hängt bei der spezifischen Immuntherapie mit Hymenoptergift auch von der erreichten Erhaltungsdosis (von üblicherweise 100 µg) ab. Eine Pro-

tektion kann jedoch eventuell nicht erreicht werden, weil rekurrierende schwere allergische Nebenwirkungen einen Abbruch der Therapie erzwangen [Bousquet et al., 1987b; Müller, 1994a].

Unter der Prämedikation mit einem Antihistaminikum können zumindest lokale Reaktionen unter der spezifischen Hyposensibilisierungsbehandlung bei Insektengiftallergikern deutlich gemindert werden [Bathe, 1995; Brockow et al., 1997], während der Einfluß auf respiratorische und kardiovaskuläre Manifestationen einer Allgemeinreaktion gering scheint [Berchtold et al., 1992].

Outcomeparameter bei Asthma bronchiale

In der Literatur wird einheitlich betont, daß der Erfolg der spezifischen Hyposensibilisierung vorrangig anhand von klinischen Verlaufsparemtern (Peak Expiratory Flow, Spirometrie¹) und subjektiven Angaben des Patienten (Symptome) beurteilt werden kann [Wahn, 1991; Reinhardt, 1996; Baumer et al., 1988; Negrini, 1993; Matthys et al., 1993; Fuchs, 1991].

Die quantitative Erfassung einer Sensibilisierungsabnahme durch einen Prick-Test oder durch serologische Untersuchungen (Reduktion des IgE-Titer-) haben nur eine begrenzte Aussagefähigkeit. Auch inhalative oder nasale Provokationstestungen werden eingesetzt, um einen Therapieerfolg zu objektivieren. Aber einen Test, der mit der klinischen Besserung absolut korreliert, gibt es nicht. Bei Asthmatikern kann man in einem bestimmten Rahmen auch die Lungenfunktionsprüfung mit zur Erfolgsbeurteilung heranziehen [Wahn, 1991; Ruppert, 1985]. Die zuverlässigste Korrelation mit der klinischen Efficacy bietet die Beurteilung der beiden Zielgrößen Symptome und Medikamentenkonsum, die zum Beispiel in einem Patiententagebuch regelmäßig dokumentiert werden [Negrini, 1993; Albegger, 1990; Müller, 1994a]. In diesem Symptom-Tagebuch können Medikamentenverbrauch, Selbstmessung der Lungenfunktion (Peak Expiratory Flow, PEF), Krankenstand, Arztbesuche und eventuell Krankenhaustage notiert werden [Debelic, 1993].

Die zu betrachtenden Outcomeparameter bei Asthma bronchiale allergicum sind entsprechend der Empfehlungen der Literatur ausgewählt worden [Schultze-Werninghaus, 1991; Negrini, 1993; Abramson et al., 1998]:

- Verminderung der allergischen Symptomatik
- Abnahme des Medikamentenverbrauches
- Veränderung der (spezifischen und unspezifischen) bronchialen Hyperreagibilität und/oder

1 Vgl. Glossar, Seite 91-93

- der Lungenfunktion.

Weitere anzustrebende Therapieziele sind Besserung der Lebensqualität und das Erleben eines körperlich aktiven Lebensstils [Leupold et al., 1990], die jedoch bisher nicht begleitend in Studien zur SIT erfaßt wurden. Abschließend muß betont werden, daß ein zuverlässiger prädiktiver Faktor für den Erfolg der Therapie nicht existiert [Schultze-Werninghaus, 1991; Wahn, 1991; Müllner & Dahinden, 1992].

Outcomeparameter bei Insektengiftallergien

Die Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie mit Insektengiften kann an der ausbleibenden oder abgeschwächten allergischen Reaktion bei einem erneuten Stich beurteilt werden. Durch eine Provokation mit einem lebenden, krankheitsursächlichen Insekt kann unter klinischen Bedingungen die Reexposition beobachtet werden [Przybilla, 1993; Fuchs, 1988; van Halteren et al., 1997]. Die Stichprovokation sollte 6-12 Monate nach Erreichen der Erhaltungsdosis stattfinden und nicht früher. Denn aus der Initialphase der SIT mit Insektengiften resultiert aus der Verabreichung von hohen kumulativen Dosen eine Refraktärzeit, die ein falsch negatives Ergebnis bedingen könnte [Przybilla, 1993]. Ebenso sollten Stichprovokationen nicht längerfristig nach Abschluß der Behandlung routinemäßig erfolgen, da das Risiko einer Resensibilisierung besteht [Przybilla, 1993]. Einige Arbeitsgruppen lehnen aus diesem Grund die Stichprovokation ab. Das Outcome wird dann retrospektiv erfaßt, wenn in den Folgejahren ein Feldstich stattgefunden hat. Das größte Problem bei einem zufälligen Stich im freien Feld ist jedoch die Unsicherheit, ob der Patient tatsächlich von dem Insekt gestochen wurde, mit deren Gift zuvor behandelt worden war [Schuberth et al., 1983]. Führt ein Hymenopterenstich nach einer SIT wiederum zu schweren systemischen Reaktionen, so ist eine erneute spezifische Hyposensibilisierung erforderlich [Przybilla, 1993].

Die Minderung der Sensibilisierung kann ohne Stichereignis an einer Kontrolle der Hauttitrationsreihe und an Ergebnissen von In-vitro-Untersuchungen (IgE, IgG) gemessen werden [Forck, 1985; van Halteren et al., 1997]. Da jedoch geringe IgG-Titer bei klinisch geschützten Patienten und umgekehrt hohe IgG-Werte bei klinischen Therapieversagern gemessen wurden, werden serologisch meßbare Outcomeparameter nicht immer als zuverlässige Methode der Erfolgskontrolle empfohlen [Birnbau et al., 1993]. Zumindest scheint jedoch eine Korrelation der Immunglobulin-Spiegel bei spezifischer Immuntherapie mit Insektengiften deutlicher vorhanden als bei aerogenen Allergenen.

In diesem Report sind zwei Outcomeparameter bei der Behandlung mit Insektengiften gewählt worden:

- Häufigkeit von systemischen Reaktionen während der Behandlung zur Erfassung des Nebenwirkungspotentials
- Häufigkeit von systemischen Reaktionen bei erneutem Stichereignis (Provokations- oder Feldstich) zur Erfassung des Erfolgspotentials.

Placeboeffekte

Regelmäßige Arzt-Patienten-Kontakte begleitet von Injektionen eines Placebos können zur Symptomverbesserung bei allergischen Menschen führen. Es muß damit gerechnet werden, daß der Anteil an Placeboeffekt etwa 30 % betragen kann [Fuchs, 1991]. Um einen Placeboeffekt ausschließen zu können, werden Ergebnisse aus kontrollierten Studien in Betracht gezogen [Kay & Lessof, 1992], die vorzugsweise doppelt blind durchgeführt wurden.

Aspekte der Compliance

Die Efficacy einer Therapie wird üblicherweise unter kontrollierten Forschungsvorgaben mit hoher Compliance der Probanden bestimmt [Sullivan et al., 1996]. Um diese Erfolgsrate auf die alltägliche Anwendung übertragen zu können (Effectiveness¹), ist eine ebenso hohe Motivation und Kooperation zwingende Voraussetzung, um eine spezifische Immuntherapie überhaupt im Einzelfall in Erwägung zu ziehen [Bousquet & Michel, 1995; Bousquet & Michel, 1994b].

Bei der medikamentösen Asthmatherapie ist die Compliance ein viel diskutiertes Thema. Ein wichtiger Punkt ist, daß ein durch Antiasthmatica angestrebter präventiver Effekt eine regelmäßige Anwendung der Medikation - auch im symptomfreien Intervall - erfordert [Malling, 1994]. Die Erfahrung zeigt, daß die Einnahme präventiv wirkender antientzündlicher Medikamente mit dem Abklingen der Symptome zurückgeht [Schulenburg et al., 1996]. Eine schlechte Compliance von Asthmapatienten wird als eine der hauptsächlichen Ursachen im Anstieg der Morbidität und Mortalität angeklagt [Malling, 1994; Niggemann, 1991].

Zur Kooperation der Patienten bei der spezifischen Hyposensibilisierung liegen einzelne Untersuchungen vor. Die Non-Compliance ist bei Patienten, die ihre Injektionen nicht in medizinischen Einrichtungen mit allergologischem Schwerpunkt bekommen, deutlich höher [Tinkelman et al., 1995; Walter, 1995]. Mangelnde Kooperation der Patienten konnte in einer Untersuchung in insgesamt 17 % der Fälle berichtet werden. Erklärt wird diese Beobachtung damit, daß in allergologisch trainierten Zentren oder Praxen die Therapiebegleitung durch Ärzte und Personal intensiver und motivationsförderlicher praktiziert wird [Tinkelman et al., 1995].

1 Effectiveness: Wirksamkeit eines Wirkstoffes, einer Technik, einer Dienstleistung unter Alltagsbedingungen (und nicht unter Idealbedingungen wie z.B. in randomisierten Doppelblindstudien) [Schwartz, 1998, Seite 578]

Therapieabbrüche sind zum großen Anteil durch Unbequemlichkeiten bedingt [Walter, 1995; Craig et al., 1995]. Darunter können u.a. Fahrtwege oder Wartezeiten subsumiert werden. Ein Fahrtweg zu einem entfernt gelegenen Zentrum ist daher als hinderlicher anzusehen als der zu einer allergologisch spezialisierten Praxis in der Umgebung. Die Hälfte der Patienten stoppt die Hyposensibilisierungsbehandlung im ersten Jahr [Cohn & Pizzi, 1993]. Eine Verbesserung der Compliance kann in erster Linie im Rahmen eines vertrauensvollen und partnerschaftlichen Arzt-Patienten-Verhältnisses erreicht werden [Niggemann & Wahn, 1996].

Da die Gefahr eines Therapieabbruches zum Ablauf des ersten Behandlungsjahres am höchsten ist [Cohn & Pizzi, 1993], wären Instrumente zu diskutieren, die den Patienten stärker in den Behandlungsprozeß einbinden. Vorstellungen zur Verbesserung der Compliance sind z.B. ein Bonus- oder Malussystem oder eine Beteiligung an den Kosten, die nach einer Latenz oder bei ärztlich begründetem Therapieende zurückerstattet würden, wie es aus der kieferorthopädischen Behandlung in Deutschland bekannt ist [Walter, 1995].

Neue Ideen, die Kooperation des Patienten bei der Allergenkarenz mit Hilfsmitteln (z.B. Computer assistiert) zu fördern, werden geprüft [Huss et al., 1991]. Oftmals kann die Umsetzung der sehr sinnvollen aber auch kostenintensiven Maßnahmen zur Umfeldsanierung (Bodenbeläge, Matratzenüberzüge, etc.) an den begrenzten finanziellen (persönlichen) Mitteln der Patienten oder betroffenen Familien scheitern.

Es ist sehr wichtig, dem Patienten zu verdeutlichen, daß er unter der Therapie keine sofortigen Effekte erwarten kann und eine Allergenkarenz sich durch die SIT keinesfalls erübrigt, um nicht falsche Erwartungen hervorzurufen [Evans, 1992]. In die Überlegungen zur Indikation sind daher die Bereitschaft und der Wunsch des Patienten unbedingt mit einzubeziehen [Fuchs, 1991]. Im besonderen empfiehlt sich bei der langjährigen Therapieform der spezifischen Hyposensibilisierung eine enge Zusammenarbeit zwischen Patient, Hausarzt und allergologisch geschultem Spezialisten [Müller, 1994a; Wüthrich, 1993b; Bousquet & Michel, 1994a].

Häufigste Fehler in der Anwendung der spezifischen Immuntherapie

Ein Versagen der Therapie kann in der falschen Auswahl von Produkten/Extrakten für den Patienten begründet sein [Wheeler, 1997; Albegger, 1990; Meschede, 1989; Müllner & Dahinden, 1992; Bousquet & Michel, 1994a]. Ein gutes Beispiel ist hierfür der überholte Gebrauch von *Hausstaub*extrakt statt von *Hausstaubmilben*extrakt, da vor Jahrzehnten festgestellt wurde, daß die Milben und die Allergene in deren Kot die Auslöser der vermeintlichen Hausstauballergie sind [Voorhorst, 1964]. Allergene, die zur spezifischen Immuntherapie mangels Effektivität ohne Zweifel als obsolet gelten, sind vom *Position Paper der WHO* und in vielen anderen Publikationen be-

nannt: Hausstaub, Nahrungsmittel und für die alltägliche Anwendung auch Schimmelpilze [Bousquet et al., 1998].

Behandlungsfehler können mannigfaltig entsprechend der Komplexität des Behandlungsverfahrens sein: Gabe zu hoher Allergendosen, fehlerhafte Dosissteigerung und unbedachtes Behandlungstempo [Meschede, 1989; Fuchs, 1988], eine zu kurze Nachbeobachtungszeit von unter 30 Minuten oder eine unsachgemäße Behandlung eines Schocks [Albegger, 1990]. Um Verwechslungen von Fläschchen verschiedener Patienten zu vermeiden, kann die Markierung durch Fotos an den einzelnen Flaschen und eine getrennte Lagerung von Produkten mit geringer und hoher Dosierung empfohlen werden. Dosierungsfehler scheinen der größte Risikofaktor zu sein, denn diese waren nach einem Bericht in 73 % der letal endenden Reaktionen ursächlich [Reid et al., 1993].

Eine fehlerhafte Dosissteigerung kann nicht nur ärztlich sondern auch vom Patienten verschuldet sein. Patienten vergessen gelegentlich die bereits einige Wochen zurückliegende Unverträglichkeitsreaktion nach der letzten Injektion, so daß eine Anpassung der Dosis nicht beachtet werden kann. Hier kann vorgebeugt werden, indem jeder Patient nach der 30-minütigen Wartezeit post injectionem zumindest beim medizinischen Personal sein Befinden reportiert und ggf. die Größe der sichtbaren lokalen Reaktion Maß genommen und dokumentiert wird.

Ein Therapieversagen kann auch durch eine primär fehlerhafte Diagnose, mangels Umfeldsanierung/Allergenkarrenz oder durch neu auftretende Sensibilisierungen bedingt sein [Metzger, 1990; Schoenwetter, 1996]. Allergeninjektionen sollten deshalb an eine enge Nachsorge und intensive Aufklärung geknüpft sein [Metzger, 1990].

Länderspezifische Unterschiede

Die geographischen Varianzen der Asthmaprävalenz weltweit fallen erheblich aus, wie eine internationale Studie mit Einschluß von 460 000 Kindern im Alter von 13-14 Jahren aus 56 Ländern zeigen konnte [ISAAC, 1998; Von Mutius, 1996a]. Die höchsten Prävalenzen konnten in Großbritannien, Neuseeland und Australien mit rund 35% beschrieben werden. Um den Faktor 20 geringer (1,6 %) waren die Erkrankungsraten in Indonesien und einigen osteuropäischen Ländern. Deutschland rangiert mit rund 14 % im Bereich des Medians [ISAAC, 1998]. Verschiedene Erklärungsversuche existieren hierzu, die Vorstellungen müssen jedoch durch weitere Forschungsergebnisse bestätigt werden.

Da es Todesfälle in der Anwendung der spezifischen Hyposensibilisierung gegeben hat, ist in Großbritannien infolge verschärfter Sicherheitsbestimmungen die Behandlung in die Klinik verlagert worden [Schultze-Werninghaus, 1991; Klein-Tebbe & Kunkel, 1991]. Englische Autoren erklärten 1996 die spezifische Immuntherapie bei

Asthma bronchiale für nicht gerechtfertigt [Douglas et al., 1997; Barnes, 1996a]. Insgesamt ist die Position zur SIT in Großbritannien und in nordischen Ländern zurückhaltend, dagegen findet sich in anderen europäischen Ländern und in den USA eine beträchtliche Akzeptanz [Bousquet & Michel, 1994a]. Während verschiedene Leitlinien in Europa und USA vergleichbaren Inhaltes publiziert wurden, wird das Thema der spezifischen Immuntherapie in britischen und canadischen Leitlinien nicht aufgegriffen [Bassler, 1998].

Mit dieser restriktiven Position gehen auch Überlegungen einher, lediglich von nationalen Autoritäten registrierte Produkte in den Umlauf zu bringen, um die Anwendung von variablen Mixturen zu unterbinden. Dieses diene nicht nur der Qualitätskontrolle sondern der Sammlung klinischer Daten, die über die Distribution dieser Produkte verfolgt werden könnten [Wheeler, 1997]. Da die spezifische Hyposensibilisierung weiterhin kontrovers in Großbritannien debattiert wird, bleibt dort die Anwendung dieser Behandlungsform spezialisierten Zentren vorbehalten [Kay & Lessof, 1992].

Ein englischer Autor bemerkte, daß die spezifische Immuntherapie insbesondere in solchen Ländern propagiert werde, in denen die Behandlung an private Praxen gekoppelt sei. Die SIT könne in diesen Praxen als eine notwendige Einkommensquelle genutzt werden [Barnes, 1996b]. In Deutschland wird die spezifische Hyposensibilisierung durch Hausärzte, Fachärzte sowie von Kliniken und somit ubiquitär angeboten. Aufgrund der Unsicherheiten, mit denen die spezifische Hyposensibilisierung bei Asthmaerkrankten behaftet ist, resultierte die *British Society for Allergy and Clinical Immunology* (BSACI), daß die SIT bei Asthma bronchiale vorerst als experimentelle Behandlungsform betrachtet werden soll [BSACI, 1993].

Geringfügige länderspezifische Unterschiede finden sich im Protokoll der spezifischen Immuntherapie wieder. Zum Beispiel wird in Österreich eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum eine Stunde vor der subkutanen Injektionen als *Conditio sine qua non* zur Risikoreduktion gefordert und durchgeführt [Jarisch & Hemmer, 1996; Ebner et al., 1989]. In Deutschland wird diese Vorsichtsmaßnahme optional diskutiert [Forck, 1985; Przybilla, 1993; Fuchs, 1988].

In den USA sind allergische Reaktionen auf eine Ameisenart *fire ant* (Südstaaten) und ein Zusammenhang von Asthma bronchiale und Kakerlaken von epidemiologischer Relevanz [Przybilla, 1993; Wichmann, 1996a]. Für Deutschland sind diese Auslöser ohne Bedeutung.

Zusammenfassend läßt sich die spezifische Immuntherapie als eine weltweit gleichermaßen viel diskutierte medizinische Technologie für Kinder und Erwachsene beschreiben, die unter der steigenden Krankheitslast durch Allergien und Asthma bronchiale aktuell eine Renaissance erlebt.

Kostenaspekte bei der spezifischen Immuntherapie des allergischen Asthma bronchiale

Asthma bronchiale ist eine chronische Erkrankung, die für Patienten, das medizinische Versorgungssystem und die Volkswirtschaft in Deutschland eine erhebliche Last bedeutet [Wettengel & Volmer, 1994].

Die Kosten umfassen im einzelnen [Büchner & Siepe, 1995; Barnes et al., 1996; Wettengel & Volmer, 1994, Seite 41]:

- Direkte Kosten: Arzneimittel, ärztliche Leistungen, Labor, Krankenhausaufenthalte, Kuren
- Indirekte Kosten: Arbeitsunfähigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz oder in der Schule, Invalidität, Zeitaufwand von betreuenden Personen, vorzeitige Berentung und vorzeitiger Tod.

Die direkten Kosten können exakter eingeschätzt werden als die indirekten [Barnes et al., 1996]. In den unterschiedlichen Gesundheitssystemen variiert das Verhältnis von direkten zu indirekten Kosten [Barnes et al., 1996].

Die Ausgaben für die Versorgung von Asthmakranken in der Notfallambulanz und im stationären Bereich scheinen in den USA ein vordringlicher Kostenfaktor zu sein als in Deutschland [Weiss et al., 1992; Barnes et al., 1996; Smith et al. 1997]. In den Vereinigten Staaten flossen 51 % der Ausgaben zur Asthmatherapie in diese beiden Versorgungsstrukturen (Bezugsjahr 1990), während in Deutschland deutlich weniger, nämlich 32 % der gesamten Asthmatherapie-Kosten für Krankenhausaufwendungen (13 %) und ärztliche Leistungen (19 %) im Jahr 1990 bezahlt wurden [Sullivan et al., 1998; Westley et al., 1997; Büchner & Siepe, 1995].

In einer amerikanischen Publikation wurde in einer Übersicht von fünf Studien die durchschnittlichen absoluten Jahreskosten pro Asthmapatienten für verschiedene Nationen aus aggregierten Sekundärdaten in US Dollar berechnet [Weiss & Sullivan, 1994].

Tabelle 7: Krankheitskosten für Asthma bronchiale im internationalen Vergleich [Weiss & Sullivan, 1994].

Nation, Jahr	Prävalenz [#] (%)	Kosten/Asthmatiker*	Kosten/Kopf [§]
Australien, 1991	8,5	326 \$	27,70 \$
Australien, New South Wales, 1998	6,0	513 \$	30,81 \$
Großbritannien, 1988	6,0	522 \$	31,26 \$
Schweden, 1975	3,0	1 315 \$	40,50 \$
Vereinigte Staaten, 1990	4,0	640 \$	25,70 \$

Asthmaprävalenz im Jahr 1990

* Durchschnittliche Krankheitskosten pro Asthmapatient und Jahr in US Dollar (1991)

§ Durchschnittliche Krankheitskosten pro Kopf der Population (von 1990) umgerechnet in US Dollar (1991)

Die Kosten für Patienten mit Asthma bronchiale variieren zwischen den Ländern [Weiss & Sullivan, 1994]. Die Variabilität könnte nicht nur durch die Differenz der Prävalenzen oder der Bezugsjahre sondern auch durch unterschiedliche Gesundheitssysteme, verschiedene Definitionen und Schweregradeinteilungen des Asthma bronchiale, benutzte Datenquellen, methodische Ansätze oder tatsächliche Kostendifferenzen verursacht sein.

Auch Studien zu Krankheitskosten von Asthma bronchiale, die aus dem selben Gesundheitssystem und aus gleichen Preisstrukturen abgeleitet sind, unterscheiden sich in den absoluten Ergebnissen, wie die folgende tabellarische Übersicht von Kostenstudien aus Deutschland darstellt.

Tabelle 8: Krankheitskosten für Asthmaerkrankte in Deutschland

Publikation	Datenquellen	Bezugsjahr	Krankheitskosten pro Patient/Jahr		
			Schweregrad	Erwachsene	Kinder
Wettengel & Volmer, 1994, Kapitel II: 35-72	Sekundär- und Primärdaten	1992	1.280,-- DM		
Büchner & Siepe, 1995	Sekundärdaten	1990	1.643,-- DM		
Schulenburg et al., 1996	Primärdaten	1994	0	3 366,-- DM	
			I	3 339,-- DM	2 595,-- DM
			II	5 260,-- DM	3 225,-- DM
			III	12 016,-- DM	4 811,-- DM

Die zuletzt genannte Arbeitsgruppe berechnete in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung und basierend auf Primärdaten deutlich höhere Beiträge als die anderen Autoren. Die Schweregradeinteilung wurde entsprechend der Klassifizierung der Deutschen Atemwegsliga vorgenommen, wobei die Stufen von 0 bis III der oben genannten Graduierung von Stufe 1 bis 4 entspricht (vgl. Abbildung 1, Seite 18). Die

Differenzen der berechneten Krankheitskosten könnte u.a. durch die unterschiedliche methodische Vorgehensweise der drei Arbeitsgruppen bedingt sein.

Insgesamt sind Datenlage und krankheitsorientierte Statistiken zu heterogen und mangelhaft, um eine gute Genauigkeit und Zuverlässigkeit von Aussagen und Rückschlüssen gewährleisten zu können [Büchner & Siepe, 1995]. Eine Interpretation der Kosten sollte deshalb vorsichtig und unter differenzierter Betrachtung der Datenquellen vorgenommen werden.

Die Kalkulation einer Kostenersparnis durch eine spezifische Immuntherapie erfordert mittel- und langfristige ökonomische Bewertungen [Negro Álvarez, 1997], da die therapeutischen Vorteile der Therapie der SIT erst nach korrekter, mehrjähriger Durchführung erwartet werden können. Kurzfristige Betrachtungsweisen sind daher bei Kosten-Nutzen-Berechnungen wenig sinnvoll [Schultze-Werninghaus, 1991; Büchner & Siepe, 1995].

Experten der USA resümierten, daß eine Kostenlimitation für die Behandlung von Asthmatikern in ihrem Land über zwei Interventionen erreicht werden könnte. Die Aufwendung finanzieller Mittel und das Outcome kann optimiert werden, wenn in einem frühzeitigen Erkrankungsstadium erstens der Kontakt mit einem Spezialisten und zweitens eine spezifische Immuntherapie angestrebt werden [Sullivan et al., 1998; Westley et al., 1997]. Die Versorgung der mäßig und schwer erkrankten Asthmater durch allergologische Spezialisten (statt durch einen *general physician*) führte nachweislich zu einem besseren Outcome, einer geringeren Zahl an stationären Einweisungen und folglich zu einer Kostenersparnis.

Mögliche Einsparpotentiale lassen sich durch eine bessere Kontrolle des Erkrankungsverlaufes von Asthmatikern [Barnes et al., 1996], die Vermeidung von stationären Aufnahmen und einen Rückgang des Medikamentenverbrauches ableiten. Die Kosten für eine Aufnahme im Krankenhaus deckt zum Beispiel den Preis für eine dreijährige Behandlung mit inhalativen Steroiden [Blainey et al., 1991].

Die zweite in Tabelle 8 genannte Arbeitsgruppe schlußfolgerte ein Einsparpotential von 9500,- DM pro Astmapatient in zehn Jahren bei Nutzung der spezifischen Immuntherapie [Büchner & Siepe, 1995]. Kritisch zu bemerken ist allerdings die hypothetische Annahme der Autoren, daß die Wirksamkeit der spezifischen Hyposensibilisierung sieben Jahre nach Beendigung der Behandlung mit ungeschwächter Potenz bestünde. Dieses ist wissenschaftlich nicht belegt und Rückfälle sind nach einigen Jahren denkbar. Somit würde das Einsparpotential überschätzt. Weiterhin ist anzumerken, daß ausschließlich dreijährig behandelte Fälle zugrunde gelegt wurden, so daß bis zu einem Therapieabbruch entstandene Kosten, denen kein Outcome gegenübersteht, nicht kalkuliert wurden.

Zu unterstützen ist die Argumentation, daß eine Simplifizierung durch eine ausschließliche Preisargumentation anderen Aspekten wie Verbesserung der körperlichen Aktivität und Gewinn an Lebensqualität nicht gerecht wird [Büchner & Siepe, 1995; Sullivan et al., 1996]. Die isolierte Betrachtung der direkten Kosten wäre aus gesellschaftlicher Perspektive unzureichend, denn während bei leichten Erkrankungsfällen die Kosten hauptsächlich durch die medizinische Betreuung entstehen, die überwiegend von der gesetzlichen Krankenversicherung getragen werden, ist davon auszugehen, daß bei höherem Schweregrad des Asthma bronchiale vor allem indirekte Kosten (z.B. durch Fehltage) von Arbeitgebern und Volkswirtschaft zu tragen sind [Volmer, 1994].

Die Kostenanteile verteilen sich je nach Schweregrad des Asthma bronchiale asymmetrisch. Wenige Asthmapatienten sind schwer erkrankt (circa 10 %). Diese Patientengruppe bedingt 50 % des finanziellen Aufwandes der Versorgung von Asthmaerkrankten, während die größere Patientengruppe mit leichtem Asthma bronchiale (70%) lediglich 20 % der Gesamtkosten für Asthma verursacht [Sullivan et al., 1996]. Daraus ergibt sich, daß eine Intervention für Patienten, auf die der geringste Kostenanteil entfällt, weniger Effekte auf die Gesamtkosten haben wird als eine Maßnahme, die einer kleineren aber kostenintensiven Gruppe effektiv zugeführt werden könnte. Aber gerade für diese schwererkrankten und kostenintensiven Asthmapatienten ist die spezifische Immuntherapie nicht geeignet, wie später noch erklärt wird. Andererseits bietet die spezifische Hyposensibilisierung eine Technologie, die theoretisch für die größere Gruppe der leicht Erkrankten anwendbar wäre. Damit stiegen auch die Aufwendungen für diese bisher weniger kostenintensiven Patienten. Doch diese Investition wäre langfristig sinnvoll, wenn, wie erhofft, die spezifische Immuntherapie eine Progredienz zu schweren Erkrankungsstadien verhindern könnte.

Sinnvoll wäre zukünftig die Planung einer die spezifische Immuntherapie begleitende Kostenevaluation, sei es im Rahmen einer methodisch fundierten Studie oder in der alltäglichen Routinanwendung. Dabei ist zu empfehlen, Kosten der Non-Compliance und vorzeitigen Therapieabbrüche einzubeziehen, um Sparpotentiale nicht zu überschätzen.

Kostenaspekte bei der spezifischen Immuntherapie von Insektengiftallergien

Zur SIT bei Insektengift fanden sich keine Kostenanalysen. Der Marktpreis für ein Injektionsfläschchen liegt je nach Hersteller und Konzentration zwischen rund 200,- bis 500,- DM [Rote Liste, 1997] und bewegt sich in einer ähnlichen Preisspannweite wie diejenige für Extrakte aus aerogenen Allergenen.

Perspektive

Die Effektivität der SIT wird entscheidend von der Qualität der Allergenextrakte beeinflusst. Dementsprechend resultieren viele Anstrengungen zur Weiterentwicklung und Verbesserung der Allergenvakzine, z.B. in Form von neuen galenischen Zusammensetzungen. Es besteht die berechtigte Hoffnung, daß in Zukunft durch weitere Fortschritte in der Qualität, Reinheit und Standardisierung der Allergene sowie der Produktion reiner Allergene mit gentechnologischen Verfahren möglicherweise bessere klinische Erfolge bewirkt werden können [Bonifazi, 1994; Wheeler, 1997; Jarisch & Hemmer, 1996; Blaser & Simon 1994].

Die gentechnologische Herstellung von Zytokinen [Müllner & Dahinden, 1992] erlaubt die Hoffnung, daß in Zukunft Allergien immunmodulatorisch behandelt werden können. Die bisher praktizierte Gabe von Zytokinen wurde den Regulationsvorgängen im Immunsystem (die im Detail noch nicht bekannt sind) nicht gerecht [Müllner & Dahinden, 1992].

Das Konzept einer Leukotrien-Rezeptorblockade [Rasmussen et al., 1992; Knorr et al., 1998; Oosaki et al., 1997] bzw. einer Leukotrien-Biosynthesehemmung durch oral oder inhalativ einzunehmende Präparate befindet sich in der klinischen Prüfung und bedarf noch der weiteren Forschung, bevor ein Stellenwert in der Asthmatherapie definiert werden kann [Griese & Reinhardt, 1996].

Eine spezifische Hemmung der IgE-Produktion bzw. eine bevorzugte Induktion von TH₁- statt von TH₂-Zellen (vgl. C.2.2 *Pathophysiologische Überlegungen zur Wirkungsweise der spezifischen Hyposensibilisierung*, Seite 26) bilden attraktive Angriffspunkte für zukünftige Medikamente [Heusser & Brinkmann, 1994].

Ein intensives Augenmerk wird derzeit und zukünftig unverändert auf alternative Applikationsformen der spezifischen Immuntherapie gelegt. Insbesondere der sublinguale Weg wird diskutiert, nachdem die Erfolge mit einer oralen Aufnahme schlecht waren, und die orale Hyposensibilisierung folglich abzulehnen ist [Klein-Tebbe & Kunkel, 1991].

Es existieren einige Plazebo-kontrollierte Studien zur sublingualen Immuntherapie bei Rhinitis allergica und Asthma bronchiale, die eine gute Verträglichkeit der Behandlung bescheinigten [Wahn, 1998]. Eine gründliche Evaluation des therapeutischen Effektes steht noch aus [Björkstén, 1994; Wahn, 1998] und könnte bei einer geplanten Aktualisierung dieses Reports berücksichtigt werden.

C.2.3 Beschreibung der Intervention

Indikations- und Kontraindikationsstellungen zur spezifischen Hyposensibilisierung bei allergischem Asthma bronchiale

Eine Aussicht auf Erfolg besteht nur bei solchen Patienten, bei denen ein Allergen die wesentliche Asthmaursache ist. Einige enttäuschende Ergebnisse nach spezifischer Hyposensibilisierung sind wahrscheinlich auf die ungeeignete Patientenselektion zurückzuführen [Clark & Rees, 1998]. Bei der Mehrzahl der Asthmatiker spielen jedoch zahlreiche Auslösefaktoren eine Rolle, und die Eliminierung eines spezifischen Faktors ändert unter Umständen wenig, wenn unspezifische Reize die bronchiale Hyperreaktivität weiterhin schüren [Clark & Rees, 1997; Negrini, 1993]. Eine Allergenkarenz ist daher vorab ernsthaft durchzuführen, um den tatsächlichen Einfluß des spezifischen Triggerfaktors beurteilen zu können.

Weiterhin ist durch einen medikamentösen Behandlungsversuch zu dokumentieren, ob die Beschwerden reversibel sind. Spricht der Patient nicht auf eine medikamentöse Intervention an, so ist ein Effekt durch eine spezifische Hyposensibilisierung unwahrscheinlich [Malling, 1994]. In einem fortgeschrittenem Asthmastadium ist eine manifeste Veränderung und Zerstörung im Organ Lunge eingetreten, so daß eine organische Regression oder eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit durch die spezifische Immuntherapie nicht mehr zu erwarten sind [Malling, 1994].

Der Erfolg der Behandlung mit einer Allergenvakzine hängt von einer gezielten und kritisch überdachten Indikationsstellung und einer ordnungsgemäßen Durchführung ab [Ebner et al., 1989; Malling, 1994]. Patienten, die für dieses Therapieverfahren nicht geeignet sind, gilt es zu identifizieren. Absolute Kontraindikationen für eine SIT sind schwerwiegende Erkrankungen¹, Begleiterkrankungen mit infauster Prognose und eine Lebenserwartung unter fünf weiteren Jahren [Fuchs, 1988; Schoenwetter, 1996]. Patienten, die nicht fähig sind, mögliche allergische Symptome nach Injektionen zuverlässig zu beobachten oder anzugeben (z.B. bei psychischer Störung), sind von der spezifischen Hyposensibilisierung auszuschließen [Schoenwetter, 1996].

Beim Asthma bronchiale dürfen zu Beginn der Therapie keine irreversiblen Lungenschäden vorliegen und deshalb muß die Erstsekundenkapazität (FEV₁) unter symptomatischer Therapie mindestens 70 % des Solls betragen [Müller, 1994a; Albegger, 1990].

1 Wie Tuberkulose, Leber- und Nierenkrankheiten, Kollagenosen und Krankheiten des rheumatischen Formenkreises, Enzephalitis, Thyreoiditis [Fuchs, 1988]

Bei Begleiterkrankungen, die den Einsatz von Adrenalin unmöglich machen (z.B. schwere arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, β -Blocker-Therapie) ist von einer spezifischen Immuntherapie abzuraten [Müller, 1994a].

Tabelle 9: Absolute Kontraindikationen für eine spezifische Hyposensibilisierung

Absolute Kontraindikationen
• Tuberkulose, Immunsuppressions-Krankheiten, AIDS [Reinhardt, 1996; Albegger, 1990; Wüthrich, 1993; Schoenwetter, 1996]
• Maligne Erkrankungen [Reinhardt, 1996; Malling, 1994; Albegger, 1990; Müller, 1994a]
• Chronische Entzündungen [Reinhardt, 1996]
• Psychische Störungen [Reinhardt, 1996; Müller, 1994a]
• Geringe Compliance des Patienten [Reinhardt, 1996; Malling, 1994; Müller, 1994a; Schoenwetter, 1996; Fuchs, 1991]
• Ständige (systemische) Steroidbedürftigkeit [Herberhold, 1994; Albegger, 1990]
• FEV ₁ < 70 % [Malling, 1994; Müller, 1994a; Bousquet & Michel, 1994a]
• Multiple Allergien [Frew, 1993]

Das Lebensalter ist per se kein Hinderungsgrund, eine spezifische Hyposensibilisierung einzuleiten. Die Empfehlung, die Behandlung möglichst auf Patienten mit dem Lebensalter von fünf bis zu 50 Jahren zu beschränken, ist medizinisch begründet. Allergische Allgemeinreaktionen finden bei Kindern unter fünf Jahren wahrscheinlicher statt und sind schwieriger zu behandeln [Hejjaoui, 1990]. Ähnliches gilt für Erwachsene, bei denen Begleiterkrankungen (z.B. Koronare Herzkrankheit oder Hypertonie) die Behandlung einer anaphylaktischen Reaktion erschweren und das Risikopotential der SIT für Ältere erhöht [Albegger, 1990]. Außerdem zeigten Untersuchungen, die die Abhängigkeit des Hyposensibilisierungsergebnisses vom Lebensalter prüften, daß die Erfolgsquote mit steigendem Alter (in den Dezennien nach dem 30. Lebensjahr) deutlich abfallen [Schulz, 1991; Bousquet et al., 1991]. In der folgenden Tabelle sind patientenindividuelle Faktoren gesammelt und aufgelistet, die in der gesichteten Literatur als relative Kontraindikationen für eine spezifische Immuntherapie benannt wurden.

Tabelle 10: Relative Kontraindikationen für eine spezifische Hyposensibilisierung

Relative Kontraindikationen
• Schwangerschaft [Reinhardt, 1996; Albegger, 1990; Frew, 1993; Müller, 1994a]
• Kinder < 5 Jahre [Malling, 1994; Frew, 1993; Fuchs, 1991; Albegger, 1990]
• Erwachsene > 50 Jahre [Albegger, 1990; Fuchs, 1991]
• Chronische Entzündungen [Reinhardt, 1996]
• β -Blocker Behandlung (auch Augentropfen) [Reinhardt, 1996; Malling, 1994; Bousquet & Michel, 1994a; Bousquet & Michel, 1992; Fuchs, 1991]
• Koronare Herzkrankheiten [Malling, 1994]
• Schwere atopische Dermatitis [Albegger, 1990; Frew, 1993]
• Zerebrale Krampfleiden [Albegger, 1990]

Eine spezifische Hyposensibilisierung darf während der Schwangerschaft nicht begonnen werden [Müller, 1994a; Reinhardt, 1996; Albegger, 1990; Frew, 1993]. Eine gutverträgliche laufende SIT kann im Einverständnis mit der Patientin weitergeführt werden (vgl. ausführliche Darstellung in C.2.2 *Dauer der Behandlung*, Seite 33).

Indikations- und Kontraindikationsstellungen zur spezifischen Hyposensibilisierung bei Insektengiftallergie

Die spezifische Hyposensibilisierung ist dann indiziert, wenn bei einem sensibilisierten Patienten eine systemische Reaktion eingetreten ist, die über eine generalisierte Hautreaktion (Urtikaria) hinausgeht [Müller & Mosbech, 1993] und eine Sensibilisierung in diagnostischen Tests bestätigt wurde [Bousquet et al., 1987b]. In die Indikationsstellung sollten Expositionsrisiko und Alter einfließen. Es gibt z.B. gefährdete Berufsgruppen, die einem höheren Stichrisiko unterliegen, wie Bäcker, Metzger oder Waldarbeiter. Auch die Fähigkeit zur Selbsthilfe ist ein Kriterium. Je weniger eine Person körperlich oder geistig in der Lage ist, im Fall eines Stiches die Notfallmedikamente anzuwenden, um so großzügiger ist die Indikation zu stellen.

Bei Kindern wird die Indikation generell deutlich zurückhaltender gehandhabt als bei Erwachsenen, da in der Kindheit die Wiederholung einer anaphylaktischen Reaktion nach einem erneuten Stich weniger wahrscheinlich ist [Bousquet et al., 1987b; Reisman, 1992]. Die Rate einer spontanen Hyposensibilisierung konnte in einer Übersicht von zehn Studien aus den Jahren 1979 bis 1986 mit 20 % bis 84 % der Patienten mit stattgehabten systemischer Reaktion und nachgewiesenen spezifischen IgE-Antikörpern angegeben werden [Bousquet et al., 1987b]. Trotz Spontanheilung verbleibt ein Risiko von rund 50 % für einen unbehandelten Erwachsenen wiederholt eine Anaphylaxie nach einem Insektengift zu erleiden [Golden et al., 1996]. Der selbstlimitierende Prozeß ist offensichtlich bei leichteren Fällen wahrscheinlicher als bei schweren, bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen [Bousquet et al., 1987b; Reisman, 1992]. Daher rührt der Schluß, daß Patienten mit leichten und moderaten Allgemeinreaktionen nach Insektenstichen einer spezifischen Immuntherapie nicht bedürfen [Reisman, 1992].

Es gibt verschiedene Bemühungen Score-Systeme zur Indikation der Giftimmuntherapie klinisch anwendbar zu gestalten. Diese basieren auf den wichtigsten Säulen der Diagnostik (Anamnese, Hauttest, IgE) [Skandra, 1994; Wüthrich, 1992]. Doch die geringe prognostische Relevanz und damit unbefriedigende Zuverlässigkeit dieser Scores wurde demonstriert [Przybilla et al., 1992], so daß die Punkteschemata Gegenstand heftiger Diskussion bleiben [Skandra, 1994].

Die Empfehlungen zur Behandlung einer Schwangeren entsprechen den Vorgaben bei aerogenen Allergenen. Dementsprechend sollte bei vorhandener Schwanger-

schaft ein Therapiebeginn verschoben werden. Eine Fortsetzung der laufenden spezifischen Hyposensibilisierung wird unterschiedlich nach sorgfältiger Bewertung von Expositionsrisiko und zu erwartender Wirksamkeit entschieden [Bousquet et al., 1987b; Frew, 1993]. Sofern die bisherige Therapie gut vertragen wurde, kann mit einer evtl. reduzierten Allergenkonzentration fortgesetzt werden [Bousquet et al., 1987b].

Die Kontraindikationen der spezifischen Hyposensibilisierung bei Hymenopteralergie entsprechen denjenigen der spezifischen Immuntherapie überhaupt [Skandra, 1994].

Präventive Ansätze

Als *Primärprävention* kann die Vermeidung einer Sensibilisierung aufgefaßt werden. Man vermutet, daß Faktoren wie Rauchen, Infekte und Ernährung eine Rolle dabei spielen [Von Mutius, 1996b].

Eine klassische Maßnahme der *Sekundärprävention* ist die Allergenkarenz, die auf individueller Ebene (Umfeldsanierung) und in öffentlichen Bereichen (Kindergarten, Schule, Arbeitsplatz, öffentliche Gebäude) durchzuführen ist [Klimek et al.; 1998, Kapitel 9]. Da die Hausstaubmilbe als isoliertes Allergen von größter ursächlicher Bedeutung für die Sensibilisierung und die Ätiologie des Asthma bronchiale allergicum ist [Tovey, 1992], könnte eine reduzierte Exposition gegenüber diesem Allergen einen deutlichen Einfluß aus bevölkerungsmedizinischer Sicht nehmen [Peat et al., 1996, Kuehr et al., 1995; Stephenson, 1991]. Eine umfassende Intervention müßte deshalb auch eine Ausbildung von Architekten und Verantwortlichen im Bauwesen nach sich ziehen [Stephenson, 1991].

Bei Monoallergien und vermeidbaren (lokalisierten) Allergenen ist die Karenz als Maßnahme suffizienter erreichbar als bei ubiquitär vorkommenden Allergenen oder Polyallergien [Klimek et al., 1998, Kapitel 9; Schultze-Werninghaus 1993]. Die Allergenkarenz muß jedoch intensiv durchgeführt werden und Verbesserung können sich erst nach Monaten zeigen [Galant, 1990].

Die spezifische Hyposensibilisierung kann als eine sekundärpräventive Methode betrachtet werden, da postuliert wird, daß die SIT die Entstehung irreversibler Spätschäden verhindern kann [Müller, 1994a]. Eine Progredienz des allergischen Asthma bronchiale kann somit verhindert oder zumindest verzögert werden. Dieser sekundärpräventive Effekt der SIT ist Gegenstand der aktuellen Forschung [Jacobsen et al., 1997]. Möglicherweise schützt die SIT auch vor der Entwicklung weiterer Allergien (Ausweitung des Allergenspektrums) [Lowenstein, 1991; Bousquet & Michel, 1994a].

Die subkutane spezifische Hyposensibilisierung kann auch als langzeitige Asthma-prophylaxe bei Patienten mit allergischer Rhinitis bereits im Kindesalter eingesetzt werden [Wüthrich, 1993b]. Dieser Aspekt ist von Interesse, da man davon ausgeht, daß rund ein Drittel der Heuschnupfenpatienten im Laufe der Jahre ein Pollenasthma entwickeln werden [Fuchs, 1988; Toccacelli et al., 1981; Müllner & Dahinden, 1992; Fuchs, 1991].

Allgemeinpräventive Maßnahmen (Verzicht auf Tierhaltung, geeignete Berufswahl) und symptomatische Therapie sollten simultan ausgeschöpft werden [Wüthrich, 1993b]. Ebenso sollten Irritantien durch Rauchen und Passivrauchen vermieden werden, da sie die Asthmasymptome verstärken [CPS, 1986].

Die Häufigkeit von Bienen- und Wespenstichen hängt vor allem von der Exposition ab [Przybilla, 1992]. Ein sicherer Schutz vor Insektenstichen durch Repellentien ist nicht möglich [Przybilla, 1993]. Über die Effektivität einer Expositionsprophylaxe ist der Patient ausdrücklich zu informieren, ein Merkblatt ist auszuhändigen [Müller et al., 1991] und ein Vermerk ist im Allergiepaß vorzunehmen.

Alternative Heilverfahren

Der Bereich der Allergologie scheint ein besonders attraktiver Bereich für unorthodoxe Behandlungsverfahren zu sein [Royal College of Physicians Committee, 1992]. Patienten, die eine alternative Therapieform suchen, sind oft unzufrieden mit den konventionellen Methoden oder fühlen sich von einem schulmedizinisch betreuten Arzt nicht verstanden und akzeptiert [Royal College of Physicians Committee, 1992]. Es existiert eine große Spannweite an alternativen Vorgehensweisen. Die Homöopathie wird zum Beispiel für die verschiedensten organischen Ausprägungsformen einer Allergie nachgefragt. Eine Zusammenstellung von über 100 publizierten Studien zur homöopathischen Medizin [Kleijnen et al., 1991] zeigte die methodischen Schwächen fast aller Publikationen auf. Viele Studien waren lediglich Fallserien, wenige waren adäquat kontrolliert im Design und in einer einzigen Placebo-kontrollierten Studie konnte festgestellt werden, daß ein 10^{60} fache Dilution eines Gräserpollenextraktes wirksam war. Da Akupunktur und Homöopathie bislang den Nachweis, bei allergischen Erkrankungen effektiv zu helfen, schuldig geblieben sind, muß ein starker Grund vorliegen, wenn die Anwendung trotzdem immer wieder versucht wird [Jarisch, 1990b].

Aspekte der Lebensqualität bei Asthma bronchiale

Unter Lebensqualität wird gegenwärtig ein psychologisches mehrdimensionales Konstrukt verstanden, das das psychische Befinden, die körperliche Verfassung, die sozialen Beziehungen und die funktionale Kompetenz aus der Sicht der Befragten umfaßt [Bullinger, 1996].

Seit den 70er Jahren werden Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität entwickelt und seit Beginn der 90er Jahre stehen validierte generische und indikationsspezifische Instrumente auch für Patienten mit Asthma bronchiale zur Verfügung [u.a. Hyland et al., 1991; Juniper et al., 1992; Mühlig et al., 1998; Volmer, 1994; Guyatt et al., 1987].

Dabei zeigt sich, daß die (in den jeweiligen Instrumenten erhobenen) verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität in der Regel mit dem klinischen Schweregrad des Asthma bronchiale negativ korrelieren: d.h. je ausgeprägter die Erkrankung, desto schlechter wird die Lebensqualität von den Patienten eingeschätzt. Weniger ausgeprägt sind dagegen die Beziehungen zwischen rein physiologischen Parametern (z.B. FEV₁, bronchiale Hyperreagibilität) und verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität [Volmer, 1994; Wettengel & Volmer, 1994, Seite 84; Bousquet et al., 1994b].

Die Lebensqualität bei allergischem Asthma bronchiale vor, während und nach einer SIT ist zwar ein relevanter Ergebnis- bzw. Outcomeparameter, allerdings liegen unseres Wissens gegenwärtig keine Studien (oder Übersichtsarbeiten) vor, die diesen Aspekt ausdrücklich thematisieren. Als Anhaltspunkt kann die patientenseitige Einschätzung der asthmaspezifischen Symptome als indikationsspezifischer Aspekt des physischen Befindens und damit einer Dimension der Lebensqualität interpretiert werden.

Im Zusammenhang mit der Insektengiftallergie wird die Lebensqualität wenig thematisiert, der entscheidende Outcomeparameter ist hier vor allem die Verhinderung der potentiell lebensbedrohlichen, allergischen Reaktion nach einem Insektenstich. Da die Insektengiftallergie zudem keine anderen Symptome oder Erkrankungen hervorruft, ist ohne auslösendes Stichereignis keine durch die Allergie bedingte Einschränkung der Lebensqualität zu erwarten. Daher wurde bei der Bewertung der Wirksamkeit der SIT bei Insektengiftallergien auf eine dezidierte Betrachtung der Lebensqualität verzichtet.

C.3 Forschungsfragen

Folgende konkrete Fragestellungen sollten im Rahmen dieses Berichtes beantwortet werden.

- Lässt sich anhand von kontrollierten Studien die Wirksamkeit (Efficacy) der spezifischen Immuntherapie belegen?
 - Für welche Personengruppen?
 - Mit welcher Zielsetzung?
 - Sind relevante Nebenwirkungen in kontrollierten Studien nachgewiesen worden?
- Welche Standards sind zur Anwendung der spezifischen Hyposensibilisierung vorhanden oder gilt es zu implementieren?
- Wie könnte ein Entscheidungspfad für oder gegen eine spezifische Immuntherapie für den Einzelfall aussehen?
- Kann weiterer Forschungsbedarf identifiziert werden, insbesondere im Hinblick auf die Bewertung der Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen und die Effizienz der Intervention?

C.4 Methodik

C.4.1 Zielpopulation und Ergebnisparameter

Zielsetzung dieses Berichtes ist die Evaluation des Behandlungskonzeptes mit parenteral applizierten Allergenextrakten (spezifische Immuntherapie). Der Stellenwert der spezifischen Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale soll aus gesellschaftlicher und individueller Sicht erörtert werden. Hierzu wird eine aktuelle australische Übersichtsarbeit zugrunde gelegt, die um randomisierte klinische deutsch- oder englischsprachige Studien ergänzt wird. Die Übertragbarkeit der Aussagen von gefundenen Reviews und Studien, sowie nationale Besonderheiten bezüglich der Technologie werden diskutiert.

Spezifikation des Themas

Für die Hyposensibilisierungsbehandlung bieten sich jene Allergene an, die ubiquitär, unvermeidbar oder aus dem Patientenumfeld nicht eliminierbar sind (Umweltallergene) [Baumer et al., 1988; Dorsch, 1990] oder deren Kontakt nicht abschätzbar und akut lebensbedrohlich ist (Insektengifte). Die häufigsten Allergene, die den größten Einfluß auf Public Health Ebene nehmen, sind aerogene und Innenraum-Antigene, die eine allergische Reaktion vom Typ I in variabler Ausprägung bewirken können. Es wurde dementsprechend das Thema auf diese relevanten Allergene fokussiert: Pollen, Hausstaubmilben, Schimmel und Tierhaare. Ergänzt wurde dieses Spektrum um die SIT bei Allergie auf Toxine von (für Deutschland relevante) Wespen und Bienen. Diese Sensibilisierung führt nicht zu einer chronischen Asthmaerkrankung, aber zu einer lebensbedrohlichen akuten Situation im Falle eines Insektenstiches (allergischer Schock), an der im westlichen Deutschland jährlich 10 Patienten versterben [Przybilla, 1993]. Da der Therapieansatz und das Wirkprinzip der SIT bei Insektengiftallergie und allergischem Asthma bronchiale prinzipiell vergleichbar sind, wurde die spezifische Hyposensibilisierung bei Insektengiftallergien in den Report eingeschlossen.

In diesen Komplex wurden folgende allergieauslösende Substanzen nicht eingeschlossen: Latex, Berufsallergene, Salicylsäure, Lebensmittelallergene, Vorratsmilben und ebenso Hausstaubextrakt, welches inzwischen als obsolet gilt¹ [Bousquet & Michel, 1994a; Reinhardt, 1996; Klein-Tebbe & Kunkel, 1991; Bousquet & Michel, 1992].

1 Es wurde nachgewiesen, daß nicht das Extrakt aus gesammeltem Hausstaub, sondern Milben und deren Kot allergische Reaktionen hervorrufen.

Rund 5 % der Asthmaprävalenz ist auf ein Berufsasthma zurückzuführen [Clark & Rees, 1997; Clark & Rees, 1998]. Eine permanente und zumeist am Arbeitsplatz auch konzentrierte Allergenexposition stellt ein Gesundheitsrisiko dar, welches die Fortsetzung der beruflichen Tätigkeit am bestehenden Arbeitsplatz zumeist nicht ermöglicht. Eine Umschulung oder zumindest ein Arbeitsplatzwechsel erscheint hier sinnvoller als jede andere Langzeittherapie oder als eine spezifische Hyposensibilisierung. Nach der Berufskrankheitsverordnung ist diese Form des Asthma bronchiale unter der Nummer 4301 entschädigungsfähig. Als Voraussetzung wird die Unterlassung aller Tätigkeiten, die für die Entstehung ursächlich waren, gefordert [Ruppert, 1985]. Es wird sich letztendlich um Einzelfälle handeln, in denen ein Arbeitsplatzwechsel und die Meidung des Krankheitsauslösers unmöglich sein wird und in denen eine spezifische Hyposensibilisierung bei beruflicher Allergenexposition sinnvoll wäre. Aus diesem Grund wurde auf eine Integration der Thematik *Spezifische Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale durch berufliche Allergene* verzichtet.

In neueren Studien wird ein sogenannte Enzym-potenzierte-Desensibilisierung (EDP) getestet. Die zugeführte Mischung besteht aus inhalativen Allergenen in niedriger Dosierung und β -Glukuronidase. Hierbei werden die Injektionen intrakutan (nicht subkutan) und deutlich seltener als bei der üblichen SIT verabreicht. Die Impfung erfolgt z.B. als eine einmalige prophylaktische Immuntherapie pro Jahr wenige Wochen vor der Pollensaison [Caramia et al., 1996; Ippoliti et al., 1997; Astarita et al., 1996]. Ein anderes Regime der EDP sieht eine Applikation z.B. am ersten Tag, nach acht Wochen und ein drittes Mal nach weiteren drei Monaten vor [Cantani et al., 1996]. Diese Form der Enzym-potenzierte-Desensibilisierung ist nicht in diesem Report betrachtet worden, da erstens diese Behandlungsform noch als experimentell zu bezeichnen ist, und zweitens dieser Bericht an Übersichtlichkeit und Struktur verlieren würde, wenn alle weniger praktizierten Varianten der klassischen subkutanen Injektionstherapie diskutiert würden.

Klinisch einer Allergie benachbart aber doch strikt zu trennen ist die (nasale und bronchiale) Überempfindlichkeit gegenüber nichtsteroidalen Antiphlogistika, auch *Analgetikaintoleranz* oder *Analgetikaasthma* genannt. Es handelt sich nicht um einen allergischen Prozeß im Sinne einer IgE-vermittelten Reaktion, auch wenn diese Überempfindlichkeit mit 5-20 % aller Asthmapatienten koinzidiert [Probst, 1997]. Die hier mögliche Therapie der *oralen Desaktivierung* ist deutlich von der parenteralen spezifischen Hyposensibilisierung mit Allergenextrakten abzugrenzen und wird in diesem Bericht nicht berücksichtigt.

An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, daß die Begrifflichkeit *systematische Desensibilisierung* in der Verhaltensmedizin bei Asthma bronchiale benutzt

wird. Es handelt sich dabei um ein Vorgehen der Verhaltenstherapie, bei dem der Patient schrittweise mit angstauslösenden Situationen konfrontiert wird (z.B. einem drohendem Asthmaanfall). In Kombination mit Entspannungstechniken erlernt der Patient eine Bewältigungsstrategie zur Panikreduktion bei zukünftigen Asthma-Attacken [Reinhardt, 1996; Petermann, 1997].

Damit keine Mißverständnisse aufkommen, sollte lediglich das Prefix *Hypo-* statt *De-* bei der Therapie mit Allergenextrakten benutzt werden, zumal es den immunologischen Prozessen gerechter wird, denn die allergische Aktivität des Patienten wird bezüglich des Allergens sehr wahrscheinlich reduziert und nicht komplett eliminiert (mit Ausnahme der Insektengiftallergie).

C.4.2 Datenquellen und Recherchen

Informationsgrundlage bildeten Publikationen, die aus folgenden elektronisch verfügbaren Datenbanken zum genannten Datum rekrutiert wurden

- MEDLINE (National Library of Medicine, USA, Silverplatter), 30.07.98 und 08.09.1998 mit Aktualisierung am 10.11.1998
- SOMED (Sozialmedizinische Literaturdatenbank), 15.09.1998
- NEED (NHS Economic Evaluation Database, NHS Centre for Reviews and Dissemination), 09.09.1998
- DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, NHS Centre for Reviews and Dissemination), 09.09.1998
- HTA (Health Technology Assessment Database, NHS Centre for Reviews and Dissemination), 09.09.1998
- THE COCHRANE LIBRARY, Version 3/1998
- GBV (Gemeinsamer Bibliothekenverbund), 14.09.1998
- OPAC (Online Catalogue), 07.09.1998
- HEALTHSTAR (National Library of Medicine), 07.09.1998
- QUACKWATCH (Your Guide to Health Fraud, Quackery, and Intelligent Decisions), 08.09.1998
- HSTAT (National Library of Medicine), 07.09.1998
- Publikationslisten von HTA-Organisationen via Internet, 15.09.1998
- TRIP (Turning Research into Practice), 29.09.1998.

Die Fachzeitschrift *Respiratory and Critical Care Medicine* wurde von Januar 1996 bis August 1998 per Hand auf entsprechende Veröffentlichungen durchsucht, da sie nicht in der *List of Journals Indexed In Index Medicus 1997* enthalten ist. Zudem wurde mit verschiedenen Institutionen und Fachgesellschaften Kontakt aufgenommen, um Leitlinien zum Therapieregime sowie unveröffentlichtes Material zu erhalten. Die Literaturlisten der vorhandenen Publikationen wurden zusätzlich auf relevante Quellen gesichtet.

Dabei konnten insbesondere aus den Literaturlisten der Publikationen zum Thema Insektengiftallergie viele Quellen entdeckt werden, die in der bisherigen Recherche nicht miteinfaßt worden waren.

Diese Beobachtung veranlaßte zu einer erneuten, erweiterten und erfolgreichen Recherche in *Medline Online* (www.healthylibrary.net/library/search/medline.htm) und *PubMed* (www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed, Abfrage vom 26.10.1998) mit den Schlagworten *Hymenoptera** und *Insect Venom*.

Die Publikationen mußten vordefinierte Einschlusskriterien erfüllen, die anhand von Checklisten überprüft wurden. Die Informationssynthese erfolgt qualitativ beschreibend und in tabellarischer Darstellung.

C.4.3 Bewertung der Informationen, Datenextraktion

Um bei dem umfassenden Thema Asthma bronchiale eine sinnvolle Eingrenzung der Publikationen und zugleich den Einschluss aller relevanten Veröffentlichungen zu gewährleisten, wurde eine prinzipielle Suchstrategie für die Medline Recherche entwickelt, die entsprechend der Struktur der verschiedenen Datenbanken modifiziert werden mußte (vgl. Anhang 1, ab Seite 121).

Die Medline Recherche wurde in zwei Ebenen gegliedert. Auf der ersten Stufe konnten 1 995 Publikationen als Basis gefunden werden. Hieraus wurden Übersichtsartikel sowie Publikationen extrahiert bzw. bestellt, aus deren Titel eine mögliche Informationsquelle zum Report-Thema im weiten Sinne erkennbar war.

Auf der zweiten Ebene wurde durch eine spezifizierende Suchstrategie, die ausschließlich HTA-relevante Schlagworte einbezog, die umfassende Basis von 1 995 Publikationen auf 449 Titel reduziert. Aus der Synopsis von Titel, Abstract und Dokumentationstypus wurde die weitere Relevanz der Quellen beurteilt. Fallstudien und Ergebnisse, die auf Tierversuchen basieren, waren primär über die Suchstrategie ausgeschlossen worden. Im nächsten Schritt konnten von den 449 Publikationen

anhand einer hierarchischen Auswahlstrategie 60 % der Studien ausgeschlossen werden.

Tabelle 11: Hierarchische Auswahlstrategie am Beispiel der Medline Recherche

Ausschlußkriterium	Anzahl von n = 449
Rhinitis, Dermatitis, Aspirinintoleranz, Berufsasthma, Belastungsasthma, Nahrungsmittelallergie, sonstige Allergien, themenferne Aspekte	100
Orale (7), sublinguale (8), inhalative (1), topische (1) Applikationsformen	17
Medikamentöse Therapie von Asthma bronchiale (nicht SIT)	101
Sprache (5x italienisch, 8x russisch, 8x spanisch, 4x französisch, 5x japanisch, 12x polnisch, 1x chinesisches, 2x norwegisch, 2x dänisch, 1x schwedisch)	50
Summe ausgeschlossener Publikationen	268
Summe berücksichtigter Publikationen	181 (40 %)

Somit verblieb per aufgezeigter systematischer Medline Recherche ein Pool von 181 Publikationen mit Bedeutung für diesen HTA-Report. Darin sind 18 Publikationen enthalten, die bereits in einem ausführlichen Review [Abramson et al., 1998] systematisch und nach definierten Kriterien evaluiert worden waren und deshalb nicht erneut beurteilt wurden.

Die Ergebnisse weiterer durchsuchter Datenbanken (z.B. DARE oder HSTAT) sind zumeist geringer im Umfang. Die Suchstrategien sind weniger differenziert und hierarchisch strukturiert durchführbar, so daß die Spezifität dementsprechend gering und die Redundanz teilweise hoch war. Die Voraussetzungen für eine ergiebige Recherche waren allerdings gegeben. Für alle Veröffentlichungen, die in anderen Datenbanken als der Medline gefunden wurden, galten ebenso die in Tabelle 11 genannten Ausschlußkriterien.

Alle aus den verschiedenen Datenquellen extrahierten Publikationen wurden in die elektronische Datenbankverarbeitung *LIDOS 4.1. für Windows* eingegeben und verwaltet. Veröffentlichungen, die aus dem Literaturanhang vorhandener Artikel rekrutiert waren, wurden manuell in *LIDOS* eingegeben bzw. deren bibliographische Angaben und Abstracts im Internet über *PubMed* aufgerufen, kopiert und importiert. Es resultierte eine gleichmäßig dokumentierte Literatursammlung von 885 Dokumenten. Die weitere Auswahl der erarbeiteten Datenbasis wurde an folgenden Kriterien entwickelt:

- Die Publikationen sollten bereits Informationssynthesen enthalten, d.h. es sollte sich um einen Review oder eine Meta-Analyse handeln.
- Guidelines, Positionspapiere oder Konsensusberichte konnten in die Evaluation einbezogen werden, sofern der Prozeß der Ergebnissynthese transparent dargestellt war und diese Publikation von gesellschaftlicher Relevanz schien.

- Eine Primärstudie wurden in Betracht gezogen, sofern es sich um eine deutsch- oder englischsprachige Studie zur spezifischen Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale handelte, die in internationalen Übersichtsarbeiten nicht eingeschlossen war, oder sofern das Studienprotokoll eine spezifische Hyposensibilisierung bei Insektengiftallergie vorsah. Da zur spezifischen Immuntherapie bei Insektengiftallergie keine Übersichtsarbeit publiziert ist, mußte auf ein Verfahren der systematischen Beurteilung von 22 Primärstudien mit daraus abgeleiteter Informationssynthese zurückgegriffen werden.

Die Mindestanforderung an die Qualität von Primärstudien wurde mit Hilfe einer in der Arbeitsgruppe erarbeiteten Checkliste geprüft (vgl. beispielhafte Darstellung im Anhang 3, ab Seite 135). Die zu erfüllenden Anforderungen lauten:

1. Ausschließlich randomisierte und kontrollierte Protokolle werden eingeschlossen. Dabei wird der Einsatz verschiedener Allergenextrakte (z.B. Gräserpollen oder Birkenpollen) im behandelten Kollektiv nicht als Kontrollgruppe anerkannt. Da es nicht sinnvoll ist, bei nachgewiesener Pollenallergie z.B. mit Milbenextrakt zu behandeln, muß dem Studiendesign die medizinische Notwendigkeit zugestanden werden, das Allergenextrakt je nach Sensibilisierungsnachweis auszuwählen. Als Kontrollinstrument wird z.B. eine sogenannte Null-Version (keine Behandlung), eine rein medikamentöse, konservative Therapie oder im besten Fall ein Placeboersatz akzeptiert. Ein Studiendesign kann nicht als kontrolliert bezeichnet werden, wenn zwei verschiedene galenische Aufbereitungen eines identischen Allergens verglichen wurden, da der Vergleich verschiedener Galenik keine Aussagen über die grundsätzliche Wirksamkeit zuläßt. Dieses stringente Konzept ist aufgrund der ausreichenden Anzahl an Publikationen zum Thema Asthma bronchiale gut vertretbar. Nach Sichtung der Literatur zur Insektengiftallergie wurde zumindest für diese Thematik vom Konzept abgewichen, da die Daten auf der Basis der Evidenzstufe II überwiegen, so daß eine Interpretation auch der nicht randomisierten Studien vorgenommen wurde.
2. Das Minimum an Kollektivgröße bemißt 20 mit Verum behandelte Patienten, die das Studienprotokoll beendeten. Je größer die Stichprobe, desto kleiner ist das Konfidenzintervall und desto eher kann der Einfluß von zufälligen Fehlern vermindert werden. Die Möglichkeit, zuverlässige Empfehlungen von den Ergebnissen abzuleiten, ist deshalb verbessert [Guyatt et al., 1995; Lühmann, 1998; Slavin, 1995]. Dementsprechend wurden Fallberichte und kleine Fallserien ausgeschlossen.

Die Bewertungen von Einzelstudien wurden nach einer *hierarchy of evidence*, die in der folgenden Tabelle wiedergegeben ist, vorgenommen.

Tabelle 12: *Graduierung der Evidenz [USPSTF, 1996]*

Hierarchy of Evidence	
Grad	Studiendesign
I	Ergebnisse aus mindestens einer methodisch einwandfreien, randomisierten kontrollierten Studie
II-1	Ergebnisse aus mindestens einer methodisch einwandfreien kontrollierten Studie ohne Randomisierung
II-2	Ergebnisse aus methodisch einwandfreien Kohorten-, bzw. Fall-Kontrollstudien, nach Möglichkeit multizentrisch
II-3	Ergebnisse aus mehreren Fallserien, aber auch Ergebnisse aus unkontrollierten Studien mit dramatischen Ergebnissen
III	Expertenurteile auf dem Boden klinischer Erfahrung, deskriptive Studien, Fallberichte

C.5 Ergebnisse

C.5.1 Beschreibung der berücksichtigten Publikationen und qualitative Informationssynthese

Trotz der Fülle an entdeckten Publikationen, konnten nur wenige systematische Arbeiten isoliert werden. Regelmäßig wird der aktuelle Stand der spezifischen Immuntherapie bei Asthma bronchiale und bei Rhinitis allergica in Übersichtstexten qualitativ diskutiert [z.B. Haugaard et al., 1991; Dreborg & Akerblom, 1990; Ohman, 1992; Bousquet & Michel, 1994a; Bousquet & Michel, 1995]. Diese Arbeiten beschränken sich allerdings auf eine narrative Informationsvermittlung, ergänzt um zu meist sehr nützliche tabellarische Darstellungen, aber sie entbehren die Transparenz einer systematischen Vorgehensweise (z.B. bzgl. der Auswahl und Auswertung von Literatur). Einige dieser Veröffentlichungen sind unter dem Schlagwort *Review*¹ zu finden, allerdings erfüllen nur zwei Übersichtsarbeiten die Kriterien einer transparenten und systematischen Auswertung von Studien. Insgesamt wurden folgende Publikationen zum Thema berücksichtigt:

- zwei systematische Reviews/Meta-Analysen
- eine Primärstudie zur spezifischen Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale
- 22 Primärstudien zur spezifischen Hyposensibilisierung bei Insektengiftallergie.

Im folgenden werden (getrennt nach Publikationstyp) die Veröffentlichungen, die die Einschlußkriterien erfüllen, nach folgenden Gesichtspunkten dokumentiert:

- a. Dokumenttyp und Bezugsrahmen
- b. Konkrete Fragestellung
- c. Methodik
- d. Ergebnisse und Schlußfolgerung
- e. Abschließende Beurteilung.

1 In der Datenbank Medline werden Publikationen unter dem Dokumenttyp *review - academic* katalogisiert, sofern sie einen großen Literaturverzeichnis aufweisen. Die Definition eines Reviews erfordert jedoch für ein Health Technology Assessment Informationssynthesen, die erstens systematisch und zweitens nachvollziehbar erarbeitet wurden.

Systematischer Review und Meta-Analyse

Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM: Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. American Journal of Respiratory Critical Care Medicine, 1995, 151: 969-74 und

Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM: Allergen specific immunotherapy for asthma. The Cochrane Library 1998, Issue 3, 1-30, Oxford, Update Software

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Bei diesen beiden australischen Publikationen handelt es sich um systematische Reviews der selben Arbeitsgruppe. Die letzte Publikation von 1998 stellt eine Erweiterung und Aktualisierung der Veröffentlichung von 1995 dar.

Die SIT zur Behandlung von Asthma bronchiale wird unter den Aspekten der Wirksamkeit und der Risiken unverändert kontrovers diskutiert. Eine Fülle von randomisierten, kontrollierten Studien, die seit 1954 zu diesem Thema verfügbar ist, wurde bereits 1995 von Abramson et al. in einem systematischen Review ausgewertet und eine Wirksamkeit der SIT daraus abgeleitet. Bezugnehmend auf die schnelle Entwicklung im Bereich der Allergologie und Immuntherapie, hielten die Autoren eine Aktualisierung und Ergänzung des ersten Reports von 1995 für sinnvoll. Zugleich wird damit eine fundierte Übersicht geschaffen, die eine Basis für eine Evaluation neuerer klinischer Applikationsformen der Immuntherapie (oral, sublingual und inhalativ) bietet.

b) Konkrete Fragestellung

Die Arbeit der drei Autoren verfolgt zwei Zielsetzungen:

1. alle publizierten randomisierten und kontrollierten Studien bezüglich der spezifischen Immuntherapie bei Asthma bronchiale zu identifizieren und diese nach ihrer methodischen Qualität zu selektieren und
2. die Efficacy der SIT bezüglich der Endpunkte Asthmasymptome, erforderliche Medikation, Lungenfunktion, unspezifische und allergenspezifische bronchiale Hyperreaktivität zu beurteilen.

Die konkrete Fragestellung ist, ob und in welchem Ausmaß die spezifische Immuntherapie bei Asthma bronchiale bezüglich fünf gewählter Outcomeparameter wirksam ist.

c) Methodik

Die Literaturrecherche, die Ein- und Ausschlußkriterien, das Reviewverfahren und die statistische Datenanalyse sind transparent aufgezeigt. Aus der Asthma Datenbank der Cochrane Airways Group (London) wurden mit den Schlagworten *Immu-*

*notherap** oder *Hyposensiti** oder *Desensiti** 660 Quellen ausfindig gemacht. Die Datenbanken Medline, Embase und Cinahl wurden bis 1997 unter den Schlüsselworten *Asthma* und *Wheez** durchsucht und die Recherche per Handsuche ergänzt.

Ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit dem Fokus Asthma bronchiale wurden eingeschlossen. Doppelt-blinde Studien wurden bevorzugt, aber einfach verblindete Protokolle und offene Studien wurden ebenso zum Einschluß in die Übersichtsarbeit erwogen. Eine minimale Größe der Patientenkollektive definierten die Autoren nicht. Dementsprechend sind einige Studien mit kleinen Patientenzahlen (z.B. 15 oder 19 Probanden) [Machiels et al., 1990; VanBever & Stevens, 1990], die sich bei der Subgruppenanalyse weiterhin verringern, eingeschlossen. In den 54 Primärstudien umfaßt das Studienkollektiv in einer Studie 215 Asthmatiker und in lediglich drei Studien über 100 Asthmapatienten. Der Median der Kollektivgröße beträgt 38 Patienten mit Asthma bronchiale.

Der Einschluß der Publikationen wurde von drei Reviewern nach Einsehen des methodischen Teils jeder Studie durch einfache Mehrheit beschlossen. Die Studien in der engeren Wahl wurden von je zwei Personen des Teams beurteilt. Die Artikel, die nach diesem Verfahren ausgeschlossen waren, listeten die Autoren am Ende des Reviews inklusive der Ausschlußbegründung auf.

Die SIT wurde hier wie international üblich als subkutane Applikation von Allergenextrakten definiert. Die Autoren beschränkten sich dabei auf Extrakte von Hausstaubmilben, Pollen, Tierhaare und Schimmel, jeweils auf der Basis von Allergoiden oder auch Antigen-Antikörper-Komplexen. Als Endpunkt wurde gefordert, daß zumindest einer der fünf folgenden Outcomeparameter beschrieben sein mußte: Asthmasymptome, erforderliche Asthmamedikation, Lungenfunktion, unspezifische oder allergenspezifische bronchiale Hyperreagibilität (BHR). Die fünf verschiedenen Ergebniskriterien wurden einerseits stetig und andererseits kategorial erfaßt. Die exakten Dimensionen dieser Parameter bzw. das Vorgehen zur Bildung von Kategorien aus den Maßeinheiten wurde jedoch nicht von den Autoren dargestellt.

Die kategorialen Outcomeparameter wurden analysiert und als Odds Ratios¹ mit 95%igem Konfidenzintervall berechnet. Stetige Variablen wurden durch die Berechnung von gewichteten und standardisierten Mittelwertdifferenzen (WMD und SMD) verglichen. Zusätzlich wurden die Studien auf Heterogenität geprüft.

1 Das Odds Ratio beschreibt das Verhältnis der Chance eines Patienten aus der experimentellen Gruppe und der Chance eines Patienten aus der Kontrollgruppe ein Ereignis zu erleiden. Dieses Chancenverhältnis kann Werte zwischen 0 und unendlich annehmen. Ein Odds Ratio von 1 bedeutet, daß zwischen den Vergleichsgruppen kein Unterschied besteht. Das gleiche gilt, sofern das Konfidenzintervall die 1 einschließt.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die Literaturlbasis dieses Reviews umfaßt die Zeitspanne von 1954 (erste Veröffentlichung einer randomisierten kontrollierten Studie zu diesem Thema) bis 1997. Insgesamt konnten 54 Studien integriert und 91 verworfen werden. Die von der Arbeitsgruppe genutzten Studien und deren Charakteristika sind übersichtlich in tabellarischer Form abgebildet. In annähernd der Hälfte der eingeschlossenen Studien wurden die beiden führenden Allergieauslöser Milben (25) oder Pollen (13) als Allergenextrakt für die SIT klinisch untersucht.

Aus 30 der 54 von den Autoren eingeschlossenen Studien konnte das Lebensalter der Populationen als Spannweite abgelesen werden. In neun der 30 Studien mit verwertbaren Altersangaben wurden nur Kinder und Jugendliche (zumeist ab 5) bis zu maximal 20 Jahren eingeschlossen und in weiteren 12 Studien lag das Lebensalter der Patienten zwischen dem 11. und 50. Lebensjahr. Lediglich in einer Studie von 1988 waren (im Gegensatz zu allen anderen Primärstudien) auch besonders junge und ältere Asthmatiker (3 bis 72 Jahre) in das Behandlungsprotokoll mit Hausstaubmilbenextrakt eingeschlossen. Insgesamt sind Kinder und jugendliche Patienten häufiger in den Wirksamkeitsstudien integriert als ältere Personen (über 50 Jahre) mit Asthma bronchiale. Die Populationen der 54 beurteilten Primärstudien umfaßten sowohl Asthmatiker mit saisonalen als auch perennialen Allergien. Eine Differenzierung in mono- und polysensibilisierte Patienten ist in der Ergebnisdarstellung nicht vorgenommen worden.

Die Odds Ratios (OR) und Konfidenzintervalle (CI) sind im Bericht als Fließtextformat und graphisch als Metaanalyse beschrieben. Entsprechend der jeweils in den Primärstudien verglichenen Kollektiven gruppierten die Autoren die Ergebnisse in vier Gegenüberstellungen:

- SIT versus Placebo
- SIT versus eine Antigen- inaktive Kontrolle
- Hausstaub(milben) versus Placebo
- SIT versus unbehandelte Kontrolle.

Innerhalb dieser vier Subgruppen wurden die fünf Outcomeparameter jeweils als Odds Ratio (OR) und gewichtete Mittelwertdifferenzen (WMD) inklusive 95%igem Konfidenzintervall bewertet und in einer Abbildung mit logarithmischer Skala als Metaanalyse aufgezeigt (vgl. Abbildung 2, Seite 130). Dabei bewegen sich die Ergebnisse der WMD dicht um den Nullwert herum. Da Mittelwerte jedoch grundsätzlich empfindlich gegenüber sogenannte Ausreißer (vereinzelt extreme Werte) sind und dieser Effekt besonders bei kleinen Subgruppen zu tragen kommt, ist eine Interpre-

tation der (konservativen) kategorialen Auswertung in Form von Odds Ratios angebracht und vorzuziehen. Die ORs verdeutlichen im Vergleich der Outcomeparameter von Patientengruppen, die mit SIT oder Placebo behandelt wurden, deutliche und signifikante Differenzen. Dieser Effekt bestätigt sich nicht in allen vier betrachteten Subgruppen. Da aber der Vergleich der Verum-Therapie mit einer Placebo-Behandlung als methodisch zuverlässig zu betrachten ist, können die aus der ersten Subgruppe berechneten Signifikanzen als robust angenommen werden.

Patienten, die mit einer spezifischen Immuntherapie behandelt wurden, berichteten seltener von einer Symptomverschlechterung als Placebo behandelte Personen (OR 0,27; 95%CI 0,21 bis 0,35). Ebenso war die Anwendung von Asthmamedikamenten bei mit Verum behandelten Patienten seltener notwendig (OR 0,28; 95%CI 0,19 bis 0,42). Die bronchiale Hyperreagibilität konnte nach SIT bei nicht spezifischer Provokation (OR 0,13; 95%CI 0,05 bis 0,34), deutlich stärker jedoch bei spezifischer Provokation verringert werden (OR 0,28; 95%CI 0,19 bis 0,41). Allein bezüglich der Lungenfunktion zeigte sich keine Konsistenz im Effekt, was auch in der methodischen Heterogenität der Studienprotokolle begründet sein kann. Denn die Funktionsparameter FEV₁ und PEF_R wurden nicht in allen Studien gemessen und teilweise wurde eine grobe, qualitative Skalierung in den Primärstudien gewählt, die eine differenzierte Auswertung durch die Reviewer nicht mehr zuverlässig erlaubte.

Zusammenfassend kann der spezifischen Immuntherapie bei Asthma bronchiale ein signifikant reduzierender Effekt auf die Asthmasymptomatik, die erforderliche Medikation und die spezifische bronchiale Hyperreagibilität zugesprochen werden. Deshalb beurteilen die Autoren diese Therapieform bei unvermeidbaren Allergenen im Resümee als klinisch wirksam. Daran binden sie allerdings ein strukturiertes Management von einer klaren Indikationsstellung über die Patientenaufklärung bis zur Reanimationsbereitschaft bei Zwischenfällen.

Die Autoren decken Forschungslücken auf und formulieren Forderungen an die methodische Qualität zukünftiger Studienprotokolle. Auch Forschungsansätze, die eine Evaluation der spezifischen Immuntherapie im Vergleich mit anderen Formen der Asthmatherapie erlauben, werden benannt.

e) Abschließende Beurteilung

Im Gegensatz zu dem 1995 von der gleichen Arbeitsgruppe veröffentlichten Review mit Einschluß von 20 Studien [Abramson et al., 1995] ist die aktualisierte Literaturrecherche und Aufbereitung der Daten umfassender. Tatsächlich war 1995 von europäischen Spezialisten eine lückenhafte Datenbasis bzgl. der Studien kritisiert worden [Bousquet et al., 1995]. Diese fehlenden Studien und weitere sind nun in der aktuelleren Version von 1998 enthalten.

Das methodische Vorgehen ist transparent und valide. Während 1995 dokumentiert wurde, daß ausschließlich englischsprachige Studien interessierten, finden sich unter den eingeschlossenen Studien 1998 auch solche, die ausschließlich in europäischer Sprache veröffentlicht sind [Baur 1989; Vooren 1969; Sabbah et al., 1991].

Da eine minimale Größe der Patientenkollektive nicht als Einschlusskriterium definiert wurde, waren Studien mit kleinen Kollektiven nicht ausgeschlossen. Ob der Faktor der Patientenzahlen bei der Gewichtung der Mittelwerte von den drei australischen Autoren einen Einfluß nahm, ist nicht bekannt. Es wäre zukünftig zu fordern, daß bei einem häufigen Krankheitsbild (wie dem Asthma bronchiale) und einer zugleich ubiquitär angebotenen Therapie größere Studienkollektive beobachtet werden sollten, denn der Einfluß von Fehlern und Zufall ist um so wahrscheinlicher je geringer der Stichprobenumfang bemessen ist [Lühmann, 1998; Guyatt et al., 1995; Slavin, 1995].

Es handelt sich um einen klar strukturierten, systematischen Bericht auf hohem wissenschaftlichen Niveau. Dieser Report ist der zur Zeit umfassendste Bericht, der dem aktuellen Wissensstand zur subkutanen Injektionstherapie bei Asthma bronchiale entspricht. Die Version von 1995 ist häufig in der Literaturliste von Publikationen verschiedener Evidenzstufen zu finden, u.a. auch im *Position Paper* der WHO von 1998, und Experten in Deutschland referieren aus dem aktualisierten Report von 1998 (Notiz aus schriftlicher Korrespondenz).

Es ist davon auszugehen, daß die in dieser Übersichtsarbeit dargestellten Ergebnisse auf Deutschland übertragbar sind. Beachtenswert ist allerdings, daß die nachgewiesene Wirksamkeit lediglich ihre Gültigkeit behält, sofern die Charakteristika der Populationen und der Bedingungen der Primärstudien ebenso auf die zu behandelnden Patienten in der Praxis übertragen werden. Dieses gilt besonders für das Lebensalter (junge Patienten), die Allergenauswahl (Milben und Pollen) und auch für die korrekte Diagnostik, die der strengen Indikationsstellung vorausgehen muß.

Primärstudien zur spezifischen Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale, die nicht in den Übersichtsarbeiten von Abramson et al. enthalten waren

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Hier wurde besonders auf alle bisher veröffentlichten Studien aus dem deutschsprachigen Raum sowie auf solche englischsprachigen Publikationen geachtet, die auf 1997 und 1998 datiert und nicht in der Übersichtsarbeit enthalten waren. Es fanden sich insgesamt 29 Studien mit Betrachtung entsprechender Outcomeparameter, wobei 28 nicht die vordefinierten Einschlusskriterien bezüglich des Studiendesigns erfüllen konnten.

b) Konkrete Fragestellung

Da inzwischen viele Studien zur klinischen Wirksamkeit in den letzten Dekaden durchgeführt wurden, orientieren sich Fragestellungen der neueren Studien an Möglichkeiten, die Wirksamkeit durch Variablen verändern bzw. verbessern zu können. Deshalb stehen Vergleiche der Wirksamkeit von verschiedenen galenischen Aufbereitungsformen [z.B. Boye et al., 1990; Echechipia et al., 1995], von veränderten Dosierungsprotokollen [z.B. Paranos & Petrovic, 1997] und in einer Studie auch die Gegenüberstellung der SIT mit der konventionellen, medikamentösen Asthmatherapie [Shaikh, 1997] im Mittelpunkt jüngster klinischer Studien.

c) Methodik

Der größte Anteil (28) der gefunden Primärstudien zur spezifischen Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale fiel durch das strenge Raster. Meistens war die geringe Fallzahl eine entscheidende Schwachstelle der Studien gewesen. Obwohl der Maßstab mit 20 Verum-behandelten Asthmapatienten unter dem Hintergrund, daß diese Therapieform weit verbreitet ist, nicht sehr hoch angesetzt war, mußten 13 Studien aus diesem Grund ausgeschlossen werden. In weiteren 10 Publikationen war keine randomisierte Gruppenzuteilung kenntlich gemacht und vier Studien wurden herausgenommen, da zwischen Asthmaerkrankten und Rhinitispatienten nicht differenziert wurde. Nach dem Prinzip, daß eine Bewertung der Technologie nach bester vorhandener Evidenz erfolgen soll, geht lediglich ein randomisiert und kontrolliert gestaltetes Studienprotokoll in die Auswertung ein.

Tabelle 13: Charakteristika der eingeschlossenen Primärstudie zur spezifischen Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale

Quelle	Methodik	Intervention	Auswahlkriterien	n	Alter (J.)	Outcome	Ergebnisse	Schlußfolgerung
Shaikh, 1997, Indien	Nicht verblindet, r, k	HDM (Dfa): SIT versus Budenosid (medikamentöse Therapie) über 12 Mo, danach 12 Mo Beobachtung	Perenniale Allergie; nur Asthma bronchiale, keine Rhinitis	51 Pat.: 28 SIT, 23 Budenosid	22 bis 36	Symptomscore (analog visuell), FEV ₁	Symptomscore und FEV₁ Gruppe Budenosid im 3. Monat signifikant besser als SIT, ab 14. Monat vice versa (p < 0,05)	Eine Kombination aus inhalativen Steroiden und spezifischer Immuntherapie ist effektiver als eine der beiden Behandlungsarten allein.

HDM Hausstaubmilbe
J. Jahre
k kontrolliert
Mo Monate

ns nicht signifikant
Pat. Patienten
r randomisiert
SIT Spezifische Immuntherapie

Die ausgeschlossenen Primärstudien zur spezifischen Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale sind auf Seite 79-80 in Tabelle 15 aufgelistet.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerung

In der eingeschlossenen Studie wurde eine medizinische Wirksamkeit weder Placebo-kontrolliert noch im Vergleich zu einer unbehandelten Gruppe untersucht. Stattdessen wurde die spezifische Immuntherapie einer konventionellen Therapieform mit inhalativen Steroiden gegenübergestellt [Shaikh, 1997].

e) Abschließende Beurteilung

Interessant und zukunftsweisend ist das Prinzip, die Allergenextraktbehandlung und eine Form der medikamentösen Standardtherapie in einem Studiendesign zu vereinen. Die oft postulierte komplementäre Funktion von spezifischer Immuntherapie und inhalativen Steroiden wird hier wissenschaftlich belegt.

Primärstudien zur spezifischen Hyposensibilisierung bei Insektengiftallergie, 1978 bis 1997

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Es konnten insgesamt 22 Primärstudien zur SIT mit Insektengiftextrakten gefunden werden, die als Outcome mögliche systemische Reaktionen während der Therapie (Nebenwirkungspotential) oder bei Provokation im freien Feld bzw. unter klinischen Bedingungen (Erfolgspotential) untersuchten. Vier dieser Studien waren in Deutschland durchgeführt worden [Fender & Veltmann, 1983; Kalveram et al., 1992; Przybilla et al., 1987; Treudler et al., 1997].

b) Konkrete Fragestellung¹

Einheitlich wurden systemische Reaktionen betrachtet, entweder während der Therapie und/oder bei Reexposition.

c) Methodik

Der größere Anteil (16) der Publikationen beschreibt Beobachtungsstudien oder Erfahrungsberichte. Nach dem Prinzip, daß eine Bewertung der Technologie nach bester vorhandener Evidenz erfolgen soll, werden die sechs randomisiert und kontrolliert gestalteten Studienprotokolle priorisiert (vgl. Tabelle 18a, Seite 131). Die klinischen Beobachtungsstudien, die vor allem zur Bewertung von therapiebedingten gefährlichen Nebenwirkungen nützlich sind, sollen die Diskussion um diese Therapieform ergänzen und nicht komplett ausgeschlossen werden. Diese Studien mit einem methodisch geringeren *level of evidence* können insofern ihren Beitrag leisten, als deskriptiv erfaßte Risikopotentiale in die Indikationsstellung stark einfließen müssen. Denn nicht vertretbare Risiken könnten dazu führen, daß der Einsatz einer wirksamen Therapie berechtigterweise eingeschränkt werden muß. Diese der Evidenzstufe II entsprechenden Studien sind getrennt in Tabelle 18b (Seite 130-132) dargestellt.

Lediglich in zwei Studien der sechs randomisierten Protokolle war die Durchführung doppelt verblindet. Eine Randomisierung wurde in zwei amerikanischen Studien mit Kindern nur teilweise (40 % bei Schubert et al., 1983 sowie 50 % bei Valentine et al., 1990) durchgeführt. Den Eltern wurde die Möglichkeit gelassen, sich bewußt für oder gegen eine Therapie ihres Kindes zu entscheiden oder einer Randomisierung zuzustimmen, so daß ihnen die Entscheidung abgenommen wurde. Die Kontrollgruppen wurden nicht behandelt, was durch eine häufig bei Kindern zu erwartende spontane Remission ethisch ohne Zweifel vertretbar ist. Dieses gilt insbesondere, da Kinder mit schweren, lebensbedrohlichen Reaktionen nach Insektenstichen komplett vom Studienprotokoll ausgeschlossen und sofort einer spezifischen Immuntherapie unterzogen wurden. Nur die Kinder, deren allergische Reaktionen auf die Haut begrenzt waren, wurden in die Studien aufgenommen, um bei diesen weniger schwerwiegenden Fällen die Wirksamkeit der Intervention protokolliert untersuchen zu können.

Hervorzuheben ist, daß in der Hälfte der Beobachtungsstudien die Anzahl der Probanden mit über 100 Personen befriedigend groß ist.

1 Häufig wurden parallel zusätzliche Zielgrößen in den Primärstudien eingeschlossen, vor allem Veränderungen von serologischen Werten (z.B. spezifische IgE-Antikörper). Diese Parameter sind als Outcome zur Beurteilung der Wirksamkeit der SIT für diesen Report ohne Relevanz, zur Vollständigkeit sind sie jedoch in Tabelle 18a und 18b unter der Spalte *Outcomes* mit aufgeführt.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerung

Vorab kann darauf hingewiesen werden, daß die in allen 22 Studien beschriebenen unerwünschten Symptome während der Therapie immer medikamentös bewältigt wurden. Es verstarb kein Patient.

Evidenzstufe I: Eine Behandlung mit Insektengift ist derjenigen mit Ganzkörperextrakten überlegen. Dementsprechend wurden seit Anfang der 80er Jahre die Produkte zur spezifischen Hyposensibilisierung bei Insektengiftallergie umgestellt. In vielen Studien werden (sehr) häufig lokale Nebenwirkungen während der Injektionsbehandlung beschrieben (31 % bis zu 100 %) [Mosbech et al., 1986; Fender & Veltman, 1983; Treudler et al., 1997; Wüthrich et al., 1993].

Die Ergebnisse zur Frequenz von systemischen Nebenwirkungen während der SIT sind heterogen von 8 % bis zu 50 % der Fälle. Die Variabilität könnte durch die Fallzahlen erklärt werden. Denn von diesen sechs randomisiert und kontrolliert durchgeführten Studien zur Insektengiftallergie sind lediglich in den drei Primärstudien mit den kleinsten Kollektiven (24 bis 34 Patienten) Ergebnisse zu therapieassoziierten systemischen Reaktionen erfaßt worden (vgl. Tabelle 18a, Seite 131). Die anderen drei Studien untersuchten ausschließlich die klinischen Erfolgspotentiale (gemessen am Anteil systemischer Reaktionen nach Stichprovokation). Weiterhin kann vermutet werden, daß die Heterogenität der Ergebnisse zum Nebenwirkungspotential auf die Differenzen bzgl. gewählttem Hyposensibilisierungsregimen, erzielter Enddosis und benutzter Extraktzusammensetzung zurückzuführen ist.

Dagegen sind die klinischen Erfolgsraten in allen sechs randomisiert, kontrolliert durchgeführten Primärstudien wenig variabel und als gut bis sehr gut zu bezeichnen. Als Erfolg wird in der Literatur und in diesem Report der Anteil an mit Insektengiftextrakten hyposensibilisierten Patienten verstanden, der nach einem erneuten Stichereignis im Felde oder unter klinischer Kontrolle deutlich abgeschwächt (um mindestens eine Stufe nach Mueller, vgl. Tabelle 4, Seite 21) oder gar nicht reagierte. In fünf dieser sechs Studien der Evidenzstufe I bemaß sich die Erfolgsrate auf 90 % bis zu 100 %. Dieses trifft sowohl für Kinder zu, die im Alter ab zwei Jahre in Studien aufgenommen wurden [Valentine et al., 1990] als auch für Erwachsene, die bis 79 Jahre alt waren [Mosbech et al., 1986]. Eine Progression des Schweregrades im Verhältnis zum Vorereignis war weder bei unbehandelten noch bei behandelten kindlichen Patienten beobachtet worden. Die spontane Toleranzentwicklung ist besonders bei Kindern mit begrenzten Allgemeinreaktionen nach Insektenstich groß [Schuberth et al., 1983; Valentine et al., 1990].

Evidenzstufe II: (vgl. Tabelle 18b, ab Seite 132): Auch aus diesen insgesamt 16 klinischen Beobachtungsstudien gingen sehr heterogene Ergebnisse zum Nebenwir-

kungspotential der spezifischen Immuntherapie hervor. Die Angaben über eine Manifestation einer systemischen Reaktion streuen von 2 % bis zu 100 %. Letzterer Wert beruht allerdings auf die äußerst kleine Subgruppe von sieben Patienten [Bousquet et al, 1987a] und scheint deshalb nicht zuverlässig zu sein. Mit systemischen Reaktionen muß bei der Behandlung mit Bienengiftextrakten (aus ungeklärtem Grund) häufiger als bei Wespengiftextrakten gerechnet werden [Müller et al., 1992].

Im Gegensatz zu den randomisierten Studien sind die Fallzahlen in den Beobachtungsstudien größer. In drei Publikation waren jeweils über 200 Patienten mit Insektengiftextrakten behandelt und die Verläufe ausgewertet worden [Birnbaum et al., 1993; Müller et al., 1992; Przybilla et al, 1987]. Aus diesen Studien mit großen Populationen lassen sich Nebenwirkungsraten während der SIT von 7 % bis zu 41 % ablesen. Individuelle Risiken wie höheres Alter, Polysensibilisierung oder sehr hohe Spiegel spezifischer IgE-Antikörper sind dabei als prädisponierende Faktoren betont worden [van Halteren et al., 1997; Golden et al., 1992, Treudler et al., 1997].

Der zweite entscheidende Outcomparameter ist auch hier wiederum die Ausprägung einer allergischen Reaktion bei erneutem Stichereignis, sei es unter klinischen Konditionen oder zufällig im freien Feld. Aus allen 13 Beobachtungsstudien, die als Endpunkt die Symptome unter erneuter Stichprovokation untersuchten, können Erfolgsraten von mindesten 90 % (bis zu 100 %) berechnet werden. Für vereinzelte Patientengruppen ist die klinische Erfolgsquote lediglich 74 % bis 77 % [Golden et al., 1992; Müller et al., 1992]. Dieses betrifft Patienten, die weniger als vier Jahre hypo-sensibilisiert worden waren oder Bienengiftallergiker, die aus ungeklärten Gründen eine stärkere Reaktionslage bzw. eine geringere Erfolgsquote als andere Insektengiftallergiker haben [Müller & Mosbech, 1993; Müller, 1997, Müller et al., 1992].

e) Abschließende Beurteilung

Da die Indikation zur Hyposensibilisierung durch den potentiell lebensbedrohlichen Kontakt mit einem Insekt gestützt wird, ist es verständlich, daß wenige Studien auf einem randomisierten, kontrollierten Protokoll beruhen. Dieses könnte auch historisch begründet sein, da bereits einige Dekaden mit vermeintlich wirksamen Ganzkörperextrakten behandelt wurde. Seit 1978 eine überzeugende Placebo kontrollierte und randomisierte Studie diesen Irrtum aufklärte [Hunt et al., 1978b], wird den Patienten - mit Ausnahme von Kindern, wie oben beschrieben - die Therapieform mit Giftextrakten in klinischen Studien nicht mehr durch Placeboersatz vorenthalten. Stattdessen fokussieren die Untersuchungen der letzten Jahre auf die Verbesserung der Wirksamkeit durch Modifikation der Dosissteigerung [Birnbaum et al., 1993], der galenischen Aufbereitungsform der Extrakte [Mosbech et al., 1986; Müller et al.,

1985; Müller et al., 1987] oder durch Applikation von nebenwirkungsreduzierenden Substanzen während der spezifischen Immuntherapie [Bousquet et al., 1987a].

Die Wirksamkeit der SIT bei Insektengiftallergie ist wissenschaftlich auf der Evidenzbasis I und II belegt. Die Erfolgsquoten (Efficacy) sind mit mindestens 74 %, mehrheitlich¹ mit 90% bis zu 100 % benannt. Dieses hohe Erfolgspotential ist sicherlich in der ausgeprägten Selektion der Patienten begründet, die in fast allen Primärstudien durch die diagnostische Kombination von Anamnese, Hauttest und serologischem Nachweis von spezifischem IgE- Antikörpern gewährleistet war.

Zu bedenken ist, daß die Erfolgsquote in einigen Primärstudien überschätzt wird, da solche Patienten, die bereits äußerst starke Nebenwirkungen während der Steigerungsphase aufwiesen, nicht einer geplanten Stichprovokation unterzogen wurden. Mögliche Therapieversager sind somit bereits selektiert. Andererseits bestätigen sich die hohen Erfolgsquoten von über 90 % bei isolierter Betrachtung von drei Primärstudien, in denen ausnahmslos alle hyposensibilisierten Patienten einer Reexposition ausgesetzt worden waren [Müller et al., 1992; Reismann & Livingston, 1992; van Halteren et al., 1997]

Trotz der Heterogenität der Studienprotokolle der beschriebenen Publikationen zur spezifischen Immuntherapie bei Insektengiftallergie lassen sich Schlußfolgerungen ableiten, da wir zwei Endpunkte (systemische Reaktion unter Therapie und nach Stichprovokation) betrachten, von denen jeweils mindestens einer in den Studien erhoben wurde. Deutlich läßt sich aus der vorliegenden Literatur ableiten, daß bei Kindern mit moderaten systemischen Reaktionen nach Insektenstich keine spezifische Immuntherapie, sondern Abwarten (mit Unterrichtung von Vermeidungsstrategien) die Therapie der Wahl ist. Im Gegensatz zur spezifischen Hyposensibilisierung bei aerogenen Allergenen ist auch (oder gerade) bei älteren Menschen mit kardiovaskulären Beschwerden eine spezifische Immuntherapie mit Insektengiftextrakten indiziert.

Die Initialbehandlung nach dem Schnellhyposensibilisierungsschema sollte weiterhin wenige Tage stationär erfolgen, auch wenn eine amerikanische Studie propagiert [Bernstein, 1994], daß diese Therapieform sicher in einer ambulanten Umgebung verabreicht werden kann. Diese Aussage ist auf Deutschland nicht in der Form übertragbar, da ambulante Praxen nicht direkt - wie in den USA oft üblich - räumlich und organisatorisch an die stationäre Versorgung gekoppelt sind. Vertretbar wäre für Deutschland je nach Schema der Hyposensibilisierung eine tagesstationäre Behandlung bis zur Erhaltungsdosis. Sofern jedoch verschiedenartig schnelle Dosissteige-

1 In 18 von den 19 Primärstudien, die eine allergische Reaktion nach Reexposition als Ergebnisparameter betrachteten

rungen mit kumulierenden Effekten eingesetzt werden, die alle ein nicht zu vernachlässigendes Risiko einer akuten vitalen Gefährdung bis zur Notwendigkeit von Reanimationsmaßnahmen in sich bergen, ist eine Verlagerung der Initialtherapie aus strukturellen Gründen und im Interesse der Patienten nicht vertretbar. Die deutlich risikoärmere Erhaltungstherapie bei erreichter Enddosis ist wie bisher im ambulanten Bereich durchführbar.

Die spezifische Immuntherapie bei Insektengiftallergikern ist zusammenfassend eine effektive Behandlungsform für Kinder und Erwachsene mit hohen Erfolgsquoten, sofern eine bedachte Indikation/Selektion und Sicherheitsvorkehrungen eingehalten werden.

C.5.2 Nicht berücksichtigte Publikationen

Nicht berücksichtigte Übersichtsarbeiten zur spezifischen Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale

Ein bedeutender Schritt zur Optimierung der Therapie von Asthmaerkrankten wird durch die Festlegung von einheitlichen Behandlungsempfehlungen zum Management getan. Zur Behandlung von Asthma bronchiale liegen im deutschsprachigen Raum seit einigen Jahren ausformulierte Behandlungsleitlinien vor [Mall et al., 1997]. International konnten von uns vielfältige Publikationen als Konsensusbericht, *Position Paper* oder *Guidelines* auch ausfindig gemacht werden [Deutsche Atemwegsliga, 1994a; Deutsche Atemwegsliga, 1994b; Lemanske, 1998; National Institutes of Health, 1993; US Department of Health and Human Services, 1998; Wettengel et al., 1998]. Allerdings betrachten diese Werke zumeist die Behandlungsstrategien beim Asthma bronchiale in ihrer gesamten Komplexität mit dem Schwerpunkt im medikamentösen Bereich. Einige wenige Schriften nehmen sich explizit der spezifischen Immuntherapie bei Asthma bronchiale an [American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, 1997; Bousquet et al., 1987b; Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology, 1995; TSANZ, 1997].

Da der Prozeß der Ergebnissynthese in der nun folgenden Publikation nicht transparent dargestellt war, wurde sie nicht berücksichtigt. Sie wird aufgrund der zu erwartenden Relevanz einer Publikation unter internationaler Schirmherrschaft dennoch hier vorgestellt.

WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Geneva: January 27-29, 1997. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. Allergy, 1998, 44 suppl: 1-42, Copenhagen, Munksgaard, ISBN 87-16-15704-4

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um ein Positionspapier der Weltgesundheitsorganisation, die sich auf ihrem Treffen 1997 der spezifischen Immuntherapie angenommen hatte. Keine der bisherigen Arbeitsgruppen forderte explizit einen internationalen Anspruch an die Entwicklung ihres Konsensus-Reports. Ein Bericht mit Repräsentation aus verschiedenen Teilen der Welt sollte nun geschaffen werden. Die Idee zu dieser international gültigen Schrift kam den Gast-Editoren zwei Jahre zuvor auf einem Treffen zur gleichen Thematik in den USA.

b) Konkrete Fragestellung

Der aktuelle Stand der Wissenschaft und die Indikationen zur spezifischen Immuntherapie mit Allergenextrakten bei Rhinitis und allergischem Asthma bronchiale soll dokumentiert und neue Therapieansätze, die eine größere Sicherheit und Effektivität bieten können, diskutiert werden. Eine explizit formulierte Fragestellung findet sich nicht.

c) Methodik

Die Suchstrategie, genutzte Datenbanken sowie das Procedere der Extraktion und Bewertung von Literatur und Daten ist nicht dokumentiert. Einschlusskriterien für Primärstudien werden im Kapitel 6.2 *Efficacy and safety* benannt:

1. Placebo kontrolliert, doppelt blind
2. Studien, veröffentlicht auf Englisch in *Peer-reviewed Journals*
3. Allergenextrakt und Dosierungen definiert
4. ein Symptom- oder Medikationsscore eingesetzt
5. entsprechendes Behandlungsprotokoll.

Das Prinzip der Konsensusbildung ist nicht erläutert. Alle genutzten Veröffentlichungen sind am Ende des Reports in der Reihenfolge ihrer Nennung aufgelistet.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerung

Die Literaturlbasis dieses Konsensusberichtes umfaßt die Zeitspanne von einer ersten Veröffentlichung einer randomisierten, kontrollierten Studie zu diesem Thema im Jahr 1954 bis zum Jahr 1997. Insgesamt wurden 422 Quellen zitiert. Davon sind 174 Veröffentlichungen (rund 40 %) vor 1990 datiert und somit die größere Zahl an Publikationen (60 %) ausreichend aktuell. Folgende Arbeitsgruppen wirkten an der Erarbeitung des Position Papers mit:

- American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI)
- European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)
- European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology (ESPACI)
- IUIS/IAACI Subcommittee on Allergen Standardization
- Japanese Society of Allergology
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
- World Health Organization (WHO)
- American College of Allergy, Asthma, and Immunology (ACAAI) und
- International Association of Asthmology (Interasthma).

Neben Guidelines und Position Paper einiger dieser genannten Institutionen wurden Veröffentlichungen folgender Arbeitsgruppen inhaltlich aufgenommen:

- British Society for Allergy and Clinical Immunology Working Party
- International Asthma Management Project und
- National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute (USA).

Eine Änderung der Terminologie wird vom Komitee vorgeschlagen und im Skript umgesetzt. Statt des bisherigen Terminus *allergen extract* wenden sie den Begriff *allergen vaccine* an, um zu verdeutlichen, daß diese Präparate ebenso eine Modifizierung der Immunantwort bewirken wie es bisweilen durch Impfungen bei Immun- oder Infektionskrankheiten geschieht.

Zusammenfassend resümiert die Arbeitsgruppe der WHO, daß die SIT mit Allergenextrakten eine effektive Behandlung für diejenigen Patienten ist, die an einer allergischen Rhinitis/Konjunktivitis, an allergischem Asthma bronchiale oder an allergischen Reaktionen durch Insektengift leiden. Das Papier empfiehlt die Anwendung der spezifischen Immuntherapie (nach angemessener Indikation) in Kombination mit anderen Therapieformen.

Forschungsaufgaben für künftige Studien (bei Rhinitis und Asthma bronchiale) sind in 13 Problemstellungen vom Komitee abgeleitet und zum Schluß aufgelistet worden.

Tabelle 14: Forschungsbedarf zur spezifischen Immuntherapie (WHO Positionspapier)

Forschungsbedarf laut WHO
1. Kosten/Wirksamkeit
2. Lebensqualität und Patientenzufriedenheit
3. Vergleich mit der pharmakologischen Behandlung von Allergien
4. „add-on“ Studien, z.B. Wirkung der Immuntherapie zusätzlich zur Behandlung mit topischen Medikamenten
5. optimale Dauer
6. Therapieerfolg beim Asthma, gemessen an der Zahl der erforderlichen stationären Behandlungen und Notfälle
7. Reduktion der Asthmainzidenz bei Patienten mit allergischer Rhinitis
8. Modifikation des natürlichen Verlaufes der allergischen Rhinokonjunktivitis und/oder Asthmas
9. Eindämmung der langfristigen Folgeerscheinungen der allergischen Rhinitis und/oder des allergischen Asthmas
10. Langzeitwirkungen nach Therapieende
11. Wirksamkeit und Sicherheit bei Tierallergien (Hunde, Pferde)
12. Wirksamkeit und Sicherheit bei berufsbedingter Allergie (z.B. gegenüber Labortieren) und
13. Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern unter 5 Jahren.

e) Abschließende Beurteilung

In einem gut gegliederten narrativen Bericht ist eine Einführung und ein Überblick über den aktuellen Wissens- und Erfahrungsstand der spezifischen Hyposensibilisierung gegeben. Die Informationen dieses Papiers sind inhaltlich nicht wirklich neu für den allergologisch interessierten Leser. Von größerer Bedeutung ist die Bemühung um einen dokumentierten Konsens auf internationaler Basis.

Nicht berücksichtigte Primärstudien zur spezifischen Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale

Tabelle 15: Nicht berücksichtigte Primärstudien zur spezifischen Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale

Quellen (alphabetisch sortiert)	Ausschlußgründe
Boye NP et al.: Immunotherapy of tree pollen allergy with a modified algininate conjugated birch pollen extract compared to an aluminium adsorbed extract. <i>Allergy</i> 1990; 45 (4): 241-8	Keine Unterscheidung zwischen Rhinitis und Asthma bronchiale im Ergebnisteil, nicht kontrolliert
Calvo M et al.: Ten-year follow-up in pediatric patients with allergic bronchial asthma: evaluation of specific immunotherapy. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> 1994; 4 (3): 126-31	Einsatz von Mixturen aus perennialen und saisonalen Allergenen
Cantani A et al.: A three-year prospective study of specific immunotherapy to inhalant allergens: evidence of safety and efficacy in 300 children with allergic asthma. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> 1997; 7 (2): 90-7	Randomisierung nicht zuverlässig durchgeführt (mit Rücksicht auf Compliance)
DesRoches A et al.: Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. <i>Allergy</i> 1996 ; 51 (6): 430-3	Nicht randomisiert
DesRoches A et al.: Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 1997; 99 (4): 450-3	Nicht randomisiert
Dokic D et al.: Mediator release is altered in immunotherapy-treated patients: a 4-year study. <i>Allergy</i> 1996; 51 (11): 796-803	Kleines Kollektiv: 17 Patienten, davon 10 mit Verum behandelt
Dolz I et al.: A double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with grass-pollen extract Alutard SQ during a 3-year period with initial rush immunotherapy. <i>Allergy</i> 1996; 51 (7): 489-500	Kleines Kollektiv: 28 Patienten, davon 6 mit Asthma bronchiale
Ebner H et al.: Vergleichende Untersuchungen zur Wirksamkeit einer spezifischen Immuntherapie bei Hausstaubmilben-Allergie. <i>Wien Klin Wochenschr</i> 1989; 101 (15): 504-11	Nicht als randomisiert gekennzeichnet
Echechipia S et al.: Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus glutaraldehyde-modified extract against an unmodified extract: a comparative study of efficacy, tolerance and in vivo and in vitro modification of parameters. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> 1995; 5 (6): 325-32	Nicht randomisiert
Foresi A et al.: Bronchial inflammation in mite-sensitive asthmatic subjects after 5 years of specific immunotherapy. <i>Ann Allergy</i> 1992; 69 (4): 303-8	Kleines Kollektiv: 8 Asthmapatienten
Guerra F et al.: Linear monitoring of patients sensitive to Olea and grass pollens treated with immunotherapy based on glutaraldehyde-modified (allergoid) extracts. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> 1993; 3 (4): 182-90	Keine Differenzierung von Patienten mit Rhinokonjunktivitis oder Asthma bronchiale
Hedlin G et al.: Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts.V. Effects of 3 years of treatment. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 1991; 87 (5): 955-64	Nicht kontrolliert, nicht randomisiert
Herrmann D et al.: Effect of hyposensitization for tree pollinosis on associated apple allergy. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> 1995; 5 (5): 259-67	Nur 12 Patienten mit Verum behandelt; keine Differenzierung zwischen Rhinitis und Asthma bronchiale

Quellen (alphabetisch sortiert)	Ausschlußgründe
Iamandescu IB: Clinical study on value and limitations of subcutaneous immunotherapy (specific hyposensitization) in allergic asthma to house dust mite, based on a personal algorithm of selection. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> 1991; 1 (2): 145-53	Nicht kontrolliert, nicht randomisiert
Ikura Y et al.: Study of clinical effects of immunotherapy in childhood asthma. <i>Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf AM</i> 1997; 45-55	Nicht als randomisiert gekennzeichnet
Jacobsen L et al.: Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6-year) follow-up. <i>Allergy</i> 1997; 52 (9): 914-20	Kleine Fallzahl: 19 Asthmatiker
Kersten W et al.: Spezifische Hyposensibilisierung bei allergischen Erkrankungen. <i>Dtsch Med Wochenschr</i> 1977; 102 (51): 1877-81	Nicht kontrolliert, nicht randomisiert
Olaguibel JM et al.: Immunotherapy with standardized extract of <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> in bronchial asthma: a dose-titration study. <i>Allergy</i> 1997; 52 (2): 168-78	Nicht randomisiert
Olsen OT et al.: A 1-year, placebo-controlled, double-blind house-dust-mite immunotherapy study in asthmatic adults. <i>Allergy</i> 1997; 52 (8): 853-9	Kleines Kollektiv: 23 Patienten, davon 17 Asthmatiker
Paranos S, Petrovic S: Early effects of rush immunotherapy with <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> in asthmatics. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> 1997; 7 (6): 588-95	Kleines Kollektiv: 14 Asthmatiker, davon 7 mit Verum behandelt
Pichler CE et al.: Specific immunotherapy with <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> and <i>D. farinae</i> results in decreased bronchial hyperreactivity. <i>Allergy</i> 1997; 52 (3): 274-83	Kleines Kollektiv: 18 Asthmatiker
Ragusa FV et al.: Nonfatal systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: A 10-year experience. <i>J Investig Allergol Clin Immunol</i> 1997; 7 (3): 151-4	Keine Trennung von Rhinitis und Asthma bronchiale
Sharkey P, Portnoy J: Rush immunotherapy: experience with a one-day schedule. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 1996; 76 (2): 175-80	Kleines Kollektiv: 17 Patienten
Song CH, Heiner DC: Successful replacement of allergen-specific immunotherapy by allergen-mixture therapy. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 1995; 75 (5): 402-8	Kleine Fallzahl: 11 Asthmatiker; Einsatz von Mixturen
Tari MG et al.: Immunotherapy with an alum-adsorbed <i>Parietaria</i> -pollen allergoid: a 2-year, double-blind, placebo-controlled study. <i>Allergy</i> 1997; 52 (1): 65-74	Kleine Fallzahl: 20 Patienten mit Verum behandelt, davon 14 Asthmatiker.
Urbanek R et al.: Die Problematik der Hausstaubmilbenallergie. <i>Pädiatr Pädol</i> 1991; 26 (1): 25-30	Keine Differenzierung zwischen Rhinitis und Asthma bronchiale
Varney VA et al.: Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo-controlled trial. <i>Clin Exp Allergy</i> 1997; 27 (8): 860-7	Kleines Kollektiv: 13 Asthmatiker, davon 8 mit Verum behandelt
Zimmermann T et al.: Therapie von Heuschnupfen und Pollenasthma bei Kindern mit einem neuen, modifizierten Allergenextrakt. <i>Immun Infekt</i> 1990; 18 (4): 127-31	Kleines Kollektiv: 20 Patienten, davon 10 Asthmatiker; unkontrolliert

C.5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Aus den Ergebnissen dieses Berichtes läßt sich die Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie mit ausgewählten Allergenextrakten bei extrinsischem Asthma bronchiale in kontrollierten und randomisierten Studien an einer (durch Lebensalter und Sensibilisierungsspektrum selektierten Population) belegen (Evidenzstufe I). In den betrachteten Übersichtsarbeiten waren die vorhandenen heterogenen Primärstudien orientiert an fünf gewählten Ergebnisparametern aggregiert und systematisch ausgewertet worden. Die Wirksamkeit ist für die Outcomeparameter Symptomverschlechterung, Medikamentenverbrauch, spezifische und unspezifische bronchiale Hyperreagibilität signifikant nachgewiesen und als Odds Ratios von 0,13 (95%CI 0,05 - 0,34) bis 0,28 (95%CI 0,19 - 0,42) quantifiziert worden. Ebenso ist die positive klinische Wirksamkeit der spezifischen Hyposensibilisierung bei Insektengiftallergie in randomisiert und kontrolliert geführten Studien nachgewiesen (Evidenzstufe I). Häufiger wurden die beiden Outcomeparameter (therapieassoziierte und durch Reexposition verursachte systemische Reaktionen) in unkontrollierten und nicht randomisierten Beobachtungsstudien erfaßt (Evidenzstufe II). Die Erfolgspotentiale werden nach spezifischer Hyposensibilisierung bei einer Insektengiftallergie mit mindestens 74 %, in den meisten Studien zwischen 90 % bis 100 % beziffert.

Als unerwünschte Wirkungen sind im Rahmen der spezifischen Hyposensibilisierung sowohl bei Asthmatikern als auch bei Insektengiftallergikern gut behandelbare lokale Nebenwirkungen sowie gefürchtete systemische Reaktionen (bis zum schweren Schock) nach Allergenapplikation bekannt.

Das Nebenwirkungspotential wurde bei der Insektengiftallergie - jedoch nicht bei Asthma bronchiale - als Ergebniskriterium in diesem Report betrachtet. Das Anaphylaxierisiko während einer spezifischen Immuntherapie mit Insektengift kann zu 7 % bis zu 41 % der Fälle¹ auftreten, wobei insbesondere in der Steigerungsphase diese Nebenwirkungen beobachtet werden. Mit lokalen Reaktionen, die teilweise sehr stark ausfallen, muß während der Initialphase bei der Behandlung mit Insektengiftextrakten sehr häufig bzw. immer gerechnet werden. Die unerwünschten Reaktionen sind jedoch unter Beachtung von Sicherheitsvorkehrungen kontrollierbar.

Die Probandenzahlen sind in Wirksamkeitsstudien bei Asthmapatienten häufig unbefriedigend gering. Dagegen wurden bei der (seltener auftretenden) Insektengiftallergie häufig Studien mit mehr als 100 oder 200 Patienten durchgeführt.

1 Ergebnis aus den klinischen Beobachtungsstudien mit großen Populationen (über 200 Patienten).

C.6 Diskussion

C.6.1 Zielsetzung, Wirksamkeit und Nebenwirkungen der spezifischen Hyposensibilisierung

Da das Krankheitsbild des allergischen Asthma bronchiale per se einen chronischen Verlauf nimmt (und nicht einen perakuten wie bei Insektengiftallergikern), ist die Zielsetzung hier an der Beeinflussung des langfristigen Krankheitsverlaufes orientiert. Die wesentlichen Endpunkte bei der spezifischen Hyposensibilisierung sind Symptomlinderung, Reduktion der Medikation und Prävention von Asthmaanfällen. Die Verbesserung der Lebensqualität durch die SIT wird als ein wichtiges Ergebnis beschrieben, aber eine Bewertung dieses Outcomeparameters erfolgte bisher im Rahmen von protokollierten Wirksamkeitsstudien sehr unzureichend. Bei der Insektengiftallergie ist die Zielsetzung eine Toleranzentwicklung auf die Bienen- bzw. Wespengifte, so daß bei zuvor hochsensibilisierten Menschen eine akute und zudem nicht absehbare lebensbedrohliche, evtl. tödliche Allgemeinreaktion zukünftig ausbleibt oder zumindest abgeschwächt wird.

Die Anfänge der spezifischen Immuntherapie waren rein empirisch begründet und jahrzehntelang schien der Einsatz dieser Therapie eher auf emotionaler Basis und üblichen Praxisgewohnheiten begründet [Malling, 1992]. Sowohl die kausale Rolle allergischer Faktoren als auch die Wirksamkeit der spezifischen Hyposensibilisierung wird zumindest bei der saisonalen allergischen Rhinokonjunktivitis nicht mehr angezweifelt [Varney et al., 1991; Schultze-Werninghaus, 1991]. Die Auswertung der aktuellen Literatur läßt insgesamt den Schluß zu, daß die SIT für Kinder und junge Erwachsene mit Monosensibilisierung gegen Hausstaubmilben oder Pollen und bei leichtem und mittelschwerem Asthma bronchiale eine effektive Therapie darstellt [Abramson et al., 1998; Bousquet & Michel, 1994a; Hedlin, 1995]. Die Wirksamkeit der SIT bei Asthma bronchiale und Insektengiftallergie ist nun nachgewiesen, wobei die insgesamt guten bis hohen Erfolge sicherlich in der ausgeprägten Selektion der Patienten begründet ist.

Da Asthma bronchiale eine Erkrankung mit geringer Mortalität darstellt, die zumindest mit einem großen medikamentösen Spektrum behandelt werden kann, wird die Problematik der unerwünschten (und evtl. letal verlaufenden) Wirkungen vordergründig diskutiert. Dagegen wird bei Insektengiftallergikern, bei denen eine absolute, vitale Indikation zur Hyposensibilisierung besteht, das Risiko der Nebenwirkungen notgedrungen in Kauf genommen bzw. es wird eine Risikominimierung durch stationäre Kontrolle während der initialen Steigerungsphase oder durch verschiedene Prämedikationen praktiziert.

C.6.2 Selektion der Population

Eine nachgewiesene medizinische Wirksamkeit bedeutet nicht zwangsläufig eine klinische Indikation für eine routinemäßige, breite Anwendung. Eine restriktive Indikationsstellung und die sorgfältige Auswahl der Patienten sind für den Erfolg der SIT entscheidend [Müller, 1994a; Bousquet & Michel, 1994a; Fuchs, 1991].

Die Indikation zur SIT bei Asthma bronchiale ist immer *relativ* zu stellen. Dagegen ist die einzige, *absolute* Indikation zur spezifischen Hyposensibilisierung eine zu lebensbedrohliche systemische Reaktionen führende IgE-vermittelte Insektengiftallergie [Evans, 1992].

Aus der recherchierten Literatur konnte eine Fülle empirischer Empfehlungen zur spezifischen Immuntherapie bei aerogenen Allergenen zusammengetragen werden. Die Grenzen einer spezifischen Hyposensibilisierung sind bisher allgemein deskriptiv als Indikationen und Kontraindikationen dargestellt worden. Verschiedene Faktoren, die eine Therapie befürworten oder ablehnen sind bisher nicht in einem Studiendesign, das auch verlässliche biomathematische Auswertungen zulässt, erarbeitet worden [Schulz, 1991].

Es ist zweckmäßig zu prüfen, ob vor allem folgende Voraussetzungen erfüllt sind und es ist dringend anzuraten, dieses mit dem Patienten zu diskutieren.

Tabelle 16: Voraussetzungen für die spezifische Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale

Spezifische Hyposensibilisierung bei allergischem Asthma bronchiale

- Ernsthafte Versuche der Allergenkenz und Allergenelimination [Reinhardt, 1996; Kay & Lessof, 1992; Bousquet & Michel, 1995] bzw. Allergene nicht eliminierbar [Baur, 1989; Frew, 1993]
- Symptomatik kann trotz Allergenreduktion nicht beherrscht werden [Reinhardt, 1996]
- Eignung des identifizierten Allergens für eine Hyposensibilisierung [Reinhardt, 1996]
- Adäquate Allergenauswahl mit Nachweis der klinischen Relevanz [Reinhardt, 1996; Herberhold, 1994]
- Ausschöpfung der medikamentösen Therapie vor SIT [Kay & Lessof, 1992]
- Schwere des Krankheitsbildes (im Verhältnis zum zeitlichen und finanziellen Aufwand) [Reinhardt, 1996; Bousquet & Michel, 1995]
- Gute Compliance [Baur, 1989; Frew, 1993]

Die Prognose einer spezifischen Hyposensibilisierungsbehandlung wird von folgenden Konditionen besonders beeinflusst:

Tabelle 17: Günstige Konditionen/Indikationen für eine spezifische Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale

Spezifische Hyposensibilisierung bei allergischem Asthma bronchiale

- Lebensalter von 5 bis 40/50 Jahren [Reinhardt, 1996; Baur, 1989; Jarisch & Hemmer, 1996; Jarisch, 1990b; Bousquet & Michel, 1994a]
- Kurze Krankheitsdauer (< 5 Jahre) [Reinhardt, 1996; Baur, 1989] (< 8 Jahren) [Schulz, 1991]
- Schmales Allergenspektrum (Monosensibilisierung) [Baur, 1989; Frew, 1993, Clark & Rees, 1998]
- Korrekte Ausführung [Ruppert, 1985]
- Dauer der Hyposensibilisierung (3 bis 4 Jahre) [Ruppert, 1985]

Die Indikationen differieren für die beiden Zielpopulationen entscheidend bzgl. des Lebensalters der zu behandelnden Personen. Während bei Asthmaerkrankten zur Zeit die spezifische Immuntherapie zwischen dem 5. und 50. Lebensjahr eingegrenzt werden sollte, sind die Empfehlungen bei der Insektengiftallergie genau entgegengesetzt. Bei Kindern kann auf eine spezifische Immuntherapie weitestgehend aufgrund einer hohen Spontanheilungsrate verzichtet werden, dagegen ist die Therapie bei älteren Menschen (auch weit über das 50. Lebensjahr hinaus) mit schweren allgemeinen Reaktionen nach einem Insektenstich indiziert. Die formulierten Kontraindikationen einer SIT (vgl. Tabelle 9 und 10, Seite 51) sind gleichermaßen für Asthmapatienten und Insektengiftallergiker gültig.

Niemals sollte eine spezifische Hyposensibilisierung, bei Kindern z.B., erzwungen werden [Meschede, 1989]. Die Indikationsstellung bleibt ein schwieriges Abwägen einzelner Faktoren, wobei unvermeidbar ist, daß auch subjektive Meinungen und Erfahrungen des behandelnden Arztes in die Entscheidungsfindung einfließen [Müllner & Dahinden, 1992].

C.6.3 Standards zur Anwendung der spezifischen Hyposensibilisierung

Empfehlungen zur spezifischen Hyposensibilisierung sind international zu finden. Sofern national diese Therapie grundsätzlich befürwortet wird, sind die aufgelisteten Empfehlungen prinzipiell vergleichbar.

Ein besonderes Augenmerk wird auf die Charakterisierung und Standardisierung der Allergenextrakte gelegt, die im ständigen Fluß Hoffnung auf eine erhöhte Sicherheit durch verbesserte technologische Verfahren und Galenik geben. Eine einheitliche Aktivitäts- und Dosierungsangabe wäre eine sinnvolle Implementierungsmaßnahme, die an die Hersteller der Allergenextrakte zu adressieren ist.

Als eine weitere sinnvolle Implementierung ist eine einheitlich gültige Definition sowie eine systematische Erfassung von Nebenwirkungen unter Hyposensibilisierungsbehandlungen zu fordern. Die Definition und Erfassung von Komplikationen erfolgte bisher unstandardisiert und spontan, so daß Angaben über das Risikopotential sehr variieren und unverändert Anlaß für Diskussionen bieten werden, da das wahre Risiko unter Alltagsbedingungen nicht exakt bekannt ist.

C.6.4 Umsetzung der Evidenz in die Praxis

Es wird kritisiert, daß die Ergebnisse aus den Wirksamkeitsstudien nicht direkt auf den Patienten übertragbar sind, weil in der Realität häufig multiple Allergene für die Erkrankung verantwortlich sind [Barnes, 1996b]. Bei multiplen Allergien hat die spezifische Immuntherapie mit einem Allergen möglicherweise wenig Effekt auf den Schweregrad der Erkrankung [Hedlin, 1995]. Zwar nimmt die SIT primär nicht den Stellenwert einer Substitutionstherapie sondern den einer komplementären Therapie zur medikamentösen Behandlung ein, dieses bedeutet aber nicht, daß im zeitlichen Verlauf die spezifische Immuntherapie spät (quasi als Rettungstherapie) begonnen werden sollte. Daher klingt die Forderung der Kliniker sinnvoll, mit einem Patienten frühzeitig (d.h. vor einer Ausweitung des Allergenspektrums und bei noch reduzierter Symptomatik) die spezifische Immuntherapie zu diskutieren, weil nur dann die Konditionen (Monosensibilisierung, junge Menschen) denen von Studien mit versprechenden Erfolgen gleichen¹.

Entscheidend ist die Kombination aus verschiedenen therapeutischen Ansätzen. Expositionsprophylaxe, Pharmakotherapie und SIT sollten nicht als Gegensätze, son-

1 Ob, wie vielfach vermutet, bei rechtzeitigem Beginn der spezifischen Immuntherapie bei Patienten mit allergischer Rhinitis das Auftreten von Asthma bronchiale tatsächlich verhindert werden kann, ist gegenwärtig Ziel von Untersuchungen [Klein & Aigner, 1993; Valovirta, 1997].

dern als komplementäre Verfahren gesehen werden, die situationsgerecht zum Wohle des Patienten eingesetzt werden können und müssen [Müllner & Dahinden, 1992].

Zu beachten ist, daß die spezifische Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale selten die Kapazität einer kurativen Behandlung hat, und die Notwendigkeit einer (geringeren) Medikation zumeist bestehen bleibt [Müllner & Dahinden, 1992], auch wenn der versprechende Aspekt der spezifischen Immuntherapie darin liegt, eine langandauernde klinische Remission von bestimmten Personen hervorzurufen [Creticos, 1992].

Da ein erster therapeutischer Effekt circa nach einem halben bis einem Jahr zu erkennen ist [Douglas et al., 1997], gilt es, in eine zukünftige Wertschätzung bzw. einen möglichen Nutzen nach bestimmter Latenzzeit zu investieren. Dem gegenüber existiert eine valide medikamentöse Stufentherapie mit sofortigen aber kurzzeitigen Effekten von Stunden bis Tagen. Da aber in der Medizin wenn möglich eine kausale Therapie anzustreben ist, sollten alle Asthmapatienten durch einen allergologisch geschulten Arzt untersucht und beraten werden, auch wenn nur ein Teil der Patienten von einer solchen Abklärung profitiert [Müllner & Dahinden, 1992].

Die Empfehlungen zur Anwendung einer spezifischen Hyposensibilisierung können nach dem Allergentypus unterschieden werden [Valovirta et al., 1990]. Die Behandlung mit Hausstaubmilben- und Pollenextrakten ist grundsätzlich wirksam. Der Erfolg der SIT bei der Hausstaubmilbenallergie hängt von multiplen Faktoren ab. Die Erfolgsquote streut sehr bedingt durch Patientenauswahl, unterschiedliche Erfolgskriterien, Behandlungsdauer und Allergenextraktzusammensetzung [Urbanek et al., 1991]. Problematisch ist bei ganzjährigen Allergenen wie der Hausstaubmilbe, daß nicht nur akute Reaktionen, sondern auch lang anhaltende entzündliche Schleimhautveränderungen an den Bronchien induziert werden, die zu einer unspezifischen bronchialen Hyperreaktivität führen [Klein-Tebbe & Kunkel, 1991; Urbanek et al., 1991]. Es ist also zu bedenken, daß Symptome auch durch unspezifische Reize ausgelöst werden können. Eine spezifische Immuntherapie kann dann zwangsläufig nicht die erhoffte Symptomlinderung leisten.

Sind keine adäquaten Allergenextrakte entsprechend definierter Qualitätsansprüche existent, so sollte von einer spezifischen Hyposensibilisierung Abstand genommen werden [Malling, 1992]. Ein Beispiel dafür ist eine SIT mit Schimmel(pilzsporen), die außerhalb von wissenschaftlichen Studien nicht empfohlen werden kann, da eine Standardisierung von Pilzextrakten bisher schwierig war, und bei Gebrauch der vertriebenen Allergene häufig schwere Nebenwirkungen beobachtet wurden [Müller, 1994a; Malling, 1992].

Bei einer Tierhaarallergie sind aus pragmatischen Gründen immer risikolose Karenzmaßnahmen der spezifischen Hyposensibilisierung vorzuziehen [Müller, 1994a; Bousquet & Michel, 1994a; Fuchs, 1991]. Lediglich, wenn diese unmöglich sind, kann in bestimmten Fällen eine spezifische Immuntherapie gerechtfertigt sein [Fuchs, 1991].

Eine Kuration (definiert als Ausbleiben einer systemischen Reaktion) ist bei einer spezifischen Immuntherapie mit Insektengift durchaus häufig zu beobachten, wobei nicht vergessen werden darf, daß eine Chance der Spontanremission ihren Beitrag dazu leisten könnte. Ein Warten auf diese natürliche Heilung ist jedoch ethisch nicht vertretbar. Das Risiko eines unbehandelten Erwachsenen bei einem erneuten Insektenstich eine Anaphylaxie zu erleiden, beträgt in den ersten Jahren 50 %, was als zu hoch angesehen wird [Golden et al., 1996]. Das Anaphylaxierisiko von 7 % bis zu 41% während einer spezifischen Immuntherapie mit Insektengift kann als tolerabel betrachtet werden, zumal diese Reaktionen vor allem in der Steigerungsphase auftreten, in der der Patient unter ärztlicher (stationärer) Kontrolle der maximalen Versorgung im akuten Fall zugeführt werden kann.

Grundsätzlich ist zu bedenken, daß nur unter optimalen Bedingungen (fundierte Diagnostik, richtige Indikationsstellung, adäquate Allergenauswahl, Verwendung qualitativ hochwertiger Extrakte, korrekte Durchführung) die spezifische Hyposensibilisierung zur Therapie des allergischen Asthma bronchiale [Klein-Tebbe & Kunkel, 1991] und der Insektengiftallergie sinnvoll ist. Zusammenfassend kann postuliert werden, daß die Übertragung des Effektivitätsnachweises auf die Praxis (Effectiveness) die Beachtung der Patientenauswahl, die in den Primärstudien vorgenommen wurde, zu fordern ist, da lediglich für diese definierte Population die dargestellte Evidenz Gültigkeit hat.

C.6.5 Forschungsbedarf

Es ist eine Vielzahl an randomisierten und kontrollierten Studien zur spezifischen Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale vorhanden. Die Probandenzahlen sind jedoch häufig unbefriedigend gering (ab 10 Personen, im Median 38 Patienten). Bei einer Asthmaprävalenz von rund 5 % und unrestriktivem Zugang zu dieser Behandlungsform sind Studien mit Fallzahlen um/über 100 Personen realistisch und (ggf. im Rahmen von Multicenter-Studien) zu fordern. Zur Insektengiftallergie wurden in eini-

gen Primärstudien Populationen von über 100 bis 200 Patienten untersucht, obwohl die Prävalenz dieser allergisch begründeten Erkrankung deutlich geringer ist¹.

Eine systematische Erfassung und Auswertung zur im Einzelfall durchgeführten Diagnostik wäre hilfreich, um einschätzen zu können, in welchem Ausmaß der diagnostische Goldstandard, der unter Studienbedingungen regelmäßig erfüllt wird, tatsächlich in der täglichen Routine in Deutschland eingehalten wird und in der Entscheidungsfindung wieder zu finden ist.

Zur Einschätzung der Wirksamkeit und der Risiken unter Alltagskonditionen kann an dieser Stelle auf den Gewinn durch eine verpflichtende Dokumentation und Meldung von Nebenwirkungen durch jeden einzelnen Behandler hingewiesen werden.

Eine Differenzierung in kindliche und erwachsene Patienten einerseits und obere (Heuschnupfen, Rhinitis allergica) und untere Atemwege (Asthma bronchiale) andererseits ist konsequent bei allen Forschungsvorhaben zu empfehlen, da Lebensalter und Erkrankungsstadium einen maßgeblichen Einfluß auf Outcome und Erfolgsrate haben. Ebenso ist als Kontrolle der Einsatz eines Placebos oder zumindest die Berücksichtigung einer Patientengruppe ohne SIT zu fordern.

Der von der WHO 1998 formulierte Forschungsbedarf kann in allen 13 Punkten unterstützt werden. Vordringlich sollten die ökonomische Relevanz und die Lebensqualität evaluiert werden. Weiterhin ist die optimale Dauer der Erhaltungstherapie weder bei Asthma bronchiale noch bei Insektengiftallergie sicher bekannt.

C.7 **Schlußfolgerungen**

- Es gilt eine *hochselektierte* Population, die mit Hilfe von Indikations- und Kontraindikationslisten identifiziert werden kann, zu behandeln.
- Die risikobehaftete, kosten- und zeitintensive spezifischen Hyposensibilisierung stellt primär keine Substitutionstherapie zur medikamentösen Behandlung des Asthma bronchiale dar, sondern nimmt den Stellenwert einer kausal angreifenden, komplementären Therapie auf dritter Ebene ein.

1 Eine Erklärung für diese Beobachtung könnte auf die Versorgungsstrukturen zurückzuführen sein: Insektengiftallergiker werden in der risikobehafteten Steigerungsphase stationär hyposensibilisiert, so daß in diesen Kliniken oder spezialisierten Zentren Untersuchungen an größeren Populationen in einem begrenzten Zeitraum wahrscheinlicher durchführbar sind. Dagegen wird die spezifische Immuntherapie bei Asthma bronchiale erstens in der Regel ambulant und zweitens ubiquitär (und dezentral) in vielen Kliniken und Praxen verschiedener Fachrichtungen angeboten und durchgeführt.

- Besonders bei jüngeren Patienten (eingegrenzt auf das 5. bis 50. Lebensjahr) mit allergischem Asthma bronchiale und Sensibilisierung auf Milben oder Pollen ist der Einsatz dieser Technologie bezogen auf die Ergebnisparameter Verminderung der allergischen Symptomatik, Abnahme des Medikamentenverbrauches und Reduzierung der bronchialen Hyperreagibilität nützlich.
- Bei einer Insektengiftallergie kann bei Kindern aufgrund einer hohen Spontanheilungsrate eher auf eine SIT verzichtet werden. Dagegen ist bei Erwachsenen (auch über 50 Jahre) mit schweren allgemeinen Reaktionen nach einem Bienen- oder Wespenstich die Therapie indiziert.
- Weiterer Forschungsbedarf kann im Bereich der ökonomischen Relevanz, der Lebensqualität und der optimalen Therapiedauer gefordert werden.
- Es ist nicht auszuschließen, daß in unbestimmter Zukunft nach dem Gewinn neuer Erkenntnisse (z.B. zu Allergenextrakten oder Applikationsformen der SIT) diese Aussagen modifiziert oder spezifiziert werden müssen. Deshalb ist eine Überarbeitung dieses Berichtes in einigen Jahren anzustreben.

Abschließende Beurteilung: Da eine gesundheitliche Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie bei Asthma bronchiale und Insektengiftallergie bei korrekter Indikationsstellung und Allergenauswahl belegt ist, hat dieses Therapieverfahren seine Berechtigung. Die spezifische Hyposensibilisierung bei allergischem Asthma bronchiale kann unter Beachtung von Patientenselektion, Therapieansätzen der ersten Stufe (Karenz) und individueller Konstellation des einzelnen Behandlungsfalles bei einer hochselektierten Patientengruppe als medizinisch indiziert angesehen werden. Bei der seltener auftretenden Insektengiftallergie mit schweren Verläufen kann die spezifische Immuntherapie insbesondere bei Erwachsenen als Therapie der Wahl befürwortet werden. Dieses geschieht im optimalen Fall ebenfalls unter Abwägung von Indikationen und Kontraindikationen und ausführlicher Aufklärung des Patienten.

C.8 Glossar

Erstellt nach MSD Manual der Diagnostik und Therapie, 1997, Version 5.5, CD-ROM und Duden, Das Wörterbuch medizinischer Fachausdrücke, 1992.

Allergen: Stoffe, die eine Allergie hervorrufen; körperfremde Substanzen, die die Bildung spezifischer Antikörper in den Zellen auslösen.

Anaphylaxie: Generalisierte Anaphylaxie ist eine akute, oft explosionsartig auftretende, systemische Reaktion, die bei sensibilisierten Personen auftritt, wenn sie erneut mit dem sensibilisierenden Antigen in Berührung kommen. Körperliche Belastung oder β -adrenerge Blocker, selbst als Augentropfen, können anaphylaktische Reaktionen verschlimmern. Symptome: keuchende Atmung, gastrointestinale Symptome, Vasodilatation, Urtikaria, Angioödem, Schock, Lungenödem. Bei prolongierter Reaktion können Herzrhythmusstörungen und kardiogener Schock auftreten.

Angioödem: Eine urtikariaähnliche Eruption, aber mit ausgedehnten ödematösen Bezirken, die sowohl subkutane Strukturen wie auch die Haut erfaßt.

Atemwegsobstruktion: Die Atemwegsobstruktion bei Asthma ist auf eine Kombination folgender Faktoren zurückzuführen: 1. Spasmus der glatten Atemwegsmuskulatur 2. Ödem der Atemwegsschleimhaut 3. erhöhte Schleimsekretion 4. zelluläre, insbesondere eosinophile Infiltration der Bronchialwände und 5. Verletzung und Abschilferung des Atemwegsepithels. Früher wurde der Bronchospasmus infolge einer Kontraktion der glatten Muskulatur als Hauptursache der Atemwegsobstruktion angesehen. Neuerdings ist man sich jedoch bewußt, daß Asthma besonders in seiner chronischen Form in Wahrheit eine entzündliche Atemwegserkrankung ist.

B-Lymphozyten: Bursa-abhängige weiße Blutzellen, kurz B-Zellen, entwickeln sich bei Stimulation durch ein Antigen zu Plasma-Zellen, die Immunglobuline (Antikörper) produzieren und damit die humorale Immunantwort bestreiten.

Dermatitis: Hautentzündung

Ekzem: Nicht ansteckende, juckende Entzündung der Haut

Enzephalitis: Gehirnentzündung

Extrinsisch: Von außen, in der Umgebung gelegen

Flush: Errötung, Aufwallen, Hitzewallung mit Hautrötung

Hämolytische Anämie: Blutarmut, die durch Auflösung der roten Blutkörperchen entsteht

Hypoxie: Sauerstoffmangel in den Geweben

Immunglobulin (Ig): Immunglobuline sind von Plasmazellen gebildete Antikörper mit einheitlicher Grundstruktur jedoch unterschiedlichen antigenen Eigenschaften. Dementsprechend können beim Menschen fünf Immunglobulinklassen unterschieden werden: IgM, IgG, IgA, IgD und IgE. Mit dem Nachweis von Immunglobulinen kann der Kontakt mit einem Antigen nachgewiesen werden.

IgA, Immunglobulin A: Sekretorische Antikörper, die sich in mukösen Sekreten finden (z.B. Speichel, Tränen, Sekreten des Respirationstraktes und Gastrointestinal-Traktes), wo es für eine frühe antibakterielle und antivirale Abwehr sorgt.

IgD, Immunglobulin D: Von IgD ist eine biologische Aktivität nicht bekannt. Im Serum liegt es in extrem niedriger Konzentration vor. Es erscheint auf der Oberfläche sich entwickelnder B-Zellen und ist möglicherweise für deren Wachstum und Entwicklung von Bedeutung.

IgE, Immunglobulin E: IgE (hautsensibilisierender oder anaphylaktischer Antikörper) findet sich wie IgA in erster Linie in respiratorischen und gastrointestinal-mukösen Sekreten. Im Serum kommt IgE in sehr niedrigen Konzentrationen vor. IgE ist bei atopischen Krankheiten (z.B. allergischem Asthma, Heufieber und atopischer Dermatitis) erhöht. IgE hat möglicherweise auch eine nützliche Funktion in der Abwehr von Parasiten.

- IgG, Immunglobulin G:** IgG ist der häufigste Antikörper-Typ. Es wird produziert, wenn die IgM-Titer nach primärer Immunisierung zu sinken beginnen. Dieser Antikörper-Typ ist die typische Gedächtnis-Immunantwort, die Schutz bei erneutem Kontakt mit dem Antigen bietet. Es ist das einzige Immunglobulin, das die Plazenta überschreitet.
- IgM, Immunglobulin M:** IgM ist die erste Antikörperklasse, die nach primärer Immunisierung (Exposition gegenüber neuem Antigen) gebildet wird.
- Immunsystem:** Die wesentlichen Funktionen des Immunsystems bestehen im Entwickeln einer Konzeption von 'Selbst' und im Eliminieren von 'Nicht-Selbst'. Um seine Aufgaben erfüllen zu können, hat das Immunsystem ein kompliziertes Netzwerk von spezifischen und unspezifischen Kontroll- und Entscheidungsfunktionen entwickelt, die sich in steter Interaktion im Gleichgewicht halten: Die unspezifische Komponente ist angeboren und die spezifische Komponente ist erworben. Die unspezifische (angeborene) Immunität reagiert auf alle Antigene (Ag), mit denen sie zusammentrifft, in ähnlicher Weise. Ihre wesentliche zelluläre Komponente sind phagozytierende Zellen, deren Funktion in der Aufnahme und in der Verdauung eindringender Mikroorganismen besteht. Zytokine - z.B. Interferon (IFN), Interleukin (IL-6) - sind Bestandteile der angeborenen Immunität. Die erworbene, spezifische Immunität ist gekennzeichnet durch Lernfähigkeit, Anpassungsfähigkeit und Gedächtnis. Die zelluläre Komponente ist der Lymphozyt und die lösliche Komponente sind die Immunglobuline (Ig).
- Interferon:** Abkürzung IFN; Substanzen, die im Rahmen der Immunantwort gebildet werden. IFN α und IFN β wirken hauptsächlich antiviral, IFN γ wirkt immunmodulatorisch, d.h. in Abhängigkeit von den Bedingungen stimulierend oder supprimierend der Immunreaktion.
- Interleukine:** Abkürzung IL; von Leukozyten sezernierende Signalsubstanzen der Immunregulation.
- In-vitro-Methoden:** Im Reagenzglas; wenn ein Nachweis nicht am lebenden Individuum sondern labortechnisch erfolgt, wird von einem In-vitro-Testverfahren gesprochen. Beispiele: Radioallergosorbent-Test (RAST), Radioimmunosorbens-Test (RIST), Radioimmunoassay (RIA) oder Enzym-gekoppelten Immunosorbens-Assay (ELISA).
- In-vivo:** Am lebendigen Organismus durchgeführt
- Kollagenose:** Bezeichnung für verschiedene mit krankhaften Veränderungen des kollagenen Bindegewebes verbundene Erkrankungen
- Konjunktivitis:** Entzündung der Bindehaut des Auges
- Lungenfunktionsprüfungen:** Sind nicht nur wertvoll für die Differentialdiagnose, sondern auch bei Patienten mit bekanntem Asthma bronchiale zur Bestimmung des Ausmaßes einer Atemwegsobstruktion und der Störung des Gasaustausches, ferner zur Messung der Reaktion auf die Inhalation von Allergenen und Chemikalien, wie beispielsweise Histamin und Methacholin (bronchiale Provokationstestung), zur Quantifizierung des Ansprechens auf therapeutische Agenzien und zur Langzeitbeobachtung. Die Lungenfunktionsprüfung ist vor allem diagnostisch von Bedeutung, wenn sie vor und nach Einnahme eines Bronchialdilators in Aerosolform vorgenommen wird, um das Ausmaß der Reversibilität einer Atemwegsobstruktion zu bestimmen.
- Lymphozyten:** Weiße Blutkörperchen, die je nach Abstammung in Subpopulationen unterteilt werden können: Vom Thymus abstammende Zellen (T-Zellen), vom Knochenmark abstammende Zellen (B-Zellen) und Null-Lymphozyten (Nicht-T-, Nicht-B-Zellen), z.B. die natürlichen Killerzellen. 70 bis 80 % der im Blut zirkulierenden Lymphozyten sind T-Lymphozyten.
- Mastzellen:** Blutzellen, die eine Rolle bei der Immunabwehr spielen. Sie werden auch basophile Granulozyten genannt, da sie aus ihren Granula potente präformierte Mediatoren (z.B. Histamin) freisetzen können. Daneben gibt es Gewebsmastzellen über die es bei den gewöhnlichen allergischen Reaktionen zur Ausprägung der Symptome kommt, nachdem IgE-Antikörper an spezifische Oberflächenrezeptoren gebunden ha-

ben. Im Alter nimmt die Mastzellenzahl ab, wodurch die Reaktivität der Haut sinkt.

Myastenia gravis: Krankhaft gesteigerte Ermüdung bestimmter Muskelgruppen

Neurotoxisch: Das Nervensystem schädigend

Parenteral: Medikamente, die injiziert und nicht über den Magen-Darm-Trakt aufgenommen werden

Pollinosis: Auch allergische Rhinitis oder Heuschnupfen genannt. Die akute saisongebundene Form der Pollinosis wird generell durch windverschleppte Pollen ausgelöst. Der Frühlingstyp ist durch Baumpollen (z.B. Eiche, Erle, Birke, Olive) bedingt. Graspollen und Unkrautpollen verursachen den Sommertyp. Der Herbsttyp wird vor allem durch Unkräuter ausgelöst. Symptomatik: Die Nase, das Rachendach, Schlund und Augen beginnen zunehmend oder abrupt zu jucken und Tränenfluß, Niesen und klare, wäßrige Sekretion aus der Nase folgen. Die Konjunktiven sind injiziert und die Nasenschleimhäute geschwollen und blau-rötlich verfärbt.

Provokationstest: Inhalativ bronchial: wird 1. mit Allergenen zum Nachweis der klinischen Aktualität positiver Hauttests 2. mit Methacholin oder Histamin zur Bestimmung der bronchialen Hyperreagibilität bei Patienten mit bekanntem Asthma bronchiale vorgenommen werden oder 3. zur Diagnose eines Asthma bronchiale bei Fällen mit atypischen Symptomen durchgeführt. Der Belastungstest mit der Tretmühle oder dem Fahrradergometer ist besonders bei Kindern eingesetzt worden, um die Diagnose des Asthma bronchiale in zweideutigen Fällen zu stützen.

Radioallergosorbent-Tests (RAST): Beschreibt einen Test, um spezifische IgE-Antikörper gegen Allergene im Patientenserum nachweisen zu können. Da der Nachweis labor-technisch und nicht am lebenden Individuum passiert, gehört er zu sogenannten In-vitro-Testverfahren.

Spirometrie: Messung der verschiedenen Atmungswerte mit dem Spirometer (Meßgerät)

Tachykardie: Stark beschleunigte Herzrhythmickeit, „Herzjagen“

T-Lymphozyten (T-Zellen): Die T-Stammzelle leitet sich vom Knochenmark ab, wandert während der fetalen Entwicklung in den Thymus. Dort reifen die Zellen und erwerben die funktionellen Repertoires. Die T-Zellen lernen Körper-eigenes zu erkennen. Der Thymus erfüllt die zweifache Aufgabe, zu akzeptieren, was selbsttolerant ist, und zu eliminieren, was autoreaktiv ist. Die reifen Lymphozyten dürfen den Thymus verlassen; sie werden im peripheren Blut und in den lymphoiden Geweben gefunden. (vgl. Lymphozyten)

Thyreoiditis, Autoimmun-: Entzündung der Schilddrüse

Urtikaria: Lokale Quaddeln und Erythem der Haut. Sogenannte Nesselsucht, Quaddelsucht, die durch Freisetzung von Histamin und ähnlichen Substanzen entsteht. Die Ursachen können sowohl allergischer (IgE-vermittelt) als auch nicht allergischer Art (z.B. Intoleranz gegenüber Azetylsalicylsäure, ASS) sein. Auch physikalische Einflüsse können zur Histaminfreisetzung führen.

Zyanose: Eine bläuliche Verfärbung der Haut oder der Schleimhäute bei vermindertem Sauerstoffgehalt des Blutes

Zytokine: Sind Substanzen, die von Monozyten und Lymphozyten als Antwort auf eine Interaktion mit einem spezifischen oder unspezifischen Antigen oder einem unspezifischen Reiz sezerniert werden. Sie wirken auf die große Mehrheit entzündlicher oder immunitärer Antworten ein. Obwohl die Sekretion von Zytokinen durch die Interaktion eines Lymphozyten mit seinem spezifischen Antigen ausgelöst werden kann, sind Zytokine nicht Antigen-spezifisch; so bilden sie eine Brücke zwischen angeborener und erworbener Immunität.

Zytolyse: Abbau, Auflösung von Zellen

Zytotoxisch: Zellvergiftend, zellschädigend

C.9 Quellenangaben

C.9.1 Zitierte Literatur

1. Abkiewicz C, Lomnitzer R, Rabson AR : Desensitization of patients with bee sting allergy using pure bee venom. *S Afr Med J* 1979; 55 (8): 285-7
2. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM: Is allergen immunotherapy effective in asthma?: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-74
3. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM: Allergen specific immunotherapy for asthma. Oxford: *The Cochrane Library* 1998; Issue 3: 1-30
4. Adkinson NFJr, Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR, Hamilton RG, Weiss ME, Arshad H, Meinert CL, Tonascia J, Wheeler B: A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997; 336 (5): 324-31
5. Albegger K: Aktuelle Aspekte der Hyposensibilisierung. *HNO* 1990; 38 (7): 233-41
6. Al-Rayes H, Pachas W, Mirza N, Ahern DJ, Geha RS, Vercelli D: IgE regulation and lymphokine patterns in aging humans. (abs) *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 630-6
7. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI). The use of standardized allergen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99 (5): 583-6
8. American Academy of Allergy and Immunology (AAAI). The use of in vitro test for IgE antibody in the specific diagnosis of IgE-mediated disorders and in the formulation of allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90 (2): 263-267
9. Astarita C, Scala G, Sproviero S, Franzese A: Effects of enzyme-potentiated desensitization in the treatment of pollinosis: a double-blind placebo-controlled trial. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6 (4): 248-55
10. Barnes PJ: Is immunotherapy for asthma worthwhile? *N Engl J Med* 1996a; 334 (8): 531-2
11. Barnes PJ: Is there a role for immunotherapy in the treatment of asthma? No. *Am J Respir Crit Care Med* 1996b; 154 (5): 1227-8
12. Barnes PJ, Jonsson B, Klim JB: The costs of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9 (4): 636-42
13. Bassler D, Antes G, Forster J: Deutsches Cochrane Zentrum, Freiburg. Leitlinien-Bericht. Asthma bronchiale. Hrsg. GbR Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin. ÄZQ, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung 1998; 1-55
14. Bathe Birgit Maria: Hyposensibilisierung mit Insektengift unter Antihistaminikaschutz. Dissertation. Ulm: 1995; 1-73
15. Baumer FE, Baur X, Behrendt H, Berdel D, Czarnetzki BM et al.: Asthma. Grundlagen-Diagnostik-Therapie. Hrsg. Debelic M, Schultze-Werninghaus G. Berlin: Springer Verlag: 1988
16. Baur X: Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale - ein noch aktuelles Therapieverfahren? *Med Klin* 1989; 84 (9): 439-444
17. Berchtold E, Maibach R, Müller U: Reduction of side effects from rush-immunotherapy with honey bee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin Exp Allergy* 1992; 22 (1): 59-65
18. Bernstein JA, Kagen SL, Bernstein DI, Bernstein IL: Rapid venom immunotherapy is safe for routine use in the treatment of patients with Hymenoptera anaphylaxis. *Annals Allergy* 1994; 73: 423-428
19. Birkner T, Rumpold H, Jarolim E, Ebner H, Breitenbach M, Skvaril F, Scheiner O, Kraft D: Bestimmungen der Veränderungen Allergen-spezifischer IgE-, IgG- und IgG-Subklassenreaktivitäten in den Sera hyposensibilisierter Birkenpollen-allergischer Patienten mit Hilfe der Immunoblottechnik - Korrelation mit Therapieerfolg? In: Asthma: Immunopathology and Immunotherapy. Hrsg. Kummer F. Wien, New York: Springer, 1993: 134-146. ISBN 3-211-82454-5
20. Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D: Rapid Hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy* 1993; 23 (3): 226-30
21. Bjorksten B: Local immunotherapy is not documented for clinical use. *Allergy* 1994; 49 (5): 299-301
22. Blainey D, Lomas D, Beale A, Partridge M: The costs of acute asthma: how much is preven-

- table? *Health Trends* 1991; 22: 151-153
23. Blaser K, Simon HU: Allergologie im Jahr 2000. *Ther Umsch* 1994; 51 (1): 19-23
 24. Bonifazi F: Immunotherapy in pollen and mould asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994; 49 (2): 150-3
 25. Bousquet J, Dhivert H, Michel FB: Current trends in the management of allergic diseases. *Allergy* 1994a; 49 (18 Suppl): 31-6
 26. Bousquet J, Fontez A, Aznar R, Robinet-Levy M, Michel FB: Combination of passive and active immunization in honeybee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1987a; 79 (6): 947-54
 27. Bousquet J, Hejjaoui A, Michel FB: The future role of immunotherapy in the treatment of allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 1991; 21 (Suppl 1): 221-6
 28. Bousquet J, Knani J, Dhivert H, Richard A, Chicoye A, Ware J, Michel FB: Quality of life in asthma. I. Internal consistency and validity of the SF-36 Questionnaire. *Am J Respir Crit Care Med* 1994b; 149: 371-5
 29. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ: WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Copenhagen. *Allergy* 1998; 44 (suppl): 1-42
 30. Bousquet J, Michel FB: Advances in specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1992; 22 (10): 889-96
 31. Bousquet J, Michel FB: Specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. In: Asthma and Rhinitis Hrsg. Holgate ST, Busse WW. Boston, Oxford, London: Blackwell Scientific Publications: 1995: 1309-23. ISBN 0-86542-246-X
 32. Bousquet J, Michel FB: Specific immunotherapy in asthma. *Allergy Proc* 1994a; 15 (6): 329-33
 33. Bousquet J, Michel FB, Malling HJ: Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized clinical trials. Letter. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (5 Pt 1): 1737-8
 34. Bousquet J, Müller UR, Dreborg S, Jarisch R, Malling HJ, Mosbech H, Urbanek R, Youlten L: Immunotherapy with Hymenoptera venoms. Position Paper of the Working Group on Immunotherapy of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1987b; 42 (6): 401-13
 35. Boye NP, Salo OP, Hyldebrandt N, Wihl JA, Bevan A, Harris RI, Lovely JR: Immunotherapy of tree pollen allergy with a modified alginate conjugated birch pollen extract compared to an aluminium adsorbed extract. *Allergy* 1990; 45 (4): 241-8
 36. Brenner G, Heuer J, Pfeiffer A: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Innovation und Strukturwandel in der vertragsärztlichen Versorgung. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag: 1994: 36-44. ISBN 3-7691-8051-8
 37. Bresser H, Sandner C, Rakowski J: Insektenstichnotfälle in München 1992. *Allergo J* 1995; 4,7: 373-376
 38. Brockow K, Kiehn M, Riethmüller C, Vieluf D, Berger J, Ring J : Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100 (4): 458-63
 39. BSACI Working Party on Allergen Immunotherapy: Position paper on allergen immunotherapy. Report of a BSACI Working Party. January-October 1992. *Clin Exp Allergy* 1993; 23 Suppl 3: 1-44
 40. Büchner K, Siepe M: Nutzen der Hyposensibilisierung unter wirtschaftlichen Aspekten. Ergebnisse einer Infratest-Suisse-Studie für die Bundesrepublik Deutschland (alte Bundesländer). *Allergo J* 1995; 4, 3: S156-S163
 41. Bullinger M: Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36 health Survey. *Rehabilitation* 1996; 35: XVII-XXX
 42. Cahen YD, Wüthrich B: Hymenoptera venom immunotherapy with aluminium hydroxide adsorbed extracts. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 1997; 10, 2: 175-176
 43. Calvo M, Marin F, Grob K, Sanhueza M, Kylling L, Albornoz C, Strickler A: Ten-year follow-up in pediatric patients with allergic bronchial asthma: evaluation of specific immunotherapy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1994; 4 (3): 126-31

44. Canadian Paediatric Society, Allergy Section: Blood tests for allergy in children. *Can Med Assoc J* 1990; 142 (11): 1207-8
45. Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology: Guidelines for the use of allergen immunotherapy. *Can Med Assoc J* 1995; 152 (9): 1413-19
46. Cantani A, Ragno V, Monteleone MA, Lucenti P, Businco L: Enzyme-potentiated desensitization in children with asthma and mite allergy: a double-blind study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6 (4): 270-6
47. Caramia G, Franceschini F, Cimarelli ZA, Ciucchi MS, Gagliardini R, Ruffini E: *Allerg Immunol Paris* 1996; 28 (9): 308-10
48. Carlsen KH: Childhood asthma and the environment. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5 (suppl 1): 48-51
49. Charpin DC, Birnbaum J, Launteaume A, Vervloet D: Prevalence of allergy to hymenoptera stings in different samples of the general population. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90 (3 Pt 1): 331-334
50. Clark T, Rees J: Asthma - Diagnose und Therapie. Hrsg. Rees J, Clark T. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag: 1997. ISBN 3-7691-0362-9
51. Clark T, Rees J: Practical Management of Asthma Hrsg. Rees J, Clark T. Martin Duniz Limited Ltd: 1998; 164 Seiten. ISBN 1-85317-587-0
52. Cohen SG, Evans R 3rd: Asthma, allergy and immunotherapy; a historical review: Part I. *Allergy Proc* 1991; 12 (6): 407-15
53. Cohn JR, Pizzi A: Determinants of patient compliance with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91 (3): 734-7
54. CPS: Canadian Paediatric Society, Allergy Section: Secondhand cigarette smoke worsens symptoms in children with asthma. *Can Med Assoc J* 1986; 135: 321-23
55. Craig TJ, Moeckli JK, Donnelly A: Noncompliance with immunotherapy secondary to adverse effects. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75 (3) : 290
56. Crane J, Pearce N, Flatt A, Burgess C, Jackson R, Kwong T, Ball M, Beasley R: Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83. Case-control study. *Lancet* 1989; I: 917
57. Creticos PS: Immunotherapy with allergens. *JAMA* 1992; 268 (20): 2834-9
58. Creticos PS: The role of immunotherapy in allergic rhinitis/allergic asthma. *Allergy Proc* 1995; 16 (6): 297-302
59. CSM: Committee on the Safety of Medicines: CSM Update: Desensitizing vaccins. *BMJ* 1986; 293: 948
60. Debelic M: Klinische Dokumentation einer Immuntherapie (IT). In: Asthma: Immunopathology and Immunotherapy. Hrsg. Kummer F. Wien, New York: Springer: 1993; 125-33. ISBN 3-211-82454-5
61. DesRoches A, Paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Chanez P, Bousquet J: Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996; 51 (6): 430-3
62. DesRoches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J: Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99 (4): 450-3
63. Deutsche Atemwegsliga. Empfehlungen zum Asthmanagement bei Erwachsenen und Kindern. *Pneumologie* 1994a; 48 suppl 1: 270-277
64. Deutsche Atemwegsliga: Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zum Asthmanagement bei Erwachsenen und Kindern. *Med Klin* 1994b; 89: 57-67
65. Dokic D, Nethe A, Klein-Tebbe J, Kunkel G, Baumgarten CR: Mediator release is altered in immunotherapy-treated patients: a 4-year study. *Allergy* 1996; 51 (11): 796-803
66. Dolen WK: Allergen extract standardization: reality, myth, or dream? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75 (2): 81-2

67. Dolz I, Martinez Cocera C, Bartolome JM, Cimarra M: A double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with grass-pollen extract Alutard SQ during a 3-year period with initial rush immunotherapy. *Allergy* 1996; 51 (7): 489-500
68. Dorsch W: Asthma bronchiale: Allergie und Entzündung. Grundlagen einer rationalen Asthmatherapie. *Monatsschr Kinderheilkd* 1990; 138 (9): 578-83
69. Douglass JA, Thien FC, O'Hehir RE: Immunotherapy in asthma. *Thorax* 1997; 52 (Suppl 3): S22-29
70. Dreborg S, Akerblom EB: Immunotherapy with monomethoxypolyethylene glycol modified allergens. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1990; 6 (4): 315-65
71. Duhme H, Weiland SK, Rudolph P, Wienke A, Kramer A, Keil U: Asthma and allergies among children in West and East Germany: a comparison between Münster and Greifswald using the ISAAC phase I protocol. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Eur Respir J* 1998; 11 (4): 840-7
72. Duden. Das Wörterbuch medizinischer Fachausdrücke. Hrsg. Ahlheim KH. Redaktion Naturwissenschaft und Medizin. Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich: Dudenverlag 1992; 5. Auflage
73. Durham SR, Varney V, Gaga M, Frew AJ, Jacobson M, Kay AB: Immunotherapy and allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 1991; 21 (suppl 1): 206-210
74. Ebner C, Kraft D, Ebner H: Booster immunotherapy (BIT). *Allergy* 1994; 49 (1): 38-42
75. Ebner H, Neuchrist C, Havelec L, Kraft D: Vergleichende Untersuchungen zur Wirksamkeit einer spezifischen Immuntherapie bei Hausstaubmilben-Allergie. *Wien Klin Wochenschr* 1989; 101 (15): 504-11
76. Echechippia S, Tabar AI, Lobera T, Munoz D, Rodriguez A, Blasco A, Olaguibel JM, Casanovas M, Fernández de-Corres L: Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus glutaraldehyde-modified extract against an unmodified extract: a comparative study of efficacy, tolerance and in vivo and in vitro modification of parameters. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1995; 5 (6): 325-32
77. Eggleston PA, Szeffler SJ: Asthma in children. In: Asthma and Rhinitis. Hrsg. Holgate ST, Busse WW. Boston, Oxford, London: Blackwell Scientific Publications: 1995: 1380-93. ISBN 0-86542-246-X
78. Erzen D, Carriere C, Dik N, Mustard C, Roos LL, Manfreda J, Anthonisen NR: Income level and asthma prevalence and care patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1060-65
79. Erzen D, Roos LL, Manfreda J, Anthonisen NR: Changes in asthma severity in Manitoba. *Chest* 1995; 108 (1): 16-23
80. Evans R 3rd: Environmental control and immunotherapy for allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90 (3 Pt 2): 462-8
81. Fender G, Veltman G: Beobachtungen zum Ablauf der Schnellhyposensibilisierung mit Insektengift unter besonderer Berücksichtigung der Lokalreaktion, als Beitrag zur Risikominderung. *Z Hautkr* 1983; 58 (6): 357-68
82. Forck G: Hyposensibilisierung bei Wespengift- und Bienengiftallergie. *Med Monatsschr Pharm* 1985; 8 (4): 107-12
83. Foresi A, Pesci A, Pelucchi A, Gabrielli M, Mastropasqua B, Bertorelli G, Chetta A, Olivieri D: Bronchial inflammation in mite-sensitive asthmatic subjects after 5 years of specific immunotherapy. *Ann Allergy* 1992; 69 (4): 303-8
84. Freeman J, Oxon MD: Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* 1911; 2: 814
85. Frew AJ: Injection immunotherapy. British Society for Allergy and Clinical Immunology Working Party. *BMJ* 1993; 307: 919-23
86. Fuchs E: Hyposensibilisierung bei allergischen Krankheiten? *Dtsch Med Wochenschr* 1988; 113 (25): 1025-28
87. Fuchs T: Was ist gesichert bei der Hyposensibilisierung von IgE-vermittelten Erkrankungen? Indikation, Kontraindikationen, Ergebnisse, Nebenwirkungen. *Internist Berl* 1991; 32 (12): 721-8
88. Galant SP: Treatment of asthma. New and time-tested strategies. *Postgrad Med* 1990; 87 (4): 229-36
89. Gergen PJ, Weiss KB: Epidemiology of asthma. In: Asthma and Rhinitis. Hrsg. Holgate ST,

- Busse WW. Boston, Oxford, London: Blackwell Scientific Publications: 1995: 15-31. ISBN 0-86542-246-X
90. Goldberg A: Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100 (2): 182-4
 91. Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM: Discontinuing venom immunotherapy. Outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97 (2): 579-87
 92. Golden DB, Lawrence ID, Hamilton RH, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM: Clinical correlation of the venom-specific IgG antibody level during maintenance venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90 (3,1): 386-393
 93. Graft DF, Schoenwetter WF: Insect sting allergy. Analysis of a cohort of patients who initiated venom immunotherapy from 1978 to 1986. *Annals Allergy* 1994; 73 (6): 481-485
 94. Greenberger PA: Rush injection therapy for asthma and allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1994; 73 (5): 378-80
 95. Griese M, Reinhardt D: Leukotrien-Blockade beim Asthma - ein neues antiinflammatorisches Therapieprinzip. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121: 845-851
 96. Gronemeyer W: Zur Therapie allergischer Krankheiten. *Landarzt* 1968; 44 (10): 501-5
 97. Guerra F, Moreno C, Daza J C, Miguel R, Garcia M, Sanchez Guijo P: Linear monitoring of patients sensitive to Olea and grass pollens treated with immunotherapy based on glutaraldehyde-modified (allergoid) extracts. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1993; 3 (4): 182-90
 98. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward RH, Cook DJ, Cook RH, for the Evidence-Based-Medicine Working Group: Users' guide to the medical literature IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA* 1995; 274 (22): 1800-4
 99. Guyatt GJ, Bermann LB, Townsend M et al.: A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42: 773-8
 100. Halken S: Environmental causes of asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5 (suppl 1): 57-60
 101. Harris JR, Magnus P, Samuelsen SO, Tambs K: No evidence for effects of family environment on asthma. (abs) *Am J Crit Care Med* 1997; 156: 43-9
 102. Haugaard L, Mosbech H, Heinig J H, Ostergaard P A: Treatment of patients allergic to house dust mites. *Allergy* 1991; 46 Suppl 11: 26-32
 103. Hauk P, Otto J, Schwab KO, Kaufmehl K, Urbanek R, Eichler HG, Forster J : Anaphylactic reactions to bee-sting challenges in allergic children are not modified by endogenous catecholamines. *Pediatr Res* 1995; 38 (6): 998-1002
 104. Heberhold C: Trachea, Bronchialsystem und oberes Mediastinum. In: Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis. Hrsg. Heberhold C. Stuttgart, 1994: 478-479. ISBN 3-13-676701-2
 105. Hedlin G: The role of immunotherapy in pediatric allergic disease. *Curr Opin Pediatr* 1995; 7 (6): 676-82
 106. Hedlin G, Graff Lonnevig V, Heilborn H, Lilja G, Norrlind K, Pegelow K, Sundin B, Lowenstein H: Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87 (5): 955-64
 107. Hejjaoui A, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J: Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. IV. Systemic reactions according to the immunotherapy schedule. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85 (2): 473-9
 108. Hejjaoui J, Ferrando R, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J: Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 925-33
 109. Herrmann D, Henzgen M, Frank E, Rudeschko O, Jager L: Effect of hyposensitization for tree pollinosis on associated apple allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1995; 5 (5): 259-67
 110. Heusser CH, Brinkmann V: Immunantwort und Pathophysiologie der allergischen Reaktion. *Ther Umsch* 1994; 51 (1): 14-8
 111. Hunt KJ, Sobotka AK, Valentine MD, Yunginger JW, Lichtenstein LM: Sensitization following Hymenoptera whole body extract therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1978a; 61(1): 48-53
 112. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM: A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978b; 299 (4): 157-61

113. Huss K, Salerno M, Huss RW: Computer-assisted reinforcement of instruction: effects on adherence in adult atopic asthmatics. *Res Nurs Health* 1991; 14 (4): 259-67
114. Hyland ME, Finnis S, Irvine SH: A scale for assessing quality of life in adult asthma sufferers. *Psychosomatic Research* 1991; 35: 99-110
115. Iamandescu IB: Clinical study on value and limitations of subcutaneous immunotherapy (specific hyposensitization) in allergic asthma to house dust mite, based on a personal algorithm of selection. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1991; 1 (2): 145-53
116. Iikura Y, Otuka T, Sakamoto Y, Kimata M, Akasawa A, Uekusa T, Saito H, Sakaguchi N, Koya N, Matsumoto K: Study of clinical effects of immunotherapy in childhood asthma. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf AM* 1997; 45-55
117. Ippoliti F, Ragno V, Del Nero A, McEwen LM, McEwen H, Businco L: Effect of preseasonal enzyme potentiated desensitisation (EPD) on plasma-IL-6 and IL-10 of grass pollen-sensitive asthmatic children. *Allerg Immunol Paris* 1997; 29 (5): 120, 123-5
118. ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee: Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232
119. Jacobsen L, Nuchel Petersen B, Wihl JA, Lowenstein H, Ipsen H: Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6-year) follow-up. *Allergy* 1997; 52 (9): 914-20
120. Jarisch, R: Allergiediagnostik: Indikation und Aussage. *Pädiatr Pädol* 1990a; 25 (4): 227-30
121. Jarisch R: Spezifische Immuntherapie. *Pädiatr Pädol* 1990b; 25 (6): 405-7
122. Jarisch R, Hemmer W: Spezifische Immuntherapie bei Allergien - eine Standortbestimmung. *Wien Med Wochenschr* 1996; 146 (15): 422-425
123. Juniper EF, Guyatt GJ, Epstein RS, Ferry PJ, Jaeschke R, Hiller TK: Evaluation of impairment of health-related quality of life in asthma - development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992; 47: 76-83
124. Kalveram KJ, Streitz B, Kästner H, Forck G: Nachuntersuchungen bei behandelten Insektengiftallergikern bezüglich der Langzeiteffizienz der Hyposensibilisierung. *Allergologie* 1992; 15, 4: 129-134
125. Kay AB, Lessof MH: Allergy. Conventional and alternative concepts. A report of the Royal College of Physicians Committee on Clinical Immunology and Allergy. *Clin Exp Allergy* 1992; 22 (Suppl 3): 1-44
126. Kersten W, Kasperski J, Worth G: Spezifische Hyposensibilisierung bei allergischen Erkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr* 1977; 102 (51): 1877-81
127. Kleijnen, J, Knipschild P, Ter Riet G: Clinical trials of homeopathy. *BMJ* 1991; 302: 316-23
128. Klein GF, Aigner K: IgE-vermittelte Allergien (Typ-I-Allergien)--Klinik und Therapie bei Erwachsenen. *Wien Klin Wochenschr* 1993; 105 (23): 661-8
129. Klein-Tebbe J, Kunkel G: Der aktuelle Stellenwert der spezifischen Hyposensibilisierung bei der Behandlung des Asthma bronchiale. *Pneumologie* 1991; 45 (8): 630-2
130. Klimek L, Saloga J, Mann W, Knop J (Eds.): Allergische Rhinitis. Stuttgart; New York: Schattauer Verlag; 1998; Kapitel 2, 5, 9. ISBN 3-7945-1832-2
131. Klose J: Leistungsreport Ärzte. Hrsg. Wissenschaftliches Institut der AOK. Stuttgart: Gustav Fischer, 1993: 461-2. ISBN 3-437-11521-9
132. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, Becker A: Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children. A randomized, double-blind trial. *JAMA* 1998; 279: 1181-6
133. Kuehr J, Frischer T, Meinert R, Barth R, Schraub S, Urbanek R, Karmaus W, Forster JF: Sensitization to mite allergens is a risk factor for early and late onset of asthma and for persistence of asthmatic signs in children. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95 (3): 655-62
134. Lehmke J, Thimme W: Erhöhte Asthma-Letalität bei chronischem Gebrauch von β -Agonisten? *Dtsch Med Wochenschr* 1993; 118 (27/28): 1049
135. Lemanske RF: A review of the current guidelines for allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101,2,2: S392-96

136. Leonhardt L, Molitor SJ: Diagnose und Therapie pollenallergischer Atemwegserkrankungen. *Nieders Ärztebl* 1992; 65 (21): 27-30
137. Leonhardt L, Molitor SJ: Beobachtungen auf dem 5. Niedersächsischen Allergie- und Asthma-tag: Prophylaxe und Frühdiagnose als Königswege der Allergieabwehr. *Nieders Ärztebl* 1998; 71(12): 19-21
138. Leupold W: Häufigkeit von Asthma und allergischen Erkrankungen bei Kindern im vereinten Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 1993; 118 (18): 686-7
139. Leupold W, Wunderlich P, Thal W: Neue Aspekte zur Therapie des Asthma bronchiale in Kindesalter. *Kinderarztl Prax* 1990; 58 (10): 503-10
140. Lockey RF: *Immunotherapy for allergy to insect stings*. *N Engl J Med* 1990; 323 (23): 1627-28
141. Lowenstein H: New and improved vaccines for the 1990s. *Clin Exp Allergy* 1991; 21, suppl 1: 227-31
142. Lühmann D: Was bringt die Behandlung? Teil II: Umsetzung von Studienergebnissen in die Praxis. *Münch Med Wschr* 1998; 140: 31-4
143. Machiels JJ, Buche M, Somville MA, Jacquemin MG, Saint-Remy JM: Complexes of grass pollen allergens and specific antibodies reduce allergic symptoms and inhibit the seasonal increase of IgE antibody. *Clin Exp Allergy* 1990; 20 (6): 653-60
144. Mall W, Nolting HD, Schmidt D: Bestandsaufnahme und Analyse von Diagnose- und Therapieleitlinien im Bereich der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen im Erwachsenenalter. *Z Ärztl Fortbild Quallsich (ZaeFQ)* 1997; 91: 543-549
145. Malling HJ: Immunotherapy for mold allergy. *Clin Rev Allergy* 1992; 10 (3): 237-51
146. Malling HJ: Immunotherapy in Europe. *Clin Exp Allergy* 1994; 24 (6): 515-21
147. Maruo H, Hashimoto K, Shimoda K, Shimanuki K, Nakayama T, Yamaguchi H, Shiigai N, Uchimura K, Mitsubayashi T, Akasaka T: Long-term follow up studies of bronchial asthma in children. II. Prognosis and complications, treatment and allergic evaluations. (abs) *Arerugi* 1990; 39 (8): 662-9
148. Matloff SM, Bailit IW, Parks P, Madden N, Greineder DK: Systemic reactions to immunotherapy. *Allergy Proc* 1993; 14 (5): 347-50
149. Matthys H, Kroegel C, Virchow C: Bronchial asthma. Definition and prognosis. In: *Asthma: Immunopathology and Immunotherapy*. Hrsg. Kummer F. Wien, New York: Springer Verlag, 1993: 104-14. ISBN 3-211-82454-5
150. Meschede W: Die wichtigsten Allergieauslöser. Wann ist eine Hyposensibilisierung angezeigt? *Der Allgemeinarzt* 1989; 11: 352-58
151. Metzger WJ: Indications for allergen immunotherapy during pregnancy. *Compr Ther* 1990; 16 (3): 17-26
152. Mosbech H, Malling HJ, Biering I, Bowadt H, Soborg M, Weeke B, Lowenstein H: Immunotherapy with yellow jacket venom. A comparative study including three different extracts, one adsorbed to aluminium hydroxide and two unmodified. *Allergy* 1986; 41 (2): 95-103
153. Mueller HL: Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966; 3: 331-3
154. Mühlig S, Bergmann KC, Emmermann E, Petermann: Der Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (FLA) - Untersuchung zur Dimensionalität und Hinweise zur Auswertung. *Pneumologie* 1998; 52: 35-40
155. Müller U, Helbling A, Berchtold E: Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89 (2): 529-35
156. Müller U, Lanner A, Schmid P, Bischof M, Dreborg S, Hoign´e R: A double blind study on immunotherapy with chemically modified honey bee venom: monomethoxy polyethylene glycol-coupled versus crude honey bee venom. *Int Arch Allergy Appl Immun* 1985; 77 (1-2): 201-3
157. Müller U, Mosbech H (eds): EAACI, Subcommittee on Insect Venom Allergy. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. Position Paper. *Allergy* 1993; 48 (suppl 14): 36-46
158. Müller U, Mosbech H, Blaauw P, Dreborg S, Malling HJ, Przybilla B, Urbanek R, Pastorello E, Blanca M, Bousquet J, et al.: Emergency treatment of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Clin Exp Allergy* 1991; 21 (3): 281-8
159. Müller U, Rabson AR, Bischof M, Lomnitzer R, Dreborg S, Lanner A: A double-blind study comparing monomethoxy polyethylene glycol-modified honeybee venom and unmodified honeybee

- venom for immunotherapy. I. Clinical results. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80 (3 Pt 1): 252-61
160. Müller U, Thurnheer U, Patrizzi R, Spiess J, Hoigne R: Immunotherapy in bee sting hypersensitivity. Bee venom versus wholebody extract. *Allergy* 1979; 34 (6): 369-78
161. Müller UR: Immunotherapy of Insect Venom Allergy - State of the Art. Hogrefe & Huber Publishers: ACI International 1997; 9/6: 180-184
162. Müller UR: Der Stellenwert der Immunotherapie in der Behandlung IgE-vermittelter allergischer Krankheiten. *Ther Umsch* 1994a; 51 (1): 67-76
163. Müller UR: Insektengiftallergie. *Ther Umsch* 1994b; 51 (1): 38-44
164. Müllner GF, Dahinden CA: Immuntherapie des Asthmas: Pro und kontra. *Ther Umsch* 1992; 49 (10): 674-7
165. National Institutes of Health. Internationaler Konsensus-Bericht zur Diagnose und Behandlung des Asthma bronchiale. *Pneumologie* 1993; 47 Sonderheft 2: 245-288
166. Negrini AC: Immunotherapy for respiratory allergic diseases: indications, efficacy and monitoring. *Allerg Immunol Paris* 1993; 25 (10): 431-5
167. Negro Álvarez JM: Costs of specific immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997; 7 (5): 362-3
168. Nelson H S, Areson J, Reisman R: A prospective assessment of the remote practice of allergy: Comparison of the diagnosis of allergic disease and the recommendations for allergen immunotherapy by board-certified allergists and a laboratory performing in vitro assays. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92 (3): 380-6
169. Neumann Y: Allergie und Lebensqualität. *Allergologie* 1991; 14 (11): 446-50
170. Niggemann B: Nehmen Todesfälle durch Asthma bronchiale wirklich zu? *Atemw Lungenkrkh* 1991; 17 (9): 435-52
171. Niggemann B, Wahn U: Compliance bei Asthma bronchiale - ein Problem von Patient und Arzt. *Pneumologie* 1996; 50 (3): 253-6
172. Nilsson L: The role of air pollutants. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5 (suppl 1): 52-56
173. Ninan TK, Russel G: Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from surveys 25 years apart. *BMJ* 1992; 304 (6831): 873-5
174. Nolte D: Asthma. Das Krankheitsbild. Der Asthmapatient. Die Therapie. Hrsg. Nolte D. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg: 1998; 7. Auflage: 112, 163-9. ISBN 3-541-09357-9
175. Noon L: Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 7: 1572-1573
176. Norman PS: Modern concepts of immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 1993; 5 (6): 968-73
177. Norman PS, WHO-IUIS (International Union of Immunological Societies): International Standards: advantages of these extracts. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf AM* 1994; 87: 59-64
178. Ohman JL: Allergen Immunotherapy. Review of Efficacy and Current Practice. *The Medical Clinica of North America Med Clin North Am* 1992; 76 (4): 977-91
179. Olaguibel JM, Tabar AI, Garcia-Figueroa BE, Cortes C: Immunotherapy with standardized extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in bronchial asthma: a dose-titration study. *Allergy* 1997; 52 (2): 168-78
180. Olsen OT, Larsen KR, Jacobsen L, Svendsen UG: A 1-year, placebo-controlled, double-blind house-dust-mite immunotherapy study in asthmatic adults. *Allergy* 1997; 52 (8): 853-9
181. Oosaki R, Mizushima Y, Kashii T, Kawasaki A, Kobayashi M: Therapeutic effect of pranlukast, a selective cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on bronchial asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 114(1): 97-100
182. Paranos S, Petrovic S: Early effects of rush immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* in asthmatics. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997; 7 (6): 588-95
183. Patterson R: The role of immunotherapy in respiratory allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101,2,2: S403-405
184. Patterson R, Grammer LC, Harris KE, Shaughnessy MA: The role of allergens in airways disease. In: Asthma and Rhinitis. Hrsg. Holgate ST, Busse WW. Boston, Oxford, London: Blackwell Scientific Publications, 1995: 895-897. ISBN 0-86542-246-X

185. Pearce NE, Beasley R, Crane J, Burgess C: Epidemiology of asthma mortality. In: Asthma and Rhinitis. Hrsg. Holgate ST, Busse WW. Boston, Oxford, London: Blackwell Scientific Publications, 1995: 58-69. ISBN 0-86542-246-X
186. Peat JK, Tovey ET, Toelle BG, Haby MM, Gray EJ, Mahmic A, Woolcock AJ: House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia. (abs) *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 141-6
187. Petermann F: Asthma und Allergie. Hrsg. Petermann Franz. Göttingen: Hogrefe Verlag, 1997: 46-47 und 227. ISBN 3-8017-0979-5
188. Pichler CE, Marquardsen A, Sparholt S, Lowenstein H, Bircher A, Bischof M, Pichler WJ: Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy* 1997; 52 (3): 274-83
189. Pienkowski MM, Norman PS, Lichtenstein LM: Suppression of late phase skin reactions by immunotherapy with ragweed extract. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 729-34
190. Platts-Mills T: How environmental affects patients with allergic disease: Indoor allergens and asthma. *Annals Allergy* 1994; 72 (4): 381-384
191. Platts-Mills TA, Woodfolk JA, Chapman MD, Heymann PW: Changing concepts of allergic disease: the attempt to keep up with real changes in lifestyles. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98 (6 Pt 3): S297-306
192. Popp W: Schimmelpilzallergien und Asthma bronchiale. In: Asthma: Immunopathology and Immunotherapy. Hrsg. Kummer F. Wien, New York: Springer Verlag, 1993: 89-94. ISBN 3-211-82454-5
193. Probst D, Müller D: Asthma bronchiale und Foradil. Hrsg. Müller D, Probst D. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1997
194. Przybilla B: Bienen- und Wespenstichallergie. *Hautarzt* 1993; 44: 611-23
195. Przybilla B: Hyposensibilisierung bei Allergie gegen Bienen- und Wespengift. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117 (38): 1458-59
196. Przybilla B, Ring J, Griebshammer B, Braun-Falco O: Schnellhyposensibilisierung mit Hymenopterenengiften. Verträglichkeit und Therapieerfolg. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 112 (11): 416-24
197. Przybilla B, Ring J, Rieger B: Die Indikation zur Hymenopterenengift-Hyposensibilisierung kann nicht anhand eines diagnostischen Parameters bewertenden Punkteschemas gestellt werden. *Allergologie* 1992; 15 (4): 114-9
198. Ragusa FV, Passalacqua G, Gambardella R, Campanari S, Barbieri M M, Scordamaglia A, Canonica GW: Nonfatal systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: A 10-year experience. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997; 7 (3): 151-4
199. Rasmussen JB, Eriksson LO, Margolskee DJ, Tagari P, Williams VC, Andersson KE: Leukotrien D4 receptor blockade inhibits the immediate and late bronchoconstrictor responses to inhaled antigen in patients with asthma. (abs) *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 193-201
200. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC et al.: Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92 (1 PT 1): 6-15
201. Reinhardt D: Asthma bronchiale im Kindesalter. Hrsg. Reinhardt D. Berlin: Springer Verlag, 1996. ISBN 3-540-60256-9
202. Reisman RE: Should routine measurements of serum venom-specific IgG be a standard of practice in patients receiving venom immunotherapy? *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 282-284
203. Reisman RE: Natural history of insect sting allergy: Relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 335-339
204. Reisman RE, Livingston A: Venom immunotherapy: 10 years of experience with administration of single venom and 50 µg maintenance doses. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89,6: 1189-95
205. Ring J: Angewandte Allergologie. Hrsg. Ring J. München: MMV Medizin Verlag GmbH, 1991: 284 Seiten. ISBN 3-8208-1097-8
206. Rote Liste 97: PC Programme Hrsg. ROTE LISTE Service GmbH. - ECV, Editio Cantor Verlag, 1997; CD-ROM

207. Royal College of Physicians Committee: Allergy: conventional and alternative concepts. Summary of a report of the Royal College of Physicians Committee on Clinical Immunology and Allergy. *J R Coll Physicians Lond* 1992; 26 (3): 260-4
208. Rueff F, Przybilla B: Schnellhyposensibilisierung bei Insektengiftallergie: Noch aktuell? *Allergo J* 1996; 5, 4: 195-200
209. Ruppert V: Asthmafibel. Hrsg. V Ruppert. Stuttgart: Schwarzeck-Verlag GmbH, 1985
210. Sabbah A, Bonnaud F, Sonnevile A, Bonneau JC, Pinon H: Immunotherapie spécifique par l'alpha-fraction-retard-D. pteronyssinus. Etude en double aveugle dans l'asthme. (abs: Specific immunotherapy using Alpha-Fraction-Retard-D. pteronyssinus. Double-blind study in asthma.) *Allerg Immunol Paris* 1991; 23 (2): 58-60
211. Sandford A, Weir T, Pare P: The genetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (6 Pt 1): 1749-65
212. Schoenwetter WF: Safe allergen immunotherapy. The correct allergen, the appropriate patient, the adequate dose. *Postgrad Med* 1996; 100 (2): 123-6, 131-5
213. Schuberth KC, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Szklo M, Kwiterovich KA, Valentine MD: Epidemiologic study of insect allergy in children. II. Effect of accidental stings in allergic children. *J Pediatr* 1983; 102 (3): 361-5
214. Schulenburg JM, Graf von der: HSR North German Center for Health Services Research. Chronisch-allergische Erkrankungen als Kostenfaktor im Gesundheitswesen. Vortragsmanuskript für den Workshop Allergologie am 8. und 9. Mai 1998 in Bonn. 1998
215. Schulenburg JM, Graf von der, Greiner W, Molitor S, Kielhorn A: Medizinische Ökonomie. Kosten der Asthmatherapie nach Schweregrad. Eine empirische Untersuchung. *Med Klin* 1996; 91 (10): 670-76
216. Schultze-Werninghaus G: Allergenkarenz bei inhalativer Allergie In: Asthma: Immunopathology and Immunotherapy. Hrsg. Kummer F. Wien: Springer Verlag, 1993: 147-161. ISBN 3-211-82454-5
217. Schultze-Werninghaus G: Das extrinsisch-allergische Asthma--Grundlagen, Diagnostik, Therapie, Invaliditätsgefährdung. *Versicherungsmedizin* 1990; 42 (2): 38-45
218. Schultze-Werninghaus G: 80 Jahre spezifische Hyposensibilisierung bei Atemwegskrankheiten--ist diese Therapie noch zeitgemäß? *Pneumologie* 1991; 45 (8): 627-30
219. Schulz V: Grenzen der Hyposensibilisierung bei Asthma bronchiale. *Hautarzt* 1991; 42 (10): 655
220. Schwartz FW: Das Public Health Buch. Hrsg. Schwartz FW, Badura B, Leidl R, Raspe H, Siegrist J. München - Wien - Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1998. ISBN 3-541-17441-2
221. Shaikh WA: Immunotherapy vs inhaled budesonide in bronchial asthma: an open, parallel, comparative trial. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1279-84
222. Sharkey P, Portnoy J: Rush immunotherapy: experience with a one-day schedule. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76 (2): 175-80
223. Siefert G: Nebenwirkungen bei Hyposensibilisierung. Ursachenanalyse - Zukunftsperspektive. *Allergologie* 1990; 13: 150
224. Skandra Thomas: Lokale und systemische Nebenwirkungen der spezifischen Hyposensibilisierung nach dem Rush-Protokoll bei Bienen- und Wespengiftallergie. Retrospektive Studie anhand von 63 Behandlungsfällen. Dissertation. Regensburg: 1994; 1-81
225. Slavin RE: Best Evidence synthesis: an intelligent alternative to meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48, 1: 9-18
226. Smith DH, Malone DC, Lawson KA, Okamoto LJ, Battista CB, Saunders WB: A national estimate of the economic costs of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 787-93
227. Song CH, Heiner DC: Successful replacement of allergen-specific immunotherapy by allergen-mixture therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75 (5): 402-8
228. Stephenson JP: House dust mite control: a public health issue. *J R Soc Health* 1991; 111 (3): 95-7
229. Stevens WJ: Immunotherapy for allergic reactions. *Acta Clinica Belgica* 1998; 53-2
230. Stewart GE 2nd, Lockey RF: Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90 (4 Pt 1): 567-78

231. Strachan D, Butland B, Anderson H: Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996; 312: 1195-99
232. Suissa S, Hemmelgarn B, Blais L, Ernst P: Bronchodilators and acute cardiac death. (abs) *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1598-1602
233. Sullivan S, Elixhauser A, Buist AS, Luce BR, Eisenberg J, Weiss KB: National Heart, Lung and Blood Institute, American Thoracic Society. National Asthma Education and Prevention Program Working Group Report on the Cost Effectiveness of Asthma Care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154, 3: S84-S95
234. Sullivan TJ, Selner JC, Patterson R, Portnoy J, Seligman M: The Ad Hoc Committee on Expert Care and Immunotherapy for Asthma. American College of Allergy, Asthma & Immunology. Expert care and immunotherapy for asthma. A Review of published studies with emphasis on patient outcomes and cost. 9/1998: 1-18. Internet <http://allergy.mcg.edu/>
235. Tari MG, Mancino M, Ghezzi E, Frank E, Cromwell O: Immunotherapy with an alum-adsorbed Parietaria-pollen allergoid: a 2-year, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1997; 52 (1): 65-74
236. The European Community Respiratory Health Survey Group: Genes for asthma? An analysis of the European Community Respiratory Health Survey. (abs) *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1773-80
237. Tinkelman D, Smith F, Cole WQ 3rd, Silk HJ: Compliance with an allergen immunotherapy regime. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74 (3): 241-6
238. Tocacelli F, Rotigliano G, Bruno G, Mancini G, Vacca F, Bonini S: Occurrence of asthma in patients with allergic rhinitis. Prognostic value of clinical and laboratory tests. *Respiration* 1981; 42 (suppl1): 77ff
239. Tovey ER: Allergen exposure and control. *Exp Appl Acarol* 1992; 16 (1-2): 181-202
240. Treudler R, Tebbe B, Orfanos CE: Standardisierte Schnellhyposensibilisierung mit einem gereinigten Hymenopterengift bei Wespengiftallergie. *Hautarzt* 1997; 48 (10): 734-39
241. TSANZ: Thoracic Society of Australia and New Zealand: Specific allergen immunotherapy for asthma. A Position Paper of the Thoracic Society of Australia and New Zealand an the Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. *Med J Aust* 1997; 167: 540-544
242. Ukena D, Sybrecht G: Erhöhte Asthma-Letalität bei chronischem Gebrauch von β -Agonisten. *Dtsch Med Wochenschr* 1993; 118 (48): 1784
243. Ukena D, Sybrecht GW: Asthma-Todesfälle und Fenoterol. *Dtsch Med Wochenschr* 1989; 114 (30): 1178-1179
244. Urbanek R: Hyposensibilisierung: Indikation und Erwartungen. *Pädiatr Pädol* 1990; 25: 397-404
245. Urbanek R, Behrle M, Kuhn W: Die Problematik der Hausstaubmilbenallergie. *Pädiatr Pädol* 1991; 26 (1): 25-30
246. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Practice guide for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication No 97-4053: 1-52. Internet: www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/lung/asthma/prof/practgde.htm
247. US Preventive Services Task Force: Guide to Clinical Preventive Services, 2nd Edition. Baltimore; Williams & Wilkins, 1996
248. Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Graft DF, Kwiterovich KA, Szklo M, Lichtenstein LM: The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med* 1990; 323 (23): 1601-3
249. Valovirta E: Capacity of specific immunotherapy in prevention of allergic asthma in children: the Preventive Allergy Treatment Study (PAT). *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997; 7 (5): 369-70
250. Van Bever HP, Bosmanns J, De Clerck LS, Stevens WJ: Modification of the late asthmatic reaction by hyposensitization in asthmatic children allergic to house dust mite or grass pollen. *Allergy* 1988; 43: 378-85
251. Van Bever HP, Stevens WJ: Evolution of the late asthmatic reaction during immunotherapy and after stopping immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86 (2): 141-6

252. Van der Brempt X, Ledent C, Mairesse M: Desensibilisation accelerere au venin D'hymenopteres en 30 heures: efficacite et securite sur 150 cas. (Rush immunotherapy in 30 hours for hymenoptera venom allergy: effectiveness and safety in 150 cases. abs) *Rev Med Brux* 1997; 18: 120-4
253. Van der Linden PW, Hack CE, Struyvenberg A, van der Zwan JK: Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: Current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94 (2-1): 151-59
254. Van Halteren H, van der Linden PW, Burgers JA, Bartelink AK: Discontinuation of yellow jacket venom immunotherapy: Follow-up of 75 patients by means of deliberate sting challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 767-70
255. Varney VA, Edwards J, Tabbah K, Brewster H, Mavroleon G, Frew AJ: Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 1997; 27 (8): 860-7
256. Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR: Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 1991; 302 (6771): 265-9
257. Vervloet D, van der Brempt X, Charpin D, Birnbaum J: Immunotherapy in allergic respiratory diseases. *Lung* 1990; 168 Suppl: 1013-24
258. Volmer T: Klinische Studien zur Lebensqualität bei Asthma. In: Lebensqualität und Asthma. Hrsg. Bergmann KC, Petermann F. München: Quintessenz Verlag, 1994: 83-97. ISBN 3-86128-291-7
259. Von Mutius E: Epidemiology of asthma: ISAAC-International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1996a; 7 (suppl 9): 54-56
260. Von Mutius E: Progression of allergy and asthma through childhood to adolescence. *Thorax* 1996b; 51 (Suppl 1): S3-6
261. Von Mutius E, Nicolai T: Familial Aggregation of asthma in a South Bavarian Population. (abs) *Am J Crit Care Med* 1996; 153: 1266-72
262. Vooren PH: Doubleblind-desensibilisatie in asthma. (Double blind desensitization in asthma. abs) *Ned Tijdschr Geneesk* 1969; 113 (47): 2127-8
263. Voorhorst R, Spieksma-Boezeman MIA, Spieksma FThM: Is a mite (*Dermatophagoides* spp) the producer of the housedust allergen? *Allergy Asthma* 1964; 10: 329-334
264. Wahn U: Hyposensibilisierung bei allergischen Atemwegserkrankungen. Indikation--Wirksamkeit--Durchführung. *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116 (18): 701-4
265. Wahn U, Niggemann B, Renz H: Orale und sublinguale Hyposensibilisierung bei allergischen Atemwegserkrankungen. *Dtsch Ärzteblatt* 1998; 36: C-15661569
266. Walter Susanne: Patienten-Compliance. Qualität der ärztlichen Behandlung bei der Hyposensibilisierung. Eine retrospektive Studie. Dissertation. Bonn, 1995
267. Wang JY, Lei HY, Hsieh KH: The change of allergen-specific IgG subclass antibodies during immunotherapy in mite-sensitive asthmatic children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1992; 10 (1): 11-8
268. Wang Z: An allergy prevalence survey in population of 10,144 people. (abs) *Chung Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih* 1990; 11 (2): 100-2
269. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA: An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med* 1992; 326: 862-866
270. Weiss KB, Sullivan SD: Socio-economic burden of asthma, allergy, and other atopic illnesses. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5 (6 Suppl): 7-12
271. Westley CR, Spiecher B, Starr L, Simons P, Sanders B, Marsh W, Comer C, Harvey R: Cost effectiveness of an allergy consultation in the management of asthma. *Allergy Asthma Proc* 1997; 18 (1): 15-8
272. Wettengel R, Berdel D, Hofmann D, Krause J, Kroegel C, Kroidl RF, Leupold W, Lindemann H, Magnussen H, Meister R, Morr H, Nolte D, Rabe KF, Reinhardt D, Sauer R, Schultze-Werninghaus G, Ukena D, Worth H: Asthmatherapie bei Kindern und Erwachsenen. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. *Med Klin* 1998; 93

- (11): 639-50
273. Wettengel R, Volmer T: Asthma. Medizinische und ökonomische Bedeutung einer Volkskrankheit. Hrsg. Norbert Rupp. Stuttgart: Buchherstellung und Produktions-Beratung: 1994; 123 Seiten. ISBN 3-9803899-0-1
274. Wheeler AW: New routes and formulations for allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 1997; 52: 602-612
275. Wichmann HE: Neues zur Epidemiologie allergischer Erkrankungen. Sind es die Gene, ist es die Umwelt? *Umweltmedizin in Forschung und Praxis* 1996; 1 (2): 85-91
276. Woolcock AJ: Worldwide trends in asthma morbidity and mortality. Explanation of trends. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1991; 66 (2-3): 85-9
277. Woolcock AJ, Peat JK: Evidence for the increase in asthma worldwide. *Ciba Found Symp* 1997; 206: 122-34; discussion 134-9, 157-9
278. Wüthrich B: Indikation zur Hyposensibilisierung bei übermäßigen Lokalreaktionen nach Hymenopterenstichen. *Hautarzt* 1992; 43: 163-4
279. Wüthrich B: Atopie: Definition--Pathogenese. *Pädiatr Pädol* 1990; 25 (4): 215-26
280. Wüthrich B: Praxis der Hyposensibilisierung allergischer Erkrankungen. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1993a; 82 (18): 534-39
281. Wüthrich B: Hyposensibilisierungsbehandlung allergischer Erkrankungen. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1993b; 82 (18): 529-33
282. Wüthrich B, Scheitlin T, Wyss M: Resultate einer prospektiven Studie über die Hyposensibilisierung mit Aluminiumhydroxid-adsorbierten Insektengiftextrakten. *Allergo J* 1993; 2 Sonderdruck: S 95-S 102
283. Wyss M, Scheitlin T, Stadler BM, Wüthrich B: Immunotherapy with aluminum hydroxide adsorbed insect venom extracts (Alutard SQ): Immunologic and clinical results of a prospective study over 3 years. *Allergy* 1993; 48: 81-86
284. Zenner HP: Immunologische Grundlagen. In: Allergologie in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Pathogenese-Klinik-Therapie. Hrsg. Zenner HP. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1993. ISBN 3-540-55941-8
285. Zimmermann T, Beinder K, Mollet FE, Kroon AM: Therapie von Heuschnupfen und Pollenasthma bei Kindern mit einem neuen, modifizierten Allergenextrakt. *Immun Infekt* 1990; 18 (4): 127-31
286. Zychowicz C, Koczyńska Nowacka K, Wicińska W, Misiowiec H, Pawelska R, Chorazykiewicz M: 10-letnie doświadczenie w zakresie odczulania swoistego dzieci chorych na dyschawicę oskrzelową. (abs: Ten years of experience with specific desensitization in children with bronchial asthma.) *Pol Tyg Lek* 1990; 45 (29-31): 612-5
287. Zylka-Menhorn V: Hyposensibilisierung: Bald nur noch durch "erfahrene" Ärzte. *Dtsch Ärzteblatt* 1995; 92, 20: C-932

C.9.2 Liste ausgeschlossener Publikationen

268 in Medline gefundene und nach systematischen Ausschlußkriterien nicht berücksichtigte Veröffentlichungen (vgl. Tabelle 11, Seite 61)

Ausschlußgründe: Rhinitis, Dermatitis, Aspirinintoleranz, Berufsasthma, Belastungsasthma, Nahrungsmittelallergie, sonstige Allergien, themenferne Aspekte

1. Armentia A: Usefulness of specific bronchial challenge in monitoring immunotherapy in occupational asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997; 7 (5): 325-6
2. Armentia A, Arranz M, Martin J M, de la-Fuente R, Sanchez P, Barber D, Salcedo G, Blanco A: Evaluation of immune complexes after immunotherapy with wheat flour in bakers' asthma. *Ann Allergy* 1992; 69 (5): 441-4
3. Armentia A, Martin Santos JM, Quintero A, Fernandez A, Barber D, Alonso E, Gil I: Bakers' asthma: prevalence and evaluation of immunotherapy with a wheat flour extract. *Ann Allergy* 1990; 65 (4): 265-72
4. Armitage JM, Lam KS, Wilkinson I, Faux JA, Hopkin JM: Investigation of the tendency to wheeze in pollen sensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1992; 22 (10): 916-22
5. Astarita C, Franzese A, Sproviero S, Scala G, Ferrara AM, Raucci G, Altucci P: Epidemiologia delle reazioni avverse ai farmaci antiinfiammatori non steroidei. La nimesulide e tollerata dai pazienti con reazioni avverse ai FANS e modula nell'uomo la risposta cutanea all'istamina ed alla codeina. *Recenti Prog Med* 1992; 83 (10): 567-71
6. Bahir A, Goldberg A, Mekori YA, Confino Cohen R, Morag H, Rosen Y, Monakir D, Rigler S, Cohen AH, Horev Z, Noviski N, Mandelberg A: Continuous avoidance measures with or without acaricide in dust mite-allergic asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78 (5): 506-12
7. Becker JT, Bass SM, Dew MA, Kingsley L, Selnes OA, Sheridan K: Hand preference, immune system disorder and cognitive function among gay/bisexual men: the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Neuropsychologia* 1992; 30 (3): 229-35
8. Boulet LP, Chapman KR, Cote J, Kalra S, Bhagat R, Swystun VA, Laviolette M, Cleland LD, Deschesnes F, Su JQ, DeVault A, Fick RB Jr, Cockcroft DW: Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155 (6): 1835-40
9. Bousquet J, Michel FB, Malling HJ: Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized clinical trials. Letter. Comment on: *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Apr;151(4): 969-74. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (5 Pt 1): 1737-8
10. Brown HM, Merrett TG: Effectiveness of an acaricide in management of house dust mite allergy. *Ann Allergy* 1991; 67 (1): 25-31
11. Brunet C, Bedard PM, Lavoie A, Jobin M, Hebert J: Allergic rhinitis to ragweed pollen. II. Modulation of histamine-releasing factor production by specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89 (1 Pt 1): 87-94
12. Brusasco V, Crimi E: Allergy and sports: exercise-induced asthma. *Int J Sports Med* 1994; 15 Suppl 3: S184-6
13. Burr ML, Limb ES, Maguire MJ, Amarah L, Eldridge BA, Layzell JC, Merrett TG: Infant feeding, wheezing, and allergy: a prospective study. *Arch Dis Child* 1993; 68 (6): 724-8
14. Businco L, Cantani A: Food allergy in children: diagnosis and treatment with sodium cromoglycate. *Allergol Immunopathol Madr* 1990; 18 (6): 339-48
15. Businco L, Cantani A: Oral sodium cromoglycate in the management of atopic dermatitis in children. *Allergy Proc* 1991; 12 (5): 333-8
16. Cantani A, Arcese G, Serra A, Lucenti P: Efficacia di un test per verificare la presenza degli acari nella polvere domestica nell'ambito della prevenzione dell'allergia respiratoria del bambino. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1995; 17 (1): 3-9

17. Cazzola M, Matera M G, Rossi F: Bronchial hyperresponsiveness and bacterial respiratory infections. *Clin Ther* 1991; 13 (1): 157-71
18. Cengizlier R, Saraclar Y, Adalioglu C, Tuncer A: Changes in nasal metachromatic cells during allergen immunotherapy in children. *Allergol Immunopathol Madr* 1995; 23 (3): 111-6
19. Chandra RK: Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24 (4): 380-8
20. Chen CC, Hsieh KH: Effects of Microstop-treated anti-mite bedding on children with mite-sensitive asthma. *Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih* 1996; 37 (6): 420-7
21. Croce M, Costa Manso E, Croce J, Gato JJ, Vargas F: Bronchial challenge with aspirin lysine in the diagnosis of asthmatics with sensitization to aspirin and its inhibition by aerosolized furosemide. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992; 2 (4): 196-204
22. Estrada Rodriguez JL, Florido Lopez JF, Belchi Hernandez J, Martin Munoz F, Diaz Pena JM, Garcia Ara MC, Sastre Dominguez J, Ojeda Casas A: Asthma in children and ASA intolerance. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1993; 3 (6): 315-20
23. ETAC Study Group: Determinants of total and specific IgE in infants with atopic dermatitis. Early Treatment of the Atopic Child. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8 (4): 177-84
24. ETAC Study Group: Determinants of total and specific IgE in infants with atopic dermatitis. ETAC Study Group. Early Treatment of the Atopic Child. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8 (4): 177-84
25. Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, Fick RB Jr, Boushey HA: The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155 (6): 1828-34
26. Falth-Magnusson K, Kjellman NI: Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy--a 5-year follow-up of a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89 (3): 709-13
27. Feger TA, Rupp NT, Kuhn FA, Ford JL, Dolen WK: Local and systemic eosinophil activation in allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79 (3): 221-5
28. Feigenbaum BA, Stevenson DD, Simon RA: Hydrocortisone sodium succinate does not cross-react with aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96 (4): 545-8
29. Frederick JM, Warner JO, Jessop WJ, Enander I, Warner JA: Effect of a bed covering system in children with asthma and house dust mite hypersensitivity. *Eur Respir J* 1997; 10 (2): 361-6
30. Gentile DA, Skoner DP: The relationship between airway hyperreactivity (AHR) and sodium, potassium adenosine triphosphatase (Na⁺, K⁺ ATPase) enzyme inhibition. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99 (3): 367-73
31. Gushchin IS, Prozorovsky NS, Ignatyeva EM, Chitaeva VG, Leskov VP: Histamine releasing activity of blood mononuclear cells is acquired by means of activation of mast cells. *Agents Actions* 1994; 41 Spec: C16-8
32. Halcken S, Jacobsen HP, Host A, Holmenlund D: The effect of hypo-allergenic formulas in infants at risk of allergic disease. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49 Suppl 1: S77-83
33. Harth SC, Thong YH: Parental perceptions and attitudes about informed consent in clinical research involving children. *Soc Sci Med* 1995; 41 (12): 1647-51
34. Harth SC, Thong YH: Aftercare for participants in clinical research: ethical considerations in an asthma drug trial. *J Med Ethics* 1995; 21 (4): 225-8
35. Helbling A: Nahrungsmittelallergie. *Ther Umsch* 1994; 51 (1): 31-7
36. Helenius IJ, Tikkanen HO, Haahtela T: Occurrence of exercise induced bronchospasm in elite runners: dependence on atopy and exposure to cold air and pollen. *Br J Sports Med* 1998; 32 (2): 125-9
37. Hendeles L, Harman E: Use of allergen bronchoprovocation to screen drugs for anti-asthma activity. *Pharmacotherapy* 1997; 17 (1 Pt 2): 39S-49S
38. Huang SK, Essayan DM, Krishnaswamy G, Yi M, Kumai M, Su SN, Xiao HQ, Lichtenstein LM, Liu MC: Detection of allergen- and mitogen-induced human cytokine transcripts using a competitive polymerase chain reaction. *J Immunol Methods* 1994; 168 (2): 167-81

39. Huss K, Salerno M, Huss RW: Computer-assisted reinforcement of instruction: effects on adherence in adult atopic asthmatics. *Res Nurs Health* 1991; 14 (4): 259-67
40. Huss RW, Huss K, Squire EN Jr, Carpenter GB, Smith LJ, Salata K, Hershey J: Mite allergen control with acaricide fails. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94 (1): 27-32
41. Kharitonov SA, Rajakulasingam K, O'Connor B, Durham SR, Barnes PJ: Nasal nitric oxide is increased in patients with asthma and allergic rhinitis and may be modulated by nasal glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99 (1 Pt 1): 58-64
42. Khetsuriani NG, Gamkrelidze AG: Erythrocyte antigens as immunogenetic markers of respiratory atopic diseases in Georgians. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1995; 5 (1): 35-9
43. Kirkpatrick CH: Allergic histories and reactions of patients treated with digoxin immune Fab (ovine) antibody. The Digibind Study Advisory Panel. *Am J Emerg Med* 1991; 9 (2 Suppl 1): 7-10; discussion 33-4
44. Kobayashi RH, Beaucher WN, Koepke JW, Luskin A, Ransom JH, Rosen JP, Sullivan MJ, Alderfer VB, Simpson B, Smith JA: Triamcinolone acetonide aqueous nasal spray for the treatment of patients with perennial allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 1995; 17 (3): 503-13
45. Koenig JQ, Covert DS, Pierson WE, Hanley QS, Rebolledo V, Dumler K, McKinney SE: Oxidant and acid aerosol exposure in healthy subjects and subjects with asthma. Part I: Effects of oxidants, combined with sulfuric or nitric acid, on the pulmonary function of adolescents with asthma. *Res Rep Health Eff Inst* 1994; 70: 1-36
46. Kolbinger F, Saldanha J, Hardman N, Bendig MM: Humanization of a mouse anti-human IgE antibody: a potential therapeutic for IgE-mediated allergies. *Protein Eng* 1993; 6 (8): 971-80
47. Kondo N, Fukutomi O, Shinbara M, Orii T: Inhibition of interferon-gamma and interleukin-2 production from lymphocytes stimulated with food antigens by an anti-allergic drug, Tranilast, in patients with food-sensitive atopic dermatitis. *Biotherapy* 1994; 8 (1): 19-22
48. Kowalski ML: Management of aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma syndrome: what role for aspirin desensitization? *Allergy Proc* 1992; 13 (4): 175-84
49. Kusaka Y: Occupational diseases caused by exposure to sensitizing metals. *Sangyo Igaku* 1993; 35 (2): 75-87
50. Laraqui C, Harourate K, Belamallem I, Benhaymoud N, Verger C: Risque professionnel respiratoire chez les ouvriers exposes aux enzymes des detergents. *Rev Mal Respir* 1996; 13 (5): 485-92
51. Lucas A, Brooke OG, Cole TJ, Morley R, Bamford MF: Food and drug reactions, wheezing, and eczema in preterm infants. *Arch Dis Child* 1990; 65 (4): 411-5
52. Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF: Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. *BMJ* 1990; 300 (6728): 837-40
53. MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie-White J, Sterbinsky SA, Hamilton RG, Lichtenstein LM: Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997; 158 (3): 1438-45
54. Marini A, Agosti M, Motta G, Mosca F: Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years' follow-up. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 414: 1-21
55. Masi M, Candiani R, van de Venne H: A placebo-controlled trial of cetirizine in seasonal allergic rhino-conjunctivitis in children aged 6 to 12 years. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4 (4 Suppl): 47-52
56. Mastalerz L, Milewski M, Duplaga M, Nizankowska E, Szczeklik A: Intranasal fluticasone propionate for chronic eosinophilic rhinitis in patients with aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997; 52 (9): 895-900
57. Medina RR, Mora PM: Evaluacion del RAST en el diagnostico de ninos con alergia a los alimentos. *Rev Alerg Mex* 1996; 43 (1): 9-12
58. Meltzer EO, Weiler JM, Widlitz MD: Comparative outdoor study of the efficacy, onset and duration of action, and safety of cetirizine, loratadine, and placebo for seasonal allergic rhinitis. *J Al-*

- lergy Clin Immunol* 1996; 97 (2): 617-26
59. Moffitt JE, Barker JR, Stafford CT: Management of imported fire ant allergy: results of a survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79 (2): 125-30
 60. Moscato G, Rossi G, Dellabianca A, Pisati A, Vinci G, Biale C: Local immunotherapy by inhalation of a powder extract in asthma due to house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*: a double-blind comparison with parenteral immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1991; 1 (6): 383-94
 61. Nadasdi M: Tolerance of a soy formula by infants and children. *Clin Ther* 1992; 14 (2): 236-41
 62. Nishioka K, Yasueda H, Saito H: Preventive effect of bedding encasement with microfine fibers on mite sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101 (1 Pt 1): 28-32
 63. Norman PS, Creticos PS, Tobey R, Proud DG, Kagey Sobotka A, Meyers DA, Persson T: Budesonide in grass pollen rhinitis. *Ann Allergy* 1992; 69 (4): 309-16
 64. Oppenheimer J, Areson JG, Nelson HS: Safety and efficacy of oral immunotherapy with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93 (1 Pt 1): 61-7
 65. Pacor ML, Biasi D, Maleknia T: Efficacia dell'immunoterapia specifica a lungo termine per *Dermatophagoides pteronyssinus* in pazienti affetti da dermatite atopica. *Recenti Prog Med* 1994; 85 (5): 273-7
 66. Pacor ML, Marchi G, Cortina P, Nicolis F, Lunardi C, Corrocher R: Allergia alimentare e asma. *Recenti Prog Med* 1992; 83 (2): 64-6
 67. Pearl ER: Food allergy. *Lippincotts Prim Care Pract* 1997; 1 (2): 154-67
 68. Peden DB, Boehlecke B, Horstman D, Devlin R: Prolonger acute exposure to 0.16 ppm ozone induces eosinophilic airway inflammation in asthmatic subjects with allergies. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100 (6 Pt 1): 802-8
 69. Riccio MM, Proud D: Evidence that enhanced nasal reactivity to bradykinin in patients with symptomatic allergy is mediated by neural reflexes. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97 (6): 1252-63
 70. Roquet A, Lagging E, Ihre E, van Hage-Hamsten M, Hallden G, Harfast B, Zetterstrom O: No signs of activity markers in peripheral blood despite increased bronchial reactivity after repeated low-dose allergen exposure. *APMIS* 1998; 106 (2): 293-9
 71. Salazar Villa-RM, Zambrano Villa-S: Cambios metabolicos del acido araquidonico en la desensibilizacion a la aspirina. *Rev Alerg Mex* 1996 ; 43 (3): 56-61
 72. Sanchez Palacios A, Garcia Marrero JA, Schamann F: Valoracion clinica inmunologica de un modificador de la respuesta biologica, AM3, en el tratamiento de la patologia respiratoria infecciosa infantil. *Allergol Immunopathol Madr* 1992; 20 (1): 35-9
 73. Sasai K, Furukawa S, Sugawara T, Kaneko K, Baba M, Yabuta K: IgE levels in faecal extracts of patients with food allergy. *Allergy* 1992; 47 (6): 594-8
 74. Schapowal AG, Simon HU, Schmitz Schumann M: Phenomenology, pathogenesis, diagnosis and treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1995; 49 (3): 235-50
 75. Senna GE, Andri G, Dama AR, Mezzelani P, Andri L: Tolerability of imidazole salicylate in aspirin-sensitive patients. *Allergy Proc* 1995; 16 (5): 251-4
 76. Shields RL, Whether WR, Zioncheck K, O'Connell L, Fendly B, Presta LG, Thomas D, Saban R, Jardieu P: Inhibition of allergic reactions with antibodies to IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107 (1-3): 308-12
 77. Shigeta S, Takao Y, Ono K, Oka S: Improvement in the therapeutic efficacy of an asthma-inducing sea squirt antigen termed DIIIIa by its polymerization in hyposensitization of sea squirt allergy. *Aerugi* 1990; 39 (3): 313-21
 78. Siegrist CA: Vaccination strategies for children with specific medical conditions: a paediatrician's viewpoint. *Eur J Pediatr* 1997; 156 (12): 899-904
 79. Simon MR: Allergic-type adverse reactions to low osmolality contrast media in patients with a history of allergy or asthma. *Invest Radiol* 1995; 30 (5): 285-90
 80. Stafford CT: Hypersensitivity to fire ant venom. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77 (2): 87-95; quiz 96-9

81. Stern MA, Dahl R, Nielsen LP, Pedersen B, Schrewelius C: A comparison of aqueous suspensions of budesonide nasal spray (128 micrograms and 256 micrograms once daily) and fluticasone propionate nasal spray (200 micrograms once daily) in the treatment of adult patients with seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 1997; 11 (4): 323-30
82. Stern MA, Darnell R, Tudor D: Can an antihistamine delay appearance of hay fever symptoms when given prior to pollen season? *Allergy* 1997; 52 (4): 440-4
83. Stevenson DD, Hougham AJ, Schrank PJ, Goldlust MB, Wilson RR: Salsalate cross-sensitivity in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86 (5): 749-58
84. Strachan DP, Cook DG: Health effects of passive smoking .5. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax* 1998; 53 (2): 117-23
85. Strand V, Rak S, Svartengren M, Bylin G: Nitrogen dioxide exposure enhances asthmatic reaction to inhaled allergen in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155 (3): 881-7
86. Strategie de prevention des infections respiratoires superieures. Consensus du Comite Consultatif. *Allerg Immunol Paris* 1997; 29 (3): 80-2
87. Tang RB, Wu KG, Hwang B: Comparison between skin testing and in vitro testing for diagnosis of allergen in asthmatic children. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih Taipei* 1994; 54 (4): 246-50
88. Tovey ER: Allergen exposure and control. *Exp Appl Acarol* 1992; 16 (1-2): 181-202
89. Triglia JM, Nicollas R: Nasal and sinus polyposis in children. *Laryngoscope* 1997; 107 (7): 963-6
90. Utell MJ, Frampton MW, Morrow PE, Cox C, Levy PC, Speers DM, Gibb FR: Oxidant and acid aerosol exposure in healthy subjects and subjects with asthma. Part II: Effects of sequential sulfuric acid and ozone exposures on the pulmonary function of healthy subjects and subjects with asthma. *Res Rep Health Eff Inst* 1994; 70: 37-93, discussion 95-112
91. Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR: Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 1991; 302 (6771): 265-9
92. Vatrella A, Ponticiello A, Parrella R, Romano L, Zofra S, DiLeva A, Bariffi F: Serum eosinophil cationic protein (ECP) as a marker of disease activity and treatment efficacy in seasonal asthma. *Allergy* 1996; 51 (8): 547-55
93. Wantke F, Gotz M, Jarisch R: Die histaminfreie Diat. *Hautarzt* 1993; 44 (8): 512-6
94. Warburton CJ, Niven RM, Pickering CA, Fletcher AM, Hepworth J, Francis HC: Domiciliary air filtration units, symptoms and lung function in atopic asthmatics. *Respir Med* 1994; 88 (10): 771-6
95. Weiler JM, Meltzer EO, Benson PM, Weiler K, Widlitz MD, Freitag J: A dose-ranging study of the efficacy and safety of azelastine nasal spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis with an acute model. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94 (6 Pt 1): 972-80
96. Wolfe SP: 'Prevention programmes'--a dietetic minefield. *Eur J Clin Nutr* 1995Sep; 49 Suppl 1: S92-9
97. Wüthrich B: Atopische Dermatitis. *Ther Umsch* 1994; 51 (1): 45-54
98. Wyler Harper J, Bircher AJ, Langewitz W, Kiss A: Hypnosis and the allergic response. *Schweiz Med Wochenschr Suppl* 1994; 62: 67-76
99. Zenner HP, Baumgarten C, Rasp G, Fuchs T, Kunkel G, Hauswald B, Ring J, Effendy I, Behrendt W, Frosch P J, Przybilla B, Brunner FX, Merk HF, Kapp A, Schnitker J, Wolf H: Short-term immunotherapy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of molecular standardized grass and rye allergens in patients with grass pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100 (1): 23-9
100. Zetterstrom O, Andersson C, Eriksson L, Fredriksson A, Friskopp J, Heden G, Jansson B, Lundgren T, Nilveus R, Olsson A, Renvert S, Salonen L, Sjostrom L, Winell A, Ostgren A, Gestreluis S: Clinical safety of enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of periodontal defects. *J Clin Periodontol* 1997; 24 (9 Pt 2): 697-704

Ausschlußgründe: nicht subkutane Applikationsformen

1. Almagro E, Asensio O, Bartolome J M, Bosque M, de la Hoz B, Dolz I, Elorza J, Ferreiro M, Garcia J M, Losada E, Luna I, Madrazo JL, Malek T, Marco T, Mariscal J, Meseguer J, Nieto A, Olive A, PerezFrances C et al.: Estudio multicentrico de farmacovigilancia de inmunoterapia sublingual en pacientes alergicos. *Allergol Immunopathol Madr* 1995; 23 (4): 153-59
2. Balli F, Bergamini BM, Marcolini C, De Palma M, Marchioni CF, Baldini EV: L'asma da Dermatophagoides nel bambino. Desensibilizzazione per via orale. *Pediatr Med Chir* 1992; 14 (5): 523-7
3. D'Ambrosio FP, Ricciardi L, Isola S, Puccinelli P, Musarra A: Rush sublingual immunotherapy in Parietaria allergic patients. *Allergol Immunopathol Madr* 1996; 24 (4): 146-51
4. Feliziani V, Lattuada G, Parmiani S, Dall'Aglio PP: Safety and efficacy of sublingual rush immunotherapy with grass allergen extracts. A double blind study. *Allergol Immunopathol Madr* 1995; 23 (5): 224-30
5. Feliziani V, Marfisi RM, Parmiani S: Rush immunotherapy with sublingual administration of grass allergen extract. *Allergol Immunopathol Madr* 1993; 21 (5): 173-8
6. Galli E, Chini L, Nardi S, Benincori N, Panei P, Fraioli G, Moschese V, Rossi P: Use of a specific oral hyposensitization therapy to Dermatophagoides pteronyssinus in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol Madr* 1994; 22 (1): 18-22
7. Giovane AL, Bardare M, Passalacqua G, Ruffoni S, Scordamaglia A, Ghezzi E, Canonica GW: A three-year double-blind placebo-controlled study with specific oral immunotherapy to Dermatophagoides: evidence of safety and efficacy in paediatric patients. *Clin Exp Allergy* 1994; 24 (1): 53-9
8. Gozalo F, Martin S, Rico P, Alvarez E, Cortes C: Clinical efficacy and tolerance of two year Lolium perenne sublingual immunotherapy. *Allergol Immunopathol Madr* 1997; 25 (5): 219-27
9. Hayashi K, Hama R: Evaluation of oral anti-allergic drugs in Japan (letter). *Lancet* 1996; 347 (8999): 477
10. Leng X, Fu YX, Ye ST, Duan SQ: A double-blind trial of oral immunotherapy for Artemisia pollen asthma with evaluation of bronchial response to the pollen allergen and serum-specific IgE antibody. *Ann Allergy* 1990; 64 (1): 27-31
11. Munoz-Lopez F, Martin-Mateos A, Moreira A, Martinez-Marin F: Inmunoterapia topica nasal con extracto de Dermatophagoides pteronyssinus. *Allergol Immunopathol Madr* 1994; 22 (3): 132-4
12. Pacor ML, Biasi D, Carletto A, Lunardi C: Efficacia dell'immunoterapia orale nell'asma bronchiale da Dermatophagoides pteronyssinus. *Recenti Prog Med* 1995; 86 (12): 489-91
13. Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F: Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy* 1996; 26 (11): 1253-61
14. Suko M, Mori A, Ito K, Okudaira H: Oral immunotherapy may induce T cell anergy. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107 (1-3): 278-81
15. Tari MG, Mancino M, Madonna F, Buzzoni L, Parmiani S: Immunologic evaluation of 24 month course of sublingual immunotherapy. *Allergol Immunopathol Madr* 1994; 22 (5): 209-16
16. Tari MG, Mancino M, Monti G: Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol Madr* 1990; 18 (5): 277-84
17. Tari MG, Mancino M, Monti G: Immunotherapy by inhalation of allergen in powder in house dust allergic asthma--a double-blind study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992; 2 (2): 59-67

Ausschlußgrund: Medikamentöse Therapie von Asthma (nicht SIT)

1. Aalbers R, Kauffman HF, Groen H, Koeter GH, deMonchy JG: The effect of nedocromil sodium on the early and late reaction and allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87 (5): 993-1001
2. Alexy G, Sardi F: Clinical results with Taleum in the treatment of extrinsic bronchial asthma. *Ther Hung* 1993; 41 (3): 107-10
3. Antmann I: Observations with tinset tablet in allergic respiratory tract diseases. *Ther Hung* 1990; 38 (4): 186-9

4. Aziz I, Hall IP, McFarlane LC, Lipworth BJ: Beta2-adrenoceptor regulation and bronchodilator sensitivity after regular treatment with formoterol in subjects with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101 (3): 337-41
5. Ball BD, Hill MR, Brenner M, Sanks R, Szeffler SJ: Effect of low-dose troleandomycin on glucocorticoid pharmacokinetics and airway hyperresponsiveness in severely asthmatic children. *Ann Allergy* 1990; 65 (1): 37-45
6. Balzano G, Gallo C, Masi C, Cocco G, Ferranti P, Melillo E, Seccia G: Effect of azelastine on the seasonal increase in non-specific bronchial responsiveness to methacholine in pollen allergic patients. A randomized, double-blind placebo-controlled, crossover study. *Clin Exp Allergy* 1992; 22 (3): 371-7
7. Bardin PG, Dorward MA, Lampe FC, Franke B, Holgate ST: Effect of selective phosphodiesterase 3 inhibition on the early and late asthmatic responses to inhaled allergen. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45 (4): 387-91
8. Barnes CL, McKenzie CA, Webster KD, Poinsett Holmes K: Cetirizine: a new, non-sedating antihistamine. *Ann Pharmacother* 1993; 27 (4): 464-70
9. Becker AB, Simon FE: Formoterol, a new long-acting selective beta 2-agonist, decreases airway responsiveness in children with asthma. *Lung* 1990; 168 Suppl: 99-102
10. Bel EH, Timmers MC, Zwinderman AH, Dijkman JH, Sterk PJ: The effect of inhaled corticosteroids on the maximal degree of airway narrowing to methacholine in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143 (1): 109-13
11. Bergmann KC: Kontrollierte klinische Vergleichsprüfung von Fluticason-Pulverinhalation versus Flunisolid-Dosieraerosol bei Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma. *Pneumologie* 1997; 51 (1): 27-32
12. Bousquet J, Emonot A, Germouty J, Molina C, Montane F, Perrin Fayolle M, Prud'homme A, Sabbah A, Taytard A, Dupont P, et al.: Double-blind multicenter study of cetirizine in grass-pollen-induced asthma. *Ann Allergy* 1990b; 65 (6): 504-8
13. Brodde OE, Petrasch S, Bauch HJ, Daul A, Gnadt M, Oefler D, Michel MC: Terbutaline-induced desensitization of beta 2-adrenoceptor in vivo function in humans: attenuation by ketotifen. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (3): 434-9
14. Brogden RN, Faulds D: Salmeterol xinafoate. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in reversible obstructive airways disease. *Drugs* 1991; 42 (5): 895-912
15. Bruttman G, Pedrali P, Arendt C, Rihoux J P: Protective effect of cetirizine in patients suffering from pollen asthma. *Ann Allergy* 1990; 64 (2 Pt 2): 224-8
16. Businco L, Cantani A, Di Fazio A, Bernardini L: A double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy of nedocromil sodium in the management of childhood grass-pollen asthma. *Clin Exp Allergy* 1990; 20 (6): 683-8
17. Busse WW: Role of antihistamines in allergic disease. *Ann Allergy* 1994; 72 (4): 371-5
18. Campoli Richards DM, Buckley MM, Fitton A: Cetirizine. A review of its pharmacological properties and clinical potential in allergic rhinitis, pollen-induced asthma, and chronic urticaria. *Drugs* 1990; 40 (5): 762-81
19. Chabot Fletcher MC, Underwood DC, Breton JJ, Adams JL, Kagey Sobotka A, Griswold DE, Marshall LA, Sarau HM, Winkler JD, Hay DW: Pharmacological characterization of SB 202235, a potent and selective 5-lipoxygenase inhibitor: effects in models of allergic asthma. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273 (3): 1147-55
20. Chong LK, Drury DE, Dummer JF, Ghahramani P, Schleimer RP, Peachell PT: Protection by dexamethasone of the functional desensitization to beta 2-adrenoceptor-mediated responses in human lung mast cells. *Br J Pharmacol* 1997; 121 (4): 717-22
21. Chyrek-Borowska S, Siergiejkowski Z, Michalska I: The effects of a new generation of H1 antihistamines (cetirizine and loratadine) on histamine release and the bronchial response to histamine in atopic patients. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1995; 5 (2): 103-7
22. Ciprandi G, Buscaglia S, Catrullo A, Marchesi E, Bianchi B, Canonica GW: Loratadine in the treatment of cough associated with allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75 (2): 115-20

23. Corren J, Adinoff AD, Buchmeier AD, Irvin CG: Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90 (2): 250-6
24. Crescioli S, Spinazzi A, Plebani M, Pozzani M, Mapp CE, Boschetto P, Fabbri LM: Theophylline inhibits early and late asthmatic reactions induced by allergens in asthmatic subjects. *Ann Allergy* 1991; 66 (3): 245-51
25. Croce M, Costa Manso E, Gato JJ, Cordoba H, Oehling A: Furosemide inhibits in vitro histamine release induced by antigens and anti-IgE. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992; 2 (4): 205-10
26. Darnell R, Pecoud A, Richards DH: A double-blind comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray, terfenadine tablets and placebo in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis to grass pollen. *Clin Exp Allergy* 1994; 24 (12): 1144-50
27. Davies BH, Mullins J: Topical levocabastine is more effective than sodium cromoglycate for the prophylaxis and treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Allergy* 1993; 48 (7): 519-24
28. De Bruin-Weller MS, Rijssenbeek Nouwens LH, de Monchy JG: Lack of effect of cetirizine on early and late asthmatic response after allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94 (2 Pt 1): 231-9
29. DeJong JW, Teengs JP, Postma DS, van der Mark TW, Koeter GH, deMonchy JG: Nedocromil sodium versus albuterol in the management of allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 (1): 91-7
30. DeWeck AL: Does the clinical experience with non-sedating H1-antagonists justify a reassessment of antihistamines in allergy treatment? *Clin Exp Allergy* 1990; 20 Suppl 2: 51-4
31. Di Lorenzo G, Morici G, Norrito F, Mansueto P, Melluso M, Purello D'Ambrosio F, Barbagallo Sangiorgi G: Comparison of the effects of salmeterol and salbutamol on clinical activity and eosinophil cationic protein serum levels during the pollen season in atopic asthmatics. *Clin Exp Allergy* 1995; 25 (10): 951-6
32. Dijkman JH, Hekking PR, Molkenboer JF, Nierop G, Vanderschueren R, Bernheim J, Van Ganse EH: Prophylactic treatment of grass pollen-induced asthma with cetirizine. *Clin Exp Allergy* 1990; 20 (5): 483-90
33. Dolen WK: The beta-2 adrenergic receptor and its agonists. *Allergy Proc* 1994; 15 (6): 283-90
34. Eichler HG, Blochl Daum B, Eichler I, Wolzt M, Korn A, Gotz M: Normal responsiveness of superficial hand veins to alpha- and beta-adrenergic stimuli in allergic asthma: effects of terbutaline and prednisolone on beta-adrenergic responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86 (5): 714-25
35. Evans DJ, Coulby LJ, O'Connor BJ: Effect of allergen challenge on airway responsiveness to histamine and sodium metabisulphite in mild asthma. *Thorax* 1996; 51 (12): 1185-91
36. Fabbri LM: Effect of antiasthma drugs on asthmatic reactions induced by toluene diisocyanate in sensitized subjects. *Lung* 1990; 168 Suppl: 128-31
37. Fasce L, Ciprandi G, Pronzato C, Cozzani S, Tosca M A, Grimaldi I, Canonica G W: Cetirizine reduces ICAM-1 on epithelial cells during nasal minimal persistent inflammation in asymptomatic children with mite-allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109 (3): 272-6
38. Fiocchi A, Riva E, Santini I, Bernardo L, Sala M, Mirri GP: Effect of nedocromil sodium on bronchial hyperreactivity in children with nonatopic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79 (6): 503-6
39. Gentile DA, Brown C, Skoner DP: In vitro modulation of platelet sodium, potassium adenosine triphosphatase enzyme activity by antiallergy drugs. *J Lab Clin Med* 1993; 122 (1): 85-91
40. Grant JA, Nicodemus CF, Findlay SR, Glovsky MM, Grossman J, Kaiser H, Meltzer EO, Mitchell DQ, Pearlman D, Selner J, et al.: Cetirizine in patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma: prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95 (5 Pt 1): 923-32
41. Hamid M, Rafferty P, Holgate ST: The inhibitory effect of terfenadine and flurbiprofen on early and late-phase bronchoconstriction following allergen challenge in atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 1990; 20 (3): 261-7
42. Haria M, Fitton A, Peters DH: Loratadine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in allergic disorders. *Drugs* 1994; 48 (4): 617-37

43. Hjemdahl P, Zetterlund A, Larsson K: Beta 2-agonist treatment reduces beta 2-sensitivity in alveolar macrophages despite corticosteroid treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (2): 576-81
44. Hoshino M, Nakamura Y, Shin Z, Fukushima Y: Effects of ketotifen on symptoms and on bronchial mucosa in patients with atopic asthma. *Allergy* 1997; 52 (8): 814-20
45. Inagaki N, Nagai H: Development of beta 2-selective, long-acting agonists. *Nippon Rinsho* 1996; 54 (11): 3062-7
46. January B, Seibold A, Allal C, Whaley BS, Knoll BJ, Moore RH, Dickey BF, Barber R, Clark RB: Salmeterol-induced desensitization, internalization and phosphorylation of the human beta2-adrenoceptor. *Br J Pharmacol* 1998; 123 (4): 701-11
47. Kaminuma O, Mori A, Suko M, Nishizaki Y, Kikkawa H, Ikezawa K, Okudaira H: A novel phosphodiesterase inhibitor, T-440: possible management of eosinophilic inflammation by down-regulation of interleukin-5 production. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 111 Suppl 1: 16-8
48. Kapfhammer G, Vetter N, Tanzer N: Über die Wirksamkeit und Vertraglichkeit von Dinatrium-cromoglycat-Kapseln in pelletierter Form. *Wien Klin Wochenschr* 1990; 102 (4): 117-9
49. Kidney JC, Boulet LP, Hargreave FE, Deschesnes F, Swystun VA, O'Byrne PM, Choudry N, Morris MM, Jennings B, Andersson N, Andreasson A, Cockcroft DW: Evaluation of single-dose inhaled corticosteroid activity with an allergen challenge model. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100 (1): 65-70
50. Knottnerus IG, Riley PA: A clinical overview of Tilarin. *Allergy* 1996; 51 (28 Suppl): 28-34
51. Kozlik-Feldmann R, vonBerg A, Berdel D, Reinhardt D: Long-term effects of formoterol and salbutamol on bronchial hyperreactivity and beta-adrenoceptor density on lymphocytes in children with bronchial asthma. *Eur J Med Res* 1996; 1 (10): 465-70
52. Kroll VM, Nothofer B, Werdermann K: Allergisches Asthma bronchiale unter der Therapie mit Loratadin. *Fortschr Med* 1993; 111 (5): 76-8
53. Le Roux AM, Kotze D, Wium CA, Van Jaarsveld PP, Joubert JR: Inhaled and oral salbutamol: how effective in the prophylaxis of asthma? *Respiration* 1991; 58 (3-4): 192-7
54. Malo JL, Perrin B, L'Archeveque J, Ghezze H, Cartier A: Effet d'un agent beta-2-adrenergique inhale administre au moment des reactions bronchiques retardees apres exposition a des agents professionnels. *Rev Mal Respir* 1994; 11 (5): 479-84
55. Mazzarella G, Grella E, Romano L, Perna A, Marzo C, Guarino C, Cammarata A, Bianco A, Liccardo G: Protective effects of nedocromil sodium on cellular and biohumoral components present in the bronchial alveolar lavage fluid and in peripheral blood in atopic asthmatics. *Respiration* 1994; 61 (4): 207-13
56. McFadyen ML, Miller R, Ludden TM: Ketotifen pharmacokinetics in children with atopic perennial asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52 (5): 383-6
57. McNeil DL: Oral gold therapy in steroid-dependent asthma, nasal polyposis, and aspirin hypersensitivity. *Ann Allergy* 1990; 65 (4): 288-90
58. Menardo JL, Horak F, Danzig MR, Czarlewski W: A review of loratadine in the treatment of patients with allergic bronchial asthma. *Clin Ther* 1997; 19 (6): 1278-93; discussion 1523-4
59. Mirone C, Fontana A, Mosca S, Bosetti M, Sala A, Scibilia J, Ortolani C: Effects of nedocromil sodium on bronchospasm and HS-NCA release induced by allergen inhalation in asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 1994; 24 (3): 281-7
60. Mori A, Suko M, Nishizaki Y, Kaminuma O, Matsuzaki G, Ito K, Etoh T, Nakagawa H, Tsuruoka N, Okudaira H: Regulation of interleukin-5 production by peripheral blood mononuclear cells from atopic patients with FK506, cyclosporin A and glucocorticoid. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 104 Suppl 1 (1): 32-5
61. Nasser SM, Bell GS, Hawksworth RJ, Spruce KE, MacMillan R, Williams AJ, Lee TH, Arm JP: Effect of the 5-lipoxygenase inhibitor ZD2138 on allergen-induced early and late asthmatic responses. *Thorax* 1994; 49 (8): 743-8
62. Nathan RA, Glass M, Minkwitz MC: Inhaled ICI 204,219 blocks antigen-induced bronchoconstriction in subjects with bronchial asthma. *Chest* 1994; 105 (2): 483-8

63. Nieber K, Baumgarten C, Rathsack R, Furkert J, Laake E, Muller S, Kunkel G: Effect of azelastine on substance P content in bronchoalveolar and nasal lavage fluids of patients with allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23 (1): 69-71
64. Niggemann B, Leupold W, Schuster A, Schuster R, vBerg A, Grubl A, vd-Hardt H, Eibl MM, Wahn U: Prospective, double-blind, placebo-controlled, multicentre study on the effect of high-dose, intravenous immunoglobulin in children and adolescents with severe bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (2): 205-10
65. Okayama H, Fushimi T, Shimura S, Sasaki H, Shirato K: Glucocorticoids suppressed production and gene expression of interleukin-5 by peripheral blood mononuclear cells in atopic patients and normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93 (6): 1006-12
66. Pacor ML, Biasi D, Carletto A, Maleknia T, Lunardi C: Effetto del formoterolo sull'asma bronchiale lieve o moderato da allergia a *Parietaria officinalis*. *Clin Ter* 1996; 147 (11): 567-70
67. Pacor ML, Biasi D, Lunardi C: Efficacia del nedocromil sodico nell'asma bronchiale allergico lieve o moderato. *Clin Ter* 1994; 145 (9): 219-22
68. Pedersen B, Dahl R, Lindqvist N, Mygind N: Nasal inhalation of the glucocorticoid budesonide from a spacer for the treatment of patients with pollen rhinitis and asthma. *Allergy* 1990; 45 (6): 451-6
69. Phillipps GH: Structure-activity relationships of topically active steroids: the selection of fluticasone propionate. *Respir Med* 1990; 84 Suppl A: 19-23
70. Ponticciello A, Vatrella A, Parrella R, Romano L, Zofra S, Berlingieri GM, Bariffi F: Inhaled beclomethasone dipropionate (BDP) prevents seasonal changes in atopic asthmatics. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52 (2): 112-7
71. Prieto L, Berto JM, Gutierrez V, Tornero C: Effect of inhaled budesonide on seasonal changes in sensitivity and maximal response to methacholine in pollen-sensitive asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1994; 7 (10): 1845-51
72. Rafferty P: Antihistamines in the treatment of clinical asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86 (4 Pt 2): 647-50
73. Rafferty P, Jackson L, Smith R, Holgate ST: Terfenadine, a potent histamine H1-receptor antagonist in the treatment of grass pollen sensitive asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30 (2): 229-35
74. Redier H, Chanez P, De Vos C, Rifai N, Clauzel AM, Michel FB, Godard P: Inhibitory effect of cetirizine on the bronchial eosinophil recruitment induced by allergen inhalation challenge in allergic patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90 (2): 215-24
75. Sampson SE, Costello JF, Sampson AP: The effect of inhaled leukotriene B4 in normal and in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155 (5): 1789-92
76. Scholz D, Brandt Hofflin K, Hahn HL: Wirkung von rekombinantem Interferon-gamma auf allergische Hautreaktion und Bronchokonstriktion. *Pneumologie* 1990; 44 Suppl 1: 431-2
77. Schwiebert LA, Beck LA, Stellato C, Bickel CA, Bochner BS, Schleimer RP: Glucocorticosteroid inhibition of cytokine production: relevance to antiallergic actions. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97 (1 Pt 2): 143-52
78. Sestini P, Refini RM, Pieroni MG, Vaghi A, Robuschi M, Bianco S: Protective effect of inhaled lysine acetylsalicylate on allergen-induced early and late asthmatic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100 (1): 71-7
79. Siergiejko Z, Chyrek-Borowska S: Ocena skuteczności i tolerancji preparatu przeciwmastycznego--Ditec, zawierającego niskie dawki kromoglikanu disodowego i fenoterolu. *Pneumonol Alergol Pol* 1996; 64 (11-12): 758-65
80. Siergiejko Z, Michalska I, Buko Z, Swiderska M, Chyrek-Borowska S: Wpływ loratadyny na reaktywność skóry i oskrzeli oraz na uwalnianie histaminy z granulocytów zasadochłonnych u chorych na atopową dychawicę oskrzelową i alergiczny nieżyt nosa. *Pneumonol Alergol Pol* 1994; 62 (11-12): 583-8
81. Sihra BS, Kon OM, Durham SR, Walker S, Barnes NC, Kay AB: Effect of cyclosporin A on the allergen-induced late asthmatic reaction. *Thorax* 1997; 52 (5): 447-52
82. Simons FE: Evolution of H1-receptor antagonist treatment. *Ann Allergy* 1993; 71 (3): 282-7

83. Sivan Y, Arce P, Eigen H, Nickerson BG, Newth CJ: A double-blind, randomized study of sodium cromoglycate versus placebo in patients with cystic fibrosis and bronchial hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85 (3): 649-54
84. Spencer CM, Faulds D, Peters DH: Cetirizine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in selected allergic disorders. *Drugs* 1993; 46 (6): 1055-80
85. Sugiyama H, Miyagawa H, Okada C, Hopp RJ, Bewtra AK, Townley R G: The effect of a selective alpha 2-adrenergic receptor antagonist (midaglizole) on the cyclic 3',5'-adenosine monophosphate production in human mononuclear cells. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89 (3): 722-9
86. Svedmyr J, Nyberg E, Asbrink Nilsson E, Hedlin G: Intermittent treatment with inhaled steroids for deterioration of asthma due to upper respiratory tract infections. *Acta Paediatr* 1995; 84 (8): 884-8
87. Svedmyr N: The current place of beta 2-agonists in the management of asthma. *Lung* 1990; 168 Suppl: 105-10
88. Takei S, Shimago A, Iwashita M, Kumamoto T, Kamuro K, Miyata K: Urinary N-methylhistamine in asthmatic children receiving azelastine hydrochloride. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78 (5): 492-6
89. Tan KS, Grove A, McLean A, Gnosselius Y, Hall IP, Lipworth BJ: Systemic corticosteroid rapidly reverses bronchodilator subsensitivity induced by formoterol in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 (1): 28-35
90. Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ: Paradoxical down-regulation and desensitization of beta2-adrenoceptors by exogenous progesterone in female asthmatics. *Chest* 1997; 111 (4): 847-51
91. Taylor IK, O'Shaughnessy KM, Choudry NB, Adachi M, Palmer JB, Fuller RW: A comparative study in atopic subjects with asthma of the effects of salmeterol and salbutamol on allergen-induced bronchoconstriction, increase in airway reactivity, and increase in urinary leukotriene E4 excretion. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89 (2): 575-83
92. Thien FC, Mencia Huerta JM, Lee TH: Dietary fish oil effects on seasonal hay fever and asthma in pollen-sensitive subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147 (5): 1138-43
93. Van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, Maas KL, van Weel C: Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1991; 46 (5): 355-9
94. Wasserfallen JB, Leuenberger P, Pecoud A: Effect of cetirizine, a new H1 antihistamine, on the early and late allergic reactions in a bronchial provocation test with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91 (6): 1189-97
95. Wiseman LR, Faulds D: Ebastine. a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of allergic disorders. *Drugs* 1996; 51 (2): 260-77
96. Wong BJ, Dolovich J, Ramsdale EH, O'Byrne P, Gontovnick L, Denburg JA, Hargreave FE: Formoterol compared with beclomethasone and placebo on allergen-induced asthmatic responses. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146 (5 Pt 1): 1156-60
97. Wong CS, Wahedna I, Pavord ID, Tattersfield AE: Effect of regular terbutaline and budesonide on bronchial reactivity to allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150 (5 Pt 1): 1268-73
98. Wood Baker R, Holgate ST: The comparative actions and adverse effect profile of single doses of H1-receptor antihistamines in the airways and skin of subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91 (5): 1005-14
99. Wood RA, Eggleston PA: The effects of intranasal steroids on nasal and pulmonary responses to cat exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151 (2 Pt 1): 315-20
100. Yates DH, Worsdell M, Barnes PJ: Effect of regular salmeterol treatment on albuterol-induced bronchoprotection in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 (3 Pt 1): 988-91
101. Yuan Y, Wang Z, Luo Y, He T, Zeng J: Cetirizine improves the resistance of airway and pulmonary function in patients with asthma. *Hua Hsi I Ko Ta Hsueh Hsueh Pao* 1996; 27 (4): 411-4

Ausschlußgrund: Sprache

1. Aas K, Andersen T, Becher R, Berner M, Holmen TH: Barns innemiljø. En undersøkelse av norske boliger. NORWEGIAN. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115 (17): 2048-51
2. Anania A, Marino G, Cascio G: Influenza dell'immunoterapia specifica sui linfociti T periferici in pazienti atopici. ITALIAN. *Minerva Med* 1996; 87 (6): 263-7
3. Antczak Marczak M, Kuna P: Wpływ heparyny na poziom histaminy w osoczu we wczesnej fazie reakcji astmatycznej. POLISH. *Pol Arch Med Wewn* 1997; 97 (1): 7-14
4. Balabolkin II, Botvin'eva VV, Abdyldaev TT, Imanalieva ChA, Ryleeva NV, Ivanov VG: Bronkhial'naiia astma u detei s kleshchevoi sensibilizatsiei. RUSSIAN. *Pediatriia* 1992; (3): 22-6
5. Bjerkedal T, Thune O: Grunn- og hjelpestnad til barn--omfang og medisinske arsaker. NORWEGIAN. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114 (17): 1941-5
6. Bousquet J, Demoly P, Chanez P, Michel FB: Immunotherapie spécifique des allergies respiratoires. FRENCH. *Bull Acad Natl Med* 1997b; 181 (8): 1575-83
7. Breborowicz A, Burchardt B, Pieklik H: Astma, alergiczny nieżyt nosa i atopowe zapalenie skóry u dzieci w wieku szkolnym. POLISH. *Pneumonol Alergol Pol* 1995; 63 (3-4): 157-61
8. Bulakhova EK: Effektivnost' spetsificheskoi giposensibilizatsii pri bronkhial'noi astme i pollinozakh. RUSSIAN. *Vrach Delo* 1991; (2): 89-91
9. Castel M, Leroy-Maguer C: Desensibilisation aux acariens: revue bibliographique. FRENCH. *Allerg Immunol Paris* 1994; 26 (1): 31-7
10. Chyrek-Borowska S, Szymanski W, Rogalewska A, Michalska I: Immunologiczna ocena polskich preparatów alergenowych Catalet "C" i Catalet "D" u chorych na pyłkowice. POLISH. *Pneumonol Alergol Pol* 1995; 63 Suppl 2: 19-24
11. Cichocka-Jarosz E, Lis G, Pietrzyk JJ: Wartość diagnostyczna wybranych parametrów aktywności granulocytów kwasochłonnych u dzieci z alergią pyłkowa. POLISH. *Przegl Lek* 1997; 54 (9): 607-13
12. Del-Rio-Navarro BE, Mercado-Ortiz V, Lerma-Ortiz L, Montejó-Bello M, Gazca-Aguilar A, Sierra-Monge JJ: Comparación de dos métodos de pruebas cutáneas para el diagnóstico de enfermedades alérgicas. SPANISH. *Rev Alerg Mex* 1996; 43 (4): 100-3
13. Farmakoterapi vid astma--riktlinjer från en expertgrupp. SWEDISH. *Lakartidningen* 1992; 89 (32-33): 2608-11
14. Dubinina EV, Nazrullaeva MF: Opyt ekonomicheskoi otsenki ushcherba, prichiniaemogo allergennymi kleshchami domashnei pyli. RUSSIAN. *Med Parazitol Mosk* 1994; (4): 52-5
15. Fedoseev GB, Emel'ianov AV, Sinitsina TM, Goncharova VA: Terapevticheskie vozmozhnosti diteka u bol'nykh bronkhial'noi astmoi. RUSSIAN. *Ter Arkh* 1995; 67 (3): 32-4
16. Gani F, Senna G, Crivellaro M, Dama A, Castellani L, Mezzelani P: Nuovi farmaci nella terapia delle allergopatie respiratorie. ITALIAN. *Recenti Prog Med* 1997; 88 (7-8): 333-41
17. Goriachkina LA, Nenasheva NM, Puzhko SG, Dauletbaev NB, Dotsenko VL, Nonikov DV: Opyt primeneniia diteka v klinike allergicheskikh zabolevani. RUSSIAN. *Ter Arkh* 1994; 66 (3): 19-23
18. Grzelewska Rzymowska I, Grabski W, Kroczyńska Bednarek J, Zieba M, Rozniecki J: Wpływ niedokromilu sodu na przebieg kliniczny i nieswoista reaktywność oskrzeli na histaminę u chorych na pyłkową astmę oskrzelową. POLISH. *Pneumonol Alergol Pol* 1995; 63 (3-4): 185-91
19. Grzelewska Rzymowska I, Grzegorzczak J, Grabski W, Kroczyńska Bednarek J, Kuzminska B, Rozniecki J: Aktywność chemotaktyczna surowicy dla neutrofilii i eozynofili oraz samoistna produkcja przez komórki jednojadrowe krwi obwodowej czynnika uwalniającego histaminę u chorych na sezonową astmę oskrzelową leczonych niedokromilem sodu. POLISH. *Pneumonol Alergol Pol* 1996; 64 (3-4): 132-40
20. Hiperreactividad de las vías aéreas y alergia respiratoria en niños. SPANISH. *Rev Alerg Mex* 1996; 43 Spec: 22-37
21. Jahnz-Rozyk K, Kuna P, Pojda Z, Pirozyska E: Wpływ immunoterapii swoistej na stężenia niektórych chemokin w materiale z BAL u chorych na atopową astmę oskrzelową. POLISH. *Pol Merkuriusz Lek* 1996; 1 (4): 223-6

22. Jahnz-Rozyk K, Pirozynska E, Pojda Z: Wplyw wziewnych prob prowokacji oskrzeli na stezenie interleukiny-8 w materiale z plukania oskrzelowo-pecherzykowego u chorych na atopowa astme oskrzelowa. POLISH. *Pol Merkuriusz Lek* 1997; 2 (7): 32-5
23. Kaeser P, Hammann C, Luthi F, Enrico JF: Le choc anaphylactique. FRENCH. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1995; 84 (45): 1307-13
24. Kroczyńska-Bednarek J, Grzelewska-Rzymowska I, Tyminska K: Nieswoista nadreaktywnosc oskrzeli u chorych na sezonowa astme oskrzelowa obserwowanych przez dwa kolejne lata. POLISH. *Pol Arch Med Wewn* 1997; 97(3): 216-23
25. Le Roux P, Le Luyer B: Desensibilisation acceleree aux acariens dermatophagoides pteronyssinus dans l'asthme de l'enfant. Bilan de deux annees d'immunotherapie. FRENCH. *Allerg Immunol Paris* 1991; 23 (4): 135-42
26. Malolepszy J, Wrzyszc M, Zak-Nejmark T, Liebhart E, Jutel M, Liebhart J, Nittner-Marszalska M, Nadobna G Katedry i Kliniki Chorob Wewnetrznych i Alergologii AM, Wroclawiu.: Badania porownawcze zgodnosci testow skornych ze stezeniem swoistych przeciwcial IgE oznaczanych metoda enzyme allergeo-sorbent testing (EAST). POLISH. *Pneumonol Alergol Pol* 1993; 61 (7-8): 336-41
27. Marciniak D, Tomaszewicz-Fryca J, Plusa T, Chcialowski A: Eozynofilowe bialko kationowe u dzieci chorych na alergiczne choroby ukladu oddechowego w okresie zaostrenia i remisji objawow. POLISH. *Pol Merkuriusz Lek* 1998; 4 (20): 75-7
28. Mikheeva GN, Poroshina IuA, Gushchin IS, Zav'ialova ZN, Chitaeva VG, Prokopenko VD: Sravnitel'noe izuchenie effektivnosti taileda i intala pri atopicheskoj bronkhial'noi astme. RUSSIAN. *Ter Arkh* 1994; 66 (3): 29-32
29. Nagata M, Tabe K, Yamamoto H, Maruo H, Kiuch H, Sakamoto Y, Yamamoto K, Dohi Y: [The analysis of factors contributing to the safety and efficacy of rush immunotherapy in bronchial asthma.] JAPANESE. *Arerugi* 1993; 42 (5): 628-34
30. Nagata M: [A clinical evaluation of clustered immunotherapy in house-dust-mite-sensitive adult bronchial asthma.] JAPANESE. *Arerugi* 1998; 47 (4): 426-33
31. Olsen OF: Allergidiagnostik i almen praksis. DANISH. *Ugeskr Laeger* 1996; 158 (47): 6775-7
Olsen OF: Hudpricketest med allergener i almen praksis. DANISH *Ugeskr Laeger* 1996; 158 (47): 6771-4
32. Pacor ML, Biasi D: Attuali orientamenti in tema di immunoterapia specifica per sindromi allergiche da Dermatophagoides pteronyssinus. ITALIAN. *Recenti Prog Med* 1994; 85 (5): 285-8
33. Perdomo Ponce D, Benarroch L, Gonzalez Cerrutti R, Barroso R, Carneiro F, Meijomil P: Educacion familiar, un modelo de prevencion alergica. SPANISH. *Invest Clin* 1996; 37 (4): 221-45
34. Politi C, Costigliola A, Casaretti B, Zamparelli P, Scala A, Quattrin S: Allergie respiratoire nell'area flegrea. ITALIAN. *Arch Monaldi Mal Torace* 1992; 47 (1-6): 11-5
35. Prieto-Ursua L, Sienna-Monge JJ, del Rio-Navarro BE, Mercado-Ortiz VM: Pruebas cutaneas a diferentes especies de acaros en ninos asmaticos de la Ciudad de Mexico. SPANISH. *Rev Alerg Mex* 1995; 42 (3): 49-53
36. Riggioni O, Montiel M, Fonseca J, Jaramillo O, Carvajal E, Rosencwaig P, Colmenares A: Hipersensibilidad tipo I a polenes de gramineas (por tribu), en pacientes con asma bronquial. SPANISH. *Rev Biol Trop* 1994; 42 Suppl 1: 65-70, 19
37. Riggioni O, Montiel M, Fonseca J, Jaramillo O, Carvajal E, Rosencwaig P, Colmenares A: Los polenes de gramineas y su relacion con manifestaciones alergicas en Costa Rica. SPANISH. *Rev Biol Trop* 1994; 42 Suppl 1: 41-5, 17
38. Rubio-Sotes M: Eficacia e indicaciones actuales de la inmunoterapia especifica en el asma alergica. SPANISH. *Rev Clin Esp* 1994; 194 (8): 587-90
39. Sanchez-Armengol A, Castillo-Gomez J, Ortega-Ruiz F, Segado-Soriano A: Anticuerpos bloqueantes en la alergia a Dermatophagoides. SPANISH. *Allergol Immunopathol Madr* 1995; 23 (6): 271-6
40. Sasagawa M: [Release of leukotrienes (LTC4, D4, E4, B4) from peripheral leukocytes in patients with bronchial asthma]. JAPANESE. *Arerugi* 1990; 39 (12): 1556-66

41. Soda R, Okada C, Takahashi K, Katagi S, Kanehiro A, Kimura G, Okamoto S, Tada S, Kimura I: [Predicting the clinical efficacy of house dust mite immunotherapy in bronchial asthmatics by multiple quantification analysis type II.] JAPANESE. *Arerugi* 1993; 42 (12): 1771-5
42. Soda R, Takahashi K, Miyashita K, Katagi S, Yamagata K, Gotou M, Kimura G, Okamoto S, Okano T, Kawada N, et al.: *Arerugi* 1993; 42 (4): 522-8
43. Spinozzi F, Cimignoli E, Broccucci L, Gerli R, Cernetti C, Rambotti P: L'immunoterapia nelle malattie allergiche. Valutazione dell'efficacia a breve termine di preparatiritardo assorbiti su idrossido di alluminio. ITALIAN. *Clin Ter* 1991; 136 (4): 245-51
44. Stellato O, Barresi V, Palermo A, Montemarano C, Diletto M, D'Antonio A M, Arcieri G, Catera P: Gli antistaminici in eta pediatrica. ITALIAN. *Pediatr Med Chir* 1995; 17 (2): 111-6
45. Vasneva ZhP, Smirnova SV, Toropova NE: Otsenka immunogramm detei s allergicheskimi za-bolevaniami. RUSSIAN. *Klin Lab Diagn* 1995; (2):16-9
46. Vervloet D, Charpin D: Traitements specifiques des manifestations allergiques. FRENCH. *Rev Prat* 1996; 46 (8): 985-90
47. Vorob'ev PA, Britov AN, Samotolkin AK, Pozdeeva EV, Rudakova OG, Petrakov DF: Sravnitel'naia otsenka lechebnogo deistviiia razlichnykh metodik preryvistogo plazmafereza pri bronkhial'noi astme. RUSSIAN. *Ter Arkh* 1994; 66 (11): 65-8
48. Xia FY: [Observations on the airborne fungi and their relationship to asthmatic patients in She-nyang Maluwan area.] CHINESE. *Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chih* 1992; 26 (6): 353-6
49. Marciniak D, Tomaszewicz-Fryca J, Plusa T, Chcialowski A: Eozynofilowe bialko kationowe u dzieci chorych na alergiczne choroby ukladu oddechowego w okresie zaostrenia i remisji obja-wow. POLISH. *Pol Merkuriusz Lek* 1998; 4 (20): 75-7
50. Zlotnik I, Chyrek-Borowska S, Siergiejkowski Z: Swoista immunoterapia u chorych na astme oskrze-lowia uczulonych na alergeny roztoczy kurzu domowego. POLISH. *Pneumonol Alergol Pol* 1995; 63 Suppl 2: 42-51

Anhang 1

Dokumentation der Recherchen

Doku 1: HTA-Reports, Reviews, Richtlinien

Review-Nr. 14: Spezifische Hyposensibilisierung mit Allergenextrakten bei extrinsischem Asthma bronchiale und Insektengiftallergie	
Berücksichtigte Einrichtungen:	
CRD	<input checked="" type="checkbox"/>
CC	<input checked="" type="checkbox"/>
UKCHO	<input checked="" type="checkbox"/>
KEZ/ZFR	<input checked="" type="checkbox"/>
SBU	<input checked="" type="checkbox"/>
TNO	<input checked="" type="checkbox"/>
ANDEM	<input checked="" type="checkbox"/>
AHCPR	<input checked="" type="checkbox"/>
CCOHTA	<input checked="" type="checkbox"/>
ECRI	<input type="checkbox"/>
Andere Einrichtungen:	
WHO	<input checked="" type="checkbox"/>

Doku 2: Wissenschaftliche Literatur und Primärstudien

Review-Nr. 14: Spezifische Hyposensibilisierung mit Allergenextrakten bei extrinsischem Asthma bronchiale und Insektengiftallergie		
Zeitraumen: berücksichtigte Jahrgänge: 1990 bis 1998		
Datenbanken:	Internet Adresse	
MEDLINE	<input checked="" type="checkbox"/>	www.healthy.net/library/search/medline.htm
NEED	<input checked="" type="checkbox"/>	http://nhscrd.york.ac.uk/
DARE	<input checked="" type="checkbox"/>	http://nhscrd.york.ac.uk/
CC	<input checked="" type="checkbox"/>	
TA-Datenbanken	<input checked="" type="checkbox"/>	http://nhscrd.york.ac.uk/
HEALTHSTAR	<input checked="" type="checkbox"/>	www.nlm.nih.gov/databases/freemedl.htm
SOMED	<input checked="" type="checkbox"/>	
HSTAT	<input checked="" type="checkbox"/>	http://text.nlm.nih.gov
GBV	<input checked="" type="checkbox"/>	www.brzn.de
OPAC	<input checked="" type="checkbox"/>	
QUACKWATCH	<input checked="" type="checkbox"/>	www.quackwatch.com
EMBASE	<input type="checkbox"/>	
TRIP	<input checked="" type="checkbox"/>	www.gwent.nhs.gov.uk/trip
weitere Datenquellen:	ja	
Referenzlisten	<input checked="" type="checkbox"/>	*
Kongreßbände	<input type="checkbox"/>	
Expertenbefragung	<input type="checkbox"/>	
Fachgesellschaften	<input checked="" type="checkbox"/>	#
Forschungseinrichtungen	<input type="checkbox"/>	
Andere	<input type="checkbox"/>	

* Die Referenzlisten von Publikationen wurden auf weitere nützliche Quellen gesichtet.

Homepages verschiedener internationaler Fachgesellschaften wurden online eingesehen.

Doku 3a: Suchstrategie MEDLINE

Review-Nr. 14: Spezifische Hyposensibilisierung mit Allergenextrakten bei extrinsischem Asthma bronchiale und Insektengiftallergie		
Datenbank: Medline; Software: WebSpirs Zeitraum: 1990 - 1998, Recherche am: 10.11.1998		
Schritt	Suchtext	Treffer (Records)
#1	'ASTHMA' / all subheadings	17425
#2	ASTHMA	22234
#3	WHEEZ*	1830
#4	#1 or #2 or #3	22985
#5	'DESENSITIZATION, IMMUNOLOGIC' / all subheadings	940
#6	'HYPERSENSITIVITY' / all subheadings	4342
#7	'ANTI-ALLERGIC AGENTS' / all subheadings	404
#8	SPECIFIC near IMMUNOTHERAPY	959
#9	'WASP VENOMS' / all subheadings	446
#10	POLLEN	3028
#11	MOULD or MOLD	1437
#12	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	10513
#13	INSECT VENOM	46
#14	ANIMAL DANDER	37
#15	DESENSITIZATION	5801
#16	HYPOSENSITIZATION	175
#17	HYPERSENSITIVITY near THERAPY	1929
#18	HOUSE DUST MITES	308
#19	'BEE VENOMS' / all subheadings	366
#20	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	8138
#21	#20 or #12	16769
#22	'Hymenoptera' / all subheadings	180
#23	#21 or #22	16879
#24	#23 and #4	2220
#25	#24 and (HUMAN in TG)	2081
#26	#25 not (CASE-REPORT in TG)	1995

Fortsetzung Suchstrategie MEDLINE

Suchstrategie mit HTA-Relevanz		
Schritt	Suchtext	Treffer (Records)
#27	#26 and OVERVIEW	4
#28	#26 and GUIDELINE	2
#29	#26 and (GUIDELINE in PT)	8
#30	#26 and COST*	42
#31	#26 and EFFECTIV*	161
#32	#26 and EFFICA*	141
#33	#26 and EFFICIEN*	27
#34	#26 and META-ANALY*	3
#35	#26 and METAANALY*	0
#36	#26 and (CLINICAL near TRIAL)	16
#37	#26 and ((CLINICAL near TRIAL) in PT)	239
#38	#26 and (CONTROL* near TRIAL)	14
#39	#26 and ((CONTROL* near TRIAL) in PT)	174
#40	#26 and (RANDOMIZED near TRIAL)	3
#41	#26 ((RANDOMIZED near TRIAL) in PT)	127
#42	#26 and BLIND	152
#43	#26 and SENSITIVITY	180
#44	#27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42	449

Kommentar zur Suchstrategie MEDLINE

Üblicherweise werden alle oben nacheinander und zeilenweise aufgeführten Suchbegriffe hintereinander in Verbindung mit AND/OR eingegeben und die Recherche gestartet. Unserer Erfahrung nach ist dieser umfassende Suchauftrag jedoch an lokalen Arbeitsplätzen, die im komplexen Netz der Bibliothek der Medizinischen Hochschule Hannover eingebunden sind, nicht möglich. So gehen Daten verloren oder der Suchvorgang wird abgebrochen, weil zeitgleich sehr viele User auf die Datenbank zurückgreifen. Deshalb wurde die scheinbar zeitintensivere sukzessive Abfrage (mit Zwischenschritten zum Ausschließen von Doubletten) gewählt, die letztend-

lich zum selben Ergebnis führt. Außerdem gewinnt das Suchprofil durch diese Vorgehensweise an Übersichtlichkeit.

Aus der Synopsis von Titel, Abstract und Dokumentationstypus wurde die weitere Relevanz der 449 Referenzen beurteilt. Im nächsten Schritt konnten Veröffentlichungen anhand einer Kriterienliste ausgeschlossen werden (vgl. Tabelle 11, Seite 61).

Der Suchbegriff *Asthma* umfaßt ein weites Spektrum an Publikationen. Deshalb war die Quantität umfassend und die Qualität wurde systematisch geprüft. Ebenso fanden sich mit den Begriffen *Desensitization* und *Immunotherapy* viele Publikationen, allerdings eine Menge nicht themenrelevanter Veröffentlichungen, da z.B. auch Impfungen zur Prävention von Infektionskrankheiten oder Immunstimulantien als Adjuvanz bei malignen Erkrankungen diesen Schlagworten zugeordnet werden. Dieses Phänomen der geringen Spezifität spiegelte sich in den folgenden Datenbanken zu meist ebenso wider.

Der Suchterminus *Sensitivity* wurde in Schritt #44 nicht mit eingeschlossen, da sich hinter diesem Schlagwort in dem Kontext der Allergologie nicht eine ökonomische Terminologie verbirgt. Das Wort *Sensitivity* wird in der medizinischen Terminologie im Sinne von Empfindlichkeiten (empfindliche Reaktion des Organismus) benutzt. Ein Einschluß dieses Schlagwortes führte dazu, daß viele sogenannte Irrläufer in das Rechercheergebnis eingeschlossen wurden und die per se bereits breitbasig fundierte Strategie nicht hilfreich spezifiziert werden konnte (im Gegensatz zu den positiven Erfahrungen mit dem Suchterminus *Sensitivity* zur Recherche vorhergehender Reports dieser Arbeitsgruppe).

Doku3b: Suchstrategie SOMED

Review-Nr. 14: Spezifische Hyposensibilisierung mit Allergenextrakten bei extrinsischem Asthma bronchiale und Insektengiftallergie		
Datenbank: SOMED V. 1.2, 01/97-12/97 CD-ROM, ISBN 3-88139-080-4		
Schritt	Suchtext	Treffer (Referenzen)
#1	HYPOSENSITIZATION	3
#2	DESENSITIZATION	2
#3	IMMUNOTHERAPY	22
#4	ASTHMA (894) AND IMMUNOTHERAPY (22)	3
#5	ASTHMA (894) AND HYPOSENSITIZATION (3)	0
#6	ASTHMA (894) AND DESENSITIZATION (2)	0
#7	WHEEZ	0
#8	ALLERGEN	202
#9	ANTI-ALLERGIC	0
#10	HYPERSENSITIVITY (146) AND THERAPY (482)	4
#11	POLLEN	211
#12	ALLERGY (399) AND THERAPY (482)	4
#13	MOULD	13
#14	MOLD	27
#15	HOUSE (236) AND DUST (777) AND MITES (48)	24
#16	INSECT (25) AND VENOM (13)	5
#17	ANIMAL (394) AND DANDER (8)	4
	Summe	524

Kommentar: Alle Schlagworte wurden als Freitextsuche eingegeben. Die weitere Selektion erfolgte anhand der Titel manuell, da das Datenbankprogramm keine effiziente Einengung nach den interessierenden Gesichtspunkten erlaubt (keine Indizierung nach Publikationstyp, die Freitextsuche erfaßt nur Titel und Deskriptoren).

Insgesamt wurden 15 Referenzen in die engere Auswahl genommen, von denen vier bereits durch andere Datenbanken entdeckt worden waren. Sieben Publikationen aus dieser Recherche sind unter *C.9.1 Zitierte Literatur* wiederzufinden (Nummer 93, 133, 136, 150, 192, 253, 275).

Doku3c: Suchstrategie DARE und NEED

Review-Nr. 14: Spezifische Hyposensibilisierung mit Allergenextrakten bei extrinsischem Asthma bronchiale und Insektengiftallergie			
Datenbank: Dare, Need. Recherche am 09.09.1998			
Schritt	Suchtext	Treffer DARE	Treffer NEED
#1	asthma	54	25
#2	asthma NT, RT	15	24*
#3	anti-asthmatic-agents, RT, NT	5	5*
#4	wheez FT	6*	0
		Summe 99	

NT = near term, RT = related term, FT = Freitext

* Hierunter fanden sich lediglich Doubletten der vorherigen Schlagworte.

Kommentar: Insgesamt waren nach Ausschluß von Doubletten mit den Ergebnissen anderer Datenbanken neun Referenzen ausgewählt. Zitiert wurden davon wiederum drei Veröffentlichungen (Nummer 12, 127 und 215).

Doku3d: Suchstrategie THE COCHRANE LIBRARY

Review-Nr. 14: Spezifische Hyposensibilisierung mit Allergenextrakten bei extrinsischem Asthma bronchiale und Insektengiftallergie			
Datenbank: THE COCHRANE LIBRARY, Update 3/98 Database of Systematic Reviews (REVIEW) und Controlled Trials Register (RCT)			
Schritt	Suchtext	REVIEW	RCT
#1	Asthma und Desensitization	2	110
#2	House and Dust and Mites and Asthma not #1	-	55
#3	Mould and Asthma not #1 not #2	-	6
#4	Mould and Asthma not #1 not #2 not #3	-	1
#5	Animal Dander and Asthma not #1 not #2 not #3 not #4	-	1
Summe		2	173

Kommentar: Die Überschneidung der gefundenen Studien (RCT) war mit dem Rechercheergebnis der Medline sehr groß, so daß nach Doublettenkontrolle lediglich vier bisher nicht gefundene Studien zum Thema ergänzt werden konnten. Diese Anzahl dezimierte sich auf zwei (Nummer 16 und 75 unter *C.9.1 Zitierte Literatur*), weil eine Studie eine medikamentöse Therapieform des Asthma bronchiale untersuchte und die andere nur in spanischer Version veröffentlicht ist.

Doku3e: Suchstrategie HSTAT

Review-Nr. 14: Spezifische Hyposensibilisierung mit Allergenextrakten bei extrinsischem Asthma bronchiale und Insektengiftallergie		
Internetadresse: http://text.nlm.nih.gov		
Voreinstellungen: include all <input checked="" type="checkbox"/> HSTAT collectives <input checked="" type="checkbox"/> CDC Revention Guidelines <input checked="" type="checkbox"/> PubMed		
Schritt	Suchtext	Treffer (Databases)
#1	asthma	16
#2	wheez	0
#3	hyposensitization	2
#4	desensitization	7
#5	desensitization, immunologic	22
#6	hypersensitivity therapy	6
#7	allergy	27
#8	house dust mites	5
	Summe	85

Kommentar: Nach Ausschluß von Referenzen ohne Relevanz und von Doubletten mit dem bisherigen Rechercheergebnis verblieben 15 Quellen, die alle unter *C.9.1 Zitierte Literatur* wiederzufinden sind (Nummer 18, 20, 34, 87, 92, 96, 120, 126, 155, 178, 204, 245, 248, 254, 274).

Doku3f: Suchstrategie HEALTHSTAR

Review-Nr. 14: Spezifische Hyposensibilisierung mit Allergenextrakten bei extrinsischem Asthma bronchiale und Insektengiftallergie		
Internetadresse: http://igm.nlm.nih.gov ab 1990, Voreinstellungen: <input checked="" type="checkbox"/> HUMAN <input checked="" type="checkbox"/> EXCLUDE MEDLINE <input checked="" type="checkbox"/> PT=ALL		
Schritt	Suchtext	Treffer
#1	asthma and desensitization	1
#2	asthma and hyposensitization	0
#3	asthma and house dust mites	0
#4	asthma and desensitization, immunologic	0
#5	asthma and wesp venom	0
#6	asthma and insect venom	0
#7	asthma and animal dander	0
#8	asthma and hypersensitivity near therapy	0
#9	asthma and specific immunotherapy	3
	Summe	4

Kommentar: Diese Datenbank ist besonders anwenderfreundlich, da wahlweise ein Filter vor die Recherche geschaltet werden kann, der diejenigen Publikationen nicht mehr benennt, die über die Medline Datenbank zu erfahren sind. Das Suchergebnis fällt zahlenmäßig dementsprechend geringer aber übersichtlicher aus. Eine der vier Publikation war bereits vorhanden, die anderen wurden inhaltlich oder bedingt durch die Sprache (litauisch) ausgeschlossen.

Anhang 2

Ergänzungen zu den Ergebnissen

Abbildung 2: Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit „Allergen specific immunotherapy for asthma“. Mit freundlicher Genehmigung des Hauptautors und der Update Software Ltd. (Publisher of The Cochrane Library).

WMD = weighted mean difference, CI = Confidence interval (Konfidenzintervall)

Das Odds Ratio kann Werte von 0 bis unendlich annehmen. Bei Werten, die links der Orientierungslinie aufzufinden sind (Werte, die kleiner als 1 sind), ist das Ergebnis der experimentellen Gruppe besser als das der Kontrollgruppe. Das 95%CI wird graphisch durch die Länge der horizontalen Linien beschrieben. Kreuzt das Konfidenzintervall die Orientierungslinie (ist also die 1 im Konfidenzintervall enthalten), dann besteht kein statistisch abgesicherter Unterschied zwischen den Ergebnissen der beiden Gruppen.

Review: Allergen immunotherapy for asthma

Comparison or Outcome

Allergen immunotherapy v placebo

- Asthma symptom scores
- Symptomatic deterioration
- Asthma medication scores
- Increased asthma medication
- Lung function parameters
- Deterioration in lung function
- Nonspecific BHR indices
- Increased nonspecific BHR
- Allergen specific BHR indices
- Increased allergen specific BHR

Allergen immunotherapy v antigenically inactive control

- Asthma symptom scores
- Symptomatic deterioration
- Asthma medication scores
- Increased asthma medication
- Lung function parameters
- Specific BHR indices

House dust v placebo

- Symptomatic deterioration
- Increased asthma medication
- Deterioration in lung function
- Increased allergen specific BHR

Allergen immunotherapy v untreated control

- Asthma symptom scores
- Symptomatic deterioration
- Asthma medication scores
- Lung function parameters
- Nonspecific BHR indices
- Increased allergen specific BHR

Peto Odds Ratio
(95%CI)

WMD (95%CI)

Subgroup analysis only

.1 .2 1 5 10 -10 -5 0 5 10

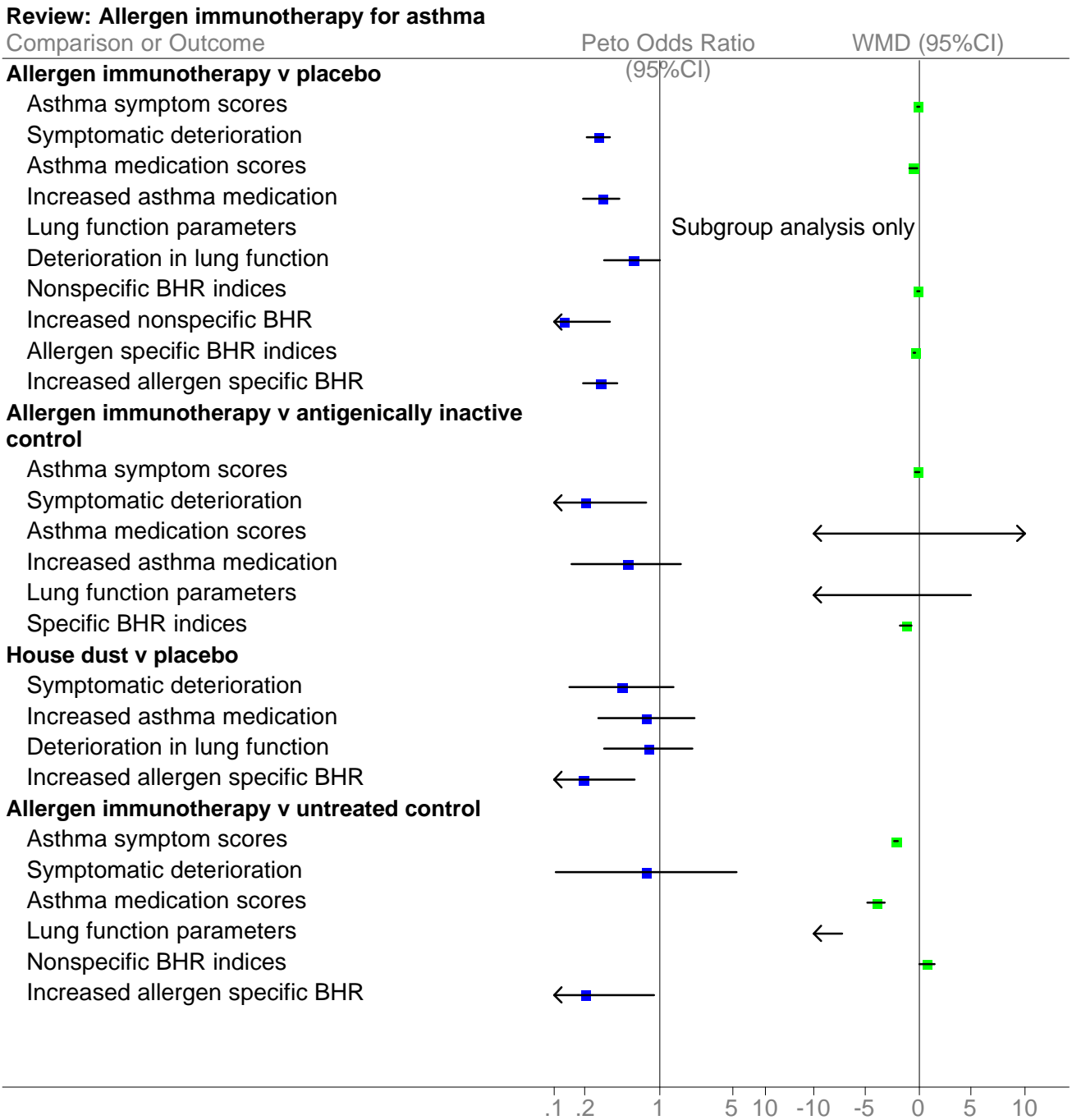


Tabelle 18a: Charakteristika der randomisierten, kontrollierten Primärstudien zur spezifischen Hyposensibilisierung bei Insektengiftallergie

Quelle alphabetisch	Metho- dik	Intervention	Auswahlkriteri- en	n	Al- ter (J.)	Outcomes	Ergebnisse* und klinische Erfolgsrate [§]		Schlußfolgerungen	
							SR [#]	SR [§]		
Hunt et al., 1978b, USA	Einfach- blind, P-k, r (durch Los)	1) IG-Extrakt 2) Ganzkörperex- trakt 3) Placebo konventionelles Re- gime	Anamnese: generali- sierte allergische Reaktion, HT, sp IgE-Ak (RAST), HRT	59 Pat.: 1)+2) = 39 Pat. 3) = 20 Pat.	k.A.	SR unter Thera- pie; IgG, IgG ₄ , IgE; FSt		1) = 5 % n = 1 /18 2) = 64% n = 7 /11 3) = 58% n = 7 /12	Placebo und Ganzkörperex- trakt behandelte Pat. hatten signifikant schlechtere Er- gebnisse als die Giftextrakt behandelten Pat. (p< 0,01). Erfolg IG-Extrakt: 95 %	Insektengifttherapie ist der Be- handlung mit Ganzkörperex- trakten überlegen.
Mosbech et al., 1986, Däne- mark	r, k	1) AA-IG-Extrakt 2)+ 3) = wäßrige Extrakte konventionelle Do- sissteigerung bis 100 µg ED	PT (100 µg/ ml), RAST (Klasse 2)	32 YJ: 1) = 12 2)+3) = je 10 Pat.	21 - 79	klinische Stichpro- vokationen, PT, sp IgG-Ak	1) = 33% n = 4/12 2)+ 3) = 20-40%	0 % n = 19: davon 1) = 7 2)+3) = 12 Pat.	Lokale Nebenwirkungen un- ter Therapie: häufig. Anstieg Ig-Titer 1. Jahr: nur Gruppe 1; Anstieg Ig-Titer 2. Jahr: alle drei Gruppen gleich. Erfolg: 100 %	Alle drei Extrakte scheinen ef- fektiv zu sein.
Müller et al., 1985, Schweiz	r, k	1) mPEG-HBG, ED 100 µg 2) reines HBG, ED 200 µg Cluster Regime	Positiver RAST und HT bei 0,001 g/l HBG, keine bisherige Insektengiftthera- pie	24 Pat.: Je Grup- pe 12	22 - 52	SR unter der The- rapie, sp IgG-Ak, klinische Stichpro- vokation	1) = 8 % n = 1/12 2) = 50% n = 6/12 Pat.	1) = 25% n = 3 /12 2) = 10% n =1 /10 Pat.	Die SR unter Anwendung von reinem HBG zwang zum SIT-Abbruch in 2 Fällen. Erfolg: 90 bis 75 %	Der Therapieerfolg liegt bei mindestens 75% und weitere Studien scheinen gerechtfert- igt.
Müller et al., 1987, Schweiz	r, k	1) modifiziertes mPEG-HBG, ED 200 µg 2) reines HBG, ED 100 µg	SR, HT positiv (0,01 µg/ml), sp IgE-Titer von 0,35 RAST Units	34 Pat.: Je Grup- pe 17	k.A.	SR bei Stichprovo- kation sp IgE-Ak, sp IgG-Ak	1) = 12% 2) = 24% n = 17 Pat. je Gruppe	1) = 24% n = 17 2) = 14% n = 14 Pat.	Die SR unter der Anwen- dung von reinem HBG zwang zum Therapieabbruch in zwei Fällen. Erfolg: 76 bis 86 %	mPEG bietet eine Alternative zu reinem HBG. Durch die ver- besserte Toleranz konnte die Erhaltungsdosis gesteigert werden.
Schuberth et al., 1983, USA	r (40 %), k	1) HBG, WG, YJ oder Hornisse 2) unbehandelt	Nicht lebensbedroh- lichen SR in der Anamnese, HT, sp IgE-Ak, sp IgG-Ak	181 Pat.: 1) = 53 2) =128 Pat.	3 - 16	FSt, IgE, IgG, HT		1) = 6 % n = 1 /17 2) =17% n = 8 /47 p = ns	Die Mehrzahl zeigte mit der Zeit eine verminderte Reakti- onslage im Hauttest. Erfolg: 94 %	Die Inzidenz von schweren Re- aktionen ist bei erneuten Insek- tenstichen bei Kindern gering.
Valentine et al., 1990, USA	r (50 %), k	1) IG 2) unbehandelt	Allergischen Reak- tionen, die auf die Haut begrenzt wa- ren; HT positiv	242 Pat.: 1) = 68 2) = 174	2 - 16	FSt innerhalb von 4 Jahren		1) = 10 % n = 8 /84 2) = 31 % n = 61 /196	Kein Fall mit Progression des Schweregrades im Ver- hältnis zum Vorereignis zu beobachten. p im Vergleich 1)/2)= 0,0007; Erfolg: 90 %	Aufgrund der unerwartet gerin- gen Inzidenz erneuter SR ist eine SIT bei den meisten Kin- dern unnötig.

§ Erfolgsrate verstanden als der Anteil an mit Insektengiftextrakt hyposensibilisierten Patienten, der nach erneutem Stichereignis deutlich geringer bzw. gar nicht mehr reagierte

* Prozentzahlen sind gerundet und teilweise selbst aus den absoluten Angaben berechnet

AA	Aluminum adsorbiert	IG	Insektengift	r	randomisiert
ED	Erhaltungsdosis	mPEG	Monomethoxypolyethylenglycol	SIT	spezifische Immuntherapie
FSt	Feldstich	ns	nicht signifikant	spezifische Ig-Antikörper	
HBG	Honigbienen gift	Pat.	Patient(en)	Systemische Reaktion	
HRT	Histamin-Release-Test	P-k	Placebo kontrolliert	Systemische Reaktion während der Therapie	
HT	Hauttest	PT	Pricktest	SR [#]	Systemische Reaktionen nach erneutem Insektenstich
				SR [§]	Systemische Reaktionen nach erneutem Insektenstich
				WG	Wespengift

Tabelle 18b: Nicht randomisierte Studien bei Insektengiftallergie

Quelle alphabetisch	Methodik	Intervention	Auswahlkriterien	n	Alter (J.)	Outcomes	Ergebnisse* und klinische Erfolgsrate [§]		Schlußfolgerungen	
							SR [#]	SR [§]		
Abkiewicz et al., 1979, Südafrika	nr, nk	Reines HBG, modifiziertes Rush-Regime bis 100 µg	Anamnese einer medikamentös behandlungsbedürftigen SR nach Stich, HT S 0,1 µg/ml	40 Pat.: 22 M 18 W	5 -40	SR unter Therapie, Stichereignis	13 % n = 5 /40 Pat..	0 % n = 0 /11 Pat.	Erfolg: 100 %	Die Hyposensibilisierung mit HBG sollte nur bei sehr selektierten Patienten unter strikter Kontrolle durchgeführt werden.
Bernstein, et al., 1994, USA	Klin. BSt	Rush-SIT mit IG in einer Krankenhausambulanz, 100 µg ED	Anamnese, HT bei 1 µg/ml	77 Pat.: 47 M 30 W	36,6**	SR unter Therapie und nach Fst (bis 48 Mo nach Therapieende)	5 % Nur leichte SR n = 4 /77 Pat.	0 % n = 0 /21 Pat.	Erfolg: 100 %	Die Erfahrung bestätigt, daß eine Schnellhyposensibilisierung sicher in einer ambulanten Umgebung zu verabreichen ist.
Birnbaum et al., 1993, Frankreich	k, nr	3 Protokolle mit IG: 1) 4 Tage (527,6 µg kD) 2) 6 Stunden (226,6 µg kD) 3) 210 Minuten (101,1 µg kD); ED je 100 µg	Anamnese, HT; Ausschluß von Patienten mit schweren kardio-pulmonalen Beschwerden und β-Blocker Einnahme	284 Pat.: 1) 46 2) 21 3) 217 Pat.	6 - 70	SR unter Therapie	1) = 28 % 2) = 28 % 3) = 7 % p = k.A.		HBG führte häufiger zu SR als YJ-Gift.	Ein kurzes Protokoll mit geringerer kumulativer Dosis ist risikoärmer bzgl. einer SR als solches mit höherer kumulativer Dosis.
Bousquet et al., 1987a, Frankreich	Doppeltblind, Placebo k, nr	HBG: Rush-Protokoll bis 200 µg, 27 Pat.: 7 x SIT und Kochsalz (Placebo) und 20 x SIT und zusätzlich passive Immunisierung mit 10-15 mg fraktioniertes IgG von Imkern	Schwere SR, positiver HT, Nachweis von sp IgE-Ak auf HBG	27 Pat.: 1) 7x SIT +Placebo 2) 20x SIT+ IgG	12 - 63	SR unter Therapie, Stichprovokation 3 Wo bis 2 Mo nach Erreichen der ED; sp IgG	1) = 100% 2) = 0%	1) = 0 % n = 0 /7 2) = 0 % n = 0/18 Pat.	Lokalreaktionen nach Stichprovokation in beiden Gruppen häufig. Der sp IgG-AK-Titer stieg in beiden Kollektiven an. Erfolg: 100 %	Die passive Immunisierung mit IgG schützt Patienten unter aktiver Immunisierung vor SR. Die Kombinationsbehandlung ist in besonderen Fällen einsetzbar.
Fender & Veltman, 1983, D-Bonn	Klin. BSt, nk, nr	Reines, gefriergetrocknetes IG: 17 HBG, 11 WG, Schnellhyposensibilisierung	HT, RAST, Anamnese: klin. Reaktionen Grad 0 - IV nach Muller	27 Pat.: 13 M 14 W	13 - 61	SR unter Therapie	26 % n = 7 /27 Pat.		Lokalreaktionen unter Therapie: 100%	Die lokale Maximalreaktion trat durchschnittlich nicht bei der ED von 100µg/ml, sondern bei 50 µg/ml auf.
Golden et al., 1992, USA	Klin. BSt, nk	IG-Erhaltungstherapie, Auswertung nach: 1) Therapiedauer < 4 J. 2) Therapiedauer > 4 J. 3) low sp IgG-Ak-Titer 4) high sp IgG-Ak-Titer Der Erfolg ist bei 1) und 2) auf die Anzahl der Stiche (nicht auf Pat.) bezogen	Anamnese, Intradermaltest, IgG; Erhaltungstherapie mindestens 2 Jahre	109 Pat.	k.A.	Stichprovokation, sp IgG-Ak		1) 26 % n = 9/33 2) 9 % n = 5/53 3) 22 %	Die Differenzen sind signifikant: p < 0,05 im Vergleich 1) und 2) p < 0,001 im Vergleich 3) und 4) Erfolg: 74 bis 97 %	Geringe Insektengift-spezifische IgG-Spiegel sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko eines Therapieversagens innerhalb der ersten vier Behandlungsjahre mit YJ oder gemischten Vespigiften.

Quelle alphabetisch	Methodik	Intervention	Auswahlkriterien	n	Alter (J.)	Outcomes	Ergebnisse* und klinische Erfolgsrate [§]		Schlußfolgerungen	
							SR [#]	SR [§]		
Graft & Schoenwetter, 1994, USA	Kohortenstudie, nk, nr	48 HBG, 75 WG und 172 gemischtes Vespida Venom (YJ etc.)	SIT zwischen 1978 und 1986	204 Pat.	3 - 72	Provozierte Stiche, FSt		2 % n = 7/117 Pat.	Erfolg: 98 %	Die meisten Pat., die 4-6 J. mit einer SIT behandelt wurden, behalten eine Toleranz nach Therapieende.
Kalveram et al., 1992, D-Münster	Nachuntersuchung, nr, nk	HBG, WG; stationäres Rush-Regime bis 100 µg Gift ED	Beendete Behandlungen von 1982-1987	131 Responder	10 - 81	Nachuntersuchung im 3. J.: Serologie, Fragebogen, Krankenakte: IgG, sp+ gesamte IgE-Ak, HT, FSt		9 % n = 11 /131 Pat.	Erfolg: 91 %	Insgesamt bildet sich nach einer 3-jährigen Therapie ein guter Schutz.
Müller et al., 1992, Schweiz	Klin. Verlaufsstudie, nk, nr	Rush-Protokoll, 148 HBG, 57 YJ	Anamnese, HT positiv, RAST	205 Pat.: 126 M 79 W	8 - 71	SR unter Therapie und durch Stichprovokation	HBG=41% n = 60/148 YJ = 25 % n = 14 /57 Pat. p < 0,01	HBG=23% n = 34/148 YJ = 9 % n = 5 /57 Pat. p < 0,01	SR erscheinen nach Insektenstich signifikant häufiger bei HB-Allergie als bei YJ-Allergie. Erfolg: 77 bis 91 %	Ergebnisse, die aus Studien mit einer Hymenopterenart gewonnen werden, können nicht direkt auf Gifte anderer Hymenopteren übertragen werden.
Przybilla et al., 1987, D-München	Klin. BSt, nr, nk	154 HBG, 120 WG, Rush-Sensibilisierung bis 100 µg ED	Nach Punkteschema aus Anamnese, HT (0,1µg/ml) und RAST	282 Pat.: 135 M 147 W	7 - 68	Stichprovokation während Dauertherapie (6 bis 18 Mo nach Therapiebeginn)	39 % n=109/280 Grad I-III	20 % n = 32 / 157 Pat.	Besserung der SR nach Stich bei 94%. Ausbleiben der SR bei 80 %. Erfolg: 80 bis 94 %	Patienten mit schweren SR waren signifikant älter. Therapieerfolg und Verlauf sind dabei von der ursprünglichen Reagibilität abhängig.
Reisman & Livingston, 1992, USA	nr, nk	10jähriger Erfahrungsbericht bei SIT mit IG; ED 50 µg, Aktenstudie, retrospektiv	Anamnese einer SR durch IG in den Krankenakten von 1979-1989, positiver IgE Nachweis durch HT oder RAST	108 Pat.: 85 M 23 W	3 - 72	Stichprovokation: 1 Mo bis zu 8 J. nach Therapiebeginn		3 % n = 3 / 108	Erfolg: 97 %	Eine ED von 50 µg und die Behandlung mit einem einzelnen Gift scheint für die meisten Patienten suffizient zu sein.
Treudler et al., 1997, D-Berlin	Prospektive klin. BSt, nk, nr	konventionelle 8-tägige Schnellhyposensibilisierung, ED 100 µg mit lyophilisiertem WG	Pat. mit SR Grad II-IV, Punkteskala aus a) Schweregrad b) Diagnostik c) Expositionsrisiko	20 Pat.: 8 M 12 W	22 - 72	SR unter Therapie	30 % n = 6 /20 Pat. Grad II-III		Lokalreaktionen: 100 %, Subjektive Nebenwirkungen: 40 % (korreliert signifikant mit höherem Alter und weiblichem Geschlecht, p je weils = 0,004)	Das gewählte Schema ist zur Toleranzinduktion auf Wespengift wirksam.
van der Brempt et al., 1997, Belgien	Klin. BSt, nk, nr	Rush-Protokoll: 100µg ED, kumulative Dosis 125,1 µg HBG, 175,1 µg YJ 11 Pat.: HBG- und YJ-Allergie	Anamnese, HT, RAST	139 Pat.: 85 M 54 W insgesamt 150 Protokolle	k.A.	SR unter Therapie, FSt	2 % n = 3 /150 Protokolle	5 % n = 2 /39 Pat.	Erfolg: 95 %	Das Rush Protokoll wird als sicher und effektiv eingeschätzt.

Quelle alphabetisch	Methodik	Intervention	Auswahlkriterien	n	Alter (J.)	Outcomes	Ergebnisse* und klinische Erfolgsrate [§]		Schlußfolgerungen	
							SR [#]	SR [§]		
van Halteren et al., 1997, Niederlande	Klin. BSt, nr, nk	SIT mit YJ von 7 bis 120 Mo Dauer, Beginn mit Ultra-Rush-Regime, ED 100 µg	HT, sp IgE-Ak, Schweregrad der Reaktion beim vorangegangenen FSt, teilweise diagnostische Stichprovokation	75 Pat.: 29 M 46 W	12 - 75	SR unter dreimaliger klin. Stichprovokation nach Therapieende, sp IgE-Ak		8 % n = 6 /75	Die Rückfallrate war höher in Patienten mit hohen sp IgE-Ak-Titern vor und nach Therapie. Bei Patienten ohne IgE Nachweis nach SIT traten keine erneuten SR mehr auf. Erfolg: 92 %	Die SIT kann bei Verschwinden von IgE Antikörpern beendet werden. Für alle anderen Patienten scheinen drei Jahre Behandlung auszureichen.
Wüthrich et al., 1993, Schweiz	nr, nk	HBG, WG: Konventionelle (ambulante) Dosissteigerung bis 100 µg ED mit AA-Semidepot-IG-Extrakt, 17 HBG, 13 WG, 5 beides	SR Grad II-IV, HT, RAST	35 Pat.: 17 M 18 W	10 - 75	SR unter Therapie, FSt	Initialtherapie =9 % n = 3 /35 Pat. Dauertherapie =0 %	9 % n = 1 /11 Pat.	Lokalreaktionen während der Steigerungsphase: 31 % (n = 11/35) Erfolg: 91 %	Es handelt sich bei der SIT um eine nebenwirkungsarme und klinisch wirksame Therapieform.
Wyss et al., 1993, Schweiz	Prospektive BSt, nr, nk	AA-IG: 17 HBG, 13 WG, 5 beides	SR Grad II-IV nach Mueller; HT, RAST	35 Pat.: 17 M 18 W	10 - 75	FSt, IgE, IgG, Anti-IgE-Autoantikörper	9 % n = 3 /35 Pat.	9 % n = 1 /11 Pat.	IgE: Signifikanter Abfall nach 1 (2 bzw. 3) Jahr(en) IgG: Signifikanter Anstieg nach 1 (2 bzw. 3) Jahr(en). Erfolg: 91 %	Die Insektengiftextraktbehandlung ist sicher und effektiv.

* Prozentangaben gerundet und teilweise selbst aus den absoluten Angaben berechnet

§ Erfolgsrate verstanden als der Anteil an mit Insektengift-Extrakt hyposensibilisierten Patienten, der nach erneutem Stichereignis deutlich geringer bzw. gar nicht mehr reagierte

** arithmetischer Mittelwert

AA	Aluminum adsorbiert		IG	Insektengift		PT	Pricktest
Ak	Antikörper		k	kontrolliert		r	randomisiert
Bst	Beobachtungsstudie		kD	kumulative Dosis		SIT	spezifische Immuntherapie
ED	Erhaltungsdosis		k.A.	keine Angabe		sp IgE-Ak	spezifische IgE-Antikörper
FSt	Feldstich		klin.	klinisch(e)		SR	Systemische Reaktion
HBG	Honigbienengift	n		absolute Anzahl (1/11 bedeutet 1 von 11)	SR [#]		Systemische Reaktion während der Therapie
HRT	Histamin-Release-Test		nk	nicht kontrolliert	SR [§]		Systemische Reaktionen nach erneutem Insektenstich
HT	Hauttest		nr	nicht randomisiert		WG	Wespengift

Anhang 3 Dokumentation zur Qualitätsbeurteilung

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)

Bericht Nr.:	14, Spezifische Hyposensibilisierung mit Allergenextrakten bei extrinsischem Asthma bronchiale und Insektengiftallergie
Referenz Nr.:	221
Titel:	Immunotherapy vs inhaled budesonide in bronchial asthma: an open, parallel, comparative trial.
Autoren:	Shaikh WA
Quelle:	<i>Clin Exp Allergy</i> 1997; 27: 1279-84

Klas	A - Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	n.a.
Q A	1: Sind die Ein- & Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q A	2: Wurden Ein- & Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q A	3: Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfaßt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B	4: Sind diagnostische Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B	5: Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. für die Mehrheit der „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q A	6: Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	B - Zuordnung der Studienteilnehmer				
Q A	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/ Kontrollen der gleichen - bzw. bei Fall-Kontrollstudien einer ähnlichen - Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Q A	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert/mit einem standardisierten Randomisierungsverfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q C	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q A	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	C - Intervention bzw. Exposition				
Q A	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfaßt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B	2. Wurden Interventions-/Exponierten- & Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention/Exposition gleich therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfaßt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Q A	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q A	5. Bei RCTs: Wurde - falls die Studie als placebo-kontrolliert bezeichnet wird - dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	D - Studien-Administration	Ja	Nein	?	n.a.
Q B	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „over-matching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B	2. Waren bei Multicenter-Studien diagnostische, therapeutische Methoden sowie Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Q A	3. Wurde sichergestellt, daß Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	E - Outcome-Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q A	2. Wurden die Outcomes valide & reliabel erfaßt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B	3. Erfolgte Outcome-Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q C	4. Bei Fallserien: Ausreichende Erfassung prognostischer Faktoren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	F. Drop-Outs				
Q A	1. War die „Response-Rate“ bei Interventions- und Kontrollgruppen ausreichend hoch / bei Kohortenstudien: wurde ein ausreichender Teil der Kohorten über die gesamte Studiendauer verfolgt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q A	2. Wurden Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Q B	3. Wurden Outcomes der drop-outs beschrieben & in der Auswertung berücksichtigt (Intention-to-treat-Analyse)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Q B	4. Falls Differenzen gefunden wurden, sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Q B	5. Falls Differenzen gefunden wurden, sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	G. Statistische Analyse				
Q A	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B	2. Wurden für die Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Grafiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abschließende Beurteilung:	Die vorliegende Publikation wird:	berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/>	ausgeschlossen <input type="checkbox"/>
-----------------------------------	-----------------------------------	--	---

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen

Bericht Nr.	14, Spezifische Hyposensibilisierung mit Allergenextrakten bei extrinsischem Asthma bronchiale und Insektengiftallergie			
Referenz Nr.	3			
Titel:	Allergen specific immunotherapy for asthma			
Autoren:	Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM			
Quelle:	The Cochrane Library, Issue 3/1998			
Das vorliegende Dokument enthält:	Qualitative Informationssynthesen	<input checked="" type="checkbox"/>	Quantitative Informationssynthesen:	<input checked="" type="checkbox"/>

Klas	A - Fragestellung	Ja	Nein	?
Q A	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B - Methodik der Informationsgewinnung			
	1. Dokumentation der Literaturrecherche:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q A	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	C - Bewertung der Information			
	1. Dokumentation der Studienbewertung:			
Q A	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Q C	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q C	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q C	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q C	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	D - Informationssynthese			
	1. Quantitative Informationssynthesen:			
Q A	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q C	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Qualitative Informationssynthesen:			
Q A	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Klas	E - Schlußfolgerungen	Ja	Nein	?
Q B	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlußfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q A	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	7. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	F - Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen			
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Legende: **Klas.** Klassifikation der Frage
Q Frage, die Aspekte der methodischen Qualität erfaßt; in absteigender Relevanz mit A, B oder C bewertet
I Frage mit reinem Informationsgehalt, irrelevant für die Qualitätsbeurteilung

Abschließende Beurteilung: Es handelt sich um einen umfassenden, methodisch systematischen und transparent dargestellten Bericht.
Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>

Checkliste 1a - Kontextdokumente

Bericht Nr.:	14, Spezifische Hyposensibilisierung mit Allergenextrakten bei extrinsischem Asthma bronchiale und Insektengiftallergie				
Referenz Nr.:	29				
Titel:	WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases.				
Autoren:	Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ				
Quelle:	<i>Allergy</i> , 1998; 44 (suppl): 1-42				
Dokumenttyp:	HTA-Bericht <input type="checkbox"/>	Praxisrichtlinie <input type="checkbox"/>	Anderes Dokument <input checked="" type="checkbox"/>		
Adressaten:	Entscheidungsträger <input checked="" type="checkbox"/>	Kliniker <input checked="" type="checkbox"/>	Patienten <input type="checkbox"/>	Andere <input type="checkbox"/>	

Klas	A - Fragestellung und Kontext	Ja	Nein	?
I	1. Werden Anlaß und Ziel der Publikation im Sinne einer "Policy Question" dargestellt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q A	2. Gibt es im Rahmen des breiteren Kontext eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:			
I	a) Epidemiologie der Zielerkrankung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	b) (Entwicklungs-)stand der Technologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	c) Efficacy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	d) Effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	e) Nebenwirkungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	f) Indikationen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	g) Kontraindikationen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	h) Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	i) Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	j) Kostengesichtspunkten (geringfügig)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	k) sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B - Methodik der Informationsgewinnung			
Q A	1. Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B	2. Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B	3. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B	4. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	C - Methodik der Bewertung und Dokumentation			
Q A	1. Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q C	2. Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Q C	3. Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q C	4. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q C	5. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Klas	D - Methodik der Informationssynthese	Ja	Nein	?
I	1. Wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die enthaltene Meta-Analyse Bogen 1b ausfüllen)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	2. Wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die enthaltene Meta-Analyse Bogen 1b ausfüllen)?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Wurden zur Ergänzung der Datenlage eigene Erhebungen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	E - Schlußfolgerungen - Ergebnisse			
Q B	1. Wird die bestehende Evidenz in den Schlußfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q A	2. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q C	5. Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	6. Ist ein Update der Publikation eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	F - Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen			
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Legende: **Klass.** Klassifikation der Frage
Q Frage, die Aspekte der methodischen Qualität erfaßt; in absteigender Relevanz mit A, B oder C bewertet
I Frage mit reinem Informationsgehalt, irrelevant für die Qualitätsbeurteilung

Abschließende Beurteilung: Entscheidendes Ausschlusskriterium ist, daß keinerlei Ausführungen zum methodischen Vorgehen bezüglich Recherchestrategie, Priorisierung von Quellen sowie angewandter Konsensusverfahren in diesem Dokument existieren. Die Ergebnisse und der geäußerte Forschungsbedarf sind ohne Einschränkung auf Deutschland übertragbar.
Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/>