

# Spezifische Immuntherapie (SIT) zur Behandlung der allergischen Rhinitis

Anja Hagen, Vitali Gorenoi, Matthias P. Schönermark





**Schriftenreihe  
Health Technology Assessment (HTA)  
In der Bundesrepublik Deutschland**

---

**Spezifische Immuntherapie (SIT) zur Behandlung der  
allergischen Rhinitis**

---

**Anja Hagen, Vitali Gorenoi, Matthias P. Schönermark**

Medizinische Hochschule Hannover

## **Wir bitten um Beachtung**

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de) – HTA) und in der elektronischen Zeitschrift GMS Health Technology Assessment ([www.egms.de](http://www.egms.de)).

Die HTA-Berichte des DIMDI durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Potentielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte werden dem DIMDI von den Autoren und den Gutachtern offengelegt. Die Literatursauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die durchgeführte Literaturrecherche erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Verantwortung für den Inhalt des Berichts obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des vorliegenden HTA-Berichts des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erfolgte gemäß gesetzlichem Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Das Thema stammt aus dem öffentlichen Vorschlagsverfahren beim DIMDI, durch das Kuratorium HTA priorisiert und vom DIMDI beauftragt. Der Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

---

## **Herausgegeben vom**

**Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln**

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

## **Kontakt**

DAHTA

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des  
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information

Waisenhausgasse 36-38a

50676 Köln

Tel: +49 221 4724-525

Fax: +49 2214724-340

E-Mail: [dahta@dimdi.de](mailto:dahta@dimdi.de)

[www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 96

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2010

DOI: 10.3205/hta000079L

URN: urn:nbn:de:0183-hta000079L9

© DIMDI, Köln 2010. Alle Rechte vorbehalten.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Verzeichnisse und Glossar</b> .....	V
1.1	Tabellenverzeichnis .....	V
1.2	Abkürzungsverzeichnis .....	V
1.3	Glossar .....	VI
<b>2</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	1
<b>3</b>	<b>Abstract</b> .....	2
<b>4</b>	<b>Kurzfassung</b> .....	3
4.1	Wissenschaftlicher Hintergrund .....	3
4.2	Fragestellung .....	3
4.3	Methodik .....	3
4.4	Ergebnisse .....	4
4.5	Diskussion .....	5
4.6	Schlussfolgerungen .....	6
<b>5</b>	<b>Summary</b> .....	7
5.1	Scientific background .....	7
5.2	Research questions .....	7
5.3	Methods .....	7
5.4	Results .....	8
5.5	Discussion .....	9
5.6	Conclusions .....	10
<b>6</b>	<b>Hauptdokument</b> .....	11
6.1	Gesundheitspolitischer Hintergrund .....	11
6.2	Wissenschaftlicher Hintergrund .....	11
6.2.1	Allergische Rhinitis .....	11
6.2.1.1	Definition und pathophysiologische Grundlagen .....	11
6.2.1.2	Klinik und Klassifikation .....	12
6.2.1.3	Diagnostik .....	13
6.2.1.4	Epidemiologie und Kosten .....	13
6.2.1.5	Karenz- und Therapieoptionen .....	14
6.2.2	Konventionelle Arzneimitteltherapie der allergischen Rhinitis .....	14
6.2.2.1	Cromone .....	15
6.2.2.2	Antihistaminika .....	15
6.2.2.3	Glukokortikoide .....	15
6.2.2.4	Leukotrienrezeptorenantagonisten .....	16
6.2.2.5	Dekongestiva .....	16
6.2.2.6	Humanisierte anti-IgE-Antikörper .....	16
6.2.2.7	Besondere Aspekte bei Kindern, Schwangeren und Älteren .....	16
6.2.3	Spezifische Immuntherapie bei der Behandlung der allergischen Rhinitis .....	17
6.2.3.1	Subkutane Immuntherapie .....	17
6.2.3.2	Sublinguale Immuntherapie .....	19
6.2.3.3	Andere lokale Applikationsformen der SIT .....	20
6.3	Fragestellung .....	20
6.3.1	Medizinische Bewertung .....	20
6.3.2	Ökonomische Bewertung .....	20
6.3.3	Ethisch-soziale und juristische Bewertung .....	20
6.4	Methodik .....	21
6.4.1	Medizinische Bewertung .....	21
6.4.1.1	Informationsquellen und Recherchestrategie .....	21
6.4.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	21
6.4.1.3	Beschreibung und Bewertung der systematischen Übersichtsarbeiten .....	22
6.4.1.4	Informationssynthese .....	22
6.4.2	Gesundheitsökonomische Bewertung .....	22
6.4.2.1	Informationsquellen und Recherchestrategie .....	22

6.4.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	23
6.4.2.3	Beschreibung und Bewertung der einbezogenen Studien.....	23
6.4.2.4	Informationssynthese.....	23
6.4.3	Ethisch-soziale und juristische Bewertung.....	23
6.5	Ergebnisse.....	23
6.5.1	Medizinische Bewertung.....	23
6.5.1.1	Ergebnisse der Literaturrecherche.....	23
6.5.1.2	Beschreibung und Bewertung der Publikationen.....	24
6.5.1.2.1	Übersichtsarbeiten zu SCIT.....	25
6.5.1.2.2	Übersichtsarbeiten zu SLIT.....	30
6.5.1.3	Informationssynthese.....	38
6.5.1.3.1	Subkutane Immuntherapie (SCIT).....	38
6.5.1.3.2	Sublinguale Immuntherapie (SLIT).....	40
6.5.2	Gesundheitsökonomische Bewertung.....	42
6.5.2.1	Ergebnisse der Literaturrecherche.....	42
6.5.2.2	Beschreibung und Bewertung der Publikationen.....	42
6.5.2.2.1	Studien zu SCIT.....	42
6.5.2.2.2	Studien zu SLIT.....	43
6.5.3	Ethisch-soziale und juristische Bewertung.....	45
6.6	Diskussion.....	45
6.6.1	Medizinische Bewertung.....	45
6.6.1.1	Methodische Aspekte.....	45
6.6.1.1.1	Literaturrecherche.....	45
6.6.1.1.2	Übersichtsarbeiten.....	46
6.6.1.1.3	Informationssynthese.....	47
6.6.1.2	Interpretation und Diskussion der Ergebnisse.....	48
6.6.1.2.1	Wirksamkeit der SCIT.....	48
6.6.1.2.2	Wirksamkeit und UE bei SLIT.....	50
6.6.1.2.3	Vergleich von SCIT und SLIT.....	52
6.6.2	Gesundheitsökonomische Bewertung.....	52
6.6.2.1	Methodische Aspekte.....	52
6.6.2.2	Interpretation und Diskussion der Ergebnisse.....	52
6.6.2.2.1	Studien zu SCIT.....	52
6.6.2.2.2	Studien zu SLIT.....	53
6.6.3	Ethisch-soziale und juristische Bewertung.....	54
6.7	Beantwortung der Forschungsfragen.....	54
6.7.1	Medizinische Bewertung.....	54
6.7.2	Ökonomische Bewertung.....	55
6.7.3	Ethisch-soziale und juristische Bewertung.....	55
6.8	Schlussfolgerungen.....	55
6.9	Literaturverzeichnis.....	56
<b>7</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>59</b>
7.1	Suchstrategie.....	59
7.2	Ausgeschlossene Literatur.....	62

# 1 Verzeichnisse und Glossar

## 1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der AR (ARIA-Dokument der WHO).....	12
Tabelle 2: Ergebnisse der Literaturrecherche zur medizinischen Bewertung.....	24
Tabelle 3: Eingeschlossene Übersichtsarbeiten .....	24
Tabelle 4: Zusammenfassung Ergebnisse SCIT.....	39
Tabelle 5: Zusammenfassung Ergebnisse SLIT .....	40
Tabelle 6: Ergebnisse der Literaturrecherche zur gesundheitsökonomischen Bewertung.....	42

## 1.2 Abkürzungsverzeichnis

AKDAE	Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
ALK	Firmenname
AR	Allergische Rhinitis
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, Konsenspapier der Weltgesundheitsorganisation (WHO)
CB85	AMED (Datenbank)
CDAR94	NHS-CRD-DARE (Datenbank)
CDSR93	Cochrane Library – CDSR (Datenbank)
CENTRAL	Cochrane Database – CENTRAL (Datenbank)
CI	Konfidenzintervall (engl. confidence intervall)
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health (Datenbank)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CV72	CAB Abstracts (Datenbank)
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (Datenbank)
DBPC	Doppelblinde placebokontrollierte Studie (engl. Double blind, placebo-controlled trial)
DBRCT	Doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie
DD83	Derwent Drug File (Datenbank)
DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie e. V.
DDD	Angenommene Mittlere Tagesdosis (engl. Defined Daily Dose)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EA08	EMBASE Alert (Datenbank)
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
ED93	ETHMED (Datenbank)
EM00	EMBASE (Datenbank)
EQ-5D	Fragebogenname (Europäischer fünfdimensionaler Quality of Life Score)
GA03	GMS (Datenbank)
GCP	Gute klinische Praxis (engl. Good Clinical Practice)
GM03	GMS meetings (Datenbank)
GMP	Gute Herstellungspraxis (engl. Good Manufacturing Practice)
GMS	German medical science (Datenbank)
HTA	Gesundheitstechnologiebewertung (engl. Health Technology Assessment)
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
Ig	Immunglobulin
IgE	Immunglobulin E

### Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung

IgG	Immunglobulin G
IgG4	Immunglobulin G4
II98	ISTPB + ISTEP/ISSHP (Datenbank)
IKER	Inkrementelles Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis (engl. incremental cost-efficacy ratio)
IL	Interleukin
IN03	Social SciSearch (Datenbank)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IS00	SciSearch (Datenbank)
IT	Immuntherapie
KL97	Kluwer-Verlagsdatenbank
KP05	Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank
KR03	Karger-Verlagsdatenbank
ME00	MEDLINE (Datenbank)
MK77	MEDIKAT (Datenbank)
MRCT	Datenbank
NHSEED	NHS-EED (Datenbank)
NICE	National Institute for Clinical Excellence
QALY	Qualitätsadjustiertes Lebensjahr (engl. quality adjusted life year)
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomised controlled trial)
SCIT	Subkutane Immuntherapie (engl. subcutaneous immunotherapy)
SIT	Spezifische Immuntherapie (engl. specific immunotherapy)
SLIT	Sublinguale Immuntherapie (engl. sublingual immunotherapy)
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz (engl. standardised mean difference)
SM78	SOMED (Datenbank)
SP97	Springer-Verlagsdatenbank
SPPP	Springer-Verlagsdatenbank PrePrint
SQ	Standardisierte Qualitätseinheit
TGF	Transformierender Wachstumsfaktor (engl. transforming growth factor)
TH	T-Helferzellen
TV01	Thieme-Verlagsdatenbank
TVPP	Thieme-Verlagsdatenbank-PrePrint
UE	Unerwünschte Ereignisse
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. world health organisation)

## 1.3 Glossar

Allergene	Stoffe, die eine Immunantwort auslösen können.
Allergie	Abnorme Reaktion des Körpers auf ein Allergen mit Produktion von Antikörpern.
Allergoide	Chemisch modifizierte Allergenextrakte.
Allokation	Patientenzuordnung in die Studiengruppen.
Alutard-SQ®	Allergenextrakt in Depotform zur subkutanen Injektion.
Anaphylaktischer Schock	Lebensbedrohliche Schocksituation des Körpers aufgrund eines Allergenkontakts.
Antigen	Körperfremder Stoff (meist Eiweiß), der die allergische Reaktion auslöst.



**Glossar – Fortsetzung**

Antihistaminika	Medikament, das insbesondere die Wirkung des Botenstoffs Histamin blockiert.
Antikörper	Körpereigene Moleküle, die als Reaktion auf ein Antigen gebildet werden und dieses binden können.
Asthma	Auch Asthma bronchiale genannt. Atemnot durch Verengung der Bronchien.
Atopie, atopisch	Erbliche Veranlagung auf Allergenbelastung übersteigert mit der Bildung von IgE-Antikörpern zu reagieren. Atopische Erkrankungen sind allergisches Asthma, allergische Rhinitis sowie Neurodermitis.
Bias	Systematischer Fehler, der zur Verzerrung von Studienresultaten führt.
Chi-Quadrat-Test	Unabhängigkeitstest (mathematisch)
Compliance	Befolgung der ärztlichen Therapieanweisungen.
Doppelblind	Studien, bei denen sowohl der Patient als auch der Arzt nicht wissen, welche Therapie bzw. Placebo verabreicht wird.
Eosinophil	Als eosinophil bezeichnet man in der Histologie Zellen, Zell- oder Gewebebestandteile, die sich mit dem sauren Farbstoff Eosin (Tertabromfluoreszein-Natrium) rotorange bis rosa färben lassen.
Erratum	Verzeichnis von Druck- und anderen Fehlern zu einer Veröffentlichung
Follow-up	Nachuntersuchung.
Glaukom	Augenerkrankung sog. „Grüner Star“.
GRAZAX®	SLIT-Tablette (Produktname).
Histamin	Biogenes Amin, das aus Mastzellen ausgeschüttet wird und an der Entstehung von allergischen Symptomen wie Juckreiz und Rötung beteiligt ist.
Immunglobulin E (IgE)	Antikörperklasse, die maßgeblich an allergischen Reaktionen vom Soforttyp beteiligt ist. Erhöhte Werte können durch Allergietests nachgewiesen werden.
Inhalationsallergene	Antigene, die eingeatmet werden wie z. B. Pollen oder Blütenstaub sowie Schimmelpilzsporen.
Interleukine (IL)	Körpereigene Botenstoffe der Zellen des Immunsystems.
Inzidenz	Zahl der Neuerkrankungen einer Krankheit in einer Bevölkerung pro Zeiteinheit.
Inkrementelle Kosten-Wirksamkeit	Die inkrementelle Kosten-Wirksamkeit wird bestimmt, indem man für beide Therapien die Kostendifferenzen durch die Wirksamkeitsunterschiede dividiert.
Intention-to-treat Analyse	Analyse der Studienergebnisse je nach der zu Studienbeginn zugewiesenen Therapieformen.
International Code of Diseases (ICD)	Von der Weltgesundheitsorganisation entwickeltes Kodierungssystem für Morbidität und Mortalität.
In-vitro-Diagnostik	Untersuchung außerhalb eines lebenden Organismus, Laboruntersuchung.
Jadad-Score	Bewertungsschema für methodische Studienqualität.
Kappa-Test	Statistischer Test zur Überprüfung von Übereinstimmungen.
Karenz	Vermeidung.
Konfidenzintervall (CI)	Vertrauensbereich für einen realen Effekt der verglichenen Technologien.
Konjunktivitis	Entzündung der Bindehaut.
Kosten, direkte	In der Gesundheitsökonomie wird mit direkten Kosten der Ressourcenverzehr bezeichnet, der unmittelbar mit bestimmten medizinischen Leistungen verbunden ist und direkt zugeordnet werden kann.

**Glossar – Fortsetzung**

Kosten, indirekte	Indirekte Kosten bezeichnen den volkswirtschaftlichen Produktivitätsverlust aufgrund von krankheitsbedingter Abwesenheit von Arbeitsplatz, vermindelter Leistungsfähigkeit oder vorzeitigem Tod eines Erwerbstätigen.
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein mehrdimensionales, durch die subjektive Sichtweise des Befragten geprägtes Konstrukt, das in medizinischen Interventionsstudien, in epidemiologischen Studien und zunehmend auch in ökonomischen Evaluationen verwendet wird.
Metaanalyse	Eine statistische Methode zur Präzision des Effektschätzers aus den Ergebnissen mehrerer Einzelstudien.
Modellierung	Modelle sind vereinfachte Abbilder der Wirklichkeit. Unter Modellieren wird die Vereinfachung der Realität auf eine Stufe verstanden, die die wesentlichen Konsequenzen und Komplikationen verschiedener Optionen für die Entscheidungsfindung beschreibt.
Morbidität	Krankheitshäufigkeit.
Mortalität	Sterblichkeit.
Mukosa	Schleimhaut.
Neurodermitis	Auch atopisches Ekzem oder atopische Dermatitis genannte Erkrankung mit schuppender und stark juckender Haut.
Obstruktion (Nase)	Verstopfung (Nase).
Parietaria	Glaskraut, aus der Familie der Brennesselgewächse.
Perennial	Ganzjährig.
Per-Protokoll-Auswertung	Analyse der Studienergebnisse nach zugewiesenen und anschließend tatsächlich erhaltenen Therapieformen.
Prävalenz	Prozentsatz der Bevölkerung, der an der bestimmten Krankheit leidet.
Poolen	Das Zusammenfassen der verschiedenen Resultate zu einem „Metaresultat“.
Prick-Test	Allergietest, bei dem eine Sofortreaktion auf ein Allergen durch eine Quaddelbildung der Haut nachgewiesen werden kann.
Provokationstest	Belastung des Patienten mit Allergenen unter kontrollierten Bedingungen.
Random-effect-Modell	Modellart bei Durchführung von Metaanalysen.
Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Ein besonderer Typ von Kohortenstudie mit Randomisierung der Patienten in die Behandlungsgruppen.
Randomisierung	Zuordnung der Patienten in die Behandlungsgruppen nach dem Zufallsprinzip.
Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST)	Laboruntersuchung zur quantitativen Bestimmung von Immunglobulin E.
Ragweed	Traubenkraut aus der Familie der Korbblütler.
Sedierung	Überleitung in einen Dämmer Schlaf.
Semidepot-Präparate	Präparate, bei denen Allergene an Träger wie z. B. Aluminiumhydroxid gekoppelt worden sind.
Sensibilisierung	Nach bereits erfolgtem Kontakt mit einer Substanz erhöhte Bereitschaft zur Ausbildung einer Allergie bei erneutem Kontakt mit betreffender Substanz.
Septumperforation	Durchlochung der Nasenscheidewand.
Sinusitis	Nasennebenhöhlenentzündung.
Stallergen	Firmenname.
Subkutan	Unter die Haut.
T-Zellen	T-Lymphozyten oder kurz T-Zellen bilden eine Gruppe von weißen Blutzellen, die zur Immunabwehr dient.
Topisch	Örtlich.

## 2 Zusammenfassung

### Wissenschaftlicher Hintergrund

Die allergische Rhinitis (AR) weist in Deutschland eine Prävalenz von ca. 20 % auf und verursacht enorme Kosten im Gesundheitswesen. Die spezifische Immuntherapie (SIT) gilt als einzige potenziell kausale Therapie der AR und wird überwiegend in zwei Formen, subkutan (SCIT) und sublingual (SLIT), eingesetzt. Die SIT verspricht Verminderung der Symptome und Medikamentenanwendung bei AR.

### Fragestellung

Es stellt sich die Frage, inwieweit die SIT bei der Behandlung der AR wirksam und kostenwirksam ist sowie welche ethisch-sozialen und juristischen Aspekten bei der Anwendung zu beachten sind.

### Methodik

Die Literaturrecherche wird im Februar 2008 in den elektronischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE etc. durchgeführt. Die medizinische Bewertung erfolgt anhand von systematischen Übersichten auf der Basis verblindeter, randomisierter kontrollierter Studien (RCT). Bei der ökonomischen Bewertung werden primäre gesundheitsökonomische Studien auf Basis von RCT einbezogen. Des Weiteren wird nach Publikationen mit expliziter Betrachtung von ethisch-sozialen und juristischen Aspekten der Anwendung von SIT gesucht.

### Ergebnisse

Es werden zwei Übersichten zu SCIT und drei zu SLIT einbezogen. Zur SIT mit Gräserpollen werden Ergebnisse für kurz- und mittelfristige Effekte aus mehreren Studien betrachtet, zur SIT mit anderen saisonalen Allergenen (z. B. Baumpollen) und mit Hausstaubmilbenallergenen aus deutlich weniger Studien und zur SIT mit anderen ganzjährigen Allergenen nur aus einzelnen.

Die Übersichten berichten von einer signifikanten Reduktion des Symptom- und Medikationsscores zugunsten SCIT mit saisonalen Allergenen und sehen die Wirksamkeit zumindest für Gräserpollenallergene als belegt an. Auch für weitere saisonale Allergene wird die SCIT als wirksam eingeschätzt. Die Übersichten zu SLIT stellen eine signifikante Reduktion des Symptom- als auch des Medikationsscores zugunsten SLIT vs. Placebo im kurz- und mittelfristigen Follow-up bei Auswertungen über alle Allergene hinweg fest. Die Subgruppenanalysen zeigen eine signifikante Reduktion des Symptom- und Medikationsscores nur zugunsten SLIT mit saisonalen Allergenen.

Es werden vier Publikationen zu zwei gesundheitsökonomischen Studien identifiziert, davon eine zu Alutard-SQ<sup>®</sup>-Injektionslösung (SCIT) und drei zu GRAZAX<sup>®</sup>-Tabletten (SLIT). Die Studien liefern relativ robuste (zu Alutard-SQ<sup>®</sup>) oder weniger robuste (zu GRAZAX<sup>®</sup>) Hinweise, aber keine Nachweise, auf eine Kosten-Wirksamkeit dieser SIT-Präparate bei AR.

### Diskussion

Das Thema des Berichts ist sehr breit, so dass die Evidenz aus systematischen Übersichten zusammengefasst wird. Insbesondere die in den Übersichtsarbeiten nachgewiesene statistische Heterogenität der Studien schränkt die Belastbarkeit der Aussagen deutlich ein. Die einbezogenen gesundheitsökonomischen Studien weisen verschiedene methodische Mängel auf, das größte Verzerrungspotenzial stellt die Projizierung der Stärke der mittelfristigen klinischen Effekte für den Zeitraum von neun Jahren dar.

### Schlussfolgerungen

Die Wirksamkeit der SIT bei AR ist nicht für alle SIT-Formen und Allergene gleichermaßen belegt. Für die SCIT und SLIT mit Gräserpollenallergenen kann die kurz- und mittelfristige Wirksamkeit als belegt angesehen werden. Diese Therapieformen sollen bei entsprechenden Indikationen und wenn keine Kontraindikationen vorliegen, angewendet werden. Auch die SCIT und SLIT mit anderen saisonalen Allergenen wie Baumpollenallergenen können eine wirksame Behandlungsoption sein, allerdings wegen schlechter Datenlage insbesondere bei der SLIT mit gewisser Zurückhaltung. Für die SIT mit Hausstaubmilbenallergenen und weiteren Allergenen sind aus den vorliegenden Informationen keine konsistenten Wirksamkeitsnachweise zu ermitteln. Forschungsbedarf besteht zu der nicht-gräserpollenassoziierten SIT, allergen- und herstellerepezifischen Bewertungen sowie insbesondere im Bezug auf die Asthmaprävention. Die Kosten-Wirksamkeit der SIT kann wegen fehlender Nachweise nicht als belegt angesehen werden. Zum entsprechenden Nachweis sollen weitere gesundheitsökonomische Studien mit langfristigem Follow-up durchgeführt werden. Die informierte Einwilligung der Patienten ist eine wichtige ethische Voraussetzung beim Einsatz der SIT.

### 3 Abstract

#### Scientific background

Allergic rhinitis (AR) exhibits a prevalence of approx. 20 % in Germany and causes enormous costs in the health care system. Specific immunotherapy (SIT) is considered to be the only potentially causal therapy for AR and mainly administered by two routes, subcutaneous (SCIT) and sublinguale (SLIT). SIT promises a reduction of symptoms and the need for medication in patients with AR.

#### Research questions

The question arises, to what extent is SIT effective and cost effective in the treatment of AR and which ethical-social and legal aspects have to be considered regarding its application.

#### Methods

The literature search was accomplished in the electronic data bases MEDLINE, EMBASE etc. in February 2008. The medical evaluation was based on systematic reviews of blinded, randomised controlled studies (RCT). The economic evaluation included health-economic studies on the basis of RCT. Additionally, it was also searched for publications explicitly addressing ethical-social and legal aspects of the use of SIT.

#### Results

##### *Medical evaluation*

Two reviews on SCIT and three on SLIT were included in the medical evaluation. For the evaluation of SIT with grass pollen results for short and medium-term effects are considered from several studies, for SIT with other seasonal allergens (e. g. tree pollen) and with house dust mite allergens from clearly fewer studies and for SIT with other perennial allergens only from a few. The reviews report a significant reduction of the symptom and medication score in favour of SCIT with seasonal allergens and recognise the effectiveness at least for grass pollen allergens. Also for other seasonal allergens SCIT is appraised as effective. The reviews about SLIT determine a significant reduction of the symptom and the medication score in favour of SLIT vs. placebo in short and medium term follow-up in evaluations across all allergens. The subgroup analyses show a significant reduction of the symptom and medication score only in favour of SLIT with seasonal allergens.

##### *Health economic evaluation*

Four publications about two health economic studies are identified, one of these publications on Alutard-SQ<sup>®</sup> injections (SCIT) and three on GRAZAX<sup>®</sup> tablets (SLIT). The studies provide more (on Alutard-SQ<sup>®</sup>) or less (on GRAZAX<sup>®</sup>) robust information, but no evidence on cost effectiveness of these SIT administration forms in patients with AR.

#### Discussion

The topic of the report is very broad, so that the evidence is summarised using systematic reviews. In particular the statistic heterogeneity of the studies found in the reviews considerably limits the strength of the findings. The included health economic studies show different methodical flaws, the largest potential bias is the projection of the magnitude of the medium-term clinical effects on the time period of nine years.

#### Conclusions

The effectiveness of SIT in patients with AR is not equally proven for all SIT administration forms and allergens. For SCIT and SLIT with grass pollen allergens short and medium-term effectiveness can be regarded as proven. These therapy forms should be used if the indication is appropriate and if no contraindications are present. Also SCIT and SLIT with other seasonal allergens such as tree pollen allergens can be an effective treatment option, but used with a certain restraint due to insufficient data especially in the case of SLIT. For SIT with house dust mite allergens and further perennial allergens no consistent proof of effectiveness are to be determined from the available information. Further research addressing non-grass pollen-associated SIT, allergen and manufacturer specific evaluations as well as asthma prevention is needed. Due to the lack of evidence the use of SIT can not be seen proven as cost effective. To provide such evidence further health economic studies with a long term follow-up are needed. The informed consent of the patients is an important ethical requirement within the use of SIT.

## 4 Kurzfassung

### 4.1 Wissenschaftlicher Hintergrund

Bei der allergischen Rhinitis (AR, auch allergischer Schnupfen genannt) handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung der Nasenschleimhaut und der oberen Luftwege durch allergieauslösende Stoffe (Allergene). Die AR ist eine häufige und weltweit offensichtlich zunehmende Erkrankung mit einer Prävalenz von ca. 20 % in Deutschland. Die Patienten leiden unter lästigen Symptomen, wie verstopfter, juckender oder laufender Nase und sind zu einem hohen Prozentsatz in ihrer täglichen Aktivität und Leistungsfähigkeit beeinträchtigt. Die Erkrankung tritt häufig schon im Kindesalter auf, wobei etwa jedes zehnte Kind betroffen ist. Es gibt Hinweise, dass eine unbehandelte Rhinitis häufig über den sog. Etagenwechsel in allergisches Asthma übergeht.

Die AR und ihre Komorbiditäten (Begleiterkrankungen) verursachen enorme Kosten im Gesundheitswesen. Die Ausgaben der ambulanten Versorgung für die AR 1996 werden auf 75 Mio. DM geschätzt. Es sind vor allem die direkten Kosten durch Medikamente. Hierbei gibt das Statistische Bundesamt 1996 Kosten in Höhe von 350 Mio. DM für Antiallergika an, was ca. 75 % der Gesamtausgaben für AR ausmacht. Bei den indirekten Kosten sind die Kosten durch Arbeitsunfähigkeit erheblich, 29 Mio. DM für 1996. Die Gesamtkosten der AR (direkte und indirekte Kosten) werden 1996 insgesamt in Höhe von 467 Mio. DM angegeben. 2000 werden die Kosten im Gesundheitswesen für Deutschland auf ca. 240 Mio. Euro geschätzt.

Die spezifische Immuntherapie (SIT) gilt als die einzige potenziell kausale Therapie. Ziel der SIT ist es, durch die Verabreichung allmählich ansteigender Dosen des allergiebezogenen Allergenextrakts, eine klinische Toleranz gegen die jeweiligen Allergene zu erreichen. Inwieweit die beiden Formen der SIT, die subkutane spezifische Immuntherapie (SCIT) und die sublinguale spezifische Immuntherapie (SLIT) bei der Vielzahl an möglichen Indikationen wirksam bzw. kostenwirksam sind, ist unklar.

### 4.2 Fragestellung

#### Medizinische Bewertung

Die medizinische Bewertung soll folgende Fragen beantworten:

1. Wie ist die Informationslage zur medizinischen Wirksamkeit des Einsatzes von verschiedenen Formen der SIT bei AR?
2. Welche Formen der SIT sind bei welchen Indikationen wirksam? Wie sind medizinische Wirksamkeit und Komplikationsraten der verschiedenen Formen der SIT einzuschätzen?

#### Gesundheitsökonomische Bewertung

Im ökonomischen Teil werden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Wie ist die Informationslage zur Kosten-Effektivität des Einsatzes von verschiedenen Formen der SIT bei AR?
2. Wie gestaltet sich die Kosten-Wirksamkeit des Einsatzes verschiedener Formen der SIT bei AR?

#### Ethisch-soziale und juristische Bewertung

Die ethisch-soziale und juristische Bewertung soll folgende Frage beantworten:

Welche spezifischen ethisch-sozialen und juristischen Implikationen sind beim Einsatz verschiedener Formen der SIT bei AR zu beachten?

### 4.3 Methodik

Die Literaturrecherche wird im Februar 2008 in den medizinischen elektronischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, SciSearch, BIOSIS, ETHMED, INAHTA, NHS-CRD-DARE, NHS-EED, SOMED, und der Cochrane Database durchgeführt. Die Recherchestrategie ist auf die Jahre ab 2003 beschränkt sowie auf die Sprachen Deutsch und Englisch. Die Bewertung der Literaturstellen erfolgt in drei Schritten (Titel, Zusammenfassungen, Volltext). Zwei unabhängige Reviewer sind an der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

### **Medizinische Bewertung**

Die medizinische Bewertung erfolgt aufgrund der Vielzahl an vorhandener Information anhand von systematischen Übersichten auf der Basis verblindeter, randomisierter kontrollierter Studien (RCT) deren Hauptfokus auf der Behandlung der AR liegt. Zusammenfassungen (engl. abstracts), Expertenstatements, nicht systematische Übersichtsarbeiten, systematische Übersichtsarbeiten nicht auf der Basis von verblindeten RCT, systematische Übersichtsarbeiten ohne getrennte Auswertung von AR- und Asthmastudien sowie Einzelstudien werden ausgeschlossen.

### **Gesundheitsökonomische Bewertung**

Beim Einschluss gesundheitsökonomischer Publikationen werden ausschließlich systematische Übersichten von gesundheitsökonomischen Analysen oder primäre gesundheitsökonomische Studien auf Basis von RCT zum Vergleich von SIT mit Placebo, symptomatischer Therapie bzw. von verschiedenen SIT-Medikamenten untereinander in die Bewertung einbezogen.

Bei der Beschreibung und Bewertung der relevanten ökonomischen Studien werden folgende Aspekte berücksichtigt: Studiendesign, medizinische und gesundheitsökonomische Annahmen, methodische Aspekte der Studiendurchführung, medizinische und gesundheitsökonomische Ergebnisse. Als wichtigster gesundheitsökonomischer Parameter gilt das inkrementelle Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis (IKER) pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY) in den Studien.

### **Ethisch-soziale und juristische Bewertung**

Bei der Literaturrecherche wird nach Publikationen mit expliziter Betrachtung von ethisch-sozialen und juristischen Aspekten der Anwendung von SIT gesucht. Da die Literaturrecherche der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) keine Treffer ergibt, wird die zusätzlich verwendete Literatur der Handsuche ebenfalls auf ethisch-soziale sowie juristische Aspekte der SIT gescreent und ggf. einbezogen.

## **4.4 Ergebnisse**

### **Medizinische Bewertung**

#### *Zusammenfassung der Ergebnisse zu SCIT*

Zur SCIT mit Gräserpollen im Vergleich zu Placebo werden in den Übersichten Ergebnisse für kurz- und mittelfristige Effekte aus mehreren Studien betrachtet, zur SCIT mit anderen saisonalen Allergenen und mit Hausstaubmilbenallergenen aus deutlich weniger Studien und zur SCIT mit anderen ganzjährigen Allergenen nur aus einzelnen. Beide Übersichtsarbeiten sprechen von einer signifikanten Wirksamkeit hinsichtlich Reduktion des Symptomscores und des Medikationsscores für SCIT mit saisonalen Allergenen. Insbesondere für die Gräserpollenallergie wird die Evidenz als gut belegt angesehen. Auch für Baumpollenallergene wird die SCIT als wirksam eingeschätzt, wenn auch auf etwas schlechterer Datenbasis.

Im Rahmen der eingeschlossenen Studien werden keine Todesfälle nach SCIT beobachtet, allerdings treten selten systemische unerwünschte Ereignisse (UE) schweren Ausmaßes und gehäuft lokale UE auf. Die Übersichten machen aufgrund fehlender einschließbarer Studien keine Aussagen zu langfristigen Effekten und zur Wirksamkeit speziell bei Kindern.

#### *Zusammenfassung der Ergebnisse zu SLIT*

Für den Vergleich von SLIT vs. Placebo stellen alle drei Übersichtsarbeiten eine signifikante Reduktion des Symptomscores als auch des Medikationsscores für SLIT im kurz- und im mittelfristigen Follow-up fest bei Auswertungen über alle Allergene fest. Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen ergibt sich ein uneinheitliches Bild. Eine Übersicht zeigt zwar signifikante Wirksamkeitsergebnisse für SLIT bei gemeinsamer Auswertung aller Allergene bei Erwachsenen, nicht aber bei Kindern (in der Originalarbeit wird vermutet, dass die Datenlage nicht ausreichend ist). Bei der Subgruppenanalyse saisonale vs. ganzjährige Allergene findet sich eine signifikante Reduktion des Symptom- und Medikationsscores nur beim Vergleich von saisonalen Allergenen vs. Placebo, beim Vergleich SLIT mit ganzjährigen Allergenen vs. Placebo ist die Reduktion zugunsten SLIT nicht signifikant. Die spätere Übersichtsarbeit nur zu SLIT bei Kindern gibt in den Subgruppenanalysen eine signifikante Wirksamkeit für eine SLIT mit saisonalen Allergenen, nicht aber für eine SLIT mit Hausstaubmilbenallergenen an.

Eine weitere Übersicht von fünf Studien berichtet eine signifikante Reduktion des Symptomscores und Medikationsscores für SLIT mit Gräserpollen-, Birkenpollenallergenen sowie eine signifikante Reduktion des Symptomscores bei SLIT mit Hausstaubmilbenallergenen. Bei den drei in der Arbeit eingeschlossenen Studien zu Kindern (jeweils eine zu Gräserpollen-, Birkenpollen- und Hausstaubmilbenallergenen, alles ALK-Abelló-Produkte) zeigt nur die Studie zu SLIT mit Hausstaubmilbenallergenen eine signifikante Reduktion des Symptomscores.

Im Rahmen der in die Übersichtsarbeiten eingeschlossenen Studien zeigen sich keine Todesfälle oder Fälle von schweren systemischen UE, allerdings häufiger geringfügige lokale UE, insbesondere Jucken und Schwellung der Mundschleimhaut.

#### **Gesundheitsökonomische Bewertung**

Die Informationslage zur Kosten-Wirksamkeit des Einsatzes von verschiedenen Formen der SIT bei AR ist gering. Es werden vier Publikationen zu zwei gesundheitsökonomischen Studien identifiziert, davon eine zu Alutard-SQ<sup>®</sup>-Injektionslösung (SCIT) und drei zu GRAZAX<sup>®</sup>-Tabletten (SLIT).

Die Kosten-Wirksamkeit des Einsatzes verschiedener Formen der SIT bei AR ist aus heutiger Sachlage als nicht nachgewiesen zu betrachten. Es gibt relativ robuste (zu Alutard-SQ<sup>®</sup>) oder weniger robuste (zu GRAZAX<sup>®</sup>) Hinweise auf eine Kosten-Wirksamkeit des Einsatzes der SIT bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis. Bei Alutard-SQ<sup>®</sup> kann eine Dominanz und bei GRAZAX<sup>®</sup> eine Kosten-Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo nach neun Jahren vermutet werden. Die Kosten-Wirksamkeit anderer SIT-Medikamente ist bislang nicht ermittelt.

#### **Ethisch-soziale und juristische Bewertung**

Bei der durchgeführten Literaturrecherche wird nach Publikationen mit expliziter Betrachtung von ethisch-sozialen und juristischen Aspekten der Anwendung verschiedener SIT-Formen gesucht. Da die Recherche der DAHTA keine Treffer ergibt, werden die bei der Handsuche identifizierten Aspekte lediglich diskutiert.

## **4.5 Diskussion**

### **Medizinische Bewertung**

Das Thema des vorliegenden Berichts ist sehr breit angelegt, so dass die Evidenz aus den identifizierten systematischen Übersichten zusammengefasst wird. Ein Problem der Einbeziehung von systematischen Übersichten liegt in der fehlenden Abdeckung von Suchzeiträumen und damit verbunden besteht die Gefahr, dass relevante Studien nicht in die Bewertung einbezogen sind. Im vorliegenden Fall dürften die systematischen Übersichten zu SCIT die Literatur durchgängig den Zeitraum bis 2003 für alle Allergene, für die saisonalen Allergene bis 2006 abdecken. Für SLIT ist der Zeitraum bis 2006 sowohl für saisonale als auch ganzjährige Allergene sowohl für die Anwendung an Erwachsenen als auch an Kinder abgedeckt.

In allen drei Übersichtsarbeiten zu SIT mit einer Informationssynthese in Form einer Metaanalyse zeigt sich insgesamt eine große statistische Heterogenität der Studien. Dies schränkt die Belastbarkeit der Aussagen deutlich ein.

Eine Unterteilung nach Herstellern und Produkten wird nicht vorgenommen, wird aber u. a. von den Fachgesellschaften gefordert, um evidenzbasierte medizinische Entscheidungen treffen zu können.

Ebenso bleibt die Frage nach der optimalen Dosis und Behandlungsdauer weitgehend offen.

Als wesentlicher Vorteil der SLIT wird angeführt, dass schwerwiegende UE im Vergleich zur SCIT deutlich seltener auftreten. Trotz des sehr geringen bis fehlenden Auftretens von schwerwiegenden UE treten bei der Verabreichung von SLIT offensichtlich häufig leichte lokale UE wie Schwellung und Jucken im Bereich der Mundschleimhaut auf. Es ist allerdings zu bedenken, dass die Anwendung der SLIT im Gegensatz zur SCIT im häuslichen Umfeld ohne ärztliche Überwachung erfolgt und deshalb möglicherweise UE nicht sofort behandelt werden.

Die SLIT ist eine besonders für die Behandlung von Kindern attraktive Applikationsform, da sie ohne „Spritzen“ auskommt und zu Hause durchgeführt werden kann. Gerade für Kinder sind die Wirksamkeitsnachweise bei SLIT allerdings nicht konsistent und insbesondere für SLIT mit Nicht-Gräserpollenallergenen fehlen aussagekräftige Studien an Kindern. Eine Überprüfung der Datenlage zu SLIT speziell bei Kindern unter Einbeziehung aller neuen publizierten Studien im Rahmen einer separaten Forschungsarbeit wird in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie gefordert und von den Autoren der vorliegenden Gesamtübersicht empfohlen.

Die Prävention von Asthma und Neusensibilisierungen bei Patienten mit AR ist ein wesentliches Ziel der SLIT. Die in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Übersichten liefern jedoch keine verlässlichen Informationen über den präventiven Effekt der SLIT, da keine entsprechenden Studien einbezogen werden können.

Aus den einbezogenen Übersichten lassen sich nur zwei Studien identifizieren, die einen direkten Vergleich zwischen SCIT und SLIT vornehmen, aber beide methodische Mängel aufweisen. Deshalb scheinen weitere Studien zum direkten Vergleich der beiden Applikationsformen, die den Empfehlungen der World Allergy Organization Taskforce gemäß geplant und durchgeführt werden, dringend erforderlich.

#### **Gesundheitsökonomische Bewertung**

Die einbezogenen gesundheitsökonomischen Studien weisen verschiedene methodische Mängel auf. Das größte Verzerrungspotenzial stellt die Projizierung der klinischen Effekte für den Zeitraum von neun Jahren dar. Diese Projizierung wird von den Studienautoren nur mit den Ergebnissen klinischer Studien begründet, die zum Teil eine niedrigere Evidenzebene aufweisen und keine quantitativen Effektschätzer liefern. Ein exakt gleich bleibender klinischer Effekt der Medikamente nach neun Jahren ist kaum zu erwarten.

#### **Ethisch-soziale und juristische Bewertung**

Es kann bei der Literaturrecherche keine relevante Publikation primär zu ethischen Aspekten identifiziert werden, deswegen werden ethische Aspekte beim Einsatz von SIT bei AR nur diskutiert. Die vorliegende medizinische Bewertung ergibt, dass die SIT mit nennenswerten Nebenwirkungen verbunden sein kann. Deshalb ist eine informierte Einwilligung des Patienten wichtig und soll entsprechend dokumentiert werden.

Da bei Individualrezepturen im Gegensatz zu den zugelassenen SIT-Fertigarzneimitteln die Qualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht in gleicher Weise überprüft wird, ist aus ethisch-juristischer Sicht den zugelassenen Fertigarzneimitteln der Vorzug zu geben, wenn es das Sensibilisierungsspektrum des Patienten zulässt.

## **4.6 Schlussfolgerungen**

Die Wirksamkeit der SIT bei AR ist nicht für alle SIT-Formen und Allergene gleichermaßen belegt. Für die SCIT und SLIT mit Gräserpollenallergenen kann die kurz- und mittelfristige Wirksamkeit als belegt angesehen werden. Diese Therapieformen sollen bei entsprechenden Indikationen und wenn keine Kontraindikationen vorliegen, angewendet werden. Die SCIT oder die SLIT mit anderen saisonalen Allergenen wie Baumpollenallergenen kann eine wirksame Behandlungsoption sein, allerdings wegen schlechter Datenlage insbesondere bei der SLIT mit gewisser Zurückhaltung. Sowohl für die SCIT als auch für die SLIT mit Hausstaubmilbenallergenen und anderen Allergenen sind aus den vorliegenden Informationen keine konsistenten Nachweise der Wirksamkeit zu ermitteln. Die Wirksamkeit von SIT mit diesen Allergenen soll vor verbreitetem Einsatz genauer untersucht werden.

Da die vorliegenden Informationen aus den systematischen Übersichten zwar einen breiten aber eher überblickenden Bericht ermöglichen, sind weitere detailorientierte Analysen zu empfehlen. Die Autoren sehen erheblichen Forschungsbedarf vor allem im Bereich der nicht-gräserpollenassoziierten SIT, allergen- und herstellerepezifischen Bewertungen sowie einer detailorientierteren Wirksamkeitsprüfung der SIT bei Kindern, insbesondere in Bezug auf die Asthmaprävention. Für die SIT mit Hausstaubmilbenallergenen ist die Erstellung einer aktuellen allergenbezogenen Übersicht auf Basis von Primärstudien sinnvoll. Die Frage nach der optimalen Dosis und Behandlungsdauer sollte insbesondere für die SLIT weiter untersucht werden.

Die Kosten-Wirksamkeit des Einsatzes der SIT bei Patienten mit AR kann wegen fehlender Nachweise nicht als belegt angesehen werden. Der Hinweis auf eine Kosten-Wirksamkeit von Alutard-SQ<sup>®</sup> und von GRAZAX<sup>®</sup> soll in weiteren gesundheitsökonomischen Studien, insbesondere mit zuverlässigen langfristigen Follow-up-Daten, bestätigt werden. Ferner sollte die Kosten-Wirksamkeit der noch nicht untersuchten SIT-Präparate zu SIT bestimmt werden. Da die SIT mit nennenswerten Nebenwirkungen verbunden sein kann, ist eine informierte Einwilligung des Patienten wichtig und soll entsprechend dokumentiert werden. Zugelassenen Fertigarzneimitteln ist wegen der besseren Überprüfung der Qualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber Individualrezepturen der Vorzug zu geben, wenn es das Sensibilisierungsspektrum des Patienten zulässt.



## 5 Summary

### 5.1 Scientific background

Allergic rhinitis (AR), also called allergic cold, is defined as an inflammation of the mucosa of the nose and the upper airways due to substances capable of causing allergies (allergens). The AR is a common, world-wide and apparently increasing disease with a prevalence of approx. 20 % in Germany. The patients suffer from bothering symptoms, like blocked, itchy or running nose and a large percentage of these patients is impaired in their daily activity and productivity. The disease occurs frequently already in infancy, whereby about each tenth child is affected. There are some indications, that an untreated AR leads to allergic asthma. The AR and its co-morbidity cause enormous costs in the health care system. The expenditures for AR in the ambulatory sector are estimated to be DM 75 million in 1996. There are most of all the direct costs caused by medications. The Federal Statistical Office quotes DM 350 million for antiallergics in 1996, which amount to approx. 75 % of the total expenditures for AR. Also the indirect costs, caused by inability to work because of AR are substantial with an amount of DM 29 million in 1996. The total costs of AR (direct and indirect costs) are quoted at DM 467 million in 1996. In 2000 the costs for the German health care system are estimated to be approx. Euros 240 million. The specific immunotherapy (SIT) is considered as the only potentially causal therapy. The goal of SIT is the clinical tolerance against the specific allergens which can be attained by the administration of gradually rising doses of the specific allergen. How far and in which indications the two administration forms of SIT, subcutaneous specific immunotherapy (SCIT) and sublingual specific immunotherapy (SLIT), are effective and/or cost effective, is unclear.

### 5.2 Research questions

#### Medical evaluation

Regarding the medical evaluation the following questions are to be answered:

1. What is the quantity of information on the medical effectiveness of the different forms of SIT in the treatment of AR?
2. Which administration forms of the SIT are effective with which indications? How are the medical effectiveness and complication rates of the different forms of SIT to be estimated?

#### Health economic evaluation

In the economic part the following questions are addressed:

1. What is the quantity of information on the cost effectiveness of the different forms of SIT in the treatment of AR?
2. How is the cost effectiveness of the application of different forms of SIT in the treatment of AR?

#### Ethical, social and legal evaluation

With respect to the ethical, social and legal evaluation the following question is to be answered: Which specific ethical, social and legal implications are to be considered in the application of different forms of SIT in the treatment of AR?

### 5.3 Methods

The literature search is conducted in February 2008 in the medical electronic data bases MEDLINE, EMBASE, SciSearch, BIOSIS, ETHMED, INAHTA, NHS CRD DARE, NHS-EED, SOMED, Cochrane DATA base. The search is limited to the years starting from 2003 as well as to the languages German and English. The evaluation of the literature takes place in three steps (title, summaries, full text). Two independent reviewers are involved in the selection of the relevant publications.

#### Medical evaluation

Due to the large amount of existing information, the medical evaluation is conducted with systematic reviews based on randomised controlled trials (RCT) with their main focus on the treatment of AR.

Abstracts, expert statements, narrative reviews, systematic reviews not based on RCT, systematic reviews without separate evaluation of patients with AR and asthma as well as single studies are excluded.

#### **Health economic evaluation**

In the health economic evaluation only systematic reviews of health economic analyses or primary health economic studies on the basis of RCT comparing SIT with placebo, symptomatic therapy and/or different SIT medicines among themselves are included in the evaluation. In the description and evaluation of the relevant economic studies the following aspects are considered: study design, medical and health economic assumptions, methodical aspects of conducting the study, medical and health economic results. The incremental cost effectiveness relationship (ICER) per quality-set year of life (QALY) is deemed to be the most important health economic parameter in the studies.

#### **Ethic, social and legal evaluation**

The literature search looked for publications with explicit consideration of ethical, social and legal aspects of the use of SIT. Since the literature search of the German Agency for Health Technology Assessment of the German Institute for Medical Documentation and Information (DAHTA of the DIMDI) does not result in a hit, the literature of the manual search was screened for ethical, social and legal aspects of SIT and included if applicable.

## **5.4 Results**

### **Medical evaluation**

#### *Summary of the results on SCIT*

The reviews consider short term and medium term effects of SCIT with grass pollen compared with placebo from several studies, of SCIT with other seasonal allergens or house dust mite allergens from clearly fewer studies and of SCIT with other perennial allergens only from particular studies. Both reviews refer to a significant effectiveness of SCIT with seasonal allergens regarding the reduction of the symptom score and medication score. In particular for the grass pollen allergy the evidence is regarded as well-proven. Also for tree pollen allergens the SCIT is considered effective, even though on a somewhat worse data base. In the context of the included studies no deaths are observed after SCIT, however severe systemic adverse events (UE) occur rarely and local UE frequently. The reviews are not able to make a statement about long term effects and the effectiveness in children due to the lack of includable studies.

#### *Summary of the results on SLIT*

For the comparison of SLIT vs. placebo, all three reviews determine a significant reduction of the symptom score and the medication score for SLIT in the short term and in the medium term follow-up in evaluations across all allergens. The performed subgroup analyses provide an inconsistent picture. One review shows significant results for SLIT in the evaluation across all allergens in adults, but not in children (the original work assumed that the data situation is not sufficient). The subgroup analysis of seasonal vs. perennial allergens shows a significant reduction of the symptom and medication score only in the comparison of seasonal allergens vs. placebo. In the comparison of SLIT with perennial allergens vs. placebo the reduction in favour of SLIT is not significant. The subgroup analyses of the later review only on SLIT in children indicates a significant effectiveness for SLIT with seasonal allergens, but not for SLIT with house dust mite allergens. Another review of five studies reports a significant reduction of the symptom score and medication score for SLIT with grass and birch pollen allergens, as well as a significant reduction of the symptom score for SLIT with house dust mite allergens. From the three studies included in the review which are conducted in children (one on grass pollen, birch pollen or house dust mite allergens, all Alk-Abelló products), only the study on SLIT with house dust mite allergens shows a significant reduction of the symptom score. In the context of the studies included in the review no deaths or cases of severe systemic UE occur, but frequently local UE like itching and swelling of the mouth mucosa occur.

**Health economic evaluation**

The information about the cost effectiveness of the use of SIT in patients with AR is small. Four publications about two health economic studies are identified, one of these publications on Alutard-SQ<sup>®</sup> injections (SCIT) and three on GRAZAX<sup>®</sup> tablets (SLIT). The cost effectiveness of the use of different forms of SIT in patients with AR can not to be considered as proven from the up-to-date data. The studies provide more (on Alutard-SQ<sup>®</sup>) or less (on GRAZAX<sup>®</sup>) robust information, but not the evidence on cost effectiveness of the use of the SIT in patients with AR. A dominance can be supposed for Alutard-SQ<sup>®</sup> and a cost effectiveness for GRAZAX<sup>®</sup> comparing with placebo after nine years. The cost effectiveness of other SIT medications is not determined so far.

**Ethic, social and legal evaluation**

In the conducted literature search, publications with explicit consideration of ethical-social and legal aspects of the application of different SIT forms were searched. Since the search of the DAHTA does not result in hits, the identified aspects found in the manual search are only discussed.

## 5.5 Discussion

**Medical evaluation**

The topic of the current report is very broad in scope, so that the evidence is summarised from the identified systematic reviews. A potential problem of the inclusion of systematic reviews is the missing cover of search periods and therefore the risk that relevant studies are not included in the evaluation. In the present case the systematic reviews are likely to cover the literature on SCIT continuously until 2003 for all allergens and for seasonal allergens until 2006. For SLIT the covered period is until 2006 for seasonal and perennial allergens as well as for applications in adults and children. All three reviews on SIT with an information synthesis in form of a meta analysis show a large statistic heterogeneity of the studies. This clearly limits the validity of the statements. A division in manufacturers and products in order to be able to make evidence-based medical decisions is not carried out, even though requested by the medical societies. Also the questions about the optimal dose and duration of the treatment remain open to a large extent. It is often regarded as a substantial advantage of SLIT that serious UE arise clearly less frequently compared to SCIT. Despite the very small to missing occurrence of serious UE arising with the administration of SLIT, mild local UE such as swelling and itching of the mouth mucosa arise frequently. It is to be considered that the SLIT in contrast with SCIT will be administered at home without medical monitoring and therefore it might be that UE will not be treated immediately. SLIT is an application form particularly attractive in the treatment of children, since it works without "syringes" and can be administered at home. Nevertheless, the proof of effectiveness for SLIT in children is not consistent and in particular for SLIT with non-grass pollen allergens convincing studies in children are missing. A special review particularly of the data on SLIT in children including all new published studies is demanded in the guidelines of the German Society for Allergology and clinical Immunology and also recommended by the authors of the present overall review. The prevention of asthma and new sensitisations in patients with AR is a substantial goal of SLIT. However, the reviews included in the current HTA-report cannot supply reliable information about the preventive effect of SLIT, since no appropriate studies can be included. From the included reviews only two studies with a direct comparison between SCIT and SLIT can be identified, but both studies have substantial methodical flaws. Therefore further studies with direct comparison of the two application forms, which are planned and conducted according the recommendations of the World Allergy Organization Taskforce, appear urgently needed.

**Health economic evaluation**

The included health economic studies show different methodical flaws. The largest potential bias is the projection of the magnitude of the medium term clinical effects on the time period of nine years. This projection is justified by the authors of the study with the results of clinical studies; some of these studies have a lower evidence level or do not provide a quantitative effect estimate. A completely equal clinical effect of the medication after nine years is hardly to be expected.

### **Ethic, social and legal evaluation**

Since the literature search does not result in publications with explicit consideration of ethical-social and legal aspects, the ethical aspects of the application of SIT are only discussed. The current medical evaluation implies that SIT can be associated with substantial side effects. Therefore the informed consent of the patient is important and is to be documented accordingly. In contrast to the certified SIT-proprietary medical products, the quality, effectiveness and safety of individual prescriptions is not proven in the same way. Hence from an ethical-legal point of view proprietary medical products should be given preference, if the sensitisation spectrum of the patients permits it.

## **5.6 Conclusions**

The effectiveness of SIT in AR is not proven equally for all SIT forms and allergens. For SCIT and SLIT with grass pollen allergens the short and medium term effectiveness can be regarded as proven. These therapy forms should be used in appropriate indications and if no contraindications are present. Also SCIT and SLIT with other seasonal allergens such as tree pollen allergens can be an effective treatment option, but with a certain restraint because of poorer data; in particular on SLIT. For both SCIT and SLIT with house dust mite allergens and other allergens, no consistent proofs of effectiveness are to be determined from the available information. The effectiveness of SIT with these allergens should be examined further before widespread usage. Since the available information from the systematic reviews enable a broad but rather surveying report, further detail-oriented analyses are recommended. The authors state a substantial need for further research particularly in the field of non-grass pollen-associated SIT, allergen and manufacturer-specific evaluations as well as a more detail-oriented examination of the effectiveness of SIT in children, particularly in terms of asthma prevention. For SIT with house dust mite allergens, a current review on the basis of primary studies is recommended. The question about the optimal dose and duration of treatment should be further examined in particular for SLIT. Due to the lack of evidence the use of SIT can not be seen as cost effective in patients with AR. To provide such evidence, further health economic studies, especially with reliable long term follow-up data, are needed. Furthermore, the cost effectiveness of the SIT medication which is not examined in previous studies should also be investigated. Since the SIT can be associated with substantial side effects, the informed consent of the patient is important and should be documented accordingly. Due to better examination of their quality, effectiveness, and safety, certified proprietary SIT products should be preferred, if the sensitisation spectrum of the patients permits it.

## 6 Hauptdokument

### 6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Als allergische Rhinitis (AR, auch allergischer Schnupfen genannt) wird eine Immunglobulin E (IgE)-vermittelte entzündliche Erkrankung der Nasenschleimhaut und oberen Luftwege durch allergieauslösende Stoffe (Allergene) wie z. B. Pollen, Milben oder Schimmelpilzsporen bezeichnet. Sind zusätzlich die Augen betroffen, wird von Rhinokonjunktivitis gesprochen.

Bei der AR handelt es sich um eine häufige und weltweit offensichtlich zunehmende Erkrankung mit einer Prävalenz von über 20 % in Deutschland<sup>5</sup>. Die Patienten leiden unter lästigen Symptomen, wie verstopfter, juckender oder laufender Nase und sind zu einem hohen Prozentsatz in ihrer täglichen Aktivität, Schlafqualität, schulischen oder beruflichen Leistungsfähigkeit als auch zumindest teilweise psychosozial beeinträchtigt. Die AR ist durch eine hohe Komorbidität gekennzeichnet, hierzu zählen Asthma, Nahrungsmittelallergie, Neurodermitis und Sinusitis. Die Erkrankung tritt häufig schon im Kindesalter auf, wobei etwa jedes zehnte Kind betroffen ist. Es gibt Hinweise, dass eine unbehandelte Rhinitis gehäuft über den sog. Etagenwechsel in allergisches Asthma übergeht. Die AR und ihre Komorbiditäten (Begleiterkrankungen) verursachen enorme Kosten im Gesundheitswesen, die für Deutschland 2000 auf ca. 240 Mio. Euro geschätzt werden<sup>3</sup>.

Neben dem Versuch der Allergenkarrenz (Vermeidung des Allergenkontaktes) basiert die Therapie vorwiegend auf der rein symptomatischen Behandlung mit Medikamenten wie Antihistaminika oder Glukokortikoiden sowie zunehmend auf dem Einsatz der spezifischen Immuntherapie (SIT), die als einzige potenziell kausale Therapieform gilt. Hierbei wird zwischen der subkutanen spezifischen Immuntherapie (SCIT) und der sublingualen spezifischen Immuntherapie (SLIT) unterschieden. Bei der SCIT werden klassischerweise ansteigende Dosen der relevanten Allergene subkutan, d. h. unter die Haut injiziert. Die SLIT arbeitet ohne „Spritzen“ mit allergenhaltigen Tropfen oder Tabletten, die unter der Zunge einwirken.

Während für die SCIT Wirksamkeitshinweise bereits aufgeführt werden, ist die Wirksamkeit der SLIT insbesondere bei Kindern, die möglicherweise besonders durch diese Therapieform profitieren könnten, noch nicht ausreichend geklärt. Eine Aufarbeitung der Evidenz in Bezug auf die medizinische Wirksamkeit bei verschiedenen Indikationen und die sozioökonomischen Auswirkungen der SIT scheint dringend erforderlich, weshalb das Thema im Rahmen der Themenauswahl durch das Kuratorium HTA (HTA = Health Technology Assessment) des Deutschen Instituts für Dokumentation und Information (DIMDI) zur Bearbeitung priorisiert wurde.

### 6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

#### 6.2.1 Allergische Rhinitis

Die im Folgenden präsentierte Information über die AR wird vorrangig aus der Gesundheitsberichtserstattung des Statistischen Bundesamtes „Spezialbericht Allergien“ von 2000<sup>40</sup>, der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) zur allergischen Rhinokonjunktivitis von 2003<sup>3</sup> und zur SIT (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen von 2006<sup>22</sup>, den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AKDAE) von 2007<sup>2</sup> und dem Konsenspapier der Weltgesundheitsorganisation (WHO) „Allergic Asthma and its Impact on Asthma“ (ARIA) von 2001<sup>8</sup> zusammengefasst.

##### 6.2.1.1 Definition und pathophysiologische Grundlagen

Als AR (auch allergischer Schnupfen genannt) wird eine IgE-vermittelte entzündliche Erkrankung der Nasenschleimhaut und oberen Luftwege durch allergieauslösende Stoffe (Allergene) wie z. B. Pollen, Milben oder Schimmelpilzsporen bezeichnet. Sind zusätzlich die Augen betroffen, wird von Rhinokonjunktivitis gesprochen.

Die AR wird nach der alten (aber häufig noch benutzten) Klassifikation in saisonale, perenniale (ganzjährige) sowie berufsbedingte Formen unterteilt. Den sog. saisonalen Allergenen werden z. B. saisonal verstärkt vorkommende Baum- und Gräserpollen sowie Pilzsporen zugeordnet. Unter peren-

nialen Allergenen werden hingegen ganzjährig vorkommende Allergene, z. B. Hausstaubmilbenkot oder Hautschuppen von Haustieren verstanden. Berufsbedingte Allergien wie z. B. Mehlstäube bei Bäckern werden im vorliegenden Bericht nicht betrachtet.

Die genannte Unterteilung in saisonale und perenniale Allergene ist zwar weit verbreitet, aber unscharf, da bestimmte saisonale Allergene, wie Pollen oder Pilzsporen in manchen Regionen durchaus über viele Monate, d. h. annähernd ganzjährig vorkommen. Von der WHO-ARIA-Arbeitsgruppe wird deshalb seit 2001<sup>8</sup> eine neue Klassifikation der AR empfohlen, die die Dauer und Ausprägung der Symptomatik in den Vordergrund stellt (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Klassifikation der AR (ARIA-Dokument der WHO)**

<b>Dauer der Symptomatik</b>	
Intermittierend	Persistierend
- Weniger als 4 Tage pro Woche oder - Weniger als 4 Wochen	- Mehr als 4 Tage pro Woche und - Mehr als 4 Wochen
<b>Schwere der Symptomatik</b>	
Gering	Mäßig – schwer
- Symptome sind vorhanden - Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität *nicht	- Symptome sind vorhanden und belastend - Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität

\* = Lebensqualitätsparameter: Schlafqualität, schulische oder berufliche Leistungen, tägliche und sportliche Aktivitäten.  
AR = Allergische Rhinitis. ARIA = Allergic Asthma and its Impact on Asthma. WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Die Ursachen der AR sind noch nicht vollständig geklärt, es wird allerdings von einer multifaktoriellen Entstehung ausgegangen. Die Veranlagung zur Atopie (Neigung zu Überempfindlichkeitsreaktionen mit klinischen Erscheinungsbildern wie Allergie, Neurodermitis sowie Asthma) ist höchstwahrscheinlich erblich bedingt. Die in den Industriestaaten steigende Prävalenz der AR wird durch Zunahme der Hygiene (Hygienetheorie), veränderten Lebensstil, bessere Diagnostik sowie Steigerung der Aggressivität von Allergenen durch Umweltbelastung erklärt.

Die bei der AR vorherrschenden Entzündungsreaktionen lassen sich in eine Sofortphase (< zwei Std. nach Allergenkontakt) und eine Spätphase (von zwei bis 48 Std. nach Allergenkontakt) unterteilen und sind experimentell mit folgenden pathophysiologischen Vorgängen verbunden:

- Freisetzung von Mediatorstoffen wie Histamin.
- Freisetzung von Helferzellen assoziierten Zytokinen und Chemokinen.
- Selektive Zellrekrutierung und Migration von Zellen.
- Aktivierung und Differenzierung von immunkompetenten Zellen (z. B. T-Zellen, B-Lymphozyten, Mastzellen).
- Verlängerung der Überlebenszeit von Entzündungszellen.
- Regulation der lokalen und systemischen IgE-Antwort.
- Immunregulation in Verbindung von Knochenmark und Immunsystem.

Die Reaktion der Nasenschleimhaut ist abhängig vom Entzündungszustand und variiert im Jahresverlauf. Eine gesteigerte Reaktion nach vorangegangener gehäufte Exposition wird als „Priming“ bezeichnet.

### 6.2.1.2 Klinik und Klassifikation

Die Klinik der AR ist durch die Kardinalsymptome Niesen, Juckreiz, Sekretion (Naselaufen) sowie Obstruktion (verstopfte Nase) gekennzeichnet. Das Ausmaß und die Folgen der Durchblutungsstörung hängen vom Ort und Grad der Gefäßveränderung ab.

Bei der pollenbedingten AR, auch Heuschnupfen genannt, leiden die meisten Patienten unter Niesen, verstärkter Nasensekretion und begleitender Konjunktivitis (Augenbindehautentzündung), während die milbenbedingte Rhinitis häufiger eine nasale Obstruktion verursacht.

Die AR ist häufig mit einer Reihe an Komorbiditäten verbunden, die erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen haben können:

- Konjunktivitis
- Sinusitis
- Asthma
- Atopisches Ekzem (Neurodermitis)
- Rezidivierender Paukenerguss
- Zahn- und Kieferfehlstellungen.

Die durch die AR und ihre Komorbiditäten bedingten Störungen der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit reichen von Schlafstörungen bis hin zu Verminderung der Lernfähigkeit sowie Gedeihstörungen bei Kindern.

### 6.2.1.3 Diagnostik

Die Diagnose einer AR basiert neben einer charakteristischen Anamnese und einer klinischen Untersuchung auf den Ergebnissen diagnostischer Tests, die freies oder gebundenes IgE nachweisen. Allergene können bei einem sog. Prick-Test ausgetestet werden, wobei Allergenlösungen auf die Haut des Unterarms geträufelt werden. Anschließend wird die Haut mit einer Nadel angeritzt und nach ca. 20 Minuten die Quaddelbildung in Vergleich mit der Quaddelbildung durch eine Histaminlösung bewertet.

Die Durchführung und Interpretation von Hauttestungen sollte nur von einem erfahrenen Arzt durchgeführt werden, da je nach Technik der Austestung und Begleiterkrankungen des Patienten Risiken für unerwünschte Reaktionen nicht völlig ausgeschlossen sind. Vorsicht ist bei vorangegangenen anaphylaktischen Reaktionen, Einnahme von Betablockern sowie schwerem Asthma geboten. Vor der Testung sollten Medikamente, die die Reaktion beeinträchtigen können, abgesetzt werden, Antihistaminika mindestens drei Tage zuvor. Bei kleinen Kindern ist der Prick-Test wegen der Schmerzhaftigkeit teilweise nur schwer durchzuführen.

Eine weitere Möglichkeit der Testung stellt die In-vitro-Diagnostik (Untersuchung z. B. von Blut im Labor) dar, bei der z. B. der Gesamt-IgE-Spiegel und spezifisches freies IgE im Serum (Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST)) bestimmt werden können. Die In-vitro-Diagnostik allein ermöglicht aber keine Diagnose der AR, sondern ist neben der Anamnese und der Hauttestung ein weiterer Schritt zur größtmöglichen Sicherheit der Diagnosestellung.

Der Gesamt-IgE-Spiegel muss altersabhängig beurteilt werden und kann auch durch nichtallergische Erkrankungen (z. B. Parasitosen) beeinflusst werden.

Neben den Hauttests und der In-vitro-Diagnostik besteht die Möglichkeit der Durchführung eines nasal-nalen Tests mit einem Allergen (Provokationstest). Dieser ist u. a. indiziert, wenn:

- in den vorangegangenen Untersuchungen kein übereinstimmendes Ergebnis erzielt werden kann,
- eine Sensibilisierung nachgewiesen ist, die Anamnese aber keine klinischen Rückschlüsse erlaubt,
- Sensibilisierungen gegen mehrere Allergene vorliegen, deren Zuordnung nicht gelingt,
- die Relevanz beruflicher Allergene nachzuweisen ist.

### 6.2.1.4 Epidemiologie und Kosten

Die Prävalenz der AR in Industrieländern ist offenbar ansteigend und wird in einer großen europäischen Querschnittserhebung für Deutschland mit über 20 % angegeben<sup>5</sup>. Im europäischen Vergleich liegt Deutschland damit relativ nah am europäischen Durchschnittswert von ca. 23 %. Die höchsten Prävalenzen in Europa werden in England und Belgien, die niedrigsten in den südlichen Ländern Spanien und Italien ermittelt<sup>5</sup>. Die AR kann durch eine Vielzahl an Allergenen verursacht werden, epidemiologische Daten liegen aber überwiegend nur für den sog. Heuschnupfen vor, d. h. für AR, die durch Gräser- und Getreidepollen verursacht wird. Die Datenlage zu AR, die durch Hausstaubmilben, Tiere oder Schimmelpilze ausgelöst wird, ist wesentlich schlechter.

Die Prävalenz von Heuschnupfen bei Kindern liegt in Deutschland bei 11,7 bis 21,1 %. Die Lebenszeitprävalenz wird bei Kindern bis zum sechsten Lebensjahr mit unter 6 % angegeben und erreicht bei den zwölf- bis 15-Jährigen einen Gipfel von bis zu 21,5 %. Bei Erwachsenen liegt die Prävalenz bei 13,4 bis 23 %, die Lebenszeitprävalenz ist im Westen Deutschlands von 1984 bis 1991 um mehr als die Hälfte (von 11,7 auf 18,1 % bei Männern, 8,3 auf 16,2 % bei Frauen) angestiegen<sup>40</sup>.

Bei der Geschlechtsverteilung sind bei den Kindern Jungen häufiger betroffen, bei den Erwachsenen ab 30 Jahren ist das Geschlechterverhältnis fast ausgeglichen. Im Alter nimmt die Jahresprävalenz der berichteten Heuschnupfensymptome bei beiden Geschlechtern ab.

Es wird geschätzt, dass ca. 30 % der Patienten mit AR auch unter Asthma leiden. Das Risiko, unter Asthma zu leiden, ist bei Patienten mit AR 3,2-mal höher als das bei der Normalbevölkerung. Umgekehrt haben Patienten mit einem Asthma bronchiale auch sehr häufig eine AR<sup>3</sup>.

Für Allergieerkrankungen werden in Deutschland im Gegensatz zu anderen Ländern kaum Kostenstudien durchgeführt.

Das Statistische Bundesamt gibt für 1996<sup>40</sup> die Ausgaben der ambulanten Versorgung für alle allergischen Erkrankungen (ICD-9, ICD = Internationale Klassifikation der Krankheiten) mit 1.475 Mio. DM an. Hierunter fallen allerdings auch die Kosten für die Behandlung von Asthma und Neurodermitis, so dass für die AR ein Betrag von 75 Mio. DM geschätzt wird. Die Kosten stationärer Behandlungen sind nur marginal durch die AR (0,9 % der Fälle, mit 8.069 Tagen) sondern primär durch die Behandlung von Asthma und Neurodermitis verursacht und werden 1996 für die AR mit 5 Mio. DM angegeben.

Neben den Kosten für die ambulante und stationäre Behandlung sind vor allem die direkten Kosten durch Medikamente bei der AR zu berücksichtigen. Hierbei gibt das Statistische Bundesamt für 1996 Kosten in Höhe von 350 Mio. DM (75 % der Gesamtausgaben für AR) für Antiallergika an. Hiervon betreffen 242,7 Mio. DM wenig sedierende Antihistaminika, 50,5 Mio. DM sedierende Antihistaminika, 3,4 Mio. DM Kombinationspräparate sowie 43,2 Mio. Desensibilisierungsmittel (Immuntherapie [IT]). Von den insgesamt ausgegebenen 199 Mio. DDD (Angenommene mittlere Tagesdosis, engl. Defined Daily Dose) fielen 4,1 Mio. DDD auf Desensibilisierungsmittel (entspricht einem Anteil von 2 %, eigene Berechnung).

Bei den indirekten Kosten ist die Mortalität durch AR zu vernachlässigen, auch die Kosten durch Invaliderität sind vergleichsweise gering (8 Mio. DM für 1996), allerdings sind die Kosten durch Arbeitsunfähigkeit mit der Diagnose AR erheblich (29 Mio. DM für 1996). Die Gesamtkosten der AR (direkte und indirekte Kosten) werden 1996 insgesamt in Höhe von 467 Mio. DM angegeben.

2000 werden die Kosten im Gesundheitswesen für Deutschland auf ca. 240 Mio. Euro geschätzt<sup>3</sup>.

### **6.2.1.5 Karenz- und Therapieoptionen**

Die Karenzmaßnahmen bilden die Basis für die Therapie der AR, sind aber je nach Art und Anzahl der vorhandenen Sensibilisierungen nur begrenzt durchführbar. Die Maßnahmen unterscheiden sich bei den verschiedenen Allergengruppen und reichen von Vermeidung körperlicher Aktivitäten im Freien während starker Pollenbelastung, „milbenallergendichten“ Matratzen- und Kissenüberzügen, Abschaffung von Haustieren, auf die Familienmitglieder allergisch reagieren, bis hin zu Baumaßnahmen (z. B. Feuchtigkeitssanierung bei Schimmelbildung).

Aufbauend auf Karenzmaßnahmen steht die Behandlung der AR nach den Empfehlungen der DGAKI von 2003<sup>3</sup> im Wesentlichen auf den zwei Säulen: Arzneimitteltherapie und ggf. SIT.

### **6.2.2 Konventionelle Arzneimitteltherapie der allergischen Rhinitis**

Im Weiteren wird die Therapie der AR nach der Leitlinie der DGAKI zur allergischen Rhinokonjunktivitis von 2003<sup>3</sup>, der Leitlinie der DGAKI zur SIT von 2006<sup>22</sup> und den Auszügen aus dem Konsenspapier der ARIA von 2001<sup>8</sup> beschrieben.

Aufbauend auf Karenzmaßnahmen stellt die Arzneimitteltherapie die wichtigste Säule der Therapie dar. Je nach Art und Ausprägung der Allergie werden verschiedene Wirkstoffgruppen eingesetzt, die unterschiedliche Wirkungsschwerpunkte aufweisen.



### 6.2.2.1 Cromone

Die Wirkstoffgruppe der Cromone umfasst die Cromoglicinsäure und Nedocromil, deren Wirkweisen noch nicht vollständig geklärt sind. Der Wirkstoff wird nach oraler Gabe praktisch nicht systemisch resorbiert und wirkt somit nur lokal z. B. durch eingesetztes Nasenspray. Cromoglicinsäure muss üblicherweise viermal täglich angewendet werden, was häufig Probleme mit der Compliance hervorruft. Der Wirkstoff Nedocromil bietet bei nur zweimaliger täglicher Anwendung gewisse Vorteile. Cromone sind bei Erwachsenen und Kindern zwar weniger wirksam als orale oder topische (örtlich anwendbare) Antihistaminika und topische Glukokortikoide, aber sie sind sicher und nahezu nebenwirkungsfrei<sup>8</sup>.

### 6.2.2.2 Antihistaminika

Antihistaminika gehören neben den topischen Glukokortikoiden zu den Therapeutika der ersten Wahl bei AR und antagonisieren primär den Mediatorstoff Histamin, der bei der überschießenden Immunantwort der AR eine wichtige Rolle spielt. Ältere Antihistaminika der 1. Generation führen häufig zu unerwünschter Sedierung der Patienten und werden seit den 80er Jahren durch die neueren Antihistaminika der 2. Generation ersetzt. Diese wirken bei fehlender bzw. geringer Sedierung gut gegen die meisten Symptome der AR wie Nasenjucken, Naselaufen, Niesen, allerdings weniger gut auf die nasale Obstruktion. Die Langzeiteinnahme scheint gegenüber dem bedarfsorientierten Einsatz von Vorteil zu sein.

Die meisten Substanzen (Ausnahmen: Cetirizin und Fexofenadin) werden über das Zytochrom P450 3A (Enzym in der Leber) in aktive Zwischenprodukte umgewandelt, wobei es zu einer Kumulation mit anderen Arzneimitteln kommen kann. Bei einigen Antihistaminika (Terfenadin und Astemizol) haben sich Herzrhythmusstörungen gezeigt, so dass auf sichere Produkte ausgewichen werden soll. Astemizol wurde in Deutschland vom Markt genommen. Neuere Antihistaminika (Desloratadin, Levocetirizin und Fexofenadin) weisen eine stärkere antientzündliche Wirkung auf, die sowohl bessere Effekte auf die nasale Obstruktion, als auch auf die häufig gleichzeitig bestehende Asthmasymptomatik versprechen. Es wird diskutiert, ob diese Medikamente als Antihistaminika der „3. Generation“ geführt werden sollen, wobei Levocetirizin eine erhöhte Sedierungsrate und Fexofenadin keinen schnellen Wirkungseintritt aufweist.

Neben den o. g. oralen Antihistaminika stehen auch topische Antihistaminika zur zweimal täglichen Anwendung in der Nase zur Verfügung. Diese sind gut verträglich und kommen bei intermittierender AR oder bei Bedarf (wirken innerhalb von 15 Minuten) zum Einsatz.

### 6.2.2.3 Glukokortikoide

Seit der Einführung von Beclomethasondipropionat 1973 ist eine topische Anwendung von Glukokortikoiden möglich. Es sind weitere topisch anwendbare Steroide (z. B. Budesonid, Flunisolid, Fluticasonpropionat, Mometasonfuroat) verfügbar, die im Vergleich zu den klassischen Steroiden wie Bethamethason und Prednisolon eine bessere Penetration in die Schleimhäute aufweisen. Kortikosteroide gelten heute durch ihre hemmende Wirkung auf die allergische Entzündung als eine der effektivsten Substanzen für die Behandlung der AR. Durch die lokale Gabe kann bei kontinuierlicher Anwendung eine hohe Wirkstoffkonzentration in den Schleimhäuten bei geringem Risiko an Nebenwirkungen erzielt werden.

Bei regelmäßiger Anwendung (Wirkungseintritt erst nach Stunden bis Tagen, Maximum nach wenigen Wochen), reduzieren die topischen Kortikosteroide alle nasal Symptome einschließlich der nasal Obstruktion stärker als orale Antihistaminika. Eine Dosisreduzierung ist nach ca. drei Monaten unter Umständen möglich. Kortikoidhaltige Nasensprays müssen ordnungsgemäß appliziert werden (Sprühstoß parallel zu Nasenseptum), um Nasenbluten oder seltene Septumperforationen zu vermeiden. Zur Vermeidung von systemischen Nebenwirkungen sollten v. a. bei Kindern Glukokortikoide mit geringer Bioverfügbarkeit (geringer systemisch wirksamer Anteil des Wirkstoffs) angewendet werden. Dies gilt insbesondere nach Auftreten von Hinweisen, dass nach Langzeitanwendung von Beclomethasondipropionat und anderen topischen Steroiden eine Hemmung des Längenwachstums beobachtet wird<sup>39</sup>, wobei die zeitlich begrenzte Messung des Längenwachstums keine Aussage über die endgültige Körpergröße machen kann<sup>37</sup>.

Zusammenfassend werden die topischen Glukokortikoide neben den oralen Antihistaminika zu den Medikamenten der ersten Wahl sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern gezählt. Sie sollten insbesondere bei persistierender mäßiger bis schwerer Symptomatik mit nasaler Obstruktion eingesetzt werden. Die Gabe von oralen systemischen Glukokortikoiden oder Depotinjektionen sollte bei der Behandlung der AR nur in Einzelfällen erwogen werden, da insbesondere bei längerem Gebrauch systemische Nebenwirkungen zu erwarten sind.

#### **6.2.2.4 Leukotrienrezeptorenantagonisten**

Leukotrienrezeptorantagonisten binden sich an die Leukotrienrezeptoren und blockieren dadurch die Wirkung der Leukotriene im Entzündungsprozess. Sie werden neuerdings allein oder in Kombination mit Antihistaminika zur Therapie der AR eingesetzt, insbesondere, wenn eine nasale Obstruktion vorliegt. Die Datenlage lässt aber eine abschließende Bewertung der klinischen Effekte dieser Medikamente noch nicht zu<sup>8</sup>.

#### **6.2.2.5 Dekongestiva**

Unter Dekongestiva werden abschwellende orale Medikamente oder topische Sprays verstanden, die über eine gefäßverengende Sympathomimetikawirkung der nasalen Obstruktion entgegenwirken. Bei längerer Anwendung kommt es meistens zu einer Dosissteigerung durch verminderte Wirkung und es besteht die Gefahr der Entwicklung einer durch Medikamente verursachten Rhinitis, sog. Rhinitis medicamentosa. Die in manchen Sprays enthaltenen Konservierungsmittel (z. B. Benzalkoniumchlorid) können die Nasenschleimhaut weiter schädigen. Aus diesen Gründen ist im Rahmen der Behandlung einer AR, wenn nötig, nur eine Kurzzeittherapie von unter zehn Tagen ggf. als Wegbegleiter für Therapien mit anderen Wirkstoffgruppen angezeigt.

#### **6.2.2.6 Humanisierte anti-IgE-Antikörper**

Humanisierte anti-IgE-Antikörper werden in einigen Studien eingesetzt, sind aber noch nicht für die Routineversorgung zugelassen. Die Kombination dieser Antikörper mit einer IT könnte möglicherweise z. B. bei polysensibilisierten (Sensibilisierung auf mehrere Allergene) Patienten Vorteile bringen.

#### **6.2.2.7 Besondere Aspekte bei Kindern, Schwangeren und Älteren**

##### **Kinder**

Die AR ist bei Kindern unter zwei Jahren selten, nimmt aber bis zum Schulalter deutlich zu. Besondere Beachtung bei der Behandlung einer AR verdient die Existenz des sog. „allergischen Marsches“, d. h. die Entwicklung eines allergischen Asthmas auf Basis einer unbehandelten AR im (Klein)-Kindesalter. Zur Sicherung der Diagnose und Therapieanweisung können auch bei Kindern diagnostische Verfahren zum Nachweis IgE-vermittelter Sensibilisierungen durchgeführt werden, müssen allerdings altersbezogen eingesetzt und ausgewertet werden. Bei Kindern muss besonders auf die Vermeidung von Nebenwirkungen geachtet werden und die Dosierung entsprechend angepasst werden. Für die Anwendung bei Kindern unter zwei Jahren sind nur wenige Arzneimittel erprobt. Eine frühzeitige medikamentöse Behandlung der AR soll mögliche Einschränkungen der Leistungsfähigkeit verhindern oder abmildern, deshalb soll besonders bei Kindern eine sedierende Wirkung von oralen Antihistaminika vermieden und auf nicht-sedierende Antihistaminika-Präparate ausgewichen werden. Ein möglicher negativer Effekt auf das Wachstum von topischen Steroiden in der Langzeitanwendung, insbesondere in der Kombination mit Asthmamedikamenten, ist zu beachten. Orale und intramuskuläre Glukosteroidgaben sollten bei Kindern vermieden werden.

##### **Schwangere**

Die Rhinitis ist ein häufiges Problem in der Schwangerschaft, da eine nasale Obstruktion durch die Schwangerschaft verschlimmert werden kann. Da die meisten Arzneimittel allerdings die Plazenta passieren können, ist Vorsicht geboten. Für die Cromoglicinsäure und topische Steroide gibt es keine Hinweise auf nachteilige Effekte in der Schwangerschaft, allerdings liegen diesbezüglich keine aussagekräftigen Studien vor.

## **Ältere**

Bestimmte Nebenwirkungen von Medikamenten können im Alter verstärkt sein. Dies kann bei Patienten mit Prostatahypertrophie bei der Einnahme von älteren Antihistaminika, insbesondere bei der Kombination mit oralen Dekongestiva, zu Harnverhalten, zentralen sowie kardiovaskulären Effekten führen. Ältere Antihistaminika mit anticholinergischer Wirkung sind bei Glaukumpatienten kontraindiziert.

### **6.2.3 Spezifische Immuntherapie bei der Behandlung der allergischen Rhinitis**

Die SIT, auch Hyposensibilisierung genannt, wird als die einzig potenziell kausale Therapie der AR bezeichnet. Ziel der SIT ist es, durch die Verabreichung allmählich ansteigender Dosen des Allergenextrakts, eine klinische Toleranz gegen die jeweiligen Allergene zu erreichen. Es gibt verschiedene Applikationsformen und Präparate der SIT, die sich hinsichtlich Wirkmechanismus, Sicherheit und Wirksamkeit unterscheiden.

#### **6.2.3.1 Subkutane Immuntherapie**

Bei der SCIT werden nicht-modifizierte Allergene in wässriger oder in physikalisch an einen Träger gekoppelter Extraktform sowie chemisch modifizierte Extrakte (Allergoide) eingesetzt. Diese werden über einen längeren Zeitraum in ansteigenden Dosen dem Patienten subkutan injiziert, um die allergischen Symptome des Patienten langfristig zu vermindern.

#### **Wirkmechanismus**

Der genaue Wirkmechanismus der SCIT ist komplex und nicht im Detail geklärt, aber es gibt grundlegende Erkenntnisse über den Eingriff der SCIT in die immunologischen Mechanismen bei allergischen Krankheitsbildern. Allgemein anerkannt sind die folgenden Wirkungen der SCIT auf das Immunsystem:

- Hemmung der T-Lymphozyten durch Aktivierung regulatorischer T-Zellen (diese produzieren Interleukin-(IL-)10, Wachstumsfaktoren und vermitteln Toleranz). Außerdem kommt es durch die SCIT offensichtlich zu einer verminderten Zytokinproduktion.
- Langfristige Verschiebung der Immunantwort, bei der die allergische sog. TH (T-Helferzellen) 2-Antwort (zugunsten einer stärkeren nichtallergischen sog. TH1-Antwort abgelöst wird).
- Sekundäre Veränderung der B-Lymphozyten-Immunglobulinproduktion mit Induktion der allergenspezifischen IgG-, insbesondere IgG4-Produktion und ggf. langsamer Reduktion der allergenspezifischen IgE-Produktion.
- Effektorzellen wie Mastzellen und basophile Leukozyten bzw. eosinophile Granulozyten werden in ihrer Funktion gehemmt.

#### **Allergenextrakte**

Die verschiedenen Allergenextrakte werden durch herstellereigene Prozesse gewonnen, so dass die unterschiedlichen Produkte weder in ihrer Zusammensetzung noch ihrer Fähigkeit, Allergie auszulösen (Allergenität) kaum vergleichbar sind. Für die Herstellung von Injektionslösungen für eine SCIT wird die Verwendung von standardisierten Allergenextrakten empfohlen, da nicht-standardisierte Extrakte sich stark in ihrer biologischen Aktivität unterscheiden und keine Vergleichbarkeit vorliegt. In Europa werden überwiegend Semidepot-Präparate eingesetzt, bei denen native oder modifizierte Allergene an einen Träger gebunden werden (häufig Aluminiumhydroxid) und so langsamer freigesetzt werden. In den USA werden überwiegend wässrige Extrakte, die vor allem aus der IT der Insektengiftallergien bekannt sind, verwendet.

Allergenextrakte können sowohl als Fertigarzneimittel als auch als individuelle Rezepturen verordnet werden. Fertigarzneimittel unterliegen in Deutschland der Zulassung und werden durch das Paul Ehrlich-Institut (Bundesamt für Sera und Impfstoffe) geprüft. Zumindest neuere Zulassungen müssen den Anforderungen der „good manufacturing practice“ (GMP)- und „good clinical practice“ (GCP)-Richtlinien gerecht werden. Im Gegensatz dazu unterliegen die Individualrezepturen keiner Zulassung bzw. Überprüfung der Qualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit. Es wird geschätzt, dass in Europa mehr als 50 % der Therapielösungen als individuelle Rezepturen auf den Markt gelangen<sup>26</sup>. In

Deutschland stehen 2005 bereits 77 Allergenextrakte als Fertigarzneimittel zur Verfügung, so dass Individualrezepturen nur in Einzelfällen, z. B. bei ungewöhnlichen Allergenen oder Mischung nach Abwägung aller Vor- und Nachteile ihre Berechtigung haben. Grundsätzlich sollen möglichst nur einzelne oder wenige Allergene in einer Injektionslösung verwendet werden, insbesondere auf die Mischung von saisonalen und ganzjährigen Allergenen sollte verzichtet werden.

### **Indikation und Kontraindikationen**

Die Durchführung einer SCIT ist nach der DGAKI-Leitlinie von 2006<sup>22</sup> unter folgenden Umständen indiziert:

- Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung (mit Hauttest und/oder In-vitro-Diagnostik) und eindeutiger Zusammenhang mit klinischer Symptomatik (gegebenenfalls Provokationstestung),
- Verfügbarkeit von standardisierten bzw. qualitativ hochwertigen Allergenextrakten,
- Wirksamkeitsnachweis der geplanten SCIT für die jeweilige Indikation,
- Allergenkarrenz nicht möglich.

Als Kontraindikationen gelten ein unzureichend behandeltes Asthma und/oder irreversible Atemwegsobstruktion (d. h. die Luftmenge, die der Patient mit Kraft möglichst schnell innerhalb einer Sekunde ausatmen kann, bleibt trotz adäquater Pharmakotherapie unter 70 % des Sollwerts), schwere Autoimmunerkrankungen, Immundefizienzen, maligne neoplastische Erkrankung mit aktuellem Krankheitswert sowie unzureichende Compliance.

### **Durchführung der SCIT**

Die Durchführung einer SCIT erfolgt im allgemeinen ambulant durch einen allergologisch weitergebildeten oder mit dieser Therapie erfahrenen Arzt, der in der Lage ist, bei unerwünschten Begleiterscheinungen (z. B. anaphylaktischer Schock oder schwerer Asthmaanfall) eine entsprechende Notfallbehandlung einzuleiten. Die Patienten müssen vor Beginn der Behandlung über Durchführung, Art und Dauer der Behandlung, erwartete Wirkung und mögliche Risiken aufgeklärt werden. Die Injektion erfolgt streng subkutan an der Streckseite der Oberarme. Nach der Injektion muss der Patient mindestens 30 Minuten unter ärztlicher Kontrolle verbleiben. Eine starke körperliche Belastung sollte am gleichen Tag vermieden werden.

Bei der Therapie mit Inhalationsallergenen werden in Deutschland überwiegend Semidepot-Lösungen verwendet. Das konventionelle Dosierschema sieht eine Steigerungsphase (häufig verdoppelte Dosis) in ein- bis zweiwöchigem Abstand vor, bis die sog. Maximaldosis erreicht ist. Nach Erreichung der Maximaldosis erfolgen die Injektionen nur noch ca. einmal im Monat. Bei saisonalen Allergenen wird üblicherweise angestrebt, die Maximaldosis vor Beginn der Saison zu erreichen. Während der Saison kann die Dosierung ggf. reduziert werden. Die Dauer der SCIT wird mit mindestens drei Jahren angegeben. Zeigt die Behandlung nach einem oder spätestens zwei Jahren keinen erkennbaren Erfolg, soll sie kritisch überprüft und gegebenenfalls abgebrochen werden.

Neben dem traditionellen Dosierschema gibt es neuerdings Ansätze, die Maximaldosis schneller zu erreichen, indem man mehrere Injektionen pro Arztbesuch appliziert (sog. Cluster- bzw. Rush-Dosierschemata).

### **Sicherheit und Risiken**

Gemäß den Daten aus dem Paul-Ehrlich-Institut (1991 bis 2000) wird eine Inzidenz von schweren, lebensbedrohlichen Reaktionen von 0,002 bis 0,0076 % bei nicht-modifizierten Allergenextrakten und von 0,0005 bis 0,01 % bei chemisch modifizierten Allergenextrakten (Allergoiden) errechnet. Entwickeln sich schwerste Reaktionen, treten diese meistens als starke bronchiale Obstruktion und seltener als anaphylaktischer Schock auf. Schwerwiegende Reaktionen treten überwiegend bei nicht ausreichender Beachtung von Risikofaktoren auf und können z. T. durch Umsicht und Prophylaxe vermieden werden.

Die gleichzeitige Einnahme von nicht-sedierenden Antihistaminika bei SCIT kann offensichtlich die Gefahr bzw. das Ausmaß begrenzen, ohne einen Wirksamkeitsverlust zu verursachen. Systemische Reaktionen treten nach SCIT im Allgemeinen innerhalb der ersten 30 Minuten auf, d. h. in der Zeit, in der sich der Patient noch in der Überwachung des Arztes befindet. Der Umgang mit solchen Notfällen sowie die Handhabung der entsprechenden Medikamente und Ausrüstungsgegenstände sollen dem

Praxispersonal vertraut sein. Die Lagerung der Patienten und das Legen eines intravenösen Zugangs gehören zu den Erstmaßnahmen.

Neben systemischen Reaktionen kann es bei der SCIT auch zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle kommen. Im Fall von großen Lokalreaktionen (> 10 cm Durchmesser) empfiehlt es sich, auf eine Dosissteigerung bei der nächsten Injektion zu verzichten bzw. die Dosis vorerst zu reduzieren.

#### **Besonderheiten der SCIT im Kindesalter**

Eine Durchführung einer SCIT im Kindesalter ist grundsätzlich möglich, allerdings geht man davon aus, dass jüngere Kinder die Injektionstherapie aus psychologischen Gründen schlechter tolerieren als ältere Kinder. Grundsätzlich ist eine Durchführung einer SCIT bei sorgfältig ausgesuchten Patienten etwa ab dem fünften Lebensjahr möglich. Als vorteilhaft für einen frühen Therapiebeginn der AR gilt, dass

- die Erkrankung noch nicht zu Sekundärveränderungen geführt hat,
- der Etagenwechsel (von AR zu Asthma) potenziell beeinflussbar ist,
- die Ausweitung des Sensibilisierungsspektrums gebremst werden kann.

Die SCIT gilt auch bei Kindern mit einer Rate an systemischen Reaktionen von unter 0,1 % als risikoarm.

#### **6.2.3.2 Sublinguale Immuntherapie**

Grundsätzlich werden bei der SLIT Allergenextrakte zum besseren Kontakt mit dem sog. Mukosa-Immunsystem (d. h. schleimhautassoziierten Immunsystem) für ein bis zwei Minuten unter der Zunge gehalten und dann üblicherweise heruntergeschluckt. Bei der SLIT werden deutlich höhere Dosen verwendet als bei der SCIT, da sich der Aufnahme- bzw. Wirkmechanismus wesentlich unterscheidet.

##### **Wirkmechanismus**

Der Wirkmechanismus der SLIT ist weitgehend ungeklärt, allerdings liegen verschiedene Hypothesen zum Wirkmechanismus vor, wobei z. B. beim Kontakt mit der lokalen Mukosa die Aufnahme in die dendritischen Zellen erfolgt, die über IL-12-Produktion eine Immunmodulation in Richtung nichtallergischer TH1-Immunantwort bewirken kann<sup>24</sup>.

##### **Allergenextrakte**

Zur sublingualen Anwendung sind deutlich weniger Präparate als zu subkutanem Einsatz zugelassen, 2005 in Deutschland insgesamt sechs, 2007 neun (Zitat: RoteListe).

##### **Durchführung der SLIT**

Die Durchführung einer SLIT erfolgt normalerweise bei der ersten Anwendung unter ärztlicher Aufsicht und schließt eine mindestens 30-minütige Beobachtungszeit ein. Anschließend wird die SLIT selbstständig zu Hause durchgeführt.

##### **Indikation und Kontraindikationen**

Die Indikationen für eine SLIT sind bislang noch nicht im gleichen Maß definiert wie bei der SCIT. Als Indikation gelten nach der DGAKI-Leitlinie 2006<sup>22</sup> bislang in Deutschland:

- der Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung (mit Hauttest und/oder In-vitro-Diagnostik) und eindeutiger Zusammenhang mit klinischen Symptomen einer allergischen Rhinokonjunktivitis durch Pollenallergene (gegebenenfalls Provokationstestung), deren Behandlung mit einer SCIT nicht in Frage kommt,
- die Verfügbarkeit von standardisierten und qualitativ hochwertigen Allergenextrakten,
- ein Wirksamkeitsnachweis der geplanten SLIT für die jeweilige Indikation sowie
- ein Alter der Patienten vorzugsweise über 18 Jahre (da Studienlage bei Kindern bislang als unzureichend angesehen wird).

Als Kontraindikationen gelten im Allgemeinen:

- ein unzureichend behandeltes Asthma und/oder irreversible Atemwegsobstruktion
- schwere Autoimmunerkrankungen, Immundefizienzen,

- maligne neoplastische Erkrankung mit aktuellem Krankheitswert sowie
- unzureichende Compliance.

### **Sicherheit und Risiken**

Die SLIT gilt als sichere Methode und schwerwiegende Nebenwirkungen werden seltener als bei der SCIT erwartet. Sie äußern sich in erster Linie als lokale Schleimhautreaktionen (z. B. Schwellung und Juckreiz) und gastrointestinale Beschwerden, die aber meistens milde im Verlauf sind.

### **Besonderheiten im Kindesalter**

Die SLIT gilt als potenziell besonders für Kinder geeignete Methode, da keine Injektionen verwendet werden und eine frühzeitige Behandlung der AR einen möglichen präventiven Einfluss im Sinn der Verhinderung des Etagenwechsels (Neuaufreten eines Asthma bronchiale bei bestehender AR) verspricht. In Deutschland wird nach der DGAKI-Leitlinie von 2006 die SLIT im Kindesalter nicht für die Routineanwendung empfohlen und bis zur abschließenden Bewertung die Vorlage weiterer Studienergebnisse abgewartet.

### **6.2.3.3 Andere lokale Applikationsformen der SIT**

Neben der SLIT existieren noch weitere als lokale bezeichnete Applikationsformen der SIT: die lokal nasale, die lokal bronchiale sowie die rein orale. In einer 1998 von der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) publizierten Übersichtsarbeit<sup>7</sup> (von 31 analysierten Studien: 14 zu nasalem, neun zu oralem, sechs zu sublingualem und zwei zu bronchialem Applikationsweg) wird nur der sublinguale und mit Einschränkungen der nasale Zugangsweg als effektiv für die Behandlung der AR eingeschätzt.

Bei der nasalen Applikationsform besteht aber die grundsätzliche Gefahr von Asthma, was insbesondere bei der ohne ärztliche Aufsicht durchgeführten Applikation durch häuslich angewendetes Nasenspray als problematisch angesehen wird. Der nasale Zugangsweg deshalb wird im Gegensatz zur sublingualen Applikationsform heute kaum mehr angewendet<sup>31</sup>.

Aus den o. g. Gründen werden alle anderen lokalen SIT außer SCIT und SLIT im vorliegenden Bericht nicht bewertet.

## **6.3 Fragestellung**

### **6.3.1 Medizinische Bewertung**

Die medizinische Bewertung soll folgende Fragen beantworten:

1. Wie ist die Informationslage zur medizinischen Wirksamkeit des Einsatzes von verschiedenen Formen der SIT bei AR?
2. Welche Formen der SIT sind bei welchen Indikationen wirksam? Wie sind medizinische Wirksamkeit und Komplikationsraten der verschiedenen Formen der SIT einzuschätzen?

### **6.3.2 Ökonomische Bewertung**

Im ökonomischen Teil werden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Wie ist die Informationslage zur Kosten-Effektivität des Einsatzes von verschiedenen Formen der SIT bei AR?
2. Wie gestaltet sich die Kosten-Wirksamkeit des Einsatzes verschiedener Formen der SIT bei AR?

### **6.3.3 Ethisch-soziale und juristische Bewertung**

Die ethisch-soziale und juristische Bewertung soll folgende Frage beantworten:

Welche spezifischen ethisch-sozialen und juristischen Implikationen sind beim Einsatz verschiedener Formen der SIT bei AR zu beachten?

## 6.4 Methodik

### 6.4.1 Medizinische Bewertung

Die medizinische Analyse wird primär auf Basis von systematischen Übersichten von verblindeten, placebokontrollierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zur Behandlung von AR durch SIT durchgeführt.

#### 6.4.1.1 Informationsquellen und Recherchestrategie

Die Literaturrecherche wird im Februar 2008 in den medizinischen elektronischen Datenbanken MEDLINE (ME00), EMBASE (EM00), EMBASE Alert (EA08), SciSearch (IS00), Social SciSearch (IN00), AMED (CB85), BIOSIS (BA00), CAB Abstracts (CV72), CCMed (CC00), Derwent Drug File (DD83), GLOBAL Health (AZ72), GMS (GA03), ISTEP + ISTEP/ISSHP (II98), MEDIKAT (MK77), ETHMED (ED93), INAHTA-Datenbank, DAHTA-Datenbank, NHS-CRD-DARE-Datenbank (CDAR94), NHS-EED-Datenbank (NHSEED), Deutsches Ärzteblatt (AR96), Kluwer-Verlagsdatenbank (KL97), Karger-Verlagsdatenbank (KR03), Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank (KP05), SOMED (SM78), Springer-Verlagsdatenbank (SP97), Springer-Verlagsdatenbank PrePrint (SPPP), Thieme-Verlagsdatenbank (TV01), Cochrane Database – CENTRAL (CCTR93), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR93) sowie Trials Register of the Cochrane Heart Group von der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) nach Absprache der Suchstrategie mit den Autoren im Februar 2008 ausgeführt. Die Recherchestrategie ist auf die Jahre ab 2003 beschränkt sowie auf die Sprachen Deutsch und Englisch. Die Literaturrecherche wird mit dem grips-open-Kommandomodus und nach den geltenden Anforderungen der DAHTA vorgenommen.

Entsprechend den Anforderungen der DAHTA wird die Literaturrecherche dokumentiert (Auswahl von Datenbanken, Suchbegriffe, Beschreibung der Suchstrategie und boolesche Verknüpfungen, Anzahl der Zwischenergebnisse). Alle Literaturangaben werden elektronisch gespeichert.

Die von der DAHTA durchsuchten Datenbanken, verwendeten Suchstrategien und die Anzahl der jeweiligen Treffer sind detailliert im Anhang aufgelistet.

#### 6.4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Um die Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten, werden in die Bewertung nach Vorgaben der DAHTA (Kapitel 3 des Handbuchs für die Erstellung von Health Technology Assessment (HTA)-Berichten<sup>13</sup>) ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen.

Die Bewertung der Literaturrecherche erfolgt in drei Schritten. In der ersten Sichtung werden ausschließlich Titel der Literaturstellen analysiert, in der zweiten die Zusammenfassungen und in der dritten die vollständigen Publikationen. Zwei unabhängige und mit dem Vorgehen der evidenzbasierten Medizin vertraute Reviewer sind bei der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Bei den ersten beiden Sichtungen werden Literaturstellen zur medizinischen Bewertung nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn sicher zumindest eines der folgenden Merkmale in der Publikation festgestellt werden kann:

- a) Es handelt sich bei einer Publikation nicht um einen Vergleich von SIT mit Placebo bzw. verschiedenen SIT-Formen untereinander.
- b) Eine Publikation fokussiert nicht primär auf die Behandlung der AR.
- c) Es handelt sich in der Publikation nicht um eine Untersuchung an Menschen.
- d) Es handelt sich bei einer Publikation nicht um ein RCT oder um eine systematische Übersichtsarbeit auf Basis verblindeter, kontrollierter Studien.

Die zur Durchsicht im Volltext ausgewählten Literaturquellen werden vom DIMDI bestellt.

Bei der dritten Sichtung werden aufgrund der Vielzahl an vorhandener Information nur systematische Übersichten auf der Basis verblindeter, kontrollierter RCT in die Bewertung einbezogen, deren Hauptfokus auf der Behandlung der AR liegen. Zusammenfassungen (engl. abstracts), Expertenstatements, nicht-systematische Übersichtsarbeiten, systematische Übersichtsarbeiten nicht auf der Basis von ver-

blindeten RCT, systematische Übersichtsarbeiten ohne getrennte Auswertung von AR- und Asthma-studien sowie Einzelstudien werden ausgeschlossen.

### **6.4.1.3 Beschreibung und Bewertung der systematischen Übersichtsarbeiten**

Die Daten aus den eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten werden nach folgendem Schema getrennt für SCIT und SLIT extrahiert und beschrieben:

#### **Fragestellung**

#### **Methodik**

- Rechercheangaben (Datenbanken, Suchbegriffe, Zeitraum)
- Ein- und Ausschlusskriterien bei der Auswahl der Primärstudien in die Übersichtsarbeit
- Verwendete SCIT- bzw. SLIT-Formen
- Angaben zu einbezogenen Patienten in den Primärstudien
- Angaben zu den betrachteten Endpunkten
- Angaben zur Methode der Informationssynthese

#### **Ergebnisse**

Bei den medizinischen Ergebnissen werden die in vielen Studien als primärer Endpunkt gemessene Symptomscores und Medikamentenverbrauchsscores berichtet, des Weiteren werden die Sterblichkeit, unerwünschte Ereignisse (UE) sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität als wichtige Parameter angesehen. Informationen zur möglichen Asthmaprävention durch SIT werden berichtet, wenn die Informationen in den systematischen Übersichten aufgeführt werden, auch wenn diese auf Studien mit einem niedrigeren Evidenzgrad basieren. Da die klinische Relevanz immunologischer Parameter unklar ist, werden sie zwar aufgeführt, wenn sie in den einbezogenen Übersichtsarbeiten berichtet werden, gehen aber nicht in die Informationssynthese ein.

#### **Schlussfolgerungen**

Die Schlussfolgerungen der Autoren der jeweiligen Übersicht werden zusammengefasst.

### **6.4.1.4 Informationssynthese**

Die Informationen der Übersichtsarbeiten werden qualitativ zusammengefasst und in vergleichenden Tabellen dargestellt. Bei durchgeführter Informationssynthese werden über mehrere Übersichten konsistente Ergebnisse als Wirksamkeitsbelege ermittelt sowie mögliche Diskrepanzen zwischen den Übersichten analysiert.

## **6.4.2 Gesundheitsökonomische Bewertung**

### **6.4.2.1 Informationsquellen und Recherchestrategie**

Die Literaturrecherche wird in den medizinischen darunter auch gesundheitsökonomisch relevanten elektronischen Datenbanken von der DAHTA nach Abstimmung der Suchstrategie mit den Autoren im Februar 2008 durchgeführt. Die Recherchestrategie wird auf die Jahre ab 2003 beschränkt sowie auf die Sprachen Deutsch und Englisch. Die Literaturrecherche wird mit dem grips-open-Kommandomodus und nach den geltenden Anforderungen der DAHTA vorgenommen.

Die Literaturrecherche wird wie bei der medizinischen Bewertung dokumentiert (Auswahl von Datenbanken, Suchbegriffe, Beschreibung der Suchstrategie und der booleschen Verknüpfungen, Anzahl der Zwischenergebnisse). Alle Literaturangaben werden elektronisch gespeichert.

Die von der DAHTA durchsuchten Datenbanken, verwendeten Suchstrategien und die Anzahl der jeweiligen Treffer sind detailliert im Anhang aufgelistet.



#### **6.4.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Zur Gewährleistung der Nachvollziehbarkeit werden in die Bewertung nach Vorgaben der DAHTA (Kapitel 3 des Handbuchs für Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten<sup>13</sup>) ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen.

Die Auswertung der Literaturrecherche erfolgt analog zum medizinischen Teil der Arbeit in drei Schritten. In der ersten Sichtung werden die Titel der identifizierten Veröffentlichungen betrachtet, in der zweiten die Zusammenfassungen und anschließend in der dritten die vollständigen Veröffentlichungen. Zwei unabhängige Reviewer sind bei der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Bei den ersten beiden Sichtungen werden Literaturstellen zu gesundheitsökonomischen Publikationen nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn mindestens eines der folgenden Merkmale zutrifft:

- a) Es handelt sich bei einer Publikation nicht um einen Vergleich von SIT mit Placebo, symptomatischer Therapie bzw. von verschiedenen SIT-Medikamenten untereinander.
- b) Eine Publikation fokussiert nicht primär auf die Behandlung der AR.
- c) Es handelt sich bei der Publikation nicht um eine systematische Übersicht von Studien mit gesundheitsökonomischen Analysen bzw. nicht um eine primäre gesundheitsökonomische Studie.

Bei der dritten Sichtung (Volltexte) werden ausschließlich systematische Übersichten von gesundheitsökonomischen Analysen auf Basis von RCT oder primäre gesundheitsökonomische Studien auf Basis von RCT zum Vergleich von SIT mit Placebo, symptomatischer Therapie bzw. von verschiedenen SIT-Medikamenten untereinander in die Bewertung einbezogen. Zusammenfassungen, die lediglich Zwischenergebnisse berichten, werden nicht berücksichtigt.

#### **6.4.2.3 Beschreibung und Bewertung der einbezogenen Studien**

Die Beschreibung und Bewertung der relevanten ökonomischen Studien erfolgt analog zu der medizinischen Bewertung systematisch zu folgenden Aspekten: Studiendesign, medizinische und gesundheitsökonomische Annahmen, methodische Aspekte der Studiendurchführung, medizinische und gesundheitsökonomische Ergebnisse.

Bei den medizinischen Ergebnissen werden die Sterblichkeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als Hauptparameter angesehen. Weitere relevante medizinische Parameter sind Morbidität, Symptomscore und Medikamentenverbrauchsscore. Als wichtigster gesundheitsökonomischer Parameter gilt das inkrementelle Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis (IKER) pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY) in den Studien.

#### **6.4.2.4 Informationssynthese**

Falls mehrere Studien zu einer Fragestellung identifiziert werden, wird eine qualitative Informationssynthese durchgeführt.

### **6.4.3 Ethisch-soziale und juristische Bewertung**

Bei der Literaturrecherche (Angaben zu Informationsquellen und Recherchestrategie siehe medizinische Bewertung) wird nach Publikationen mit expliziter Betrachtung von ethisch-sozialen und juristischen Aspekten der Anwendung von SIT gesucht.

## **6.5 Ergebnisse**

### **6.5.1 Medizinische Bewertung**

#### **6.5.1.1 Ergebnisse der Literaturrecherche**

Die Literaturrecherche der DAHTA ergibt 1.653 Treffer. Es werden insgesamt 1.653 Titel und 867 Zusammenfassungen durchgesehen. 424 Publikationen werden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt (Tabelle 2). Bei der Selektion der Volltexte werden aufgrund der Vielzahl an vorhandener Information nur systematische Übersichten auf der Basis verblindeter, placebokontrollierter RCT in die Bewertung einbezogen, deren Hauptfokus auf der Behandlung der AR liegt.

**Tabelle 2: Ergebnisse der Literaturrecherche zur medizinischen Bewertung**

	<b>N-Treffer</b>
Ergebnisse Literaturrecherche	1.653
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	1.653
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)*	867
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung):	424
<b>N-Publikationen</b>	
Durchgesehene Publikationen im Volltext (3. Sichtung):	424
Ausgeschlossen nach Durchsicht des Volltexts:	419
Insgesamt eingeschlossen	6

\* Für einige Treffer fehlen Zusammenfassungen.

N = Anzahl.

### 6.5.1.2 Beschreibung und Bewertung der Publikationen

Die eingeschlossenen Übersichtsarbeiten werden unterteilt in Übersichtsarbeiten zu SCIT und Übersichtsarbeiten zu SLIT (Tabelle 3). Zu SCIT werden zwei und zu SLIT drei Übersichtsarbeiten in die Bewertung einbezogen. Zum direkten Vergleich von SCIT und SLIT kann keine Übersicht identifiziert werden.

**Tabelle 3: Eingeschlossene Übersichtsarbeiten**

Therapieform/Informationsquelle/Zielpopulation	Recherchezeitraum/eingeschlossene Studientypen	Anzahl eingeschlossener Studien	Zielpopulation/Ergänzung zur Hauptübersicht	Informationssynthese
<b>SCIT</b>				
Calderon et al. <sup>9</sup>	1950 bis Februar 2006/placebo-kontrollierte DBRCT	51	Patienten mit saisonaler AR	Metaanalyse
Malling <sup>25</sup>	1998 bis 2003, Update zu Review 1980 bis 1998 <sup>24</sup> /DBPC	43 in Basispublikation <sup>24</sup> , 7 zusätzliche im Update	Patienten mit AR (Asthmastudien getrennt)/auch andere Allergene außer Pollen einbezogen	Keine Metaanalyse
<b>SLIT</b>				
Wilson et al. <sup>42</sup>	1966 bis September 2002/verblindete, placebokontrollierte RCT	22	Patienten mit AR	Metaanalyse
Erny-Albrecht et al. <sup>16</sup>	2003 bis 2006/RCT	7	Patienten mit AR (Asthmastudien getrennt)/neuere Studien, hersteller-spezifische Analysen	Keine Metaanalyse
Penagos et al. <sup>32</sup>	1966 bis Februar 2006/placebokontrollierte DBRCT	10	Kinder mit AR/inkl. neuerer Studien speziell zu Kindern	Metaanalyse

AR = Allergische Rhinitis. DBPC = Doppelblinde placebokontrollierte Studie. DBRCT = Doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie. PL = Placebo. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SCIT = Subkutane spezifische Immuntherapie. SLIT = Sublinguale spezifische Immuntherapie. ? = Unklar

#### 6.5.1.2.1 Übersichtsarbeiten zu SCIT

- **Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S.<sup>9</sup>**

##### **Fragestellung**

Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von SCIT im Vergleich zu Placebo bei saisonaler AR.

##### **Literaturrecherche**

Eine systematische Literaturrecherche wird in den Datenbanken CENTRAL (Cochrane Library, 2006), MEDLINE (1950 bis 2006), EMBASE (1974 bis 2006), KOREAMED, INDMED, LILACS, PAKMEDINET, Scisearch, mRCT und dem englischen National Research Register mit dem letzten Update im Februar 2006 durchgeführt (Suchrecherche in der Publikation angegeben).

##### **Methodik der Berichterstattung und Informationssynthese**

Die Studienelektion wird von mehreren Reviewern unabhängig von einander durchgeführt. Wenn zur Informationsbeschaffung als notwendig befunden, werden die Studienautoren kontaktiert. Die selektierten Studien werden einer Qualitätsbewertung unterzogen. Die Daten zum Studiendesign, zur Population, zu den verglichenen Technologien (Art, Dosierung, Zeitschema/Dauer) und Ergebnissen (Art, Zeitpunkt und Messung der Outcomes) werden extrahiert. Die Geheimhaltung der Patientenzuteilung in die Interventionsgruppen bei den Studien wird bewertet. Mithilfe extrahierter Outcome-Daten auf einer Intention-to-treat-Basis werden statistisch (Referenzmanager-Programm 4.2.8) 95 %-Konfidenzintervalle (CI) für SMD (standardisierte Mittelwertdifferenz, engl. standardised mean difference) einzelner Studien und Studienheterogenität berechnet sowie, wenn angemessen, Metaanalysen in einem Random-effect-Modell durchgeführt. Bei der Untersuchung der statistischen Heterogenität zwischen den Studien wird eine signifikante Heterogenität angenommen, wenn  $p < 0,05$ .

##### **Berücksichtigte Studien**

Einbezogen werden doppelblinde placebokontrollierte randomisierte Studien, die die Behandlung von Patienten mit AR durch SCIT gegenüber Placebo vergleichen. Es werden 51 Veröffentlichungen in die Bewertung einbezogen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

##### **Beschriebene Studienparameter**

Folgende Parameter werden für die einzelnen eingeschlossenen Studien konsequent in Form von Tabellen beschrieben:

- Methodik der Studie,
- Studiendetails zu: Studienländern, Patienteneinschlusskriterien und Basalcharakteristika der Populationen,
- Interventionen: Allergen, Aufbereitungsform, Dosis, Behandlungsdauer und -schema,
- Endpunkte: Symptomscore, Medikationsscore, Nebenwirkungen, ggf. zusätzliche Ergebnisse wie Provokationstests und spezifische IgE-Messungen,
- Anmerkung der Autoren,
- Einstufung der Geheimhaltung der Patientenzuteilung in die Studienarme.

##### **Untersuchte Maßnahmen zur SCIT**

Die verschiedenen Studien untersuchen eine große Bandbreite an Allergenen und Zubereitungsarten (Extrakte, Allergoide). Die Behandlungsdauer (drei Tage bis drei Jahre), das Applikationsschema sowie die Dauer des Follow-up unterscheiden sich ebenfalls zwischen den Studien. Trotz der erkennbaren statistischen Heterogenität der Studien werden die Daten gepoolt, da sich für alle gepoolten Studien eine konsistente Richtung des Effekts zeigt und die Ergebnisse nach Ansicht der Autoren eine Einschätzung der Effektrichtung sowie -größe erlauben.

##### **Ergebnisse**

Im Folgenden werden zu den jeweiligen Endpunkten zuerst die Ergebnisse aus den einzelnen Metaanalysen ausführlich dargestellt. Da ein erheblicher Teil der identifizierten Studien aus methodischen Gründen nicht in die jeweiligen Metaanalysen einbezogen werden kann, findet sich zusätzlich eine orientierende Information, welche Effektrichtung die nicht in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien zeigen.

### Symptomscore

Daten aus 15 Studien können für eine Metaanalyse zum Symptomscore verwendet werden. In diesen Studien werden verschiedene Allergene wie Ragweed (zwölf Studien), Gräsermix (16 Studien), Timothy/Wiesenlieschgras (fünf Studien), Parietaria/Glaskraut (sechs Studien), Birke (vier Studien), Orchard/Knäuelgras (zwei Studien), Cedar/Zeder (drei Studien), Bermudagrass (eine Studie), Juniperus ashei/Wacholder (eine Studie) und Kokos (eine Studie) verwendet. Hiervon werden 38 als Extrakte und zwölf als Allergoide sowie ein Allergen als nicht weiter spezifiziert angegeben. Sowohl die Dauer der Erhaltungstherapie (Spanne: drei Tage bis drei Jahre, bei sechs Studien keine Angaben zur Dauer) als auch die Dauer des Follow-up (Spanne: einige Wochen bis drei Jahre) unterscheiden sich in den Studien. In den meisten Studien ist es nicht möglich, eine akkurate Allergendosis in Mikrogramm des Major-Allergens (Hauptallergen, engl. major allergen) zu ermitteln.

Die meisten der eingeschlossenen Studien nennen den Symptomscore (in Patiententagebüchern aufgezeichnet) als primären Endpunkt. In den 15 eingeschlossenen Studien werden insgesamt 1.063 Patienten eingeschlossen, davon im SIT-Arm 597 und im Placebo-Arm 466. Die SMD für den Symptomscore bei SCIT vs. Placebo beträgt in der Metaanalyse -0,73 (95 % CI: -0,97 bis -0,50) und ist somit signifikant ( $p < 0,00001$ ). Es zeigt sich eine signifikante Heterogenität der Studien ( $p < 0,0005$ ), die im Rahmen der durchgeführten Sensitivitätsanalyse nicht erklärt werden kann.

Alle anderen 16 Studien, deren Daten nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden können, zeigen einen Vorteil für die Interventionsgruppe.

### Medikationsscore

Medikationsscores, die auf Tagebucheintragen zur Anwendung von antiallergischen Medikamenten basieren, werden in 13 Studien verwendet. Diese schließen insgesamt 963 Patienten ein, davon erhalten 549 eine SIT und 414 Placebo. Die SMD zeigt in der Metaanalyse mit -0,57 (95 % CI: -0,82 bis -0,33) eine signifikante Reduktion des Medikationsscores zugunsten SCIT ( $p < 0,00001$ ). Auch in dieser Analyse zeigt sich eine signifikante statistische Heterogenität der Studien ( $p < 0,0009$ ), die im Rahmen der durchgeführten Sensitivitätsanalyse nicht erklärt werden kann.

Von den zwölf Studien, die nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden können, zeigen elf einen Vorteil für die Interventionsgruppen.

### **Kombinierter Symptom- und Medikationsscore**

Bei acht Studien kann eine Metaanalyse bezüglich des kombinierten Symptom- und Medikationsscores durchgeführt werden. Hierbei werden insgesamt 617 Patienten eingeschlossen, 320 in die SIT-Studiengruppe und 297 in die Placebogruppe. Die SMD für den Symptom- und Medikationsscore beträgt in der Metaanalyse -0,48 (95 % CI: -0,67 bis -0,29) zugunsten SIT und ist somit signifikant ( $p < 0,00001$ ). Bei der kombinierten Betrachtung des Symptom- und Medikamentenscores findet sich keine statistische Heterogenität zwischen den Studien ( $p = 0,25$ ).

Alle 16 Studien, die nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden können, zeigen einen Vorteil für die Interventionsgruppe.

### **Nasaler Symptomscore**

Acht Studien mit insgesamt 633 Patienten werden in eine Analyse zum nasalen Symptomscore eingeschlossen, davon 376 Patienten in der SIT-Gruppe und 257 in der Placebogruppe. Die SMD für den nasalen Symptomscore zeigt in der Metaanalyse mit -1,59 (95 % CI: -2,29 bis -0,89) eine signifikante Reduktion dieses Score zugunsten SIT ( $p < 0,00001$ ). Es zeigt sich eine signifikante statistische Heterogenität der Studien ( $p < 0,00001$ ), die im Rahmen der Sensitivitätsanalyse nicht erklärt wird.

Von den acht Studien, die nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden können, zeigen sieben einen Vorteil für die SIT-Therapie.

### **Bronchialer Symptomscore**

Fünf Studien mit insgesamt 429 Patienten (266 SIT-Behandlung und 163 Placebo) können in eine Analyse zum bronchialen Symptomscore eingeschlossen werden. Die SMD für den bronchialen Medikationsscore beträgt in der Metaanalyse -0,59 (95 % CI: -1,06 bis -0,11) und zeigt somit eine signifikante Reduktion des Scores zugunsten SIT ( $p < 0,02$ ). Es zeigt sich eine signifikante statistische Heterogenität der Studien ( $p < 0,007$ ), die im Rahmen der Sensitivitätsanalyse nicht erklärt werden kann.

Von den zehn Studien, die nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden können, favorisieren acht die SIT.

### **Okularer Symptomscore**

Bei drei Studien kann eine Analyse bezüglich des okularen Symptomscores durchgeführt werden. Hierbei werden insgesamt 345 Patienten eingeschlossen, 226 in die SIT-Studiengruppe und 119 in die Placebogruppe. Die SMD für den okularen Symptomscore beträgt in der Metaanalyse -1,80 (95 % CI: -3,28 bis -0,31) zugunsten SIT und ist signifikant ( $p < 0,02$ ). Es zeigt sich eine signifikante statistische Heterogenität der Studien ( $p < 0,00001$ ), die im Rahmen der Sensitivitätsanalyse nicht erklärt werden kann.

Von neun Studien, die nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden können, zeigen sechs einen Vorteil für die Interventionsgruppe.

### **Rhinokonjunktivitis-Lebensqualität**

Bei fünf Studien kann eine Metaanalyse bezüglich der Rhinokonjunktivitis-Lebensqualität durchgeführt werden. Hierbei werden insgesamt 571 Patienten eingeschlossen, 332 in die SIT-Studiengruppe und 239 in die Placebogruppe. Die SMD zeigt in der Metaanalyse mit -0,52 (95 % CI: -0,69 bis -0,34) eine statistisch signifikante Verbesserung der Rhinokonjunktivitis-Lebensqualität in der mit SIT behandelten Gruppe ( $p < 0,00001$ ). Es zeigt sich keine statistische Heterogenität zwischen den Studien ( $p = 0,50$ ).

### **Unerwünschte Ereignisse (UE)**

In allen Studien wird nach Angaben zu UE gesucht. Hierbei werden sowohl lokale als auch systemische Reaktionen betrachtet. Bei lokalen Reaktionen wird danach unterschieden, ob sie eine Behandlung erfordern. Systemische Reaktionen werden nach ihrem Schweregrad und dem Zeitpunkt ihres Auftretens (innerhalb von 30 min nach SIT oder danach) unterteilt. Trotz methodischer Einschränkung (bei den meisten Studien wird die Anzahl an UE, nicht aber die Studienteilnehmerzahl mit einem oder mehreren Ereignissen genannt) werden orientierend folgende gepoolte Ergebnisse zu UE präsentiert:

#### **Lokale Reaktionen**

30 Studien mit insgesamt 1.696 Patienten (999 SIT, 697 Placebo) beinhalten lokale Reaktionen als Ergebnisparameter.

24 Studien berichten lokale Reaktionen, die keine Behandlung erfordern. 843 Ereignisse finden sich in der SIT-Gruppe (92 %, 907 Patienten), 227 Ereignisse in der Placebogruppe (33 %, 697 Patienten).

Sieben Studien berichten lokale Reaktionen, die eine Behandlung erfordern, davon 21 Ereignisse in der SIT-Gruppe (10 %, 208 Patienten) und acht in der Placebogruppe (4 %, 186 Patienten).

#### **Systemische Reaktionen**

33 Studien mit insgesamt 1.908 Patienten (1.051 SIT, 857 Placebo) beinhalten systemische Reaktionen als Ergebnisparameter.

Diese unterteilen sich in frühe (< 30 Minuten) systemische Reaktionen, Grad 2 bis 4, späte systemische Reaktionen und systemische Reaktionen bei denen Schweregrad und Zeitpunkt des Auftretens nicht angegeben sind:

##### *Frühe systemische Reaktion, Grad 2*

In 17 Studien mit entsprechenden Angaben werden 154 Ereignisse in der SIT-Gruppe (22 %, 706 Patienten) und 44 in der Placebogruppe (8 %, 566 Patienten) registriert.

##### *Frühe systemische Reaktion, Grad 3*

In 13 Studien mit entsprechenden Angaben werden 43 Ereignisse in der SIT-Gruppe (7 %, 615 Patienten) und drei in der Placebogruppe (0,65 %, 463 Patienten) registriert.

##### *Frühe systemische Reaktion, Grad 4*

In neun Studien mit entsprechenden Angaben werden drei Ereignisse in der SIT-Gruppe (0,72 %, 417 Patienten) und eins in der Placebogruppe (0,33 %, 303 Patienten) registriert.

##### *Späte systemische Reaktion*

In elf Studien mit entsprechenden Angaben wurden 458 Ereignisse in der SIT-Gruppe (89 %, 514 Patienten) und 148 in der Placebogruppe (36 %, 412 Patienten) registriert.

### *Systemische Reaktion ohne Angabe zum Schweregrad und Zeitpunkt*

In drei Studien werden zwölf Ereignisse in der SIT-Gruppe (8,5 %, 142 Patienten) und keines in der Placebogruppe (63 Patienten) registriert.

#### **Einsatz von Adrenalin**

13 Studien berichten über den Einsatz von Adrenalin, dabei treten 19 Fälle bei insgesamt 14.085 Injektionen in der SIT-Gruppe (0,13 %) gegenüber einem Fall bei insgesamt 8.278 Injektionen (0,01 % in der Placebogruppe) auf.

#### **Serum Antikörperlevel**

##### **Spezifisches IgG**

28 Studien messen die Veränderungen des spezifischen IgG, alle stellen einen signifikanten Anstieg des IgG nach SIT im Vergleich zu Placebo fest.

Von den genannten Studien verfügen nur vier über die erforderlichen Daten für eine Metaanalyse. Insgesamt gehen 191 Patienten (107 SIT-Gruppe, 84 Placebo) in die Metaanalyse ein. Die SMD zeigt mit 1,90 (95 % CI: 0,88 bis 2,93) einen signifikanten höheren Anstieg des IgG beim SIT ( $p < 0,0003$ ). Es zeigt sich eine statistische Heterogenität zwischen den Studien ( $p < 0,001$ ), die im Rahmen der Sensitivitätsanalyse nicht erklärt werden kann.

In eine Metaanalyse zum spezifischen IgG4 können fünf Studien mit insgesamt 404 Patienten (206 SIT, 198 Placebo) eingeschlossen werden. Die SMD nach SIT zeigt mit 0,79 (95 % CI: 0,49 bis 1,08) eine signifikante Erhöhung des spezifischen IgG4 zugunsten SIT ( $p < 0,00001$ ). Es zeigt sich keine statistische Heterogenität zwischen den Studien ( $p < 0,14$ ).

##### **Spezifisches IgE**

30 Studien messen die Veränderungen des spezifischen IgE, davon stellen 20 Studien einen höheren Anstieg des spezifischen IgE nach SIT im Vergleich zu Placebo fest, neun Studien stellen keine Veränderungen und eine Studie eine höhere Reduktion des spezifische IgE-Levels nach SIT fest.

Von den genannten Studien verfügen neun über die erforderlichen Daten für eine Metaanalyse. Insgesamt gehen 191 Patienten (107 SIT-Gruppe, 84 Placebo) in die Metaanalyse ein. Die SMD zeigt mit 1,90 (95 % CI: 0,88 bis 2,93) eine signifikante Erhöhung des spezifischen IgG zugunsten SIT ( $p < 0,0003$ ). Es zeigt sich eine statistische Heterogenität zwischen den Studien ( $p < 0,001$ ), die im Rahmen der Sensitivitätsanalyse nicht erklärt werden kann.

#### **Spezifische Provokationstests**

In verschiedenen Studien werden nasale, konjunktivale, bronchiale sowie Haut-Provokationstests durchgeführt. Keine der Daten sind für die Durchführung einer Metaanalyse geeignet. Bei den nasalen Provokationstests sprechen die meisten Studien für eine erhöhte Allergenprovokationsdosis nach SIT, bei bronchialen Provokationstests sechs von acht Studien, bei bronchialen Provokationstests zeigt sich bei nur drei Studien ein uneinheitliches Bild.

#### **Tod**

In den einbezogenen Studien werden keine Todesfälle berichtet.

#### **Schlussfolgerungen der Autoren**

Calderon et al.<sup>9</sup> kommen zu dem Schluss, dass eine SCIT mit saisonalen Allergenen, insbesondere mit Gräserpollenallergenen, wirksam ist, um die Symptome und den Medikamentenverbrauch bei Patienten mit AR zu reduzieren und die krankheitsbezogene Lebensqualität bei diesen Patienten zu erhöhen. Es existieren signifikante Risiken, die mit der Injektionstherapie verbunden sind (einschließlich der selten auftretenden UE, die die Verabreichung von Adrenalin erfordern). Die Autoren sehen die Gefahr als deutlich geringer an, wenn die SIT im Rahmen von kontrollierten Studien durchgeführt wird. Zusammenfassend halten die Autoren die SCIT für eine sichere und wertvolle Behandlungsoption, vorausgesetzt, sie wird in einem Setting eingesetzt, in dem der Patient medizinisch beobachtet und, falls notwendig, prompt sowie effektiv gegen systemische allergische Reaktionen behandelt wird.

Die Autoren fordern zusätzliche Studien nach dem CONSORT(Consolidated Standards of Reporting Trials)-Statement, vor allem mit besserer Beschreibung der angewendeten Randomisierungsmethode.

- **Allergen Immunotherapy efficacy in rhinitis and asthma. Malling HJ.<sup>25</sup>**

### **Fragestellung**

Bewertung der Wirksamkeit von SCIT bei Rhinitis und Asthma (getrennte Auswertung). Es handelt sich um ein Update zur Übersicht „Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment“ von Malling<sup>24</sup> von 1998 (nachfolgend als Basispublikation bezeichnet).

### **Literaturrecherche**

Eine Literaturrecherche wird in der Datenbank MEDLINE im Juli 2003 als Update (genauer Suchzeitraum und Suchwörter sind in der Publikation nicht angegeben) zu der Basispublikation (MEDLINE, Suchzeitraum: 1980 bis 1997) durchgeführt.

### **Methodik der Berichterstattung und Informationssynthese**

Die Studienselktion wird vom Autor durchgeführt. Eine explizite Bewertung der Geheimhaltung der Patientenzuteilung in die Interventionsgruppen bei den Studien wird in der Publikation nicht angegeben. Die Studiendaten werden nur für die Studien in der Basispopulation tabellarisch dargestellt (Information zu Population, verglichenen Technologien und Ergebnissen). Die neu einbezogenen sieben doppelblinde placebokontrollierte Studien (DBPC-Studien [DBPC = Doppelblinde placebokontrollierte Studie], Hinweis auf eine Randomisierung als Einschlusskriterium nur in der Basispublikation) werden insgesamt zu dem Ergebnis der Basispublikation hinzugefügt und ausgewertet. Es wird keine Metaanalyse durchgeführt. Die Höhe der Verbesserung durch SIT wird durch die prozentuale Reduktion der Krankheitsschwere (Symptom- bzw. Medikationsscore) im Vergleich zu Placebo ermittelt. Hierbei wird eine Verringerung der Krankheitssymptome um > 30 % gegenüber Placebo als klinisch relevant klassifiziert. Die Wirksamkeit wird durch die selbst gewählte Einteilung eingestuft:

1. Kein Effekt (Symptom-/Medikationsscore < 30 % im Vergleich zu Placebo verbessert)
2. Niedriger Effekt (30 bis 44 % Verbesserung)
3. Moderater Effekt (45 bis 59 % Verbesserung)
4. Hoher Effekt (Verbesserung ≥ 60 %)

### **Berücksichtigte Studien**

Einbezogen werden DBPC, die die Behandlung von Patienten mit AR durch SCIT gegenüber Placebo vergleichen und die Einschlusskriterien erfüllen (DBPC-Studien, Volltextveröffentlichungen in „peer-reviewed“-Zeitschriften auf Englisch, die Randomisierung wird als Kriterium nur in Tabellen der Basispublikation genannt). Es werden 43 Veröffentlichungen aus der Basispublikation und zusätzlich sieben in der Update-Publikation einbezogen (in der Zusammenfassung wird allerdings nur von insgesamt 49 Studien zu AR-Patienten gesprochen).

### **Beschriebene Studienparameter**

Folgende Parameter werden für die einzelnen eingeschlossenen Studien (nur in der Basispublikation) nach folgendem Schema in Form von Tabellen beschrieben:

- Autor
- Jahr der Publikation
- Allergen
- Extrakttyp
- Therapiedauer
- Dosis
- Patientenzahl in den Gruppen,
- Signifikanz
- Klinischer Effekt
- Systemische Nebenwirkungen.

### **Untersuchte Maßnahmen zur SCIT**

Die einzelnen Studien untersuchen unterschiedliche Allergene, wobei die Studien zu Gräserpollen etwa 40 % ausmachen, während sich auf nicht-pollenbasierte Wirkstoffe nur etwa 10 % der Studien beziehen (Hausstaubmilben, eine Studie zu *Alternaria*). Geeignete Studien zu Tier(Haar)-Allergenen liegen nicht vor.

### **Ergebnisse**

#### **Wirksamkeit**

In der Basispublikation wird bei 43 berücksichtigten Studien mit einer Therapiedauer zwischen einigen Wochen und drei Jahren die durchschnittliche klinische Verbesserung (Reduktion in den Symptom-/Medikationsscores) im Vergleich zu Placebo mit 45 % angegeben. Dabei wird in zehn Studien keine, in 13 Studien eine niedrige, in 14 Studien eine moderate und in sechs Studien eine hohe Wirksamkeit festgestellt. Hierbei werden die besten Ergebnisse bei Gräserpollenallergenen erreicht, bei anderen Allergenen wie Baumpollen, Hausstaubmilben, Tier(haar)-Allergien und Schimmelpilzen ist die Informationslage schlechter. Zu Ragweed (Traubenkraut) zeigt sich bei einigermaßen guter Informationslage ein mäßiger Effekt.

Die meisten Studien werden bei Erwachsenen durchgeführt, so dass die Evidenz zur Wirksamkeit bei Kindern begrenzt ist.

In der Update-Publikation sind alle neu publizierten DBPC-Studien (davon neben Gräserpollenallergenen auch drei Studien zu Birken-/Baumpollen) statistisch signifikant wirksamer gegenüber Placebo und zeigen als klinischen Haupteffekt eine Reduktion der Krankheitsschwere (Reduktion der Symptom-/Medikationsscores) um 41 % (in der Basispublikation 45 %). Nach der Ergänzung der neuen Studien zeigen 80 % der Studien eine klinisch relevante Wirksamkeit.

#### **Unerwünschte Ereignisse (UE)**

UE (Asthma, Anaphylaxie, Urtikaria) werden nur zu den in der Basispublikation aufgeführten 43 Studien systematisch aufgelistet und bieten ein sehr uneinheitliches Bild in Bezug auf Prozentsatz und Schweregrad an UE. Für die neu einbezogenen sieben Studien fehlen die Angaben.

#### **Tod**

In den einbezogenen Studien werden keine Todesfälle berichtet.

#### **Schlussfolgerungen der Autoren**

Basierend auf DBPC-Studien sieht der Autor der Übersicht die Wirksamkeit der SIT mit Gräser- und Baumpollenallergenen zur Reduzierung der Krankheitsschwere bei AR als belegt an. Bei der möglichen Auswahl von Patienten für eine SIT sind die jeweilige Sensibilisierung und die Möglichkeit der Allergenmeidung mit einzubeziehen.

### **6.5.1.2.2 Übersichtsarbeiten zu SLIT**

- **Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis.** Wilson DR, Lima MT, Durham SR, Cochrane Review<sup>41</sup>

#### **Fragestellung**

Bewertung der Wirksamkeit von SLIT im Vergleich zu Placebo oder SCIT bei saisonaler AR in Bezug auf die Reduktion von Symptomen/benötigten Medikamenten, Veränderungen immunologischer Marker im Blut und Allergensensitivität an den betroffenen Organen (Nase, Auge, Haut).

#### **Literaturrecherche**

Eine systematische Literaturrecherche wird in den Datenbanken Cochrane Controlled Trials Register, MEDLINE (1966 bis 2002), EMBASE (1974 bis 2002) und SciSearch durchgeführt (Suchbegriffe und Verknüpfung in der Publikation angegeben).

#### **Methodik der Berichterstattung und Informationssynthese**

Die Studienselektion wird von einem Reviewer durchgeführt und von einem zweiten geprüft. Die selektierten Studien werden einer Qualitätsbewertung unterzogen und diejenigen, die für eine Metaanalyse in Frage kommen, herausgefiltert. Die Daten zu Studiendesign, zur Population, zu den verglichenen Technologien (Art, Dosierung, Zeitschema/Dauer) und Ergebnissen (Art, Zeitpunkt und



Messung der Outcomes) werden extrahiert. Die Geheimhaltung der Patientenzuteilung in die Interventionsgruppen bei den Studien wird entsprechend der Leitlinien der Cochrane Collaboration bewertet. Mithilfe extrahierter Outcome-Daten werden statistisch (mit dem Referenzmanager-Programm 4.1) 95 % CI für SMD einzelner Studien berechnet. Die Analyse der Daten erfolgt auf Basis von SMD. P-Werte von  $< 0,05$  werden als statistisch signifikant betrachtet. SMD im Random-effect-Modell wird benutzt, um eine zusammenfassende Statistik zur Wirksamkeit zu erhalten. Chi-Quadrat-Tests wird durchgeführt, um die Heterogenität zwischen den Studien zu bewerten. Ein p-Wert von  $< 0,1$  wird als eine signifikante Heterogenität zwischen den Studien angenommen.

Die folgenden Subgruppenanalysen sind, wenn aufgrund der Datenlage möglich, geplant:

- Saisonale vs. ganzjährige Allergene
- Kinder vs. Erwachsene
- Dosis des Major-Allergens:  $< 5$  mcg vs. 5 bis 20 mcg vs.  $> 20$  mcg, gemäß WHO-Leitlinie
- Dauer der IT  $<$  sechs Monate vs. sechs bis zwölf Monate vs.  $>$  zwölf Monate
- SLIT mit Ausspucken vs. SLIT mit Hinunterschlucken

Studien werden nur in eine Metaanalyse einbezogen, wenn Mittelwerte und Standardabweichungen in den Studien angegeben sind oder per Nachfrage von den Studienautoren geliefert werden.

### **Berücksichtigte Studien**

Einbezogen werden alle randomisierten DBPC mit Parallelgruppendesign. Bei den eingeschlossenen Patienten muss eine AR vorliegen, das Allergen identifiziert und eine Sensibilisierung durch einen positiven Prick-Test oder ein hohes Level an zirkulierendem allergenspezifischem IgE durch RAST festgestellt sein. Studien, die sich isoliert mit Asthma beschäftigen, werden ausgeschlossen. Einzuschießende Studien beziehen sich auf SLIT, mit oder ohne anschließendes Schlucken der Allergenzubereitung. Alle adäquaten Allergenaufbereitungsarten, Dosierungen und Applikationsschemata werden berücksichtigt. Als primärer Endpunkt gelten der Symptomscore und der Medikationsscore. Als weitere Endpunkte sind die Bewertung der Allergensensitivität (Auge, Nase oder Haut), Messungen von Serum-IgE und/oder Serum-IgG sowie die Betrachtung von UE möglich. Es werden 22 Veröffentlichungen in die Bewertung einbezogen, die die Einschlusskriterien erfüllen. Bei allen Studien wird die verdeckte Zuordnung als adäquat angesehen und es werden nahezu immer identisch aussehende Placebo-Präparationen verwendet.

### **Beschriebene Studienparameter**

Folgende Parameter wurden für die einzelnen eingeschlossenen Studien konsequent in Form von Tabellen beschrieben:

- Methodik der Studie,
- Studiendetails zu Patienteneinschlusskriterien und -populationen,
- Interventionen: Allergen, Aufbereitungsform, Dosis, Behandlungsdauer und -Schema,
- Endpunkte: Symptomscore, Medikationsscore, Immunglobulin-Messungen, Provokationstests,
- Anmerkung der Autoren,
- Einstufung der Geheimhaltung der Patientenzuteilung in die Studienarme.

### **Untersuchte Maßnahmen zur SLIT**

Die verschiedenen Studien untersuchen insgesamt eine große Bandbreite an Allergenen und Zubereitungsarten (Extrakte, Allergoide). Die Behandlungsdauer (Monate bis zwei Jahre), das Applikationsschema sowie die Dauer des Follow-up unterschieden sich ebenfalls zwischen den Studien.

### **Ergebnisse**

Im Folgenden werden zu den jeweiligen Endpunkten die Ergebnisse aus den einzelnen Metaanalysen ausführlich dargestellt.

#### Symptomscore

Alle Studien beinhalten Daten zum Symptomscore, die in Patiententagebüchern festgehalten werden, als primären Endpunkt. In diesen Studien werden verschiedene Allergene wie Hausstaubmilbe (sechs Studien), Gras (fünf Studien), Parietaria (fünf Studien), Olea/Olive (zwei Studien), Ragweed, Katze,

Baumpollen, Zypresse (jeweils eine Studie) verwendet. Bei den meisten Studien ist es nicht möglich, die verabreichte Dosis an Major-Allergenen in Mikrogramm genau festzustellen. Die Dauer der Therapie ist in den Studien sehr unterschiedlich (acht Studien weniger als sechs, zehn Studien zwischen sechs und zwölf und vier Studien mehr als zwölf Monate).

In den 21 eingeschlossenen Studien (Studie von Quirino 1996 wird wegen SCIT-Vergleichsgruppe anstatt Placebogruppe aus diesem Vergleich ausgeschlossen) werden insgesamt 959 Patienten eingeschlossen, davon 484 im SLIT-Arm und 475 im Placebo-Arm. Die SMD für den Symptomscore beträgt in der Metaanalyse -0,42 (95 % CI: -0,69 bis -0,15) und ist signifikant zugunsten der SLIT ( $p < 0,002$ ). Es zeigt sich eine signifikante statistische Heterogenität zwischen den Studien ( $p < 0,001$ ), die im Rahmen der Sensitivitätsanalyse nicht erklärt werden kann.

#### *Subgruppenanalyse*

##### *Saisonale Allergene*

In der Metaanalyse von 14 Studien zu saisonalen Allergenen (346 SLIT, 344 Placebo) beträgt die SMD -0,30 (95 % CI: -0,53 bis -0,07) und ist somit signifikant zugunsten SLIT ( $p < 0,01$ ). Es liegt eine signifikante statistische Heterogenität der Studien vor ( $p = 0,013$ ).

##### *Ganzjährige Allergene*

In der Metaanalyse von sieben Studien zu ganzjährigen Allergenen (138 SLIT, 131 Placebo) beträgt die SMD -0,58 (95 % CI: -1,28 bis 0,12) und ist nicht signifikant zugunsten SLIT reduziert ( $p = 0,11$ ). Es liegt eine signifikante statistische Heterogenität der Studien vor ( $p = 0,00001$ ).

##### *Erwachsene*

16 Studien schließen nur Erwachsene ein (373 SLIT, 368 Placebo) und zeigen in der Metaanalyse mit einer SMD von -0,4 (95 % CI: -0,61 bis -0,18) einen signifikanten Effekt zugunsten SLIT ( $p < 0,0003$ ). Es liegt eine signifikante statistische Heterogenität der Studien vor ( $p = 0,02$ ).

##### *Kinder*

Fünf Studien schließen nur Kinder ein (111 SLIT, 107 Placebo) und zeigen in der Metaanalyse mit einer SMD von -0,31 (95 % CI: -1,32 bis 0,7) einen nicht signifikanten Effekt zugunsten SLIT ( $p = 0,5$ ). Es zeigt sich eine signifikante statistische Heterogenität der Studien ( $p = 0,00001$ ).

##### *Dauer der SIT weniger als sechs Monate*

In der Metaanalyse von acht Studien mit einer Behandlungsdauer von weniger als sechs Monaten (183 SLIT, 175 Placebo) beträgt die SMD -0,36 (95 % CI: -0,67 bis 0,06) und zeigt einen nicht signifikanten Effekt zugunsten SLIT ( $p = 0,2$ ). Es zeigt sich keine signifikante statistische Heterogenität der Studien ( $p = 0,1$ ).

##### *Dauer der SIT von sechs bis zwölf Monaten*

Bei Bewertung von neun Studien mit einer Behandlungsdauer von sechs bis zwölf Monaten (193 SLIT, 195 Placebo) beträgt die SMD in der Metaanalyse -0,21 (95 % CI: -0,54 bis 0,11) und ist nicht signifikant besser im Vergleich zu Placebo ( $p = 0,2$ ). Es zeigt sich eine signifikante statistische Heterogenität der Studien ( $p = 0,02$ ).

##### *Dauer der SIT länger als zwölf Monate*

Die Metaanalyse von vier Studien mit einer Behandlungsdauer von über zwölf Monaten (108 SLIT, 105 Placebo) zeigt mit einer SMD von -0,95 (95 % CI: -1,97 bis 0,06) keinen signifikanten Vorteil für SLIT im Vergleich zu Placebo ( $p = 0,07$ ). Es zeigt sich eine signifikante statistische Heterogenität der Studien ( $p = 0,00001$ ).

#### Medikationsscore

Tagebuchscores, die die laufende Medikation reflektieren, werden in 18 von 22 Studien angegeben, Eine Studie wird ausgeschlossen. Die verbleibenden 17 Studien schließen insgesamt Daten von 803 Patienten ein, davon erhalten 405 eine SLIT und 398 Placebo. Die SMD für den Medikationsscore zeigt in der Metaanalyse mit -0,43 (95 % CI: -0,63 bis -0,23) eine signifikante Reduktion des Medikationsscores zugunsten SLIT ( $p < 0,00003$ ). Auch in dieser Analyse zeigt sich eine signifikante statistische Heterogenität der Studien ( $p < 0,028$ ).

### *Subgruppenanalyse*

#### *Saisonale Allergene*

In der Metaanalyse von 14 Studien zu saisonalen Allergenen (346 SLIT, 344 Placebo) beträgt die SMD -0,36 (95 % CI: -0,54 bis -0,18) und ist somit signifikant zugunsten SLIT ( $p < 0,00007$ ). Eine signifikante statistische Heterogenität der Studien wird nicht festgestellt ( $p = 0,22$ ).

#### *Ganzjährige Allergene*

In der Metaanalyse von drei Studien zu ganzjährigen Allergenen (59 SLIT, 54 Placebo) beträgt die SMD -0,85 (95 % CI: -1,93 bis 0,23) und ist somit nicht signifikant unterschiedlich zugunsten einer der Alternativen ( $p = 0,12$ ). Es zeigt sich eine signifikante statistische Heterogenität der Studien ( $p = 0,005$ ).

#### *Erwachsene*

14 Studien schließen nur Erwachsene ein (373 SLIT, 368 Placebo) und zeigen in der Metaanalyse mit einer SMD von -0,51 (95 % CI: -0,73 bis -0,29) einen signifikanten Effekt zugunsten SLIT ( $p < 0,00001$ ). Es zeigt sich eine borderline Heterogenität der Studien ( $p = 0,05$ ).

#### *Kinder*

Drei Studien schließen nur Kinder ein (62 SLIT, 60 Placebo) und zeigen in der Metaanalyse mit einer SMD von 0,02 (95 % CI: -0,34 bis 0,37) keinen signifikanten Effekt zugunsten einer der Therapien ( $p = 0,9$ ). Es zeigt sich keine signifikante statistische Heterogenität der Studien ( $p = 0,8$ ).

#### *Dauer der SIT weniger als sechs Monate*

Sieben Studien mit einer Behandlungsdauer von weniger als sechs Monaten (163 SLIT, 154 Placebo) zeigen in der Metaanalyse mit einer SMD von -0,63 (95 % CI: -1,09 bis -0,18) eine signifikante Reduktion des Scores zugunsten der SLIT ( $p = 0,007$ ). Es zeigt sich eine signifikante statistische Heterogenität der Studien ( $p = 0,004$ ).

#### *Dauer der SIT von sechs bis zwölf Monaten*

Acht Studien mit einer Behandlungsdauer von sechs bis zwölf Monaten (178 SLIT, 180 Placebo) zeigen in der Metaanalyse mit einer SMD von -0,35 (95 % CI: -0,6 bis -0,1) eine signifikante Reduktion des Scores zugunsten der SLIT ( $p = 0,0001$ ). Es zeigt sich keine signifikante statistische Heterogenität der Studien ( $p = 0,28$ ).

#### *Dauer der SIT länger als zwölf Monate*

Metaanalyse von zwei Studien mit einer Behandlungsdauer von über zwölf Monaten (64 SLIT, 64 Placebo) zeigen mit einer SMD von -0,27 (95 % CI: -0,62 bis 0,08) keine signifikante Reduktion zugunsten einer der Alternativen ( $p = 0,13$ ). Es zeigt sich keine signifikante statistische Heterogenität der Studien ( $p = 0,76$ ).

### **Allergensensitivität**

In 14 von 21 Studien werden Tests zur Messung der Allergensensitivität vor und nach Behandlung durchgeführt. Hierbei handelt es sich in 13 Studien um Hauttestungen, zusätzlich kommen nasale (vier Studien) und konjunktivale (zwei Studien) Tests zum Einsatz. Aufgrund der großen Unterschiede in der Methodik und fehlender Daten in den Publikationen lässt sich eine Metaanalyse nicht durchführen.

### **Unerwünschte Ereignisse (UE)**

Alle eingeschlossenen Studien stellen ein Fehlen von systematischen Nebenwirkungen fest. Geringfügige lokale Nebenwirkungen wie Jucken und Schwellung der Mundschleimhaut werden in fast allen Studien berichtet, aber nur selten als bedeutsam eingestuft.

### **Serum Antikörperlevel**

#### **Spezifisches IgG**

16 von 21 eingeschlossenen Studien messen die Veränderungen der Serumlevels von IgE und/oder IgG. Aus Angaben von sechs Studien (171 SIT, 174 Placebo) wird in der Metaanalyse eine SMD in Höhe von 0,22 (95 % CI: -0,11 bis 0,55) ermittelt, die Veränderung des IgE ist nicht signifikant besser im Vergleich zu Placebo ( $p = 0,19$ ).

In eine Metaanalyse zum spezifischen IgG4 können sechs Studien mit insgesamt 381 Patienten (190 SIT, 191 Placebo) eingeschlossen werden. Die SMD beträgt 0,6 (95 % CI: -0,11 bis 1,31) und zeigt keine signifikante Unterschiede ( $p = 0,1$ ).

### **Schlussfolgerungen der Autoren**

Wilson et al.<sup>42</sup> kommen zu dem Schluss, dass die systematische Übersicht die Wirksamkeit der SLIT bezüglich Reduktion von Symptomen und Medikamentenverbrauch bei Patienten mit AR demonstriert. Die Daten erlauben allerdings keine Quantifizierung des Effekts verglichen mit anderen Therapieformen. Trotz dieser Einschränkung zeigt die große Anzahl an Studien überzeugend konsistente Ergebnisse mit einer Gesamtzahl von 979 Patienten. Hervorzuheben ist die Sicherheit der SLIT mit dem Potenzial einer Behandlungsmöglichkeit. Es zeigt sich keine signifikante Reduktion des Symptom- bzw. des Medikationsscores bei Studien, die speziell Kinder einschließen, allerdings ist die Patientenzahl in dieser Subgruppe zu klein, um belastbare Aussagen treffen zu können.

Die Autoren sehen noch eine Reihe an unbeantworteten Fragen bezüglich Behandlungsdosis und -dauer, Unterschieden zwischen verschiedenen Allergenen, Effektstärke im direkten Vergleich zu SCIT, Langzeit-Präventionseffekten sowie Compliance im Rahmen einer Behandlung im häuslichen Umfeld.

- **Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, Canonica GW.<sup>32</sup>**

### **Fragestellung**

Bewertung der Wirksamkeit von SLIT im Vergleich zu Placebo bei Kindern mit AR.

### **Literaturrecherche**

Eine systematische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, LILACS und CINAHL für den Suchzeitraum 1966 bis Februar 2006 durchgeführt (Suchbegriffe sind in der Publikation angegeben). Es wird speziell nach RCT und Metaanalysen gesucht. Es werden darüber hinaus die Referenzen in den Publikationen nach relevanten Dokumenten durchgesehen.

### **Methodik der Berichterstattung und Informationssynthese**

Die Studienselektion wird von zwei Untersuchern unabhängig voneinander durchgeführt. Der Einschluss in die Bewertung wird anhand der Volltexte von zwei Autoren vorgenommen und vom Projektleiter geprüft. Das prozentuale Übereinstimmen der Untersucher für den Einschluss in die Bewertung wird mit dem Kappa-Test kalkuliert. Die selektierten Studien werden einer Qualitätsbewertung mithilfe des Jadad-Scores unterzogen. Die untersuchten Endpunkte sind sowohl der nasale Symptomscore als auch der Medikationsscore. Die entsprechenden Daten werden aus den Studien im Hinblick auf die gewünschte Intention-to-treat-Analyse extrahiert. Scores zu saisonalen Pollen werden in Bezug auf regionale Pollenzählung adjustiert. Es werden bei Bedarf zusätzlich die Studienautoren kontaktiert, um fehlende Daten zu erhalten.

Bei den kontinuierlichen Endpunktdaten, die in den Studien anhand von mehreren unterschiedlichen Skalen gemessen werden, wird die SMD errechnet. Alle Ergebnisse werden mit 95 % CI berichtet und alle p-Werte sind zweiseitig. Chi-Quadrat-Tests werden durchgeführt, um die statistische Heterogenität zwischen den Studien zu erfassen. Extrahierte Outcome-Daten werden statistisch mit dem Referenzmanager-Programm 4.2.7 ausgewertet und Random-effect-Modelle für die Metaanalyse benutzt.

### **Berücksichtigte Studien**

Einbezogen werden randomisierte placebokontrollierte doppelblinde Studien. Bei den eingeschlossenen Patienten muss es sich um Kinder im Alter von drei bis 18 Jahren mit einer AR handeln. Als primärer Endpunkt gilt der Symptomscore oder der Medikationsscore. Es werden zehn Veröffentlichungen in die Metaanalyse einbezogen.

## **Beschriebene Studienparameter**

Folgende Parameter werden für die einzelnen eingeschlossenen Studien konsequent in Form von Tabellen beschrieben:

- Methodik der Studie, Evidenzlevel, Qualitätsscore,
- Studiendetails zu Patienteneinschlusskriterien und -populationen,
- Interventionen: Allergen, Aufbereitungsform, Dosis, Behandlungsdauer,
- Endpunkte: Symptomsscore, Medikationsscore.

## **Untersuchte Maßnahmen zur SLIT**

Die verschiedenen Studien untersuchen eine große Bandbreite an Allergenen und Zubereitungsarten (Extrakte, Allergoide). Die Behandlungsdauer (Bandbreite: Monate bis drei Jahre), die Dosis und deren Messeinheiten, Applikationsschema sowie die Dauer des Follow-up unterscheiden sich ebenfalls zwischen den Studien.

## **Ergebnisse**

Im Folgenden werden zu den jeweiligen Endpunkten die Ergebnisse aus den einzelnen Metaanalysen ausführlich dargestellt.

### Symptomsscore

Alle Studien beinhalten Daten zum Symptomsscore, die in Patiententagebüchern festgehalten werden. In diesen Studien werden verschiedene Allergene wie Hausstaubmilbe (vier Studien), Gräsermix (drei Studien), Parietaria (eine Studie), Olive (eine Studie) und Pollenmix (eine Studie) verwendet. Die Dosis wird in den Studien sehr unterschiedlich angegeben (z. B. Mikrogramm, spezifische Behandlungseinheiten, Index für Reaktivität). Als Trägersubstanz wird meistens Glycerol verwendet. Neun Studien applizieren die SLIT als Tropfen und eine Studie als Tablette. Die durchschnittliche Dauer der Therapie beträgt 21 Monate (Bandbreite in den Studien: drei bis 36 Monate).

Alle zehn eingeschlossenen Studien liefern Daten zum Symptomsscore, insgesamt werden 484 Patienten eingeschlossen, davon im aktiven SLIT-Arm 245 und im Placebo-Arm 239. SLIT im Vergleich zu Placebo führt zu einer signifikanten Reduktion der nasalen Symptome mit einer SMD von -0,56 (95 % CI: -1,01 bis -0,10,  $p < 0,02$ ). Es zeigen sich Hinweise auf eine signifikante statistische Heterogenität der Studien ( $p < 0,001$ ).

### *Subgruppenanalyse (Metaanalyse)*

#### *Pollenallergene*

In den sechs Studien zu Pollenallergenen (179 SLIT, 179 Placebo) beträgt die SMD -0,53 (95 % CI: -0,94 bis -0,12) zugunsten SLIT ( $p < 0,01$ ).

#### *Hausstaubmilben*

In den vier Studien zu Hausstaubmilben (66 SLIT, 60 Placebo) beträgt die SMD -0,52 (95 % CI: -1,77 bis 0,72) zeigt eine nicht signifikante Reduktion zugunsten SLIT im Vergleich mit Placebo ( $p < 0,41$ ).

#### *Dauer der SLIT mit $\leq 18$ Monate*

Vier Studien mit einer Behandlungsdauer von  $\leq 18$  Monaten (53 SLIT, 49 Placebo) zeigen mit einer SMD von -0,26 (95 % CI: -0,95 bis 0,44) eine nicht signifikante Reduktion zugunsten SLIT im Vergleich zu Placebo ( $p = 0,47$ ).

#### *Dauer der SLIT $> 18$ Monate*

Sechs Studien mit einer Behandlungsdauer von über 18 Monaten (192 SLIT, 190 Placebo) zeigen mit einer SMD von -0,73 (95 % CI: -1,35 bis -0,12) eine signifikante Reduktion zugunsten SLIT ( $p = 0,02$ ).

### Medikationsscore

279 Patienten aus sieben Studien können in diese Analyse eingeschlossen werden (141 SLIT, 138 Placebo). Die SMD zeigt mit -0,76 (95 % CI: -1,46 bis -0,06) eine signifikante Reduktion des Medikationsscores beim Vergleich SLIT vs. Placebo ( $p < 0,03$ ). Es zeigen sich Hinweise auf eine signifikante statistische Heterogenität der Studien ( $p < 0,03$ ).

### **Allergensensitivität**

In 14 von 21 Studien werden Tests zur Messung der Allergensensitivität vor und nach Behandlung durchgeführt. Hierbei handelt es sich in 13 Studien um Hauttestungen, zusätzlich kommen nasale (vier Studien) und konjunktivale (zwei Studien) Tests zum Einsatz. Aufgrund der großen Unterschiede in der Methodik und fehlenden Daten in den Publikationen lässt sich eine Metaanalyse nicht durchführen.

### **Nebenwirkungen**

Alle eingeschlossenen Studien berichten die Anzahl von Nebenwirkungen (132 SLIT, 28 Placebo). Es werden weder tödliche noch schwere Reaktionen berichtet. Insgesamt wird die SLIT gut vertragen. Allerdings erleiden drei Patienten in einer Studie von (den Studienautoren einer Überdosierung zugeschrieben) und ein Patient in einer anderen Studie schweres Asthma. In der SLIT-Gruppe sind vorrangig orale (51), nasal-okkulare (24) sowie gastrointestinale Nebenwirkungen beschrieben. In der Placebogruppe wird oraler Juckreiz (15) berichtet. Geringfügige lokale Nebenwirkungen wie Jucken und Schwellung der Mundschleimhaut werden in fast allen Studien berichtet, aber nur selten als bedeutsam eingestuft.

### **Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren**

Penagos et al.<sup>32</sup> kommen zu dem Schluss, dass die Ergebnisse eine Wirksamkeit bezüglich Reduktion von Symptomen und Medikamentenverbrauch für die SLIT mit Pollenallergenen belegt, nicht aber für die SLIT mit Hausstaubmilbenallergenen. Hierbei mag die Höhe der Dosis eine Rolle spielen. Die Autoren verweisen auf eine neue publizierte DBPC-Studie<sup>29</sup>, die für eine hochdosierte SLIT mit Hausstaubmilbenallergenen bei Kindern mit mildem bis moderatem Asthma eine Wirksamkeit zeigt. Nichtsdestotrotz finden sich laut der Übersicht in der Literatur bisher noch keine überzeugenden Beweise für eine optimale Dosis bzw. eine Dosis-Wirkungsbeziehung bei der SLIT. Die Behandlung mit SLIT bei Kindern soll nach Ansicht der Autoren nicht erst nach Versagen einer medikamentösen Therapie, sondern möglichst früh eingesetzt werden. Die Behandlungsdauer sollte mindestens 18 Monate betragen. Die Autoren weisen auf eine Reihe von möglichen Bias ihrer Übersicht hin. Darunter fällt die statistische Heterogenität der Studien, weshalb ein Random-effect-Modell bei der Metaanalyse verwendet wird sowie entsprechende Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Die grundsätzliche Gefahr des Publikationsbias im Rahmen einer systematischen Übersicht wird gesehen und obwohl Anstrengungen unternommen werden z. B. über die ausgedehnte Handsuche alle Literatur zu finden, lässt sich nicht völlig ausschließen, dass relevante Studien nicht einbezogen werden. Bei der Qualitätsbewertung der Studien finden sich insgesamt recht gute Punktzahlen im Jadad-Score, allerdings zeigen sich in den einbezogenen Studien methodische Probleme, wie fehlende Beschreibung der Randomisierungsmethode, fehlende Fallzahlkalkulationen sowie kleine Patientenzahlen in den Studien. Die geplante Intention-to-treat-Analyse ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich. Insgesamt sehen die Autoren eine Stärke ihrer Übersicht in der ca. doppelten Fallzahl im Vergleich zu früheren Übersichten (aufgrund der neu publizierten Studien) und der damit verbundenen signifikanten Effektgröße, der angewendeten soliden statistischen Methoden sowie der durchgeführten Qualitätsbewertung der einbezogenen Studien. Hochwertige Studien zu SLIT mit Hausstaubmilbenallergenen bei Kindern sowie Studien zu SLIT bei Kindern unter drei Jahren sollten nach Meinung der Autoren schnellstmöglich adäquat durchgeführt werden.

- **Sublingual immunotherapy in allergic rhinitis and asthma: A review of recent clinical evidence. Erny-Albrecht K, Valentine WJ, Christensen J, Vestenbaek U, Palmer AJ.<sup>16</sup>**

### **Fragestellung**

Bewertung der Wirksamkeit von SLIT im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit AR und/oder Asthma (getrennte Auswertung für AR vorhanden) für Studien von 2003 bis 2006, die nicht in früheren Metaanalysen von Wilson et al.<sup>42</sup> enthalten sind. Eine produktspezifische Bewertung soll erfolgen, um die in bisherigen Metaanalysen vorhandene hohe statistische Heterogenität der einbezogenen Studien zu vermeiden.

## **Literaturrecherche**

Eine systematische Literaturrecherche wird im Februar 2006 MEDLINE/Pubmed für entsprechende Suchbegriffe (in der Publikation angegeben) durchgeführt. Darüber hinaus erfolgt eine Handsuche in den Referenzen der bekannten Übersichten und Metaanalysen.

## **Methodik der Berichterstattung und Informationssynthese**

Es finden sich in der Publikation keine detaillierten Angaben zu einer systematischen Studienselektion. Die Übersicht bezieht sich als Ergänzung zur Cochrane-Übersicht von Wilson et al.<sup>42</sup> (randomisierte DBPC bis 2003) und schließt darauf aufbauend nur neuere Studien mit einem „streng kontrollierten“ Design ein (Angaben zur Bewertung der Randomisierung der eingeschlossenen Studien fehlen allerdings). Die einzelnen Studien werden im Text unterschiedlich ausführlich beschrieben und tabellarisch vergleichend dargestellt, allerdings findet keine Informationssynthese in Form eines Pools der Ergebnisse statt.

## **Berücksichtigte Studien**

Einbezogen werden neuere Studien mit einem „streng kontrollierten“ Design (Angaben zur Bewertung der Randomisierung der eingeschlossenen Studien fehlen allerdings). Bei den eingeschlossenen Patienten muss es sich um Patienten mit AR und/oder Asthma (getrennte Auswertung reiner Asthmastudien). Als primärer Endpunkt gilt der Symptomscore oder der Medikationsscore. Es werden sieben Veröffentlichungen einbezogen.

## **Beschriebene Studienparameter**

Folgende Parameter wurden für die einzelnen eingeschlossenen Studien konsequent in Form von Tabellen beschrieben: Allergen und Hersteller, Gesamtzahl an Patienten in der Studie, Patientencharakteristika in Bezug auf Kinder/Erwachsene, Reduktion in Symptomscores und Medikationsscores sowie Angabe über Signifikanz der Ergebnisse in Bezug auf den jeweiligen Endpunkt.

## **Untersuchte Maßnahmen zur SLIT**

Die verschiedenen Studien untersuchen produktspezifisch verschiedene Allergene unterschiedlicher Hersteller (Hausstaubmilbe/Stallergenes (eine Studie)/ALK-Abelló (eine Studie), Gräser/Stallergenes (eine Studie)/ALK-Abelló (zwei Studien), Birkenpollen/ALK-Abelló (eine Studie)/Anallergo (eine Studie)). Die Ergebnisse bzw. Signifikanzen werden für die Einzelstudien aufgelistet.

## **Ergebnisse**

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus der tabellarischen Übersicht dargestellt, danach zusätzliche Informationen zu den Einzelstudien aufgelistet.

### Symptomscore

Alle Studien beinhalten Daten zum Symptomscore. Alle sieben aufgeführten neuen Studien zeigen eine Reduktion im Symptomscore für SLIT vs. Placebo, allerdings in zwei Studien<sup>36, 30</sup> (zu Gräsern/ALK-Abelló bzw. Birkenpollen/ALK-Abelló) nicht signifikant.

#### *Herstellerspezifische Ergebnisse*

Herstellerspezifisch zeigen die Gräserpollenzubereitungen von ALK-Abelló bei Erwachsenen eine Reduktion des Symptomscores gegenüber Placebo, in der Studie mit Erwachsenen statistisch signifikant, in der Studie mit Kindern nicht signifikant. Die Studie zu Hausstaubmilben (*Dermatophagoides Pteronyssinus*) an Kindern zeigt signifikante Ergebnisse, während die Studie an Kindern mit Birkenpollenallergenen nicht signifikante Ergebnisse erbringt.

Bezüglich des Symptomscores zeigen die Produkte von Stallergenes bei Hausstaubmilben und Gräserallergenen eine signifikante Reduktion. Ebenso ist die Reduktion im Symptomscore bei der Anwendung der SLIT mit Birkenpollenallergenen des Herstellers Anallergo statistisch signifikant.

#### *Allergenbezogene Ergebnisse*

Die aufgeführten Studien untersuchen SIT mit Hausstaubmilben-, Gräser- und Birkenpollenallergenen. Bei der SLIT mit Hausstaubmilbenallergenen werden Produkte von Stallergenes (Erwachsene) und ALK-Abelló (Kinder) eingesetzt, bei beiden Produkten zeigt die jeweilige Studie eine signifikante Reduktion im Symptomscore. Bei der SLIT mit Gräserallergenen kommt das Produkt von Stallergenes in einer Studie zu Erwachsenen zum Einsatz (signifikante Reduktion), das ALK-Abelló-Produkt bei Erwachsenen (signifikante Reduktion) und in einer weiteren Studie bei Kindern (nicht signifikante Reduktion).

tion). Bei der SLIT mit Birkenpollenallergenen zeigt das Produkt von Anallergo bei einer Studie zu Erwachsenen eine signifikante Reduktion des Symptomscores, bei einer Studie zu Kindern ist die Reduktion des Symptomscores bei Einsatz des ALK-Abelló-Produkts nicht signifikant.

#### Medikationsscore

Alle Studien mit Ausnahme der Studie zur Hausstaubmilben-SLIT von ALK-Abelló beinhalten Daten zum Medikationsscore. Alle Studien bis auf eine (Hausstaubmilben-SLIT des Herstellers Stallergenes) mit Daten zum Medikationsscore zeigen eine signifikante Reduktion im Medikationsscore für SLIT gegenüber Placebo.

##### *Herstellerbezogene Ergebnisse*

Herstellerspezifisch zeigt die Hausstaubmilben-SLIT von Stallergenes keine Reduktion des Medikationsscores bei einer Studie zu Erwachsenen, die entsprechende Hausstaubmilben-SLIT-Studie von ALK-Abelló zu Kindern gibt keine Daten zum Medikationsscore an. Alle anderen Präparate zeigen eine statistische Reduktion des Medikationsscores.

##### *Allergenbezogene Ergebnisse*

Die aufgeführten Studien untersuchen SLIT mit Hausstaubmilben-, Gräser- und Birkenpollenallergenen. Bei der SLIT mit Hausstaubmilbenallergenen werden Produkte von Stallergenes (Erwachsene) und ALK-Abelló (Kinder) eingesetzt, bei beiden Produkten wird entweder keine Reduktion des Medikationsscores festgestellt oder keine Daten hierzu angegeben. Bei der SLIT mit Gräserallergenen kommt das Produkt von Stallergenes in einer Studie zu Erwachsenen zum Einsatz, das ALK-Abelló-Produkt bei Erwachsenen und in einer weiteren Studie bei Kindern. Alle Studien zur SLIT mit Gräserallergenen zeigen eine signifikante Reduktion des Medikationsscores. Bei der SLIT mit Birkenpollenallergenen zeigt das Produkt von Anallergo bei einer Studie zu Erwachsenen eine signifikante Reduktion des Medikationsscores, bei einer Studie zu Kindern ist die Reduktion des Medikationsscores bei Einsatz des ALK-Abelló-Produkts ebenfalls signifikant zugunsten SLIT.

#### **Nebenwirkungen**

Die Übersicht liefert keine expliziten Daten zu den aufgeführten neuen Studien, sondern verweist auf andere Quellen wie der Metaanalyse von Garido et al.<sup>18</sup> zur Sicherheit von SLIT sowie auf einzelne ausgewählte Einzelstudien zu SLIT. Hierbei liegt die angegebene allgemeine Nebenwirkungsrate von 1,8 bis 4,9 pro 1.000 SLIT bei Garido et al.<sup>18</sup> und in der Studie von Andre et al.<sup>1</sup> zeigen sich keine systemischen Reaktionen, allerdings häufig milde gastrointestinale und mundhöhlenassoziierte Nebenwirkungen. Insgesamt wird das Auftreten von systemischen Nebenwirkungen bei SLIT im Vergleich zu SCIT als wesentlich niedriger eingestuft.

#### **Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren**

Erny-Albrecht et al.<sup>16</sup> berichten, dass die im Zeitraum von 2003 bis 2006 neu publizierten kontrollierten Studien die Sicherheit und Wirksamkeit von SLIT bestätigen. Die vorgestellten neuen Studien basieren zum großen Teil auf Studien zu Produkten von ALK-Abelló, aber auch Studien zu anderen Produkten zeigen Wirksamkeit in der Behandlung der AR. Produktspezifische Übersichten, hochwertige RCT zum direkten Vergleich von entsprechenden SLIT-Zubereitungen verschiedener Hersteller sowie zum direkten Vergleich von SCIT vs. SLIT sollten priorisiert werden, um die klinische Entscheidung zu unterstützen.

### **6.5.1.3 Informationssynthese**

#### **6.5.1.3.1 Subkutane Immuntherapie (SCIT)**

Zur SCIT mit Gräserpollen im Vergleich zu Placebo werden in den Übersichten Ergebnisse für kurz- und mittelfristige Effekte aus mehreren Studien betrachtet, zur SCIT mit anderen saisonalen Allergenen und mit Hausstaubmilbenallergenen (Studien hierzu nur in der älteren Übersicht bis 2003 einbezogen) aus deutlich weniger Studien und zur SCIT mit anderen ganzjährigen Allergenen nur aus einzelnen. Beide Übersichtsarbeiten sprechen von einer signifikanten Wirksamkeit hinsichtlich Reduktion des Symptomscores und des Medikationsscores für SCIT mit saisonalen Allergenen. Insbesondere für die Gräserpollenallergie wird die Evidenz als gut belegt angesehen. Auch für Baumpollenallergene wird die SCIT als wirksam eingeschätzt, wenn auch auf etwas schlechterer Datenbasis



(Tabelle 4). Bei den Ergebnissen für sekundäre Endpunkte wie z. B. Serumantikörperlevel ist die klinische Relevanz nicht ausreichend geklärt.

Im Rahmen der eingeschlossenen Studien werden keine Todesfälle nach SCIT beobachtet, allerdings treten selten systemische UE schweren Ausmaßes und gehäuft lokale UE auf. Die Übersichten machen aufgrund fehlender einschließbarer Studien keine Aussagen zu langfristigen Effekten und zur Wirksamkeit speziell bei Kindern.

**Tabelle 4: Zusammenfassung Ergebnisse SCIT**

Informationsquelle/Endpunkt	Altersgruppe der Studienteilnehmer	Ergebnisse der Wirksamkeitsbewertung	Ergebnisse für einzelne Präparate bzw. Allergene	Ergebnisse für Altersgruppen
<b>Symptomscore</b>				
Calderon et al. <sup>9</sup>	Erwachsene und Kinder	<ul style="list-style-type: none"> <li>SMD: -0,73 [-0,97; -0,50]</li> <li>p &lt; 0,00001</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nur Studien zu saisonalen Allergenen einbezogen</li> <li>Keine allergenspezifischen Subgruppenanalysen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Subgruppenanalyse</li> <li>Keine einschließbaren Studien nur zu Kindern vorhanden</li> </ul>
Malling <sup>25</sup>	Erwachsene und Kinder	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduktion Symptom-/Medikationsscore um 41 % (bzw. 45 % in der Basispublikation<sup>24</sup>)</li> <li>80 % der Studien klin. rel. Wirksamkeit</li> <li>Bei positiver Reaktion Reduktion Krankheitsschwere ca. 48 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bessere Ergebnisse für Gräserpollen (40 % der Studien)</li> <li>Bei Ragweed mäßiger Effekt</li> <li>Bei nicht-pollenbasierten Allergenen schlechte Informationslage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Subgruppenanalyse</li> </ul>
<b>Medikationsscore</b>				
Calderon et al. <sup>9</sup>		<ul style="list-style-type: none"> <li>SMD: -0,57 [-0,82; -0,33]</li> <li>p &lt; 0,00001</li> </ul>	K. A.	S. Symptomscore
Malling <sup>25</sup>		<ul style="list-style-type: none"> <li>S. Symptomscore, nur kombinierte Angaben</li> </ul>	S. Symptomscore	S. Symptomscore
<b>UE</b>				
Calderon et al. <sup>9</sup>	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lokale UE mit Behandlungsbedarf 10 % bei SIT vs. 4 % bei Placebo</li> <li>Systemische UE mit Adrenalingabe 0,13 % bei SIT, 0,01 % bei Placebo</li> <li>Keine Todesfälle</li> </ul>	K. A.	S. Symptomscore
Malling <sup>25</sup>	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Todesfälle berichtet, ansonsten nicht verwertbar</li> </ul>	K. A.	S. Symptomscore
<b>Informationssynthese</b>				
Calderon et al. <sup>9</sup> und Malling <sup>25</sup>	Ergebnisse zu Erwachsenen und Kindern	<ul style="list-style-type: none"> <li>Signifikante Reduktion des Symptomscores bzw. Symptom-/Medikationsscores</li> <li>Signifikante Reduktion des Medikationsscores bzw. Symptom-/Medikationsscores</li> <li>Keine Todesfälle berichtet</li> <li>Selten systemische UE auch schwereren Ausmaßes bei SCIT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Signifikante Effekte für saisonale Allergene, insbesondere Gräserpollen gut belegt, ansonsten Informationslage deutlich schlechter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Ergebnisse speziell zu Kindern</li> </ul>

K. A. = Keine Angabe. SCIT = Subkutane Immuntherapie. SIT = Spezifische Immuntherapie. SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz. UE = Unerwünschte Ereignisse.

### 6.5.1.3.2 Sublinguale Immuntherapie (SLIT)

Für den Vergleich von SLIT vs. Placebo stellen alle drei Übersichtsarbeiten eine signifikante Reduktion des Symptomscores als auch des Medikationsscores für SLIT im kurz- und im mittelfristigen Follow-up fest (Tabelle 5). Es erfolgen im Gegensatz zu den Analysen zu SCIT spezielle Subgruppenanalysen für Erwachsene vs. Kinder, saisonale vs. ganzjährige Allergene sowie in der Arbeit von Erny-Albrecht et al.<sup>16</sup> für Produkte verschiedener Hersteller (nur für Studien, die im Anschluss an die Übersichtsarbeit von Wilson et al.<sup>42</sup> publiziert sind). Im Rahmen der Subgruppenanalysen ergibt sich für SLIT ein uneinheitliches Bild aus den Übersichtsarbeiten. Wilson et al.<sup>42</sup> finden in ihrer Arbeit zwar signifikante Wirksamkeitsergebnisse für SLIT bei gemeinsamer Auswertung aller Allergene bei Erwachsenen, nicht aber bei Kindern (in der Originalarbeit wird vermutet, dass die Datenlage nicht ausreichend ist). Bei der Subgruppenanalyse saisonale vs. ganzjährige Allergene findet sich eine signifikante Reduktion des Symptom- und Medikationsscores nur beim Vergleich von saisonalen Allergenen vs. Placebo, beim Vergleich SLIT mit ganzjährigen Allergenen vs. Placebo ist die Reduktion zugunsten SLIT nicht signifikant. Die spätere Übersichtsarbeit von Penagos et al.<sup>32</sup> nur zu SLIT bei Kindern gibt in den Subgruppenanalysen eine signifikante Wirksamkeit für eine SLIT mit saisonalen Allergenen, nicht aber für eine SLIT mit Hausstaubmilbenallergenen an.

Die Arbeit von Erny-Albrecht et al.<sup>16</sup> zeigt bei Erwachsenen durch Auswertung von fünf Studien eine signifikante Reduktion des Symptomscores und Medikationsscores für SLIT mit Gräserpollen-, Birkenpollenallergenen sowie eine signifikante Reduktion des Symptomscores bei SLIT mit Hausstaubmilbenallergenen. Bei den drei in der Arbeit eingeschlossenen Studien zu Kindern (jeweils eine zu Gräserpollen-, Birkenpollen- und Hausstaubmilbenallergenen, alles ALK-Abelló-Produkte) zeigt nur die Studie zu SLIT mit Hausstaubmilbenallergenen eine signifikante Reduktion des Symptomscores.

Im Rahmen der in die Übersichtsarbeiten eingeschlossenen Studien zeigen sich keine Todesfälle oder Fälle von schweren systemischen UE, allerdings häufiger eher geringfügige lokale UE, insbesondere Jucken und Schwellung der Mundschleimhaut.

**Tabelle 5: Zusammenfassung Ergebnisse SLIT**

Informationsquelle/ Endpunkt	Altersgruppe der Studien- teilnehmer	Ergebnisse der Wirksamkeitsbewertung	Ergebnisse für einzelne Präparate bzw. Aller- gene	Ergebnisse für Altersgruppen
<b>Symptomscore</b>				
Wilson et al. <sup>42</sup>	Erwachsene und Kinder	SMD: -0,42 [-0,69;-0,15] p < 0,002	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saisonale Allergene SMD -0,30 [-0,53;-0,07] p &lt; 0,01</li> <li>• Ganzjährige Allergene SMD -0,58 [-1,28; 0,12] p = 0,11</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subgruppen- analyse Erwachsene: SMD -0,4 [-0,61; -0,18] p &lt; 0,0003</li> <li>• Subgruppen- analyse Kinder: SMD: - 0,31[-1,32; 0,7] p = 0,5</li> </ul>
Penagos et al. <sup>32</sup>	Nur Kinder	SMD: -0,56 [-1,01; -0,10] p < 0,02	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saisonale Allergene: SMD: -0,53 [-0,94;-0,12] p &lt; 0,01</li> <li>• H-Milbe: SMD: -0,52 [-1,77; 0,72] p = 0,41</li> </ul>	
Erny-Albrecht et al. <sup>16</sup>	Erwachsene und Kinder	Alle 7 neuen Studien zeigen Reduktion gegenüber Placebo, davon 2 Kinderstudien ns In einem RCT mit Gräserpollen (ALK-Abelló) bei Kindern mit AR ohne Asthma zeigt sich nach 3 Jahren eine sign. Reduktion des Medikamentenverbrauchs und der Entwicklung von Asthma, aber keine sign. Reduktion des Symptomscores.	Herstellerspezifisch: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ALK-Abelló: Gräserpollen: Erwachsene sign., Kinder ns</li> <li>H-Milbe: Kinder sign.,</li> <li>Birke: Kinder ns</li> <li>• Stallergenes: Gräser: sign. H-Milbe: sign.</li> <li>• Anallergo: Birke: sign.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene: Alle neuen Studien sign. Reduktion</li> <li>• Kinder: Bei 3 Studien zeigt nur die zu H-Milbe (ALK-Abelló) eine sign. Reduktion, Gräser (ALK-Abelló) und Birkenpollen (ALK-Abelló) zeigen ns Ergebnisse</li> </ul>

**Tabelle 5: Zusammenfassung Ergebnisse SLIT – Fortsetzung**

<b>Medikationsscore</b>				
Wilson et al. <sup>42</sup>	Erwachsene und Kinder	SMD: -0,43 [-0,63; -0,23] p < 0,00003	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saisonale Allergene SMD: -0,36 [-0,54; -0,18] p &lt; 0,00007</li> <li>• Ganzjährige Allergene SMD: -0,85 [-1,93; 0,23] p = 0,12</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subgruppenanalyse Erwachsene: SMD -0,51 [-0,73; -0,29] p &lt; 0,00001</li> <li>• Subgruppenanalyse Kinder: SMD 0,02 [0,34; 0,37] p = 0,9</li> </ul>
Penagos et al. <sup>32</sup>	Nur Kinder	SMD: -0,76 [-1,46; -0,06] p < 0,03	K. A.	
Erny-Albrecht et al. <sup>16</sup>	Erwachsene und Kinder	Alle neuen Studien mit Ausnahme von 2 (Stallergenes H-Milbe ns und ALK-Abelló H-Milbe k. A.) zeigen sign. Reduktion gegenüber Placebo.	Herstellerspezifisch: •ALK-Abelló: Gräserpollen: Erwachsene sign., Kinder sign. H-milbe: k. A. Birke: Kinder sign. • Stallergenes: Gräser: Erwachsene sign. H-Milbe: Erwachsene ns • Anallergo: Birke: Erwachsene sign.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene: Sign. Reduktion bei allen Studien mit Ausnahme H-Milbe</li> <li>• Kinder: Sign. Reduktion bei Gräserpollen (ALK-Abelló), Birkenpollen (ALK-Abelló), ansonsten k. A.</li> </ul>
<b>UE</b>				
Wilson et al. <sup>42</sup>	Erwachsene und Kinder	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Völliges Fehlen von systematischen UE</li> <li>• Häufig lokale, milde UE</li> </ul>	K. A.	K. A.
Penagos et al. <sup>32</sup>	Nur Kinder	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weder tödliche noch schwere UE</li> <li>• Geringfügige orale UE wie Juckreiz und Schwellung häufig</li> <li>• Nasal-okkulare und gastrointestinale UE beschrieben</li> </ul>	K. A.	K. A.
Erny-Albrecht et al. <sup>16</sup>	Erwachsene und Kinder	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verweis auf Garido et al.<sup>18</sup>: Rate an allg. UE 1,8 bis 4,9 pro 1.000 SLIT</li> <li>• Andre et al.<sup>1</sup>: keine systemischen UE, häufig milde gastrointestinale und mundhöhlenasoziierte UE</li> </ul>	K. A.	K. A.
<b>Informationssynthese</b>				
Wilson et al. <sup>42</sup> Penagos et al. <sup>32</sup> sowie Erny-Albrecht et al. <sup>16</sup>	Ergebnisse zu Erwachsenen und Kindern	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sign. Reduktion des Symptom-scores bzw. Symptom-/Medikationsscores</li> <li>• Keine Todesfälle oder schwere systemische UE</li> <li>• Geringfügige orale UE wie Juckreiz und Schwellung sind häufig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisse sign. bei saisonalen Allergenen (insbesondere Gräserpollen), bei anderen saisonalen Allergenen z. B. Baumpollen etwas schlechtere Datenlage</li> <li>• Ergebnisse für H-Milbe überwiegend ns</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Kindern sind die Ergebnisse teilweise ns (bei insgesamt schlechterer Datenlage)</li> </ul>

ALK = Firmenname. AR = Allergische Rhinitis. H-Milbe = Hausstaubmilbe. K. A. = Keine Angabe. Ns = Nicht signifikant. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. Sign. = Signifikant. SLIT = Sublinguale Immuntherapie. SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz. UE = Unerwünschte Ereignisse.

## 6.5.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

### 6.5.2.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die Literaturrecherche der DAHTA ergibt 639 Treffer. Es werden insgesamt 639 Titel und 429 Zusammenfassungen durchgesehen. 58 Publikationen werden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt (Tabelle 6).

**Tabelle 6: Ergebnisse der Literaturrecherche zur gesundheitsökonomischen Bewertung**

	<b>N-Treffer</b>
Ergebnisse Literaturrecherche	639
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	639
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)*	429
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung):	58
<b>N-Publikationen</b>	
Durchgesehene Publikationen im Volltext (3. Sichtung):	58
Ausgeschlossen nach Durchsicht des Volltexts:	53
Insgesamt eingeschlossen	5

\* = Für einige ausgewählte Treffer fehlen Zusammenfassungen.

Es werden zunächst eine systematische Übersichtsarbeit<sup>35</sup> und vier Publikationen mit gesundheitsökonomischen Analysen, davon eine zu SCIT und drei zu SLIT, identifiziert.

Die systematische Übersichtsarbeit<sup>35</sup> gibt nur eine Studie zur SIT-Medikation an, deren Daten auf Angaben aus mehreren klinischen und Beobachtungsstudien sowie auf epidemiologischen Daten basieren, nicht allerdings ausschließlich auf RCT. Außerdem sind die angewendeten Kostenannahmen aus dem Jahr 1997 für die aktuelle Situation als veraltet anzusehen. Diese systematische Übersichtsarbeit wird deswegen in der vorliegenden Analyse nicht weiter berücksichtigt.

### 6.5.2.2 Beschreibung und Bewertung der Publikationen

#### 6.5.2.2.1 Studien zu SCIT

##### Analyse auf Basis der United Kingdom Immunotherapy Study<sup>19</sup>

- **A cost-effectiveness analysis of immunotherapy with SQ allergen extract for patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis in selected European countries. Keiding H, Jørgensen KP.**<sup>19</sup>

In der Publikation wird eine gesundheitsökonomische Bewertung der Alutard-SQ<sup>®</sup>-Injektionen im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit mittel- und schwerer saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis aus gesellschaftlicher Perspektive mit einem Zeithorizont von neun Jahren präsentiert.

Die Bewertung basiert auf den Daten einer multizentrischen doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie (DBRCT), der so genannten United Kingdom Immunotherapy Study (beschrieben in Frew et al.<sup>17</sup>). In dieser Studie werden 2001 bis 2002 insgesamt 410 Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren an 26 klinischen Zentren des Vereinigten Königreichs randomisiert, davon 203 für Behandlung mit 100.000 SQ (standardisierten Qualitätseinheiten) Graspollenallergenextrakt-Alutard-SQ<sup>®</sup>-Injektionen, 103 mit 10.000 SQ-Alutard<sup>®</sup> und 103 mit Placebo. Der Studienarm mit 100.000 SQ-Alutard<sup>®</sup> wird bei der gesundheitsökonomischen Analyse nicht betrachtet. Die Behandlung besteht aus einer Dosisanstiegsphase (15 subkutane Injektionen in sieben bis acht Wochen) und einer Dosisaufrechterhaltungsphase (subkutane Injektion jede sechste Woche bis zu einer Dauer von drei Jahren). Bei Bedarf wird die symptomatische Notfallmedikation eingesetzt.

Neben der Erhebung des Medikamentenverbrauchs und der klinischen Symptomatik wird der Juniper Rhinoconjunctivitis Quality of Life Score zur Messung der krankheitsspezifischen Lebensqualität eingesetzt, dessen Ergebnisse im Nachhinein in den Europäischen fünfdimensionalen Quality of Life Score (EQ-5D) zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität umgewandelt werden.

Der Ressourcenverbrauch wird aus der gleichen Studie entnommen (dieser wird allerdings nicht gesondert präsentiert) und mit den entsprechenden nationalen Preisen in Euro 2005 mehrerer euro-

päischer Länder, darunter auch Deutschland, verrechnet. Die Kosten sowie die klinischen Effekte werden für einen Zeithorizont von neun Jahren projiziert und mit 3 % diskontiert. Die Kostenprojizierung für den Zeitraum von neun Jahren wird mit den Ergebnissen von klinischen Studien begründet, bei denen eine anfängliche Immuntherapie mit verschiedenen Allergenen einen darauf folgenden Effekt bis zu neun Jahren nach Therapieabschluss zeigen soll.

Es werden die Methoden des Randomisierungsverfahren, der Geheimhaltung der Patientenallokation und der Patientenverblindung im Rahmen der Studie beschrieben. Angaben zu Patientencharakteristika in den Studiengruppen werden präsentiert, allerdings nicht zur Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen. Das Durchschnittsalter beträgt 38 Jahre, der Frauenanteil 44 %.

Ca. 92 % der Patienten in der Alutard-SQ<sup>®</sup>- und ca. 86 % in der Placebogruppe liefern die ausgefüllten Fragebogen zur Wirksamkeitsbewertung nach einer Saison zurück. Die Unterschiede zwischen den Gruppen im Medikamentenverbrauchsscore und Symptomscore fallen signifikant zugunsten des Alutard-SQ<sup>®</sup> aus (die Zahlen in den Publikationen weichen voneinander etwas ab). Es ergibt sich ebenfalls ein Unterschied in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugunsten des Alutards, wobei eine Signifikanz des Unterschieds nur für den Juniper Rhinoconjunctivitis Quality of Life Score angegeben wird.

Es werden Angaben für folgende inkrementelle Kosten für Alutard-SQ<sup>®</sup> vs. Placebo präsentiert: für Arztbesuche in Dosenanstiegs- und Dosenaufrechterhaltungsphasen, für Alutard-SQ<sup>®</sup> und SIT insgesamt, für Notfallmedikation und übrige direkte Kosten sowie für alle direkten und indirekten Kosten getrennt und insgesamt.

In Deutschland betragen die Alutard-SQ<sup>®</sup>-Kosten 1.259 Euro, die inkrementellen direkten Kosten 1.236 Euro, inkrementelle indirekte Kosten -1.774 Euro und inkrementelle Gesamtkosten -538 Euro (alle Daten pro Patient). Bei einem Unterschied hinsichtlich der errechneten QALY in Höhe von 0,12 zugunsten des Alutard-SQ<sup>®</sup> wird die Alutard-SQ<sup>®</sup>-Therapie insgesamt als dominant im Vergleich zu Placebo angesehen. Ohne Betrachtung der indirekten Kosten liegt das IKER pro gewonnenen QALY in Deutschland für Alutard-SQ<sup>®</sup> im Vergleich zu Placebo bei 10.300 Euro. Bei Einbeziehung des vom National Institute for Clinical Excellence (NICE) angewandten Schwellenwert zum IKER eines Medikaments in Höhe von ca. 29.200 Euro wird Alutard-SQ<sup>®</sup> als kostenwirksam betrachtet.

#### 6.5.2.2.2 Studien zu SLIT

Drei einbezogene Publikationen basieren auf Ergebnissen eines RCT und werden deswegen zusammen beschrieben.

##### Analyse auf Basis einer paneuropäischen Studie<sup>4, 6, 11</sup>

- **Cost-effectiveness of grass allergen tablet (GRAZAX<sup>®</sup>) for the prevention of seasonal grass pollen induced rhinoconjunctivitis: a Northern European perspective.** Bachert C, Vestenbaek U, Christensen J, Griffiths UK, Poulsen PB.<sup>4</sup>
- **Cost-effectiveness of GRAZAX for prevention of grass pollen induced rhinoconjunctivitis in Southern Europe.** Canonica GW, Poulsen PB, Vestenbaek U.<sup>11</sup>
- **Influence of time horizon and treatment patterns on cost-effectiveness measures: The case of allergen-specific immunotherapy with Grazax.** Bériot-Mathiot A, Vestenbæk U, Poulsen PB.<sup>6</sup>

Es handelt sich um gesundheitsökonomische Analysen (einschließlich Modellierung) aus der gesellschaftlichen Perspektive zur Anwendung der Gräserpollenallergen-Tablette (GRAZAX<sup>®</sup>) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis jeweils für nördliche bzw. südliche Regionen Europas mit einem Zeithorizont von neun Jahren sowie zum Vergleich des dreijährigen kontinuierlichen (von der WHO empfohlenen) und des mehrjährigen saisonalen Einsatzes der GRAZAX<sup>®</sup>-Tabletten am Beispiel des Kostengeschehens im schwedischen Gesundheitssystem.

Die klinischen Daten stammen überwiegend aus einem DBRCT (beschrieben in Dahl et al.<sup>12</sup>), die an 51 Zentren acht europäischer Länder (Dänemark, Deutschland, Frankreich, Niederlande, Österreich, Spanien, Schweden und Vereinigtes Königreich) durchgeführt werden. In dieser Studie werden 316 Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren im Herbst 2004 für den Einsatz von GRAZAX<sup>®</sup> (ca. 15 µg

Major Allergen Phleum p5) und 318 Patienten für Placebo randomisiert. Die Anwendung symptomatischer Standardtherapie bei Bedarf (Loratadin und Budesonid bei Rhinitis, Salbutamol und Fluticason bei Asthma) wird für die Patienten der beiden Gruppen erlaubt. Die Medikation in der Studie beginnt 2005 mindestens 16 Wochen vor dem Pollensaisonanfang und dauert drei Jahre.

Patientenspezifische Daten zum Ressourcenverbrauch und Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden prospektiv gesammelt. Daten für nördliche und südliche Regionen Europas werden getrennt betrachtet, innerhalb dieser Regionen werden die Daten wegen der kleinen Patientenanzahl sowie Ähnlichkeit der Kosten und der Gesundheitssysteme zusammen behandelt. Berücksichtigt werden Arzt- und Ambulanzbesuche, Krankenhauseinweisungen, symptomatische Notfallmedikation und Arbeitsausfall. Ressourcenverbrauch, der ausschließlich durch Durchführung der Studie ausgelöst ist, wird nicht berücksichtigt. Die durchschnittliche jährliche Anzahl der Arztbesuche ohne SLIT-Einsatz wird aus dem European Patient Voice Allergy Survey entnommen. Es werden länderspezifische Kosten für Arztbesuche, Einzelverkaufspreise für Arzneimittel und Stundenkosten des Arbeitsausfalls in Euro 2005 eingesetzt (genaue Quellen sind nicht angegeben).

Ebenfalls werden länderspezifische Versionen des EQ-5D-Fragebogens zur Messung der Lebensqualität von Patienten eingesetzt. Die Gewichtung der einzelnen Items basiert auf einer Umfrage der Population des Vereinigten Königreichs. Die Studienergebnisse für die Nachuntersuchung in einem Jahr werden linear unter Annahme eines gleichbleibenden Unterschieds für die Lebensqualität zwischen den Therapien auf neun Jahre extrapoliert. Als Begründung werden Ergebnisse aus verschiedenen klinischen Studien vorgebracht. Laut dieser Studien soll der innerhalb von den ersten drei Jahren mit GRAZAX<sup>®</sup> erzielte Effekt weitere sechs Jahre andauern. Alle zukünftigen Kosten und Gesundheitseffekte werden entsprechend der geltenden gesundheitsökonomischen Leitlinien der jeweiligen Länder mit Raten zwischen 3 % und 5 % diskontiert. Anschließend werden die IKER pro QALY berechnet.

Die Methode des Randomisierungsverfahrens, der Geheimhaltung der Patientenallokation und der Patientenverblindung werden in den Publikationen nicht beschrieben. Angaben zu den Patientencharakteristika in den Studiengruppen werden präsentiert, allerdings nicht zur Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen. Das Durchschnittsalter beträgt 34 Jahre, der Frauenanteil 41 %. Nach der ersten Saison sind jeweils 13 % und 14 % der Patienten aus der Studie ausgetreten. Diese Patienten werden aus der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen (d. h. keine Intention-to-treat-Analyse sondern eine per-Protokoll-Auswertung).

Für nördliche Regionen (inklusive Deutschland, die Ergebnisse für südliche Regionen sind für den vorliegenden Bericht nicht relevant) zeigt SLIT eine Verbesserung sowohl in allen gemessenen klinischen Endpunkten nach der ersten Saison, als auch in QALY. Die Daten für QALY werden von jeweils 212 und 208 Patienten der GRAZAX<sup>®</sup>- und der Placebogruppen erhoben (Rücklaufquote entsprechend 67 % und 65 %). Insgesamt werden innerhalb von neun Jahren 0,222 QALY pro Patient gewonnen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen im Ressourcenverbrauch nach einem Jahr wird nur für die Medikamente Loratadin und Budesonid sowie für den Arbeitsausfall festgestellt.

Bei der Modellierung werden jährliche Kosten für GRAZAX<sup>®</sup> zwischen 1.200 und 4.400 Euro eingesetzt, dabei wird ein linearer Zusammenhang zwischen Kosten des GRAZAX<sup>®</sup> und dem IKER hergeleitet. In Deutschland zeigt GRAZAX<sup>®</sup> bei einem gleichen Preis pro Tablette das höchste IKER von allen Ländern pro gewonnenes Lebensjahr. Allerdings liegt das IKER auch hier bei jährlichen GRAZAX<sup>®</sup>-Kosten von unter 2.300 Euro (2.200 Euro bei ausschließlicher Berücksichtigung von direkten Kosten) unter dem vom NICE angewandten Schwellenwert für eine akzeptable Kosten-Wirksamkeit in Höhe von 29.200 Euro. Bei einem GRAZAX<sup>®</sup>-Preis von 1.500 Euro beträgt das IKER pro gewonnenes QALY 18.263 Euro.

Beim Vergleich der dreijährigen kontinuierlichen und der mehrjährigen saisonalen Anwendung von GRAZAX<sup>®</sup> wird gezeigt, dass der Zeithorizont der Modellbetrachtung keine Rolle bei der mehrjährigen saisonalen Anwendung des GRAZAX<sup>®</sup> spielt aber als Schlüsselparemeter bei dem dreijährigen kontinuierlichen Medikamenteneinsatz gilt. Am Beispiel des Kostengeschehens im schwedischen Gesundheitssystem wird GRAZAX<sup>®</sup> bei dem dreijährigen kontinuierlichen Einsatz nach ca. fünf Jahren seit Therapiebeginn kosteneffektiver als die symptomatische Therapie und nach ca. sechs Jahren

kostenwirksamer als eine mehrjährige saisonale GRAZAX<sup>®</sup>-Therapie. Auch hier gilt als Annahme der für mehrere Jahre gleich bleibende Gewinn von GRAZAX<sup>®</sup> in der Lebensqualität.

### **6.5.3 Ethisch-soziale und juristische Bewertung**

Bei der durchgeführten Literaturrecherche (Angaben zu Informationsquellen und Recherchestrategie siehe medizinische Bewertung) wird nach Publikationen mit expliziter Betrachtung von ethisch-sozialen und juristischen Aspekten der Anwendung verschiedener SIT-Formen gesucht. Da die Literaturrecherche der DAHTA keine Treffer ergibt, werden in der Handsuche identifizierte ethisch-soziale und juristische Aspekte lediglich diskutiert.

## **6.6 Diskussion**

### **6.6.1 Medizinische Bewertung**

#### **6.6.1.1 Methodische Aspekte**

Das Thema des vorliegenden Berichts ist sehr breit angelegt, so dass die Evidenz aus den identifizierten systematischen Übersichten zusammengefasst wird. Deswegen muss an dieser Stelle auf die methodischen Aspekte der Recherche, der systematischen Übersichtsarbeiten und der daraus folgenden Informationssynthese eingegangen werden.

##### **6.6.1.1.1 Literaturrecherche**

Die Literatursuche für den vorliegenden HTA-Bericht wird anhand einer systematischen Recherche in den wichtigsten medizinischen Datenbanken durchgeführt. Nicht-publizierte Studien bzw. systematische Übersichten werden nach Vorgaben der DAHTA grundsätzlich nicht berücksichtigt. Ein systematischer Fehler durch eine selektive Berücksichtigung von Publikationen mit Ergebnissen zugunsten SIT (sogenannter Publikationsbias) ist dabei nicht auszuschließen.

Die Beschränkung der Suche auf den Zeitraum ab 2003, der durch die Machbarkeitsanalyse vordefiniert wird, birgt den Nachteil, dass Übersichten, die vor diesem Zeitraum publiziert sind, nicht identifiziert werden. Im vorliegenden Bericht kann allerdings das Risiko, relevante Studieninformationen aus früheren Jahren übersehen zu haben, aber als relativ gering eingeschätzt werden, da sowohl für die SCIT mit der Übersichtsarbeit von Calderon et al.<sup>9</sup> als für die SLIT mit der Übersichtsarbeit von Wilson et al.<sup>42</sup> zwei nach der Methodologie der Cochrane Collaboration durchgeführte systematische Übersichten einbezogen werden, die einen zurückliegenden Zeitraum zumindest für die MEDLINE-Recherche ab 1950 bzw. 1966 abdecken.

Inwieweit eine Ausdehnung des Recherchezeitraums und die damit ggf. mögliche Einbeziehung von Informationen aus noch älteren Studien bei diesem breiten Themenbereich (mehrere SIT-Formen, Vielzahl an verschiedenen Allergenen, Änderung der angewendeten Allergenextrakte, Dosierungen, Anwendungsdauern und Applikationsschemata) angezeigt ist, kann zumindest als fraglich beurteilt werden. Im Fall der einbezogenen Übersichtsarbeit von Malling<sup>25</sup> werden Studien grundsätzlich erst ab 1980 einbezogen, da davon ausgegangen wird, dass ab diesem Zeitpunkt üblicherweise standardisierte Allergenextrakte verwendet werden. Auch in der SCIT-Übersicht von Calderon et al.<sup>9</sup> sind alle einbezogenen Studien auf 1980 oder später datiert. Die für die SLIT-Bewertung einbezogenen Studien bei Wilson et al.<sup>42</sup> beginnen sogar erst 1993. Ein weiteres Problem der Einbeziehung von systematischen Übersichten liegt in der fehlenden Abdeckung von Suchzeiträumen und damit verbunden besteht die Gefahr, dass relevante Studien nicht in die Bewertung einbezogen sind. Im vorliegenden Fall dürften die systematischen Übersichten zu SCIT die Literatur durchgängig den Zeitraum bis 2003 für alle Allergene, für die saisonalen Allergene bis 2006 abdecken. Für SLIT ist der Zeitraum bis September 2002 durch die Übersicht von Wilson et al.<sup>42</sup> abgedeckt und obwohl theoretisch eine Lücke im Recherchezeitraum von drei Monaten bis zum Suchzeitraum der Übersicht von Erny-Albrecht et al.<sup>16</sup> (von 2003 bis 2006) vorhanden ist, ist davon auszugehen, dass der komplette Suchzeitraum bis 2006 einbezogen wird, da sich die Übersicht von Erny-Albrecht et al.<sup>16</sup> explizit als Anschlussarbeit an die Cochrane-Übersicht von Wilson et al.<sup>42</sup> bezeichnet. Zusätzlich gibt die systematische Übersicht von Penagos et al.<sup>32</sup> ebenfalls bis 2006 eine Einschätzung aller RCT zu SLIT bei Kindern.

Ergänzend zur systematischen Recherche wird versucht, weitere relevante Übersichtsarbeiten durch eingehende Recherche der Publikationsreferenzlisten zu identifizieren. Im Fall der einbezogenen Übersichtsarbeit von Malling von 2004<sup>25</sup> wird auf diese Weise die entsprechende Zusatzinformation der Basispublikation von Malling von 1998<sup>24</sup> einbezogen.

Bei der Literaturrecherche wird Evidenz sowohl zu mehreren Formen der SIT als auch zu einer Vielzahl an Allergenen, Zubereitungsarten, Dosierungen, Behandlungsdauern sowie Dosierschemata gesucht. Um ein hohes Evidenzniveau sowie eine möglichst gute Vergleichbarkeit zu erreichen, wird der Evidenzgrad der einbezogenen Publikationen auf systematische Übersichten auf der Basis von verblindeten, placebokontrollierten RCT festgelegt, die eine Fokussierung auf Patienten mit AR bieten, indem sie Studien mit ausschließlich Asthmapatienten nicht einbeziehen (so verfahren die systematischen Übersichten von Calderon et al.<sup>9</sup> und Wilson et al.<sup>42</sup>) oder aber diese Studien getrennt auswerten (wie in der Übersichtsarbeit von Malling<sup>25</sup>).

Insgesamt sollte es somit gelingen, den gewünschten Überblick über die verschiedenen SIT-Formen zur Behandlung der AR auf relativ hohem Evidenzniveau zu geben, an den sich detailorientiertere Untersuchungen anschließen können.

#### **6.6.1.1.2 Übersichtsarbeiten**

Grundsätzlich zielen systematische Übersichtsarbeiten darauf ab, durch eine systematische Recherche alle Studien eines bestimmten Studientyps und Zeitraums zu identifizieren. Die Berichtsqualität der einbezogenen Übersichtsarbeiten in Bezug auf den Suchzeitraum ist als relativ gut einzuschätzen. Einzige Ausnahme ist die Übersichtsarbeit von Malling<sup>25</sup>, bei der nur bei der Basispublikation der genaue Suchzeitraum angegeben wird, bei der aufbauenden Übersicht der neueren Studien erschließt sich dieser nur indirekt aus dem Text oder aus den in den Tabellen angegebenen Studien.

Bei den Übersichtsarbeiten zu SCIT vs. Placebo ist die Cochrane-Übersicht von Calderon et al.<sup>9</sup> zu SCIT als methodisch hochwertige und aktuelle (Studien bis 2006 eingeschlossen) systematische Übersicht einzuschätzen, deckt aber nur den Bereich der saisonalen Allergene ab. Aussagen zu ganzjährigen Allergenen, insbesondere zu Hausstaubmilbenallergenen sind in dieser Publikation nicht enthalten. Um die breite Fragestellung abdecken zu können, wird zusätzlich die systematische Übersichtsarbeit von Malling<sup>25</sup> einbezogen, die auch andere Allergene außer Pollen berücksichtigt. Diese bezieht allerdings nur Studien bis 2003 ein und ist somit nicht ganz so aktuell wie die Übersichtsarbeit zu saisonalen Allergenen von Calderon et al.<sup>9</sup>.

Bei den Übersichtsarbeiten zu SLIT vs. Placebo stammt die ermittelte Evidenz aus insgesamt drei Übersichten. Alle drei betrachten die Reduktion des Symptomscores sowie des Medikationsscores. Die Aussagen der Cochrane-Übersicht von Wilson et al.<sup>42</sup> basieren auf einer Metaanalyse mit entsprechenden Subgruppenanalysen (z. B. ganzjährige bzw. saisonale Allergene, Erwachsene bzw. Kinder), die aber nur Studien bis einschließlich 2002 einbezieht. Bis zu diesem Zeitpunkt liegen nur wenige relevante Studien (fünf, mit insgesamt 218 Patienten) zu SLIT vs. Placebo bei Kindern vor. Die ebenfalls einbezogene Übersicht von Penagos et al.<sup>32</sup> zu SLIT vs. Placebo bei Kindern bietet hierzu eine aktuellere Ergänzung (zehn Studien bis 2006 einbezogen, 484 Patienten). Vereinzelt Hinweise auf mögliche methodische Schwächen dieser Übersichtsarbeit<sup>21</sup> durch teilweise unterschiedliche Datenangaben zu Studien im Vergleich zur Übersicht von Wilson et al.<sup>42</sup>) bleiben weitgehend unbestätigt. Da weder eine nachvollziehbare veröffentlichte Diskussion über die Vorwürfe, noch ein Erratum zu der Veröffentlichung vorliegen, wird die Übersicht in die vorliegende Analyse einbezogen. Die Übersicht von Erny-Albrecht et al.<sup>16</sup> bezieht sich explizit auf die neuen Studien, die nach der Übersicht von Wilson et al.<sup>42</sup> publiziert worden sind, sowohl für Erwachsene als auch für Kinder (sieben Studien bis 2006 einbezogen) und analysiert die Wirksamkeit von SLIT vs. Placebo in den neueren Studien herstellerabhängig. Durch die Einbeziehung der verschiedenen Übersichten wird eine breit gefächerte Einschätzung auf hohem Evidenzniveau möglich.

Insgesamt sind die in den vorliegenden Bericht einbezogenen Übersichten inhaltlich und methodisch sehr unterschiedlich und reichen von eher narrativen Beschreibungen bis zu quantitativen Pools der Effektschätzer in Form von Metaanalysen. In allen drei Übersichtsarbeiten mit einer Informations-



synthese in Form einer Metaanalyse zeigt sich insgesamt eine große statistische Heterogenität der Studien. Dies schränkt die Belastbarkeit der Aussagen deutlich ein.

Generell beziehen viele systematische Übersichtsarbeiten nur englischsprachige Literatur sowie nur publizierte oder gar „peer reviewed“-Literatur ein. Hierbei besteht grundsätzlich die Gefahr einer Verzerrung der Ergebnisse durch Nichtberücksichtigung vorzugsweise von nicht signifikanten Studienergebnissen (Publikationsbias). Der Publikationsbias wird im vorliegenden Bericht allerdings nicht weiter berücksichtigt, da DIMDI-HTA-Berichte generell auf publizierter Literatur basieren<sup>13</sup>, um eine Transparenz und Nachvollziehbarkeit der einzubeziehenden Daten zu erreichen. Zur Vermeidung eines Publikationsbias wird die grundsätzliche Notwendigkeit einer verpflichtenden Registrierung aller RCT mit ergebnisunabhängiger Veröffentlichung z. B. auch von Autoren der einbezogenen Übersichtsarbeiten gefordert<sup>32</sup>.

In Bezug auf das Verzerrungspotenzial durch ausschließlich englischsprachige Literatur in den einbezogenen Übersichten ist anzumerken, dass zumindest die SCIT-Cochrane-Übersicht von Calderon et al.<sup>9</sup> mit dem breitesten Suchzeitraum bis 2006 auch anderssprachige Publikationen einbezieht und dass darüber hinaus die Übersichten von Wilson et al.<sup>42</sup> und Penagos et al.<sup>32</sup> zumindest die europäische Datenbank EMBASE durchsuchen, die einen Fokus auf andere europäische Sprachen legt.

Ein Ausschluss der Übersichten von Malling<sup>25</sup> und Erny-Albrecht et al.<sup>16</sup> kann zwar diskutiert werden, da diese Übersichten nicht die gleiche methodische Stringenz und Ergebnistiefe erreichen wie die beiden einbezogenen Cochrane-Übersichten (z. B. bezüglich Suchzeitraumangaben, Angaben zur Randomisierung bei den einbezogenen Studien, Poolen der Ergebnisse in Form einer Metaanalyse), letztendlich wird aber von den Autoren der vorliegenden Arbeit entschieden, die beiden Übersichten trotz vorhandener Mängel wegen der relevanten Zusatzinformation, die die beiden Übersichten insbesondere in Bezug auf nicht-pollenassoziierte Allergene bei SCIT sowie herstellerepezifische Unterschiede in neueren SLIT-Studien liefern, in den Bericht einzubeziehen.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass auch die grundsätzlich meistens qualitativ hochwertigen systematischen Cochrane-Übersichten in beiden Fällen durchaus methodisch zu diskutieren sind. Zwar weisen beide Übersichten eine fokussierte Fragestellung, gute Berichtsqualität sowie eine stringente Auswahl und Bewertung der einbezogenen Literatur auf, allerdings ist durchaus fraglich, ob es angebracht ist, die Ergebnisse in Form einer Metaanalyse zu poolen. Die Autoren der jeweiligen Übersichtsarbeit sind der Ansicht, dass die Durchführung einer Metaanalyse trotz starker statistischer Heterogenität der Studien sinnvoll, aber entsprechend vorsichtig zu interpretieren ist.

Dem Problem der statistischen Heterogenität wird durch die Verwendung der SMD als relativ robuster Methode zum Vergleich und Poolen von sich unterscheidenden Messmethoden (in den Studien verwendete Scores) und des Random-effect-Modells bei den Metaanalysen zumindest in Teilen entgegengesteuert. Zusätzlich werden entsprechende Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Als mögliche Gründe für die statistische Heterogenität zwischen den Studien werden von den Autoren der verschiedenen Übersichtsarbeiten unterschiedliche Scoringsysteme, Allergene, Alter der Studienteilnehmer, Dosis und Dauer der Behandlung genannt. Sowohl die Autoren der Übersichtsarbeiten als auch die deutsche Fachgesellschaft fordern die Schaffung einer besseren Vergleichbarkeit der Dosierung verschiedener Hersteller in Form von Angaben z. B. in mg Major-Allergen sowie zusätzliche allergen- und herstellerepezifische Vergleiche auf Basis von hochwertigen RCT.

#### **6.6.1.1.3 Informationssynthese**

Die medizinische Bewertung basiert auf den aktuellsten und vollständigsten publizierten systematischen Übersichtsarbeiten zur SIT zur Behandlung der AR. Um den gewünschten Überblick sowohl über SCIT als auch SLIT ohne Einschränkungen auf bestimmte Allergene geben zu können, müssen mehrere Übersichtsarbeiten einbezogen werden, da einzelne Arbeiten nur Teilaspekte abbilden. Die Informationssynthese erfolgt qualitativ aus allen einbezogenen Übersichten für die untersuchten Parameter Symptomscore, Medikationsscore sowie UE. Eine eigene Metaanalyse aus Primärstudien ist bei der sehr breiten Themenstellung unter den gegebenen Rahmenbedingungen nicht machbar.

Eine quantitative Informationssynthese aus den teilweise weitgehend narrativ gehaltenen Übersichten ohne ausführliche Detailinformationen zu den einzelnen Studien und den sehr detailreichen und gepoolten Metaanalysen der Cochrane-Berichte gestaltet sich schwierig, so dass eine vergleichende Be-

schreibung der Ergebnisse und qualitativen Ergebnissynthese gewählt werden muss. Dies resultiert insgesamt in einer eher überblickenden denn sehr detailorientierten Einschätzung der verschiedenen SIT-Formen.

Grundsätzlich besteht bei der Einbeziehung der Ergebnisse verschiedener Übersichtsarbeiten die Gefahr, dass die gleichen Studien in mehrere Übersichtsarbeiten eingegangen sind bzw. einzelne Studien zwar in die eine aber nicht in die andere Übersicht eingeschlossen werden. Die ungleichmäßige bzw. doppelte Einbeziehung von Studien kann die Informationssynthese beeinflussen, fällt allerdings in der vorliegenden Analyse eher niedrig ins Gewicht im Vergleich z. B. zu der statistischen Heterogenität der einbezogenen Studien.

Die Validität (Gültigkeit) und Reliabilität (Präzision) der dem vorliegenden Bericht zugrunde liegenden Übersichtsarbeiten resultieren aus den dort eingeschlossenen Primärstudien und können im Rahmen der vorliegenden Sekundärliteraturauswertung nicht überprüft werden. Darüber hinaus birgt die im vorliegenden Bericht gewählte simplifizierende qualitative Informationssynthese die Gefahr der subjektiven Über- bzw. Unterschätzung einzelner Ergebnisse. Die Problematik der Übernahme von Ergebnissen bzw. Schlussfolgerungen aus verschiedenen Übersichtsarbeiten ist in der vorliegenden Arbeit sicherlich als gegeben anzusehen, relativiert sich aber zumindest durch die zurückhaltende Informationssynthese, die über mehrere Übersichten konsistente Ergebnisse als Wirksamkeitsbelege ermittelt sowie mögliche Diskrepanzen zwischen den Übersichten analysiert.

## **6.6.1.2 Interpretation und Diskussion der Ergebnisse**

### **6.6.1.2.1 Wirksamkeit der SCIT**

#### **Saisonale Allergene**

Die ermittelte Evidenz zur Wirksamkeit von SCIT mit saisonalen Allergenen stammt aus zwei systematischen Übersichten. Die Übersicht von Calderon et al.<sup>9</sup> zeigt, dass sowohl der Symptomscore als auch der Medikationsscore beim Vergleich von SCIT mit saisonalen Allergenen vs. Placebo signifikant reduziert wird. Der bei Calderon et al.<sup>9</sup> in Bezug auf den Symptomscore angegebene gepoolte Effektschätzer mit einer SMD von -0,73 [-0,97;-0,5] lässt sich relativ sicher als signifikanter, mittelstarker bis starker Effekt interpretieren. Der Effekt für den Medikationsscore ist mit einer SMD von -0,57 [-0,82;-0,33] als mittelstarker Effekt zu interpretieren. Diese Ergebnisse beziehen sich allerdings nur auf saisonale Allergene. Darunter fallen zum einen die Gräserpollen, die einen wesentlichen Anteil der AR verursachen und zu denen die meisten SCIT-Studien durchgeführt werden. Zum anderen fallen unter die saisonalen Allergene auch die verschiedenen Baum- und Kräuterpollen, unter denen die Pollen der Frühblüher wie Erle, Hasel und Birke sowie des Krauts Rhagweed erhebliche klinische Relevanz aufweisen. In der Arbeit von Calderon et al.<sup>9</sup> wird aufgrund der Angaben zur Anzahl der in die entsprechende Metaanalyse einbezogenen Studien (insgesamt 15) deutlich, dass Studien zu Birkenpollenallergenen (insgesamt vier) in dieser Analyse eher unterrepräsentiert sind. Dies deckt sich mit der Übersicht von Malling<sup>25</sup>, die ebenfalls nur eine geringe Anzahl an Studien zur SCIT mit Baumpollen einbezieht (drei von insgesamt sieben einbezogenen Studien, überwiegend zu SCIT mit Birkenpollenallergenen). Insgesamt geht die Interpretation zur Wirksamkeit der SCIT mit Baumpollenallergenen je nach Autoren etwas auseinander. Während Calderon et al.<sup>9</sup> in ihrer Übersicht nur die SCIT mit Gräserpollen explizit als wirksam einschätzen, folgert Malling<sup>25</sup> in seiner Übersicht, dass durch die vorliegenden Studien auch für die SCIT mit Baumpollenallergenen eine Wirksamkeit dokumentiert ist. Diese Einschätzung deckt sich mit der der DGAKI-Leitlinie<sup>22</sup>, die auch für die SCIT mit Birkenpollenallergenen eine Verminderung des Symptomscores und/oder des Medikamentenverbrauchs durch entsprechende Studien belegt sieht, wenn auch auf schlechterer Datenbasis, als bei der SCIT mit Gräserpollenallergenen.

#### **Ganzjährige Allergene**

Im Gegensatz zur Übersicht von Calderon et al.<sup>9</sup> bezieht die Übersicht von Malling<sup>25</sup> auch nicht-pollenassoziierte Allergene (Hausstaubmilbenallergene machen 10 % der von ihm eingeschlossenen Studien aus) ein. Insgesamt zeigt sich allerdings bei der Übersicht von Malling<sup>25</sup>, dass zu nicht-pollenassoziierten Allergenen deutlich weniger Studien vorliegen. Eine Unterteilung in Studien zu saisonalen und Hausstaubmilbenallergenen oder eine entsprechende Subgruppenanalyse wird in der Übersicht von Malling<sup>25</sup> nicht vorgenommen, so dass die Ergebnisdarstellung als wenig transparent einzustufen

ist. Daher ist aus vorliegenden Daten die Wirksamkeit der SCIT mit Hausstaubmilbenallergenen als nicht ausreichend belegt anzusehen. Gerade für die Hausstaubmilbenallergiker wäre allerdings eine wirksame SCIT besonders interessant, da bei diesen Patienten Karenzmaßnahmen oft schwierig sind und Medikamente in vielen Fällen ganzjährig eingenommen werden müssen<sup>38</sup>. Zur SCIT mit Schimmelpilzen und Tierallergenen können aus den vorliegenden Daten keine Aussagen gemacht werden, da in den entsprechenden Übersichten keine entsprechenden Studien an Patienten mit AR eingeschlossen sind.

### **Sicherheit und UE**

Neben der Wirksamkeitsbetrachtung ist bei der SCIT das Auftreten von UE abzuwägen. Beide Übersichten betonen die Seltenheit von UE im Bereich von Studien, sehen aber grundsätzlich ein Risiko an UE beim Einsatz von SCIT. Dieses Risiko lässt sich allerdings durch eine Verabreichung in einem kontrollierten klinischen Setting deutlich reduzieren<sup>9</sup>. Daher soll die SCIT in Deutschland nur von erfahrenen Ärzten durchgeführt werden, die bei einem Zwischenfall (z. B. systemische allergische Reaktion bis zum anaphylaktischen Schock, schwerer Asthmaanfall) in der Lage sind, eine entsprechende Notfallbehandlung durchzuführen<sup>22</sup>. Entsprechende Kontraindikationen zur Durchführung einer SCIT mit Allergenen sollten sorgfältig beachtet werden und eine entsprechende Aufklärung des Patienten mit Dokumentation ist erforderlich<sup>22</sup>.

### **Wirksamkeit speziell bei Kindern**

Die Wirksamkeitsuntersuchung der vorliegenden Übersichten zur SCIT mit verschiedenen Allergenen bezieht sich überwiegend auf die Anwendung bei Erwachsenen. Adäquate Studien zur SCIT speziell bei Kindern liegen nicht vor, nur einige Studien in den Übersichten beziehen Patienten unter 18 Jahren ein, ohne allerdings Endpunkte speziell für jüngere Patienten auszuwerten<sup>9</sup>. Trotzdem geht z. B. die deutsche Leitlinie der DGAK<sup>22</sup> auf Basis von Expertenkonsens bei Kindern von einer eher höheren als niedrigeren Erfolgsquote der SCIT aus, da insbesondere Kinder von den immunmodulatorischen Effekten der SCIT profitieren sollen. Das Einstiegsalter zur Durchführung einer SIT wird mit Beginn des Schulalters gesehen. Inwieweit entsprechende hochwertige RCT zu SCIT bei Kindern praktikabel sind, ist durchaus fraglich, da eine verblindete Zuteilung in die Placebogruppe bei einer mehrjährigen „Spritzenbehandlung“ bei Eltern und Kindern eher wenig Zustimmung finden dürfte. Trotzdem sehen die Autoren der vorliegenden Arbeit Bedarf, die Wirksamkeit der SCIT speziell bei Kindern genauer zu untersuchen. Eine solche Detailanalyse sollte insbesondere im Hinblick auf eine angestrebte Asthmaprävention und die bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen in der Praxis ggf. schwerer zu behandelnden UE erfolgen sowie eine bessere Vergleichbarkeit mit SLIT ermöglichen.

### **Allergenextrakte, Dosierungen sowie Applikationsschemata**

Für beide Übersichtsarbeiten gilt, dass sich Fragen nach der Wirksamkeit von einzelnen Herstellerprodukten, Allergenarten, Dosierungen sowie Dosierschemata nur unzureichend beantworten lassen. Trotz des Poolens der Studiendaten in Form einer Metaanalyse werden in der Übersicht von Calderon et al.<sup>9</sup> keine entsprechenden Subgruppenanalysen zu diesen Detailfragen durchgeführt. Eine Unterteilung nach Herstellern und Produkten wird nicht vorgenommen, wird aber gefordert, um evidenzbasierte medizinische Entscheidungen treffen zu können<sup>21</sup>.

### **Langzeit-Effektivität**

Eine kontrollierte Studie<sup>15</sup> mit Fortführung der Dokumentation bezüglich Langzeiteffekten berichtet bei starken Graspollenallergikern eine Reduktion der Symptome und der erforderlichen Medikamente von mehr als 60 % gegenüber Placebo nach weniger als einem Jahr mit Gräserpollen-SCIT. Nach weiteren drei Jahren werden die SCIT-Patienten auf zwei Arme re-randomisiert, die entweder SIT oder Placebo beinhalten. Am Ende der Studie wird keine signifikante Differenz im Symptom-/Medikationsscore zwischen Patienten gefunden, die die SIT fortsetzen oder nicht. Verglichen mit einer parallelisierten (engl. matched)-Kontrollgruppe von Patienten, die keine SIT erhalten, wird die Reduktion der Krankheitsschwere mit > 75 % angegeben.

### **Prävention von Asthma und Neusensibilisierungen**

Um die Kapazität der SCIT einzuschätzen, eine zusätzliche Sensibilisierung von bisher monosensibilisierten Patienten zu verhindern, liegt eine offene retrospektive Studie<sup>33</sup> vor, die nach vier Jahren SIT eine statistisch signifikante und klinisch relevante Differenz der zusätzlichen Sensibilisierungen zwischen SCIT-Gruppe und der „gematchten“ Kontrollgruppe zeigt (24 % in der SCIT-Gruppe, 68 % in

der Kontrollgruppe). Im 7-Jahres-Follow-up (d. h. in der Behandlungsgruppe vier Jahre aktive Behandlung und drei Jahre Pause) liegen die Zahlen bei 27 % zusätzlicher Sensibilisierung in der SCIT-Gruppe und 78 % in der Kontrollgruppe.

In einer Multicenterstudie<sup>27</sup> zur Prüfung der Kapazität der SCIT, eine Entwicklung von Asthma bei Kindern mit bestehender AR zu unterdrücken, werden Kinder mit pollenassoziierter AR auf Gräser und/oder Birke ohne Symptome einer Hyperreaktivität der tieferen Atemwege, zu SCIT oder optimaler pharmakologischer Behandlung randomisiert. Nach drei Jahren ist die Anzahl der Kinder, die klinisches Asthma entwickeln, statistisch signifikant niedriger in der SCIT-Gruppe (24 % Asthma in der SIT-Gruppe gegenüber 44 % in der Medikamentengruppe).

#### **6.6.1.2.2 Wirksamkeit und UE bei SLIT**

##### **Gemeinsame Auswertung für alle Allergene**

Die Übersicht von Wilson et al.<sup>42</sup> zeigt, dass sowohl der Symptomscore als auch der Medikationsscore beim Vergleich von SLIT vs. Placebo signifikant reduziert wird. Der in Bezug auf den Symptomscore angegebene gepoolte Effektschätzer mit einer SMD von -0,42 [-0,69;-0,15] lässt sich als mäßiger bis mittelstarker Effekt interpretieren. Die gilt auch für den Medikationsscore mit einer SMD von -0,43 [-0,63;-0,23]. Obwohl in der Analyse von Erny-Albrecht et al.<sup>16</sup> keine Metaanalyse durchgeführt wird, kommt die Arbeit bei den neueren sieben SLIT-Studien zu ähnlichen Ergebnissen, die als Bestätigung der Wirksamkeit der SLIT (angegeben als Reduktion des Symptomscores bzw. Medikationsscores um 30 bis 50 %) angesehen wird. Die Übersicht von Penagos et al.<sup>32</sup> bestätigt für die Anwendung an Kindern eine mittelstarke signifikante Reduktion sowohl des Symptomscores mit einer SMD -0,56 [-1,01;-0,10] als auch des Medikationsscores mit einer SMD von -0,76 [-1,46;-0,03] nach SLIT. In allen genannten Übersichten zeigt sich allerdings eine relevante statistische Heterogenität der Studien, so dass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind, grundsätzlich kann nach den vorliegenden Informationen insgesamt von einer mäßigen bis mittleren Wirksamkeit der SLIT ausgegangen werden. Neben den Ergebnissen der gemeinsamen Auswertung für alle Allergene sind Ergebnisse von Subgruppenanalysen wichtig, um ein detailliertes Bild über die Wirksamkeit der SLIT zu erhalten und um klinische Entscheidungen treffen zu können.

##### **Subgruppenanalyse zu einzelnen Allergenen**

Alle drei einbezogenen Übersichten zeigen zwar eine signifikante Reduktion von Symptomscore bzw. Medikationsscore beim Vergleich von SLIT vs. Placebo bei der Auswertung über alle Allergene hinweg, die Auswertungen für einzelne Allergengruppen zeigt aber ein wesentlich uneinheitlicheres Bild. Die Analyse von Wilson et al.<sup>42</sup> zeigt für saisonale und ganzjährige Allergene ähnliche Effekte, wenn auch für die ganzjährigen Allergene eine Signifikanz knapp verfehlt wird. Diese festgestellten Unterschiede können lediglich als Hinweis für eine mögliche bessere Wirkung der SLIT mit saisonalen Allergenen insbesondere mit Gräserpollen gesehen werden und bedürfen weiterer Überprüfung insbesondere durch Studien mit größeren Fallzahlen zu SLIT mit ganzjährigen Allergenen. Die zeitlich an die Übersicht von Wilson et al.<sup>42</sup> anschließende Analyse von sieben neueren Studien bringt nur bedingt weitere Klarheit bezüglich der Wirksamkeit von bestimmten Allergensubgruppen, legt allerdings einen interessanten Schwerpunkt auf eine herstellerbezogene Betrachtung der SLIT-Präparate. Zwar wird in der einbezogenen Übersicht keine Metaanalyse durchgeführt und die Studien werden nur tabellarisch verglichen, allerdings ergeben sich daraus zumindest für die an Erwachsenen durchgeführten drei Studien zu SLIT mit saisonalen Allergenen (zwei mit Gräserpollen-, eine mit Birkenpollenallergenen) vs. Placebo bei allen Studien eine signifikante Reduktion des Symptomscores und des Medikationsscores. Diese Ergebnisse bestätigen somit die Ergebnisse von Wilson et al.<sup>42</sup> für die Wirksamkeit der Gräserpollen-SLIT. Zu ganzjährigen Allergenen zeigt eine bei Erwachsenen durchgeführte Studie zu SLIT mit Hausstaubmilbenallergenen (Stallergenes) zwar eine signifikante Reduktion des Symptomscores nicht aber des Medikationsscores. Auch wenn die fehlende Signifikanz möglicherweise an der sehr geringen Fallzahl (32 Patienten) liegt, bleibt die Frage nach der Wirksamkeit der SLIT bei ganzjährigen Allergenen auch bei Einbeziehung dieser neueren Übersicht unklar.

##### **Subgruppenanalyse zu unterschiedlichen Dosierungen und Therapiedauer**

Die umfangreichste der einbezogenen Übersichten von Wilson et al.<sup>42</sup> sieht Hinweise, dass eine Behandlungsdauer mit SLIT von über zwölf Monaten bessere Behandlungsergebnisse bringt, allerdings

die Anzahl der einschließbaren Studien zu klein, um belastbare Aussagen zu machen. Es ist theoretisch möglich, dass die Gesamtdosis des verabreichten Allergens über die Zeit der Behandlung hinweg für die Wirksamkeit bedeutsam ist, allerdings ist es nicht möglich, die Daten nach der Allergendosis zu untersuchen, da in den Studien eine sehr große Bandbreite an Dosierungen (zwei- bis 375-fache Dosis verglichen mit SCIT) vorliegt und entsprechende Angaben z. B. in Mikrogramm des Allergens fehlen<sup>42</sup> (Zitat Lombardi 2009). Die Vergleichbarkeit verschiedener SLIT-Produkte ist aus diesem Grund erschwert. Die neuere einbezogene Übersicht zur SLIT bei Kindern<sup>32</sup> zeigt in den Subgruppenanalysen, dass die SLIT mit über 18 Monaten Behandlungsdauer bessere Ergebnisse erzielt als bei einer kürzeren Behandlungsdauer. Die beiden Übersichten decken sich somit in der Aussage, dass eine längere Behandlungsdauer der SLIT zu empfehlen ist, diese sollte deutlich über einem Jahr<sup>42</sup> bzw. 18 Monaten<sup>32</sup> liegen. Die DGAKI sieht die Fragen nach der optimalen einzelnen oder kumulativen Dosis sowie optimalen Behandlungsdauer bei der SLIT noch als nicht ausreichend an<sup>22</sup>. Eine kurzfristig erschienene Übersicht zu Applikationsregimen bei Gräserpollen-SLIT<sup>23</sup> gibt ein Fehlen von Studien zum direkten Vergleich verschiedener Applikationsschemata bei SLIT bis 2009 an. Da die Mehrzahl der RCT zu Gräserpollen-SLIT ein prä-ko-saisonales Regime (SLIT ca. acht Wochen vor und während der Pollensaison) benutzt, wird dies für die klinische Anwendung vorerst präferiert<sup>23</sup>.

### **Sicherheit und UE**

Als wesentlicher Vorteil der SLIT wird in allen drei einbezogenen Übersichten angeführt, dass schwerwiegende UE im Vergleich zur SCIT deutlich seltener auftreten. Die beiden Übersichten mit eigener Metaanalyse<sup>42, 32</sup> von Studien zu SLIT vs. Placebo zeigen im Rahmen der eingeschlossenen Studien keinerlei tödliche oder schwerwiegende systemische Reaktionen. Darüber hinaus zeigen sich z. B. auch bei Studien in der täglichen Praxis (sog. Post-Marketing-Surveillance-Studien) bei Kindern<sup>14</sup> keine schwerwiegenden UE. Trotz des sehr geringen bis fehlenden Auftretens von schwerwiegenden UE treten bei der Verabreichung von SLIT offensichtlich häufig leichte lokale UE wie Schwellung und Jucken im Bereich der Mundschleimhaut auf. Trotzdem wird die Compliance der Patienten (einschließlich Kinder) im Rahmen der kontrollierten Studien als gut eingeschätzt. Es ist allerdings zu bedenken, dass die Anwendung der SLIT im Gegensatz zur SCIT im häuslichen Umfeld ohne ärztliche Überwachung erfolgt und deshalb möglicherweise UE nicht sofort behandelt werden<sup>22</sup>.

### **Wirksamkeit speziell bei Kindern**

Im Gegensatz zur SCIT liegen bei der SLIT zunehmend Studien und entsprechende Metaanalysen vor, die die Anwendung speziell bei Kindern untersuchen. Hintergrund ist die potenzielle Attraktivität der Behandlungsform für Kinder, da sie ohne „Spritzen“ auskommt und zu Hause durchgeführt werden kann. Gerade für Kinder sind die Wirksamkeitsnachweise bei SLIT nicht konsistent und insbesondere für Nicht-Gräser-SLIT fehlen aussagekräftige Studien an Kindern. Die Übersicht von Penagos et al.<sup>32</sup> speziell zu SLIT bei Kindern gibt zwar eine signifikante Reduktion des Symptomscores und des Medikationsscores nach Pollen-SLIT im Vergleich zu Placebo an, allerdings besteht weiterhin Unklarheit über die Wirksamkeit von SLIT mit anderen Allergenen wie z. B. Hausstaubmilbenallergenen. Darüber hinaus gibt es zumindest im deutschen Sprachraum Kritiker der Analyse von Penagos et al.<sup>32</sup>, da möglicherweise Mängel in der Durchführung der Arbeit vorliegen<sup>21</sup>. Bisher ist den Autoren der vorliegenden Übersicht aber keine Publikation mit detaillierten Angaben zu diesen Vorwürfen bekannt noch ein Erratum in der renommierten publizierenden Zeitschrift „Annals of Allergy, Asthma & Immunology“ erschienen. Die betreffende Übersicht wird international vielfach zitiert und auch in den internationalen Organisationen anerkannt und aus den genannten Gründen nicht aus der vorliegenden Arbeit ausgeschlossen. Eine Überprüfung der Datenlage zu SLIT speziell bei Kindern unter Einbeziehung aller neuen publizierten Studien im Rahmen einer separaten Forschungsarbeit wird auch von den Autoren der vorliegenden Gesamtübersicht empfohlen.

### **Prävention von Asthma und Neusensibilisierungen durch SLIT**

Die Prävention von Asthma und Neusensibilisierungen bei Patienten mit AR ist ebenso wie bei der SCIT auch wesentliches Ziel der SLIT. Die in den vorliegenden Bericht einbezogenen Übersichten liefern keine verlässlichen Informationen über den präventiven Effekt der SLIT, da keine entsprechenden Studien einbezogen werden können. Bei den vorliegenden Übersichten lässt sich lediglich ein Hinweis aus einer in der Übersicht von Erny-Albrecht et al.<sup>16</sup> zitierten nicht-verblindeten randomisierten Studie<sup>30</sup> an Kindern mit AR ohne Asthma gewinnen, in der sich nach drei Jahren eine signifikante Reduktion der Asthmaentwicklung (die Asthmaentwicklung ist 3,8-mal häufiger in der Kontroll-

gruppe) beim Vergleich Gräserpollen-SLIT vs. Kontrollgruppe, die lediglich symptomatische Therapie erhielt, zeigt.

### **6.6.1.2.3 Vergleich von SCIT und SLIT**

Aus den einbezogenen Übersichten lassen sich nur zwei Studien<sup>28, 34</sup> identifizieren, die einen direkten Vergleich zwischen SCIT und SLIT vornehmen. Diese beiden Studien berichten ähnliche Verbesserungen im Symptomscore und im Medikationsscore für die beiden Applikationsformen, allerdings sind die Fallzahlen in der Studie von Mungan et al.<sup>28</sup> zu gering, um Unterschiede belegen zu können und die Studie von Quirino et al.<sup>34</sup> weist den methodischen Mangel einer fehlenden Placebovergleichsgruppe auf. Eine neuere methodisch gut geplante Studie von Khinchi et al.<sup>20</sup> verliert durch einen hohen Verlust an Patienten im Follow-up an statistischer Power zum Nachweis eines Unterschiedes der beiden Behandlungsformen. Sowohl SCIT als auch SLIT verringern in dieser Studie im Vergleich zu Placebo signifikant den Symptomscore als auch den Medikationsscore. Es zeigt sich ein Trend für eine etwas bessere Wirksamkeit der SCIT im Vergleich zur SLIT, aber auch ein besseres Nebenwirkungsprofil der SLIT. Weitere Studien zum direkten Vergleich der beiden Applikationsformen, die den Empfehlungen der World Allergy Organization taskforce<sup>10</sup> gemäß geplant und durchgeführt werden, sind dringend erforderlich.

## **6.6.2 Gesundheitsökonomische Bewertung**

### **6.6.2.1 Methodische Aspekte**

Für den vorliegenden HTA-Bericht ist eine systematische Literaturrecherche nach publizierten Studien mit einer breit angelegten Suchstrategie in den wichtigsten medizinischen und gesundheitsökonomischen Datenbanken durchgeführt worden, zu denen die DAHTA Zugang hat. Ein systematischer Fehler durch unvollständige Berücksichtigung bzw. Nichtberücksichtigung von unpublizierten Studien ist trotz des geschilderten Vorgehens nicht vollständig auszuschließen.

Auf die methodischen Aspekte und auf das Verzerrungspotenzial der einzelnen Studien wird bei der Interpretation dieser Studien eingegangen (Abschnitt 6.6.2.2).

### **6.6.2.2 Interpretation und Diskussion der Ergebnisse**

#### **6.6.2.2.1 Studien zu SCIT**

##### **Analyse auf Basis der United Kingdom Immunotherapy Study<sup>19</sup>**

Die Analyse basiert auf den Daten des DBRCT. Die Berichtsqualität der Studie ist als gut einzuschätzen. Das Verzerrungspotenzial durch die Selektion der Hochrisikopatienten in eine der Studiengruppen und die Kenntnisnahme sowohl der Patienten als auch des medizinischen Personals über die durchgeführte Intervention scheint gering zu sein. Etwas problematisch erscheint allerdings, dass ca. 92 % der Patienten in der Alutard-SQ<sup>®</sup>- und ca. 86 % in der Placebogruppe die ausgefüllten Fragebögen zur Wirksamkeitsbewertung rückgeliefert haben. Das stellt ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für die Wirksamkeitsendpunkte dieser Studie dar. Ein weiteres methodisches Problem ist die Umwandlung der Ergebnisse des primär erhobenen Juniper Rhinoconjunctivitis Quality of Life Scores zur Messung der krankheitsspezifischen Lebensqualität in den EQ-5D-Score zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, was die Aussagekraft der Analyse mindert (dieser Aspekt wird auch von den Studienautoren diskutiert).

Eine der Voraussetzungen für eine valide gesundheitsökonomische Analyse ist die Richtigkeit der klinischen Annahmen. Die Ergebnisse für mehrere klinische Endpunkte nach einer Saison (präsentiert in der Primärpublikation zur Studie von Frew et al.<sup>17</sup>) sind hinsichtlich der Effektrichtung mit den Ergebnissen der in die vorliegende medizinische Bewertung einbezogenen systematischen Übersichten gleichlaufend. Allerdings sind die beiden Effektschätzer wegen unterschiedlicher Einheiten quantitativ schlecht miteinander vergleichbar (Mittelwertdifferenz ohne Standardabweichung vs. SMD). Dieser Vergleich ist auch wegen des fehlenden Unterschieds bei den Metaanalysen der systematischen Übersichten nach den einzelnen allergenspezifischen Medikamenten erschwert. Die Daten für QALY liegen darüber hinaus nur für die gesundheitsökonomische Studie und zwar ohne Angaben der CI vor.

Das größte Verzerrungspotenzial in dieser Studie stellt allerdings die Projizierung der klinischen Effekte für den Zeitraum von neun Jahren dar. Diese Projizierung wird von den Autoren mit den Ergebnissen klinischer Studien begründet, die zum Teil eine niedrigere Evidenzebene aufweisen und keine quantitativen Effektschätzer liefern. Die in die medizinische Bewertung dieses Berichts einbezogenen systematischen Übersichten geben lediglich Hinweise, liefern aber keinen Nachweis für einen langfristigen Effekt nach SCIT. Insbesondere ist die Projizierung der klinischen Effekte für den Zeitraum von neun Jahren quantitativ als unbegründet einzuschätzen, da ein exakt gleich bleibender Effekt des Alutards über diesen Zeitraum kaum zu erwarten ist.

Der Ressourcenverbrauch und die angewendeten Preise sind in der Studie nicht transparent dargestellt, die Quellenangaben fehlen. Die Verringerung an indirekten Kosten durch Verminderung des Arbeitsausfalls (übersteigt deutlich den Verlust in direkten Kosten) scheint unangemessen groß zu sein, die genauen Angaben zum Arbeitsausfall fehlen allerdings. Die Diskontierungsrate von 3 % kann als akzeptabel angesehen werden.

Trotz der Schlussfolgerung der Autoren hinsichtlich einer Dominanz des Alutard-SQ<sup>®</sup> im Vergleich zu alleiniger symptomatischer Therapie bei Berücksichtigung des Arbeitsausfalls bzw. zur Kosten-Wirksamkeit des Alutard-SQ<sup>®</sup> ohne Berücksichtigung des Arbeitsausfalls kann diese Arbeit lediglich als Hinweis, nicht aber als Nachweis dieser Aussage – insbesondere wegen des fehlenden Nachweises eines langfristigen klinischen Effekts nach dem Therapieabschluss – betrachtet werden. Der ermittelte IKER-Schätzer (Dominanz bzw. 10.300 Euro pro gewonnenem QALY) liegt von dem NICE-Schwellenwert (29.200 Euro) ziemlich weit entfernt, so dass der Hinweis als relativ robust zu möglichen Annahmeänderungen anzusehen ist. Weitere gesundheitsökonomische Studien werden die Kosten-Wirksamkeit des Alutards genauer untersuchen. Falls für Deutschland eine eigene Schwellengröße für ein akzeptables IKER festgelegt werden sollte, sollte diese für die Interpretation der Ergebnisse einbezogen werden.

#### **6.6.2.2.2 Studien zu SLIT**

##### **Analyse auf Basis einer paneuropäischen Studie<sup>4, 6, 11</sup>**

Die Analyse stammt überwiegend aus den Daten des DBRCT. Die Berichtsqualität der Studie ist schlecht. Es fehlen Angaben zum Randomisierungsverfahren und zur Geheimhaltung der Patientenallokation, so dass die Verblindung als unsicher einzuschätzen ist und ein entsprechender Bias für möglich gilt. Ein erhöhtes Verzerrungspotenzial stellt die Nichteinhaltung des Intention-to-treat-Prinzips bei der Datenauswertung und die Unvollständigkeit sowohl der klinischen Daten in der Nachuntersuchung als auch der Daten zu den QALY dar. Jeweils lediglich 67 % und 65 % aller randomisierten Patienten gaben die ausgefüllten Fragebögen zur Lebensqualität zurück.

Die Richtigkeit der klinischen Annahmen ist eine der Voraussetzungen für eine valide gesundheitsökonomische Analyse. Die Ergebnisse für mehrere klinische Endpunkte nach der ersten Saison sind hinsichtlich der Effektrichtung den Ergebnissen der in die vorliegende medizinische Bewertung einbezogenen systematischen Übersichten gleichlaufend. Quantitativ sind sie allerdings diesen Ergebnissen schwer gegenüberzustellen, da sie in unterschiedlichen Einheiten angegeben werden (Durchschnittswert mit Standardabweichung für einzelne Gruppen vs. SMD). Außerdem gestaltet sich dieser Vergleich schwierig, da bei den entsprechenden Metaanalysen der systematischen Übersichten nicht nach den einzelnen allergenspezifischen Medikamenten unterschieden wird. Ergebnisse für QALY werden nur in den Publikationen zur gesundheitsökonomischen Studie und außerdem ohne CI angegeben.

Die Projizierung der klinischen Effekte für einen Zeitraum von neun Jahren stellt bei dieser Studie ein sehr großes Verzerrungspotenzial dar. Als Begründung für diese Projizierung dienen Ergebnisse überwiegend aus klinischen Studien unterschiedlicher Evidenzebenen zur subkutanen Therapie. Laut dieser Ergebnisse soll der innerhalb von den ersten drei Jahren mit GRAZAX<sup>®</sup> erzielte Effekt weitere sechs Jahre andauern. Die einzige bei der Begründung genannte Studie zu SLIT ist eine nicht-randomisierte Studie und bezieht sich auf Patienten mit Asthma. Die in die medizinische Bewertung dieses Berichts einbezogenen systematischen Übersichten geben keinen Nachweis für einen langfristigen Effekt nach SLIT. Die Projizierung der klinischen Effekte für einen Zeitraum von neun Jahren ist deswegen als nicht ausreichend begründet einzuschätzen. In welcher Höhe der nach einer Saison

beobachtete Vorteil von GRAZAX<sup>®</sup> in der Lebensqualität weiter existierend bleibt, ist aus den vorliegenden Daten nicht herzuleiten.

Der Ressourcenverbrauch und die angewendeten Preise bzw. Kosten sind in der Studie ziemlich transparent dargestellt, allerdings fehlen die genauen Quellenangaben zu länderspezifischen Kosten. Das Bezugsjahr 2005 für die Kostendaten sollte relativ aktuell sein, zumindest nicht relevant das Kostengeschehen beeinflussen. Der aktuelle Handelspreis für GRAZAX<sup>®</sup> laut RoteListe beträgt ca. 3,72 Euro pro Tablette (entspricht ca. 1.360 Euro pro Jahr) und unterscheidet sich nicht wesentlich von dem im Modell eingesetzten Preis (1.500 Euro). Die bei der Analyse angewendeten länderspezifischen Diskontierungsraten von 3 % bis 5 % können als angemessen betrachtet werden.

Trotz der Schlussfolgerung der Autoren zur Kosten-Wirksamkeit zugunsten des GRAZAX<sup>®</sup> im Vergleich zu alleiniger symptomatischer Therapie kann diese Arbeit nicht als Nachweis sondern nur als Hinweis für eine solche Aussage dienen. Die Unvollständigkeit der Studiendaten für kurzfristige Effekte und insbesondere der fehlende Nachweis des langfristigen klinischen Effekts des GRAZAX<sup>®</sup> nach Therapieabschluss stützen die vorliegende Interpretation der Studienergebnisse. Der Hinweis für eine Kosten-Wirksamkeit des GRAZAX<sup>®</sup> ist außerdem als wenig robust zu Annahmeänderungen anzusehen, da der ermittelte IKER-Schätzer (18.263 Euro) von dem NICE-Schwellenwert (29.200 Euro) dafür nicht ausreichend weit entfernt liegt. Die Kosten-Wirksamkeit des GRAZAX<sup>®</sup> soll in zukünftigen gesundheitsökonomischen Studien weiter untersucht werden. Bei der Festlegung einer Schwellengröße für ein akzeptables IKER für Deutschland, sollte diese für die Ergebnisinterpretation der Studien eingesetzt werden.

### 6.6.3 Ethisch-soziale und juristische Bewertung

Es kann bei der Literaturrecherche keine relevante Publikation primär zu ethischen Aspekten identifiziert werden, deswegen werden ethische Aspekte beim Einsatz von SIT bei AR nur diskutiert. Die vorliegende Bewertung ergibt, dass die SIT mit nennenswerten Nebenwirkungen verbunden sein kann. Deshalb ist eine informierte Einwilligung des Patienten wichtig und soll entsprechend dokumentiert werden.

Da bei Individualrezepturen im Gegensatz zu den zugelassenen SIT-Fertigarzneimitteln die Qualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht in gleicher Weise überprüft werden, ist aus ethisch-juristischer Sicht den zugelassenen Fertigarzneimitteln der Vorzug zu geben, wenn es das Sensibilisierungsspektrum des Patienten zulässt.

## 6.7 Beantwortung der Forschungsfragen

### 6.7.1 Medizinische Bewertung

#### 1. *Wie ist die Informationslage zur medizinischen Wirksamkeit des Einsatzes von verschiedenen Formen der SIT bei AR?*

Die Informationslage zur medizinischen Wirksamkeit des Einsatzes von verschiedenen Formen der SIT bei AR ist uneinheitlich. Zur SCIT mit saisonalen Allergenen, insbesondere Gräserpollen ist die Informationslage relativ gut, für SCIT mit Hausstaubmilbenallergenen deutlich schlechter und für SCIT mit anderen Allergenen unzureichend.

Für die SLIT ist die Informationslage insgesamt etwas schlechter als für die SCIT, allerdings für SLIT mit Gräserpollenallergenen deutlich besser als für SLIT mit Hausstaubmilben-, Baum- und Kräuterpollenallergenen. Für die SLIT mit weiteren Allergenen ist die Informationslage unzureichend.

Für die Anwendung bei Kindern ist die Informationslage zu beiden Applikationsformen nur mäßig. Bei SCIT liegen keine Studien ausschließlich mit Kindern vor, allerdings sind in einige Studien Kinder mit eingeschlossen, entsprechende Subgruppenanalysen fehlen allerdings. Bei der SLIT liegen Studien ausschließlich mit Kindern vor, überwiegend zu SLIT mit Gräserpollen- sowie Hausstaubmilbenallergenen und in geringerem Maß zu Baumpollenallergenen.

Informationen zum direkten Vergleich der Wirksamkeit von SCIT vs. SLIT liegen nicht in ausreichendem Maß vor.



2. *Welche Formen der SIT sind bei welchen Indikationen wirksam? Wie sind medizinische Wirksamkeit und Komplikationsraten der verschiedenen Formen der SIT einzuschätzen?*

Nach vorliegenden Informationen kann die Wirksamkeit der SCIT mit saisonalen Allergenen, insbesondere bei Gräserpollenallergie als belegt angesehen werden. Auch bei der AR auf Baumpollen ist die SCIT als wirksam einzuschätzen, wenn auch auf etwas schlechterer Datenbasis.

Die Wirksamkeit der SLIT bei Gräserpollenallergie kann als belegt angesehen werden. Auch bei AR auf andere saisonale Allergene wie z. B. Baumpollen kann die SLIT als wirksam angesehen werden, allerdings ist die Datenlage deutlich schlechter. Bei der Hausstaubmilbenallergie und anderen Indikationen lässt sich aus den vorliegenden Informationen eine Wirksamkeit der SIT nicht konsistent belegen.

Es existieren Hinweise, dass die SCIT im Vergleich zur SLIT eine etwas höhere Wirksamkeit, allerdings auch ein höheres Risiko für schwerwiegende UE aufweist. Leichte meistens lokale UE wie Schwellung und Juckreiz im Mundbereich treten bei der SLIT hingegen gehäuft auf.

## 6.7.2 Ökonomische Bewertung

1. *Wie ist die Informationslage zur Kosten-Wirksamkeit des Einsatzes von verschiedenen Formen der SIT bei AR?*

Die Informationslage zur Kosten-Wirksamkeit des Einsatzes von verschiedenen Formen der SIT bei AR ist gering. Es werden nur vier Publikationen zu zwei gesundheitsökonomischen Studien identifiziert, davon eine zu Alutard-SQ<sup>®</sup> (SCIT) und drei zu GRAZAX<sup>®</sup> (SLIT).

2. *Wie gestaltet sich die Kosten-Wirksamkeit des Einsatzes verschiedener Formen der SIT bei AR?*

Die Kosten-Wirksamkeit des Einsatzes verschiedener Formen der SIT bei AR ist aus heutiger Sachlage als nicht nachgewiesen zu betrachten. Es gibt relativ robuste (Alutard-SQ<sup>®</sup>) oder weniger robuste (GRAZAX<sup>®</sup>) Hinweise auf eine Kosten-Wirksamkeit des Einsatzes der SIT bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis. Bei Alutard-SQ<sup>®</sup> kann eine Dominanz und bei GRAZAX<sup>®</sup> eine Kosten-Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo nach neun Jahren vermutet werden. Die Kosten-Wirksamkeit anderer SIT-Präparate ist bislang nicht ermittelt.

## 6.7.3 Ethisch-soziale und juristische Bewertung

*Welche spezifischen ethisch-sozialen und juristischen Implikationen sind beim Einsatz verschiedener Formen der SIT bei AR zu beachten?*

Da die SIT mit nennenswerten Nebenwirkungen verbunden sein kann, ist eine informierte Einwilligung des Patienten wichtig und soll entsprechend dokumentiert werden. Da bei Individualrezepturen im Gegensatz zu den zugelassenen SIT-Fertigarzneimitteln die Qualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht in gleicher Weise überprüft werden, ist aus ethisch-juristischer Sicht den zugelassenen Fertigarzneimitteln der Vorzug zu geben, wenn es das Sensibilisierungsspektrum des Patienten zulässt.

## 6.8 Schlussfolgerungen

Die Wirksamkeit der SIT bei AR ist nicht für alle SIT-Formen und Allergene gleichermaßen belegt. Für die SCIT und SLIT mit Gräserpollenallergenen kann die kurz- und mittelfristige Wirksamkeit als belegt angesehen werden. Diese Therapieformen sollen bei entsprechenden Indikationen und wenn keine Kontraindikationen vorliegen, angewendet werden. Auch die SCIT und SLIT mit anderen saisonalen Allergenen wie Baumpollen kann eine wirksame Behandlungsoption sein, allerdings wegen schlechter Datenlage insbesondere bei der SLIT mit gewisser Zurückhaltung. Sowohl für die SCIT als auch für die SLIT mit Hausstaubmilbenallergenen und anderen Allergenen sind aus den vorliegenden Informationen keine konsistenten Nachweise der Wirksamkeit zu ermitteln. Die Wirksamkeit von SIT mit diesen Allergenen soll vor verbreitetem Einsatz weiter untersucht werden.

Da die vorliegenden Informationen aus den systematischen Übersichten zwar einen breiten aber eher überblickhaften Bericht ermöglichen, sind weitere detailorientierte Analysen zu empfehlen. Die Autoren sehen erheblichen Forschungsbedarf vor allem im Bereich der nicht-gräserpollenassoziierten

SIT, allergen- und herstellerspezifischen Bewertungen sowie einer detailorientierteren Wirksamkeitsprüfung der SIT bei Kindern, insbesondere im Bezug auf die Asthmaprävention. Für die SIT mit Hausstaubmilbenallergenen ist die Erstellung einer allergenbezogenen Übersicht auf Basis von Primärstudien sinnvoll. Die Frage nach der optimalen Dosis und Behandlungsdauer sollte insbesondere für die SLIT weiter untersucht werden.

Die Kosten-Wirksamkeit des Einsatzes der SIT bei Patienten mit AR kann wegen fehlender Nachweise nicht als belegt angesehen werden. Der Hinweis auf eine Kosten-Wirksamkeit von Alutard-SQ<sup>®</sup> und von GRAZAX<sup>®</sup> soll in weiteren gesundheitsökonomischen Studien, insbesondere mit zuverlässigen langfristigen Follow-up-Daten, bestätigt werden. Ferner sollte die Kosten-Wirksamkeit der noch nicht untersuchten SIT-Präparate bestimmt werden. Da die SIT mit nennenswerten Nebenwirkungen verbunden sein kann, ist eine informierte Einwilligung des Patienten wichtig und soll entsprechend dokumentiert werden. Zugelassenen Fertigarzneimitteln ist wegen der besseren Überprüfung der Qualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber Individualrezepturen der Vorzug zu geben, wenn es das Sensibilisierungsspektrum des Patienten zulässt.

## 6.9 Literaturverzeichnis

1. Andre C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *International archives of allergy and immunology* 2000; 121(3): 229-234.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme der AkdÄ zur allergenspezifischen Immunotherapie. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104(48): A3355-A3357.
3. Bachert C, Borchard U, Wedi B, Klimek L, Rasp G, Riechelmann H, Schultze-Werninghaus G, Wahn U, Ring J. Leitlinie der DGAI zur allergischen rhinokonjunktivitis. Guidelines of the DGAI on allergic rhinoconjunctivitis. *Allergologie* 2003; 147-162.
4. Bachert C, Vestenbaek U, Christensen J, Griffiths UK, Poulsen PB. Cost-effectiveness of grass allergen tablet (GRAZAX) for the prevention of seasonal grass pollen induced rhinoconjunctivitis: a Northern European perspective (Provisional record). *Clinical and Experimental Allergy* 2007; 37(5): 772-779.
5. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *European Respiratory Journal* 2004; 24(5): 758-764.
6. Bériot-Mathiot A, Vestenbæk U, Poulsen PB. Influence of time horizon and treatment patterns on cost-effectiveness measures: The case of allergen-specific immunotherapy with Grazax. *Journal of Medical Economics* 2007; 215-228.
7. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1998; 102(4 Pt 1): 558-562.
8. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108(5 Suppl): S147-S334.
9. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (2007 Issue 4): CD001936.
10. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, Passalacqua G, Potter P, Valovirta E. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007; 317-324.
11. Canonica GW, Poulsen PB, Vestenbaek U. Cost-effectiveness of GRAZAX for prevention of grass pollen induced rhinoconjunctivitis in Southern Europe. *Respiratory medicine* 2007; 101(9): 1885-1894.
12. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, Rivas MF, Ribel M, Durham SR. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2006; 118(2): 434-440.

13. DAHTA des DIMDI: Handbuch für Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten. Köln, Deutschland, 2006.
14. Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW. Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in pediatric patients. *Allergy* 1999; 54(10): 1110-1113.
15. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, Till SJ, Hamid QA, Nouri-Aria KT. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *New England Journal of Medicine* 1999; 341(7): 468-475.
16. Erny-Albrecht K, Valentine WJ, Christensen J, Vestenbaek U, Palmer AJ, Valentine WJ, Erny-Albrecht K, Christensen J, Vestenbaek U, Palmer AJ. Sublingual immunotherapy in allergic rhinitis and asthma: A review of recent clinical evidence. *Journal of Applied Research*, 2007; 17-31.
17. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2006; 117(2): 319-325.
18. Gidaro GB, Marcucci F, Sensi L, Incorvaia C, Frati F, Ciprandi G. The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2005; 35(5): 565-571.
19. Keiding H, Jørgensen KP. A cost-effectiveness analysis of immunotherapy with SQ allergen extract for patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis in selected European countries. *Current medical research and opinion* 2007; 23(5): 1113-1120.
20. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, André C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59(1): 45-53.
21. Kleine-Tebbe J, Bachert C, Bergmann K. Aktueller Stellenwert der sublingualen Immuntherapie bei allergischen Krankheiten. Diskussionspapier der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. *Pädiatrische Allergologie* 2007; 10(4): 18-26.
22. Kleine-Tebbe J, Bergmann KC, Friedrichs F, Fuchs T, Jung K, Klimek L, Kühr J, Lässig W, Lepp U, Niggemann B, Rakoski J, Rebien W, Renz H, Saloga J, Simon J, Sitter H, Virchow C, Worm M. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Specific immunotherapy (hyposensitization) for IgE-mediated allergic diseases. Allergo Journal* 2006; 56-74.
23. Lombardi C, Incorvaia C, Braga M, Senna G, Canonica GW, Passalacqua G. Administration regimens for sublingual immunotherapy to pollen allergens: What do we know? *Allergy* 2009; 64(6): 849-854.
24. Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998; 53(5): 461-472.
25. Malling HJ. Allergen Immunotherapy efficacy in rhinitis and asthma. *Allergy and Clinical Immunology International* 2004; 92-95.
26. May S, Hausteil D. Die individuelle Rezeptur in der spezifischen Immuntherapie. Notwendigkeit und Fehlerquellen. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2001; 7: 719-723.
27. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, Koivikko A, Koller DY, Niggemann B, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; 109(2): 251-256.
28. Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma – a placebo controlled study. *Annals of allergy, asthma & immunology* 1999; 82(5): 485-490.
29. Niu CK, Chen WY, Huang JL, Lue KH, Wang JY. Efficacy of sublingual immunotherapy with high-dose mite extracts in asthma: A multi-center, double-blind, randomized, and placebo-controlled study in Taiwan. *Respiratory medicine* 2006; 100(8): 1374-1383.

30. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, Burastero SE, Calori G, Benetti L, Bonazza P, Puccinelli P, Parmiani S, Bernardini R, Vierucci A. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2004; 114(4): 851-857.
31. Passalacqua G, Pasquali M, Guerra L, Scordamaglia F, Canonica GW. Noninjection immunotherapy. *Allergy and Clinical Immunology International* 2004; 96-102.
32. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, Canonica GW. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma & Immunology* 2006; 97(2): 141-148.
33. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, Ricciardi L. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clinical and Experimental Allergy* 2001; 31(8): 1295-1302.
34. 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. *Clinical and Experimental Allergy* 1996; 26(11): 1253-1261.
35. Reed SD, Lee TA, McCrory DC. The economic burden of allergic rhinitis: A critical evaluation of the literature. *Pharmacoeconomics* 2004; 345-361.
36. Rolinck-Werninghaus C, Wolf H, Liebke C, Baars JC, Lange J, Kopp MV, Hammermann J, Leupold W, Bartels P, Gruebl A, Bauer CP, Schnitker J, Wahn U, Niggemann B. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre study on the efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy* 2004; 59(12): 1285-1293.
37. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, Miller SD, Pearlman DS, Rooklin A, Rosen JP, Ruff ME, Vandewalker ML, Wanderer A, Damaraju CV, Nolop KB, Mesarina-Wicki B. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 2000; 105(2): art-e22.
38. Sheikh A, Hurwitz B, Shehata Y. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (1).
39. Skoner DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO, Chervinsky P, Morris RM, Seltzer JM, Storms WW, Wood RA. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal bclomethasone dipropionate. *Pediatrics* 2000; 105(2): art-e23.
40. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) (11.09.2000).
41. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60(1): 4-12.
42. Wilson DR, Torres LM, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; (2007 Issue 4): CD002893.

## 7 Anhang

### 7.1 Suchstrategie

Rechercheprotokoll der HTA-25/07-Recherche vom 25.02.2008

	No	Hits	Search Expression
C=	1	39403745	INAHTA; DAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93; ME00; EM00; CB85; BA00; MK77; CCTR93; GA03; SM78; CV72; I198; ED93; AZ72; AR96; EA08; IS00; CC00; IN00; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01; DD83; TVPP; KP05; GM03; AQS01
S=	2	105513	IMMUN#THERAP?
	3	32937	DESENSITI#ATION
	4	1969	DESENSIBILISIERUNG
	5	1222	HYPOSENSITI#ATION
	6	487	HYPOSENSIBILISIERUNG
	7	69	IMMUNE-MODULATORY THERAP###
	8	36	IMMUNE-MODULATORY TREATMENT#
	9	840	IMMUNE-BASED THERAP###
	10	98	IMMUNE-BASED TREATMENT#
	11	2	TABLET BASED VACCIN?
	12	97	GRAZAX
	13	347	ALLERG## VACCINE
	14	224	ALLERG## VACCINATION#
	15	118	ALLERG### TABLET#
	16	6	ANTI#ALLERG? VACCINE
	17	37	PRE#SEASONAL TREATMENT#
	18	137831	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17
	19	42877	RHIN? AND ALLERG?
	20	7690	RHIN? AND POLLEN#
	21	4935	RHIN? AND ?EXTRACT#
	22	21554	ALLERG? AND POLLEN#
	23	24980	ALLERG? AND EXTRACT#
	24	2784	POLLINOS## OR POLLENOS##
	25	7469	HAYFEVER OR HAY FEVER
	26	427	HEUSCHNUPFEN
	27	2518	HEUFIEBER
	28	107	POLLENALLERGIE#
	29	79693	19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28
	30	9773	18 AND 29
	31	5631	30 AND PY>=2003
	32	5289	31 AND LA=(ENGL OR GERM)
	33	2397	check duplicates: unique in s=32
	34	4	33 AND HEALTH TECHNOLOGY
	35	4	33 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT#
	36	5	33 AND ASSESSMENT#, TECHNOLOGY
	37	5	33 AND TECHNOLOGY ASSESSMENT#
	38	1	33 AND TECHNOLOGY ASSESSMENT#, BIOMEDICAL
	39	3	33 AND HTA
	40	0	33 AND BIOMEDIZINISCHE TECHNOLOGIE
	41	2	33 AND TECHNOLOGIE, MEDIZINISCHE
	42	2	33 AND BEWERTUNG MEDIZINISCHER VERFAHREN
	43	1	33 AND BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT#
	44	3	33 AND TECHNOLOGY, MEDICAL
	45	6	34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44

46	104	33 AND (REVIEW NOT JOURNAL ARTICLE/DT)
47	0	33 AND (REVIEW LITERATURE OR REVIEW LITERATURES)
48	0	33 AND (REVIEW, PEER OR REVIEWS, PEER)
49	56	33 AND REVIEW, SYSTEMATIC
50	0	33 AND (ÜBERSICHTSLITERATUR OR UEBERSICHTSLITERATUR)
51	5	33 AND (ÜBERSICHTSARBEIT OR UEBERSICHTSARBEIT)
52	146	46 OR 49 OR 50 OR 51
53	82	33 AND (METAANALYS## OR META-ANALYS## OR META ANALYS##)
54	184	52 OR 53
55	230	33 AND RANDOMI%ED CONTROLLED TRIAL#
56	5	33 AND RANDOMI%ED CLINICAL TRIAL#
57	23	33 AND RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE STUDIE#
58	0	33 AND RANDoMISIERTE KLINISCHE STUDIE#
59	32	33 AND RCT
60	263	55 OR 56 OR 57 OR 59
61	75	33 AND CONTROLLED CLINICAL TRIAL#
62	4	33 AND CONTROLLED CLINICAL TRIAL#, RANDOMI%ED
63	7	33 AND CONTROLLED CLINICAL STUD###
64	8	33 AND KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIE#
65	8	33 AND KLINISCHE STUD#, KONTROLLIERTE
66	0	33 AND KLINISCHE VERSUCHE, RANDOMISIERTE
67	9	33 AND CCT
68	90	61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65 OR 67
69	317	60 OR 68
70	705	33 AND (TRIAL OR TRIALS)
71	1221	33 AND (STUDY OR STUDIES)
72	3	33 AND VALIDATION STUDIES
73	100	33 AND REPORT
74	438	33 AND CLINICAL TRIAL
75	19	33 AND EVALUATION STUDIES
76	0	33 AND (RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
77	62	33 AND MULTICENTER STUDY
78	0	33 AND TECHNICAL REPORT
79	816	33 AND STUDIE?
80	2	33 AND VERSUCH?
81	329	33 AND REPORT?
82	0	33 AND RESEARCH ARTICLE?
83	0	33 AND TECHNICAL REPORT?
84	1613	70 OR 71 OR 72 OR 73 OR 74 OR 75 OR 77 OR 79 OR 80 OR 81
85	93	33 AND ECONOMIC?
86	5	33 AND SOCIOECONOMICS
87	2	33 AND MODELS, ECONOMIC
88	3	33 AND ECONOMIC ASPECT
89	1	33 AND HEALTH ECONOMICS
90	143	33 AND COST?
91	15	33 AND EFFICIENCY
92	101	33 AND EFFECTIVENESS?
93	640	33 AND EFFICACY
94	5	33 AND COST ANALYSIS
95	7	33 AND ECONOMIC EVALUATION?
96	0	33 AND HEALTH CARE FINANCING?
97	37	33 AND PHARMACOECONOMICS
98	42	33 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)
99	17	33 AND (ÖKONOMIE OR OEKONOMIE)
100	16	33 AND KOSTEN?
101	3	33 AND EFFIZIENZ

102	2	33 AND (GESUNDHEITSOEKONOMIE OR GESUNDHEITSÖKONOMIE)
103	0	33 AND (PHARMAOEKONOMIE OR PHARMAÖKONOMIE)
104	0	33 AND MARKOV MODEL
105	0	33 AND (MARKOV PROCESS OR MARKOV PROCESSES)
106	0	33 AND COHORT SIMULATION
107	0	33 AND DISCRETE#EVENT SIMULATION
108	1	33 AND MODELLE, ÖKONOMISCHE
109	26	33 AND COST EFFECTIVENESS ANALYS%S
110	15	33 AND COST BENEFIT ANALYS%S
111	5	33 AND KOSTEN-NUTZEN-ANALYSE
112	790	85 OR 86 OR 87 OR 88 OR 89 OR 90 OR 91 OR 92 OR 93 OR 94 OR 95 OR 97 OR 98 OR 99 OR 100 OR 101 OR 102 OR 108 OR 109 OR 110 OR 111
113	3	112 AND HEALTH TECHNOLOGY
114	3	112 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT#
115	4	112 AND ASSESSMENT#, TECHNOLOGY
116	4	112 AND TECHNOLOGY ASSESSMENT#
117	1	112 AND TECHNOLOGY ASSESSMENT#, BIOMEDICAL
118	3	112 AND HTA
119	0	112 AND BIOMEDIZINISCHE TECHNOLOGIE
120	2	112 AND TECHNOLOGIE, MEDIZINISCHE
121	2	112 AND BEWERTUNG MEDIZINISCHER VERFAHREN
122	1	112 AND BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT#
123	2	112 AND TECHNOLOGY, MEDICAL
124	4	113 OR 114 OR 115 OR 116 OR 117 OR 118 OR 120 OR 121 OR 122 OR 123
125	30	112 AND (REVIEW NOT JOURNAL ARTICLE/DT)
126	0	112 AND (REVIEW LITERATURE OR REVIEW LITERATURES)
127	0	112 AND (REVIEW, PEER OR REVIEWS, PEER)
128	40	112 AND REVIEW, SYSTEMATIC
129	0	112 AND (ÜBERSICHTSLITERATUR OR UEBERSICHTSLITERATUR)
130	4	112 AND (ÜBERSICHTSARBEIT OR UEBERSICHTSARBEIT)
131	61	125 or 128 OR 130
132	65	112 AND (METAANALYS## OR META-ANALYS## OR META ANALYS##)
133	90	131 OR 132
134	145	112 AND RANDOMI%ED CONTROLLED TRIAL#
135	1	112 AND RANDOMI%ED CLINICAL TRIAL
136	15	112 AND RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE STUDIE#
137	0	112 AND RANDOMISIERTE KLINISCHE STUDIE#
138	11	112 and RCT
139	155	134 OR 135 OR 136 OR 138
140	54	112 AND CONTROLLED CLINICAL TRIAL#
141	3	112 AND CONTROLLED CLINICAL TRIAL#, RANDOMI%ED
142	5	112 AND CONTROLLED CLINICAL STUD###
143	6	112 AND KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIE#
144	6	112 AND KLINISCHE STUDIE#, KONTROLLIERTE
145	0	112 AND KLINISCHE VERSUCHE, RANDOMISIERTE
146	4	112 AND CCT
147	59	140 OR 141 OR 142 OR 143 OR 144 OR 146
148	186	139 OR 147
149	416	112 AND (TRIAL OR TRIALS)
150	482	112 AND (STUDY OR STUDIES)
151	0	112 AND VALIDATION STUDIES
152	27	112 AND REPORT
153	264	112 AND CLINICAL TRIAL
154	6	112 AND EVALUATION STUDIES

155	0	112 AND (RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH –ARTICLE)
156	33	112 AND MULTICENTER STUDY
157	0	112 AND TECHNICAL REPORT
158	310	112 AND STUDIE?
159	2	112 AND VERSUCH?
160	122	112 AND REPORT?
161	0	112 AND RESEARCH ARTICLE?
162	0	112 AND TECHNICAL REPORT?
163	635	149 OR 150 OR 152 OR 153 OR 154 OR 156 OR 158 OR 159 OR 160
164	0	33 AND ETHICS MEDI?
165	1	33 AND MEDICAL ETHICS
166	1	33 AND ETHICS, CLINICAL
167	0	33 AND ETHICAL ANALYS%S
168	1	33 AND ETHICAL ASPECTS
169	1	33 AND ETHIK, MEDIZINISCHE
170	0	33 AND KLINISCHE ETHIK
171	0	33 AND ETHISCHE VERHALTENSREGELN
172	1	33 AND ETHISCHE ANALYSE#
173	1	33 AND BIOETHIK
174	0	33 AND BIOETHISCHE FRAGESTELLUNGEN
175	1	165 OR 166 OR 168 OR 169 OR 172 OR 173
176	1	33 AND HUMAN RIGHT'
177	1	33 AND JUSTICE
178	1	33 AND JUSTICE; SOCIAL
179	1	33 AND SOCIAL JUSTICE
180	0	33 AND LEGAL RIGHT#
181	0	33 AND LEGAL ASPECT#
182	1	33 AND (LEGAL## OR LAWFUL## OR JURIDICAL##)
183	0	33 AND JURISDICTION#
184	2	33 AND JURISPRUDENCE
185	1	33 AND PATIENT# RIGHT#
186	4	33 AND CONSUMER?
187	1	33 AND GERECHTIGKEIT
188	0	33 AND PATIENTENRECHT
189	1	33 AND VERBRAUCHERSCHUTZ?
190	6	176 OR 177 OR 178 OR 179 OR 182 OR 184 OR 185 OR 186 OR 187 OR 189
191	6	175 OR 190
192	6	45
193	184	54
194	317	69
195	1613	84
196	1672	192 OR 193 OR 194 OR 195
197	1672	check duplicates: unique in s=196
198	1672	197
199	645	124 OR 133 OR 148 OR 163
200	645	check duplicates: unique in s=199
201	645	200
202	6	191

## 7.2 Ausgeschlossene Literatur

Da der HTA-Bericht letztendlich auf Basis von Übersichten durchgeführt wurde, ist die Grobeinschätzung der unten genannten Studientypen (z. B. RCT) nicht weiter überprüft und mit \* als ungenutzte Arbeitshypothese gekennzeichnet.



**Ausgeschlossene Literatur**

O. N. Gute Noten für Sublingualtablette. Eine sublinguale Immuntherapie minderte in einer Studie die Symptome bei Heuschnupfen signifikant. Ärzte-Zeitung: 11.	Kurzinfo zu SLIT 5-Gräserpollen-Tablette (Staller-Genes)
O. N. Kostenreduktion durch Spezifische Immuntherapie (SIT)/Studie zur Versorgung allergiekranker Menschen (VAM)/Akupunktur wirkt auch bei Heuschnupfen. Umwelt und Gesundheit: 25.	Kurzinformation zu Schulenburg et al. 2003
O. N. Erratum: A pre-seasonal birch/hazel sublingual immunotherapy can improve the outcome of grass pollen injective treatment in bisensitized individuals. A case-referent, two year controlled study (Allergologia et Immunopathologia (January-February 2003)). Allergologia et Immunopathologia 2003.	Erratum
O. N. Neue kosten-nutzen-studie: Spezifische immuntherapie reduziert die behandlungskosten bei pollenasthma und rhinitis. A new cost-benefit study: Specific immunotherapy. Medizinische Welt 2003.	Kurzinformation
O. N. Sublingual immunotherapy for adults (Structured abstract). Chicago IL: Blue Cross Blue Shield Association (BCBS) 2003; 45.	Nicht geliefert
O. N. Sublingual immunotherapy in asthma and rhinoconjunctivitis: systematic review of paediatric literature (Provisional record). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2004; (2007 Issue 4): DA20041280.	Kein Volltext
Becker et al. Immunotherapy. Canadian Medical Association Journal 2005; S46-S50.	Systematischer Review primär zu Asthma
O. N. Analyse der Effektivität der subkutanen Immuntherapie mit Hausstaubmilben-extrakten bei Erwachsenen mit allergischer Rhinitis und/oder Asthma bronchiale [Analysis of the efficacy of specific immunotherapy with house-dust mite extracts in adults with allergic rhinitis and/or asthma] (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2006; (2007 Issue 4): DA20031024.	Nicht geliefert, entspricht vermutlich Pohlzehl et al. 2003
O. N. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children: conclusions from one meta-analysis (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2006; (2007 Issue 4): DA20050035.	Doppelt, Autor: Olaguibel
O. N. Grazax allergy vaccine for moderate to severe seasonal allergic rhinitis (grass pollen hay fever): horizon scanning review (Brief record). Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2006; 6.	Kein systematischer Review
O. N. Noninjective immunotherapy. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2006; 14-20.	Kein systematischer Review
O. N. Phase 2/3 study of the novel vaccine amb a 1 immunostimulatory oligodeoxy-ribonucleotide conjugate A1C in ragweed-allergic adults. J Allergy Clin Immunol 2006; Abs345.	Nicht geliefert
O. N. Subcutaneous immunotherapy. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2006; 5-13.	Kein systematischer Review
O. N. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials (Provisional record). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2007; (2007 Issue 4): DA20063864.	Nicht geliefert, entspricht vermutlich Penagos et al. 2006
O. N. Pollenallergie: Homöopathische desensibilisierung doppelblind getestet	Keine Studie zu SIT
O. N. Pollen allergy: Double-blind testing of homeopathic immunotherapy. Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin 2007; 14-15.	Studie zu homöopathischer Desensibilisierung
O. N. Seasonal allergic rhinitis: Limited effectiveness of treatments. Prescrire International 2008; 28-32.	Kein systematischer Review, primär zu Medikamenten
Aberer W, Hawranek T, Reider N, Schuster C, Sturm G, Kränke B. Immunoglobulin E and G antibody profiles to grass pollen allergens during a short course of sublingual immunotherapy. Journal of investigational allergology & clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología 2007; 17(3): 131-136.	RCT*
Abou TR, de Blick J, Le Bourgeois M, Karila C, Scheinmann P. What's new in respiratory medicine and pediatric allergy. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 2007; 47(N2): 84-88.	Kein systematischer Review

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Akdis CA. Future of Allergen-Specific Immunotherapy: Better Understanding of the Mechanisms, Novel Treatments, and Long-Term Cure. <i>Immunology and allergy clinics of North America</i> 2006; xiii-xxii.	Kein systematischer Review
Akdis CA, Barlan IB, Bahceciler N, Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. <i>Allergy</i> 2006; 61 Suppl 81: 11-14.	Kein systematischer Review
Akdis CA, Blaser K, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. <i>Chemical immunology and allergy</i> 2006; 195-203.	Publikation zu Wirkmechanismus SIT
Ali FR, Larché M. Peptide-based immunotherapy: A novel strategy for allergic disease. <i>Expert review of vaccines</i> 2005; 881-889.	Kein systematischer Review
Allison C, Fraser J. Grazax: an oral vaccine for the treatment of grass pollen allergy (hay fever). <i>Issues in emerging health technologies</i> 2007; (107): 1-4.	Kein systematischer Review,
Alonso R, Enrique E, Pineda F, Basagaña M, San Miguel-Moncín MM, Bartra J, Palacios R, Cisteró-Bahima A. An observational study on outgrowing food allergy during non-birch pollen-specific, subcutaneous immunotherapy. <i>International archives of allergy and immunology</i> 2007; 143(3): 185-189.	Kein RCT
Alvarez-Cuesta E, Berges-Gimeno P, González-Mancebo E, Mancebo EG, Fernández-Caldas E, Cuesta-Herranz J, Casanovas M. Sublingual immunotherapy with a standardized cat dander extract: evaluation of efficacy in a double blind placebo controlled study. <i>Allergy</i> 2007; 62(7): 810-817.	Kein systematischer Review, RCT*
Alvarez-Cuesta E, Berges-Gimeno P, Mancebo EG, Fernandez-Caldas E, Cuesta-Herranz J, Casanovas M. Sublingual immunotherapy with a standardized cat dander extract: evaluation of efficacy in a double blind placebo controlled study. (vol 62, pg 810, 2007). <i>Allergy (Oxford)</i> 2007; 62(9): 1100.	Duplikat
Alvarez-Cuesta E, Ragoneses-Gilsanz E, Martín-García C, Berges-Gimeno P, Gonzalez-Mancebo E, Cuesta-Herranz J. Immunotherapy with depigmented glutaraldehyde-polymerized extracts: changes in quality of life. <i>Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> 2005; 35(5): 572-578.	RCT*
Álvarez-Cuesta E, Berges-Gimeno P, González-Mancebo E, Fernández-Caldas E, Cuesta-Herranz J, Casanovas M. Erratum: Sublingual immunotherapy with a standardized cat dander extract: Evaluation of efficacy in a double blind placebo controlled study ( <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2007) 62, (810-817)). <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2007.	Erratum zu Autorennamen
Álvarez-Cuesta E, Berges-Gimeno P, Mancebo EG, Fernández-Caldas E, Cuesta-Herranz J, Casanovas M. Sublingual immunotherapy with a standardized cat dander extract: Evaluation of efficacy in a double blind placebo controlled study. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2007; 810-817.	Duplikat
André C, Perrin-Fayolle M, Grosclaude M, Couturier P, Basset D, Cornillon J, Piperno D, Girodet B, Sanchez R, Vallon C, Bellier P, Nasr M. Sublinguale immuntherapie mit einem standardisierten ragweed-extrakt bei patienten mit saisonaler rhinitis: Eine doppelblinde plazebokontrollierte studie mit nachweis einer dosis-wirkungs-beziehung. A double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with a standardized ragweed extract in patients with seasonal rhinitis. Evidence for a dose-response relationship. <i>Allergo Journal</i> 2005; S6-S13.	RCT*
Andri L, Falagiani P. Symptomatic relief after grass nasal immunotherapy: lasting efficacy after 4-5 years. <i>Journal of investigational allergology &amp; clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología</i> 2003; 13(4): 228-231.	Kein DB-RCT
Ariano R, Amoroso S, Astarita C, Bassi M, Bonadonna P, Campi P, DiGiacchino M, Musarra A, Quercia O, Russello M, Venuti A, Zambito M, DiCara G, Incorvaia C, Puccinelli P, Frati F, Bassi M, Ariano R, Amoroso S, Astarita C, Bonadonna P, Campi P, DiGiacchino M, Musarra A, Quercia O, Russello M, Venuti A, Zambito M, DiCara G, Incorvaia C, Puccinelli P, Frati F. Quality of life in allergic rhinitis and impact of high-dose sublingual immunotherapy: A real-life study. <i>Clinical and Experimental Allergy Reviews</i> 2006; 71-73.	Kein RCT
Ariano R, Berto P, Tracci D, Incorvaia C, Frati F. Pharmacoeconomics of allergen immunotherapy compared with symptomatic drug treatment in patients with allergic rhinitis and asthma (Provisional record). <i>Allergy and Asthma Proceedings</i> 2006; 27(2): 159-163.	Ökonomie: Kein systematischer Review bzw. RCT
Ariano R, Panzani RC, Mistrello G. Efficacy of sublingual coseasonal immunotherapy with a monomeric allergoid in Cupressaceae pollen allergy – preliminary data. <i>Allergie et Immunologie</i> 2005; 37(3): 103-108.	RCT zu Zypressen-pollen-allergoir-SLIT

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Arnved J, Ronborg S, Kristensen B, Soderstrom L. Component resolved IgE, IgG and IgG4 antibody levels for grass pollen allergic patients in specific immunotherapy. A pilot study. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2007; 119(1, Suppl. 1): S98.	Kein RCT
Arzneimittelkommission der dÄ. Mitteilungen: Stellungnahme der AkdÄ zur allergenspezifischen Immuntherapie. <i>Deutsches Ärzteblatt</i> 2007; 104(48): A-3355.	Kein systematischer Review
Ascione E, De Luccia A, Imperiali M, Varricchio A, Motta G. Nasal application of immunotherapy. <i>Chemical immunology and allergy</i> 2003; 82: 89-98.	RCT*
Asero R. Efficacy of injection immunotherapy with ragweed and birch pollen in elderly patients. <i>International archives of allergy and immunology</i> 2004; 135(4): 332-335.	Kein RCT
Asero R. Injection immunotherapy with different airborne allergens did not prevent de novo sensitization to ragweed and birch pollen north of Milan. <i>International archives of allergy and immunology</i> 2004; 133(1): 49-54.	Kein RCT
Asero R. Lack of de novo sensitization to tropomyosin in a group of mite-allergic patients treated by house dust mite-specific immunotherapy. <i>International archives of allergy and immunology</i> 2005; 137(1): 62-65.	Kein RCT
Asero R. Pollen specific immunotherapy is not a risk factor for de novo sensitization to cross-reacting allergens in monosensitized subjects. <i>Journal of investigational allergology &amp; clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología</i> 2006; 16(4): 253-257.	Publikation zu Risiko von Neusensibilisierungen durch SIT
Asero R, Weber B, Mistrello G, Amato S, Madonini E, Cromwell O. Giant ragweed specific immunotherapy is not effective in a proportion of patients sensitized to short ragweed: analysis of the allergenic differences between short and giant ragweed. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2005; 116(5): 1036-1041.	Kein RCT
Bachert C. Ultra-short-course seasonal allergy vaccine (Pollinex (R) Quattro). <i>Drugs</i> 2006; 66(7): 939-940.	Kurzstatement zu Ultra-Short SCIT (Pollinex Quattro®)
Bachert C. Die allergische rhinokonjunktivitis: Ein update zu den leitlinien. <i>Allergic rhinoconjunctivitis: An update to the guidelines. Allergologie</i> 2005; 45-52.	Kein systematischer Review
Bachert C. Sublinguale immuntherapie. Eine bestandsaufnahme mit kontrollierten studien zu wirksamkeit, verträglichkeit, langzeiteffekten und prävention bei kindern und erwachsenen mit präparaten von ALK-Scherax. <i>Sublingual immunotherapy. A survey on the basis of controlled studies on efficacy, tolerability, long-term effects and prevention in children and adults with ALK-Scherax preparations. Allergologie</i> 2007; 1-13.	Nichtsystematischer Review zu ALK-Scherx-Produkten
Bachert C, Borchard U, Wedi B, Klimek L, Rasp G, Riechelmann H, Schultze-Werninghaus G, Wahn U, Ring J. Leitlinie der DGAI zur allergischen rhinokonjunktivitis. <i>Guidelines of the DGAI on allergic rhinoconjunctivitis. Allergologie</i> 2003; 147-162.	Kein systematischer Review
Baena-Cagnani CE, Passalacqua G, Baena-Cagnani RC, Croce VH, Canonica WG. Sublingual immunotherapy in pediatric patients: beyond clinical efficacy. <i>Current opinion in allergy and clinical immunology</i> 2005; 5(2): 173-177.	Kein systematischer Review
Baena-Cagnani CE, Passalacqua G, Gómez M, Zernotti ME, Canonica GW. New perspectives in the treatment of allergic rhinitis and asthma in children. <i>Current opinion in allergy and clinical immunology</i> 2007; 7(2): 201-206.	Kein systematischer Review
Bahceciler NN. Immunologic aspects of sublingual immunotherapy in the treatment of allergy and asthma. <i>Current medicinal chemistry</i> 2007; 14(N3): 265-269.	Kein systematischer Review
Bahceciler NN, Barlan IB. Immune mechanisms of sublingual immunotherapy and mycobacterial adjuvants in the treatment of allergic disease. <i>Current Immunology Reviews</i> 2006; 313-318.	Nicht geliefert
Bassi M, Berto P, Incorvaia C, Frati F, Magni LA, Ortolani C. High Dose Sublingual Immunotherapy: Economic evaluation from an Italian observational database Study. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2004; 113(2 Supplement): S106-S107.	Ökonomie: nur Abstract
Bauer CP. Sublinguale immuntherapie bei kindern: Wo stehen wir heute? <i>Sublingual immunotherapy in children: What is the present state? Allergologie</i> 2007.	Kein systematischer Review
Becker et al. Immunotherapy. <i>Canadian Medical Association Journal</i> 2005; S46-S50.	Systematischer Review primär zu Asthma
Bellinghausen I, Saloga J. Immunregulation bei allergischen krankheiten vom soforttyp und deren therapie. <i>Immune regulation and therapy of allergic diseases of the immediate type. Allergologie</i> 2007; 223-227.	Kein systematischer Review

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Berger WE. Overview of allergic rhinitis. <i>Annals of allergy, asthma &amp; immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> 2003; 90(6 Suppl 3): 7-12.	Kein systematischer Review
Berger WE. Long-term combination therapy is often necessary – Getting allergic rhinitis under control: Part 2. <i>Journal of Respiratory Diseases</i> 2005; 188-194.	Kein systematischer Review
Bergmann KC. Wirksamkeit und Sicherheit der sublingualen Immuntherapie (SLIT) – eine ausführliche Standortbestimmung. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy – a detailed analysis. <i>Pneumologie (Stuttgart, Germany)</i> 2006; 60(4): 241-247.	Systematischer Review, Asthmastudien nicht getrennt
Bernstein JA. Pharmacoeconomic considerations for allergen immunotherapy (Brief record). <i>Clinical Allergy and Immunology</i> 2004; 18: 151-164.	Nicht geliefert
Berto P, Bassi M. Effect of sublingual immunotherapy (SLIT) on direct medical costs for patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the SIMAP database study. <i>Value in health</i> 2006; 9(N6): A332-A333.	Ökonomie: Abstract
Berto P, Bassi M, Incorvaia C, Frati F, Puccinelli P, Giaquinto C, Cantarutti L, Ortolani C. Cost effectiveness of sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma (Provisional record). <i>Allergie et Immunologie</i> 2005; 37(8): 303-308.	Ökonomie: Kein systematischer Review bzw. RCT
Berto P, Frati F, Incorvaia C, Cadario G, Contiguglia R, Di Gioacchino M, Puccinelli P, Senna GE, Valle C. Comparison of costs of sublingual immunotherapy and drug treatment in grass-pollen induced allergy: results from the SIMAP database study. <i>Current medical research and opinion</i> 2008; 24(1): 261-266.	Ökonomie: Kein systematischer Review bzw. RCT
Berto P, Passalacqua G, Crimi N, Frati F, Ortolani C, Senna G, Canonica GW. Economic evaluation of sublingual immunotherapy vs symptomatic treatment in adults with pollen-induced respiratory allergy: the Sublingual Immunotherapy Pollen Allergy Italy (SPAI) study (Structured abstract). <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 2006; 97(5): 615-621.	Ökonomie: Kein systematischer Review bzw. RCT
Bez C, Schubert R, Kopp M, Ersfeld Y, Rosewich M, Kuehr J, Kamin W, Berg AV, Wahu U, Zielen S. Effect of anti-immunoglobulin E on nasal inflammation in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. <i>Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> 2004; 34(7): 1079-1085.	Nicht primär zu SIT
Blaiss M Current concepts and therapeutic strategies for allergic rhinitis in school-age children. <i>Clinical Therapeutics</i> 2004; 1876-1889.	Kein systematischer Review
Blaiss MS. Important aspects in management of allergic rhinitis: compliance, cost, and quality of life. <i>Allergy and asthma proceedings: the official journal of regional and state allergy societies</i> 2003; 24(4): 231-238.	Ökonomie: Kein systematischer Review bzw. RCT
Blaiss MS. Management of rhinitis and asthma in pregnancy. <i>Annals of allergy, asthma &amp; immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> 2003; 90(6 Suppl 3): 16-22.	Kein systematischer Review
Bodtger U, Linneberg A. Remission of allergic rhinitis: An 8-year observational study. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2004; 1384-1388.	Kein systematischer Review
Bodtger U, Poulsen LK, Malling HJ. Retrospective assessment of seasonal allergic symptoms: over-rating but useful. <i>Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> 2003; 33(4): 496-500.	Retrospektive Zusatzanalyse
Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L, van Leeuwen A, Hoffmann-Sommergruber K, Bruijnzeel-Koomen CA, Taams LS, Knol EF, van Hoffen E, van Ree R, Knulst AC. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. <i>Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> 2004; 34(5): 761-769.	Outcome: primär Nahrungsmittelallergie
Bollinger MB. The safety of sublingual-swallow immunotherapy: An analysis of published studies: Commentary. <i>Pediatrics</i> 2006; S22-S23.	Abstract, nur Sicherheitsstudie zu SLIT
Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Fatalities following allergen immunotherapy. <i>Clinical reviews in allergy &amp; immunology</i> 2004; 27(2): 147-158.	Kein systematischer Review
Bordignon V, Burastero SE. Multiple daily administrations of low-dose sublingual immunotherapy in allergic rhinoconjunctivitis. <i>Annals of allergy, asthma &amp; immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> 2006; 97(2): 158-163.	Offene Studie
Bordignon V, Parmiani S. Variation of the skin end-point in patients treated with sublingual specific immunotherapy. <i>Journal of investigational allergology &amp; clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología</i> 2003; 13(3): 170-176.	Kein RCT

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Bousquet PJ, Demoly P, Passalacqua G, Canonica GW, Bousquet J. Immunotherapy: clinical trials – optimal trial and clinical outcomes. <i>Current opinion in allergy and clinical immunology</i> 2007; 7(6): 561-566.	Kein systematischer Review
Bowen T, Greenbaum J, Charbonneau Y, Hebert J, Filderman R, Sussman G, Del Carpio J, Gold M, Keith P, Moote W, Cecchetto S, Cecchetto O, Sharp D, Broutin O, André C. Canadian trial of sublingual swallow immunotherapy for ragweed rhinoconjunctivitis. <i>Annals of allergy, asthma &amp; immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> 2004; 93(5): 425-430.	RCT*
Branco FM, Spínola SA, Pereira Santos MC, Palma Carlos ML, Pereira Barbosa MA, Palma Carlos AG. Efficacy and safety of specific immunotherapy with a modified mite extract. <i>Allergologia et Immunopathologia</i> 2005; 33(2): 80-85.	Offenes RCT zu modifiziertem Hausstaubmilbenextrakt
Broide DH. DNA vaccines: an evolving approach to the treatment of allergic disorders. <i>Allergy and asthma proceedings: the official journal of regional and state allergy societies</i> 2005; 26(3): 195-198.	Kein systematischer Review
Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA, Helbling A. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. <i>Allergy</i> 2004; 59(12): 1272-1276.	Andere Outcomes
Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heidemann P, Gehlhar K, Holland-Letz T, Braun W. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study. <i>Allergy</i> 2004; 59(5): 498-504.	RCT*
Bullock RJ, Barnett D, Howden ME. Immunologic and clinical responses to parenteral immunotherapy in peanut anaphylaxis – a study using IgE and IgG4 immunoblot monitoring. <i>Allergologia et Immunopathologia</i> 2005; 33(5): 250-256.	Nicht primär zu AR (Nussallergie)
Burastero SE. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: an update. <i>Current opinion in otolaryngology &amp; head and neck surgery</i> 2006; 14(3): 197-201.	Kein RCT
Bystron J, Hermanová Z, Szotkovská J, Heller L, Pazderová D, Bystron J, Hermanová Z, Szotkovská J, Heller L, Pazderová D. Comparison of the effect of ribosomal immunotherapy on plasma levels of total IgE and cytokines IL-4, IL-5, IL-12 and IFN gamma in adult atopic and non-atopic patients during the pollen season. <i>Clinical Drug Investigation</i> 2004; 755-760.	Nicht primär zu SIT
Cadario G, Marengo F, Ranghino E, Rossi R, Gatti B, Cantone R, Bona F, Pellegrino R, Feyles G, Puccinelli P, Burastero SE. Higher frequency of early local side effects with aqueous versus depot immunotherapy for hymenoptera venom allergy. <i>Journal of investigational allergology &amp; clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología</i> 2004; 14(2): 127-133.	Nicht primär AR
Calderon M, Durham SR, Frew AJ. Double blind placebo controlled study of specific immunotherapy (SIT) with Alutard SQ grass pollen for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. <i>Allergy and Clinical Immunology International</i> 2003; 1(Suppl 1): Abstract.	Abstract zu Graspollen-SCIT Studie
Calderón M, Essendrop M. Specific immunotherapy with high dose SO standardized grass allergen tablets was safe and well tolerated. <i>Journal of investigational allergology &amp; clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología</i> 2006; 16(6): 338-344.	Sicherheitsstudie zu Graspollen-SLIT-Tablette (Grazax®)
Calderon MA, Birk AO, Andersen JS, Durham SR. Prolonged pre-seasonal treatment phase with Grazax sublingual immunotherapy increases clinical efficacy. <i>Allergy</i> 2007; 62(8): 958-961.	RCT*
Calderon MA, Birk AO, Andersen JS, Durhann SR. Prolonged pre-seasonal treatment phase with sublingual immunotherapy increases clinical efficacy. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2007; 119(1, Suppl. 1): S79.	Nur Abstract
Calderon-Zapata MA, Durham SR, Calderon-Zapata MA, Durham SR. Allergen specific immunotherapy in allergic rhinitis. <i>Otorinolaringologia</i> 2004; 15-23.	Kein systematischer Review
Can D, Tanaç R, Demir E, Gülen F, Veral A. Efficacy of pollen immunotherapy in seasonal allergic rhinitis. <i>Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society</i> 2007; 49(1): 64-69.	Keine DB-RCT Studie
Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, Passalacqua G, Potter P, Valovirta E, Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, Passalacqua G, Potter P, Valovirta E. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2007; 317-324.	Kein systematischer Review

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Canonica GW, Compalati E, Fumagalli F, Passalacqua G. Sublingual and oral immunotherapy. <i>Immunology and allergy clinics of North America</i> 2004; 685-704.	Kein systematischer Review
Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2003; 111(3): 437-448.	Kein systematischer Review
Canonica GW, Passalacqua G. Sublingual immunotherapy in the treatment of adult allergic rhinitis patients. <i>Allergy</i> 2006; 61 Suppl 81: 20-23.	Kein systematischer Review
Canonica GW, Passalacqua G, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, Potter P. Current status of allergen immunotherapy around the globe: Four commentaries. <i>Allergy and Clinical Immunology International</i> 2007; 117-120.	Kein systematischer Review
Canonica GW, Penagos M. Sublingual immunotherapy in respiratory allergy. <i>Advances in immunopathology &amp; respiratory allergy</i> 2005; 5-12.	Kein systematischer Review
Carlsen KH. Therapeutic strategies for allergic airways diseases. <i>Paediatric respiratory reviews</i> 2004; 5(1): 45-51.	Kein systematischer Review
Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG, Mokhtarani M, Seyfert-Margolis V, Asare A, Bateman K, Deniz Y. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2006; 117(1): 134-140.	DB-RCT primär zu Medikament
Casanovas M, Fernández-Caldas E, Alamar R, Basomba A. Comparative study of tolerance between unmodified and high doses of chemically modified allergen vaccines of <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> . <i>International archives of allergy and immunology</i> 2005; 137(3): 211-218.	Studie zur Sicherheit von unmodifiziertem vs. chemisch modifiziertem Allergen-vaccin
Casanovas M, Sastre J, Fernández-Nieto M, Lluch M, Carnés J, Fernández-Caldas E. Double-blind study of tolerability and antibody production of unmodified and chemically modified allergen vaccines of <i>Phleum pratense</i> . <i>Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> 2005; 35(10): 1377-1383.	Kein systematischer Review
Ceuppens J, Kleinjans HAJ, van der Werf JF, Rovers MHW, Stevens WJ, Jansen APH, Zijlker TD, Piessens M, Bruggink TM, van Durme P. Immunotherapy with a depot birch pollen allergoid. A randomized double-blind placebo-controlled efficacy study. XXIII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) 2004; Abstract.	Nicht geliefert
Chakraborty P, Roy I, Chatterjee S, Chanda S, Gupta-Bharracharya S. Phoenix sylvestris Roxb pollen allergy: a 2-year randomized controlled trial and follow-up study of immunotherapy in patients with seasonal allergy in an agricultural area of West Bengal, India. <i>Journal of investigational allergology &amp; clinical immunology : official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología</i> 2006; 16(6): 377-384.	RCT*
Charpin D, Calleja M, Lahoz C, Pichot C, Waisel Y. Allergy to cypress pollen. <i>Allergy</i> 2005; 60(3): 293-301.	Kein systematischer Review
Charpin D, Gouitaa M, Dron-Gonzalvez M, Fardeau MF, Massabie-Bouchat YP, Hugues B, Fabre C, Vivinus S, Pegliasco H, André C. Immunotherapy with an aluminum hydroxide-adsorbed <i>Juniperus ashei</i> foreign pollen extract in seasonal indigenous cypress pollen rhinoconjunctivitis. A double-blind, placebo-controlled study. <i>International archives of allergy and immunology</i> 2007; 143(2): 83-91.	RCT*
Cingi C, Aynaci S, Cakli H, Cingi E, Özüdoğru E, Keçik C, Altin F, Bal C. Efficacy of long-term sublingual-oral immunotherapy in allergic rhinitis. <i>Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Società italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale</i> 2005; 25(4): 214-219.	Kein RCT
Ciprandi G, Cirillo I, Fenoglio D, Marseglia G, Tosca MA. Sublingual immunotherapy induces spirometric improvement associated with IL-10 production: preliminary reports. <i>International immunopharmacology</i> 2006; 6(8): 1370-1373.	Kein RCT
Ciprandi G, Cirillo I, Tosca MA, Marseglia G, Fenoglio D. Sublingual immunotherapy-induced IL-10 production is associated with changed response to the decongestion test: preliminary results. <i>Allergy and asthma proceedings: the official journal of regional and state allergy societies</i> 2007; 28(5): 574-577.	Kein RCT
Ciprandi G, Cirillo I, Tosca MA, Negrini AC, Marseglia G, Fenoglio D, Fenoglio D, Marseglia G, Negrini AC, Ciprandi G, Cirillo I, Tosca MA. Sublingual immunotherapy-induced IL-10 production is associated with improvement of nasal airflow resistance: Preliminary report. <i>Italian Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2006; 164-166.	Nicht geliefert

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Ciprandi G, Fenoglio D, Cirillo I, Tosca MA, La Rosa M, Licari A, Marseglia A, Barberi S, Marseglia GL. Sublingual immunotherapy: an update on immunologic and functional effects. <i>Allergy and asthma proceedings: the official journal of regional and state allergy societies</i> 2007; 28(1): 40-43.	Kein systematischer Review
Ciprandi G, Passalacqua G, Ciprandi G, Passalacqua G. New treatments for allergic rhinitis. <i>Otorinolaringologia</i> 2006; 9-16.	Kein systematischer Review
Cirla AM, Cirla PE, Parmiani S, Pecora S. A pre-seasonal birch/hazel sublingual immunotherapy can improve the outcome of grass pollen injective treatment in bisensitized individuals. A case-referent, two-year controlled study. <i>Allergologia et Immunopathologia</i> 2003; 31(1): 31-43.	Studie zu prä-säsonaler Birken/Hasel-SLIT vor Gräser-SLIT
Clark J, Schall R. Assessment of combined symptom and medication scores for rhinoconjunctivitis immunotherapy clinical trials. <i>Allergy</i> 2007; 62(9): 1023-1028.	Methodischer Artikel zu Scores
Colás C, Monzón S, Venturini M, Lezaun A. Double-blind, placebo-controlled study with a modified therapeutic vaccine of Salsola kali (Russian thistle) administered through use of a cluster schedule. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2006; 117(4): 810-816.	RCT*
Corren J. The connection between allergic rhinitis and bronchial asthma. <i>Current opinion in pulmonary medicine</i> 2007; 13(1): 13-18.	Kein systematischer Review
Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. <i>Allergy</i> 2005; 60(6): 801-807.	Studie mit DB-PC-Phase zu Depot Allergoid-SCIT (Allergovit®)
Cosmi L, Santarlasci V, Angeli R, Liotta F, Maggi L, Frosali F, Rossi O, Falagiani P, Riva G, Romagnani S, Annunziato F, Maggi E. Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon-gamma- and interleukin-10-production. <i>Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> 2006; 36(3): 261-272.	Outcome primär Laborparameter
Cox L. Accelerated immunotherapy schedules: review of efficacy and safety. <i>Annals of allergy, asthma &amp; immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> 2006; 97(2): 126-137.	Systematischer Review, Asthmastudien nicht getrennt
Cox L. Sublingual immunotherapy in pediatric allergic rhinitis and asthma: efficacy, safety, and practical considerations. <i>Current allergy and asthma reports</i> 2007; 7(6): 410-420.	Systematischer Review, Asthmastudien nicht getrennt
Cox L, Cohn JR. Duration of allergen immunotherapy in respiratory allergy: when is enough, enough? <i>Annals of allergy, asthma &amp; immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> 2007; 98(5): 416-426.	Systematischer Review, Asthma nicht getrennt
Cox L. Allergen immunotherapy: Immunomodulatory treatment for allergic diseases. <i>Expert Review of Clinical Immunology</i> 2006; 533-546.	Nicht geliefert
Cox L, Li JT, Nelson H, Lockey R. Allergen immunotherapy: A practice parameter second update. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2007; S25-S85.	Praxisguideline, kein Suchzeitraum, Asthmastudien nicht getrennt ausgewertet, überwiegend nicht DB-RCTa
Cox LS. Sublingual immunotherapy, part 1: Review of clinical efficacy. <i>Journal of Respiratory Diseases</i> 2007; 162-168.	Kein systematischer Review
Cox LS. Sublingual immunotherapy, part 2: Safety and practical considerations. <i>Journal of Respiratory Diseases</i> 2007; 237-243.	Kein systematischer Review
Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2006; 117(5): 1021-1035.	Systematischer Review, Asthmastudien nicht getrennt
Cramer R. Allergy vaccines: dreams and reality. <i>Expert review of vaccines</i> 2007; 6(N6): 991-999.	Kein systematischer Review
Cramer R, Flückiger S, Glaser AG, Rhyner C, Weichel M. Rekombinante allergene in forschung und klinik. Recombinant allergens in research and clinics. <i>Allergologie</i> 2005; 215-218.	Kein systematischer Review

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Cramer R, Rhyner C. Novel vaccines and adjuvants for allergen-specific immunotherapy. <i>Current Opinion in Immunology</i> 2006; 761-768.	Kein systematischer Review
Cramer R, Weichel M, Flückiger S, Glaser AG, Rhyner C. Fungal allergies: a yet unsolved problem. <i>Chemical immunology and allergy</i> 2006; 91: 121-133.	Kein systematischer Review
Creticos PS, Chen YH, Schroeder JT. New approaches in immunotherapy: allergen vaccination with immunostimulatory DNA. <i>Immunology and allergy clinics of North America</i> 2004; 24(4): 569-81, v.	Kein systematischer Review zu SIT mit immunstimulierender DANN
Creticos PS, Lichtenstein LM. Progress in the development of new methods of immunotherapy: potential application of immunostimulatory DNA-conjugated to allergens for treatment of allergic respiratory conditions. <i>Arbeiten aus dem Paul-Ehrlich-Institut (Bundesamt für Sera und Impfstoffe) zu Frankfurt a.M</i> 2003; (94): 304-312.	Nicht geliefert
Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, Balcer-Whaley SL, Khattignavong AP, Lindblad R, Li H, Coffman R, Seyfert V, Eiden JJ, Broide D. Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. <i>The New England journal of medicine</i> 2006; 355(14): 1445-1455.	RCT*
Crimi N, Li GF, Mangano G, Paolino G, Mastruzzo C, Vancheri C, Lisitano N, Polosa R. A randomized, controlled study of specific immunotherapy in monosensitized subjects with seasonal rhinitis: effect on bronchial hyperresponsiveness, sputum inflammatory markers and development of asthma symptoms. <i>Annali italiani di medicina interna: organo ufficiale della Società italiana di medicina interna</i> 2004; 19(2): 98-108.	RCT*
Cromwell O. Clinical experience with recombinant pollen allergens. <i>Allergie et Immunologie</i> 2006; 38(7): 245-246.	RCT*
Cromwell O, Fiebig H, Suck R, Kahlert H, Nandy A, Kettner J, Narkus A Strategies for Recombinant Allergen Vaccines and Fruitful Results from First Clinical Studies. <i>Immunology and allergy clinics of North America</i> 2006; 261-281.	Kein systematischer Review
Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, Ohta K, Price D, Bousquet J. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. <i>Allergy</i> 2007; 62 Suppl 84: 1-41.	Review primär zu Asthma
Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, Riis B, Grønager PM, Durham SR. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2008; 121(2): 512-518.	RCT*
Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, Rivas MF, Ribel M, Durham SR. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2006; 118(2): 434-440.	RCT*
Davidson W, Lucas S, Borish L. Update on allergy immunotherapy. <i>Allergy, Asthma and Clinical Immunology</i> 2005; 161-173.	Nicht geliefert
De Blay F, Barnig C, Kanny G, Purohit A, Leynadier F, Tunon de Lara JM, Chabane H, Guérin L. Sublingual-swallow immunotherapy with standardized 3-grass pollen extract: a double-blind, placebo-controlled study. <i>Annals of allergy, asthma &amp; immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> 2007; 99(5): 453-461.	RCT*
Di Rienzo V, Pucci S, D'Alò S, Di Cara G, Incorvaia C, Frati F, Romano A. Effects of high-dose sublingual immunotherapy on quality of life in patients with cypress-induced rhinitis: A placebo-controlled study. <i>Clinical and Experimental Allergy Reviews</i> 2006; 67-70.	RCT zu Lebensqualitätsmessung bei SLIT (Zypressenpollen)
Didier A. Future developments in sublingual immunotherapy. <i>Allergy</i> 2006; 61 Suppl 81: 29-31.	Kein systematischer Review
Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A, André C, de Beaumont O, Melac M. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2007; 120(6): 1338-1345.	RCT*
Dokic D, Schnitker J, Narkus A, Cromwell O, Frank E. Clinical effects of specific immunotherapy: a two-year double-blind, placebo-controlled study with a one year follow-up. <i>Prilozi/Makedonska akademija na naukite i umetnostite, Oddelenie za biologski i medicinski nauki = Contributions/Macedonian Academy of Sciences and Arts, Section of Biological and Medical Sciences</i> 2005; 26(2): 113-129.	RCT*



**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Dokic D, Schnitker J, Narkus A, Cromwell O, Frank E, Dokic D, Schnitker J, Narkus A, Cromwell O, Frank E. Spezifische immuntherapie mit einem neu entwickelten hausstaubmilbenallergoid (Acaroid®): Eine doppelblinde, plazebokontrollierte studie über 2 jahre mit einem fortsetzungsjahr. Clinical effects of specific immunotherapy with a new house dust mite allergoid: A two-year, double-blind, placebo-controlled study with one year follow-up. Allergo Journal 2005; 337-343.	RCT*
Durham SR. Allergen immunotherapy (desensitisation) for allergic diseases. Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London 2006; 348-351.	Kein systematischer Review
Durham SR, Riis B. Grass allergen tablet immunotherapy relieves individual seasonal eye and nasal symptoms, including nasal blockage. Allergy 2007; 62(8): 954-957.	RCT*
Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. The Journal of allergy and clinical immunology 2006; 117(4): 802-809.	RCT*
Eikermann M, Mösges R. Sublinguale immunisierung mit tabletten – Eine alternative für die zukunft? Sublingual immunotherapy with tablets – An alternative for the future? Haut 2005; 61-62.	Kein systematischer Review
Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. Allergy 2006; 61(2): 198-201.	Kein RCT
Eng PA. Spezifische Immuntherapie heute – Subkutan oder sublingual? Allergen immunotherapy today – Sublingual or subcutaneous? Allergologie 2003; 524-532.	Kein systematischer Review
Ewbank PA, Murray J, Sanders K, Curran-Everett D, Dreskin S, Nelson HS. A double-blind, placebo-controlled immunotherapy dose-response study with standardized cat extract. The Journal of allergy and clinical immunology 2003; 111(1): 155-161.	DB-RCT. Outcome: primär Laborparameter
Facchetti S, Gretter V, Braga M, Cocchi S, Damiolini E, Lodi RF, Tosoni C. Evaluation of efficacy and safety of specific immunotherapy containing monophosphoryl lipid A adjuvant in 19 allergic patients. Allergy (Oxford) 2007; 62(Suppl. 83): 249-250.	Kein RCT
Fernández-Caldas E, Iraola V, Boquete M, Nieto A, Casanovas M. Mite immunotherapy. Current allergy and asthma reports 2006; 6(5): 413-419.	Kein systematischer Review
Ferreira F, Briza P, Inführ D, Schmidt G, Wallner M, Wopfner N, Thalhamer J, Achatz G. Modified recombinant allergens for safer immunotherapy. Inflammation & allergy drug targets 2006; 5(1): 5-14.	Kein systematischer Review
Ferreira MB, Santos AS, Pereira SMC, Palma CML, Pereira BMA, Palma CAG. Nasal ECP patterns and specific immunotherapy in mite-allergic rhinitis patients. European Annals of Allergy and Clinical Immunology 2005; 96-102.	RCT, unverblindet, Outcome nicht passend
Ferreira MB, Santos AS, Santos MC, Carlos ML, Barbosa MA, Carlos AG. Nasal ECP patterns and specific immunotherapy in mite-allergic rhinitis patients. Allergie et Immunologie 2005; 37(3): 96-102.	Dublette
Ferrer M, Burches E, Peláez A, Muñoz A, Hernández D, Basomba A, Enrique E, Alonso R, Cisteró-Bahima A, Martín S, Rico P, Gandarias B. Double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with Parietaria judaica: clinical efficacy and tolerance. Journal of investigational allergology & clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología 2005; 15(4): 283-292.	RCT*
Finegold I. Immunotherapy in the age of anti-IgE. Clinical reviews in allergy & immunology 2004; 27(2): 75-82.	Kein systematischer Review
Finegold I. Enhancing efficacy, safety, and convenience of immunotherapy: A workshop presentation. Annals of Allergy, Asthma and Immunology 2006; S26-S30.	Kein systematischer Review
Fleischer D, Wood RA. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: A double-blind placebo-controlled study. Pediatrics 2005.	Nur Abstract
Francis JN, Larché M. Peptide-based vaccination: Where do we stand? Current opinion in allergy and clinical immunology 2005; 537-543.	Kein systematischer Review
Fрати F, Incorvaia C, Marcucci F, Sensi L, Di Cara G, Puccinelli P, Dal Bo S. Dose dependence of efficacy but not of safety in sublingual immunotherapy. Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace/Fondazione clinica del lavoro, IRCCS [and] Istituto di clinica fisiologica e malattie apparato respiratorio, Universi 2006; 65(1): 38-40.	Kein systematischer Review
Fрати F, Moingeon P, Marcucci F, Puccinelli P, Sensi L, Di Cara G, Incorvaia C. Mucosal immunization application to allergic disease: sublingual immunotherapy. Allergy and asthma proceedings: the official journal of regional and state allergy societies 2007; 28(1): 35-39.	Kein systematischer Review

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Frew A. Die evidenz spricht für die subkutane SIT mit hochdosierten hypoallergenen präparaten (allergoiden): Der sicherere weg zu höherer dosis. The safer way to higher dosage: Safe and effective specific immunotherapy with allergoids. Allergologie 2005; S7-S11+S27.	Expertenstatement zu Allergoid-Kurzzeit-Therapie (Allergovit®)
Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. The Journal of allergy and clinical immunology 2006; 117(2): 319-325.	RCT*
Fuchs T, Klimek L, Kleine-Tebbe J, Kunkel G, Rakoski J, Simon J, Kühn J, Lepp U, Niggemann B, Renz H, Saloga J. Spezifische Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Atemwegserkrankungen. Deutsches Ärzteblatt 2003; 100(6): A-334.	Kein systematischer Review
Gafvelin G, Thunberg S, Kronqvist M, Grönlund H, Grönneberg R, Troye-Blomberg M, Akdis M, Fiebig H, Purohit A, Horak F, Reisinger J, Niederberger V, Akdis CA, Cromwell O, Pauli G, Valenta R, van Hage M. Cytokine and antibody responses in birch-pollen-allergic patients treated with genetically modified derivatives of the major birch pollen allergen Bet v 1. International archives of allergy and immunology 2005; 138(1): 59-66.	Andere Outcomes
Galli E, Bassi MS, Mora E, Martelli M, Gianni S, Auricchio G, Arabito E, Rossi P. A double-blind randomized placebo-controlled trial with short-term beta-glucuronidase therapy in children with chronic rhinoconjunctivitis and/or asthma due to dust mite allergy. Journal of investigational allergology & clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología 2006; 16(6): 345-350.	DB-RCT primär zu Beta-Glukuronidase
Gandhi RK, Blaiss MS. Current concepts and therapeutic strategies for allergic rhinitis. Otorinolaringologia 2005; 187-201.	Kein systematischer Review
Garcia-Marcos L, Lucas Moreno JM, Garde JG. Sublingual specific immunotherapy: state of the art. Inflammation & allergy drug targets 2007; 6(2): 117-126.	Kein systematischer Review
García-Sellés J, Pascual A, Funes E, Pagán JA, López JD, Negro JM, Hernández J. Clinical efficacy and safety of a depigmented and glutaraldehyde polymerized therapeutic vaccine of Parietaria judaica. Allergologia et Immunopathologia 2003; 31(2): 63-69.	Studie zu chemisch modifiziertem Parietaria-Allergoid
Gardner LM, Thien FC, Douglass JA, Rolland JM, O'Hehir RE. Induction of T 'regulatory' cells by standardized house dust mite immunotherapy: an increase in CD4+ CD25+ interleukin-10+ T cells expressing peripheral tissue trafficking markers. Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology 2004; 34(8): 1209-1219.	Offenes RCT, Outcome: primär Laborparameter
Gawlik R, Jawor B, Rogala B, DuBuske L. Substance P in nasal lavage fluid after allergen challenge of grass pollen-allergic patients after three years of immunotherapy. Allergy (Oxford) 2007; 62(Suppl. 83): 233-234.	Kein RCT
Gidaro GB, Marcucci F, Sensi L, Incorvaia C, Frati F, Ciprandi G. The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies. Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology 2005; 35(5): 565-571.	Systematischer Review, nur zu Sicherheitsstudien, Asthmastudien nicht getrennt
Gidaro GB, Marcucci F, Sensi L, Incorvaia C, Frati F, Ciprandi G. Die sicherheit der sublingualen immuntherapie mit abschlucken: Eine analyse publizierter studien. Safety of sublingual-swallow immunotherapy: An analysis of published studies. Allergo Journal 2005; S14-S21.	Nicht geliefert
Giordano T, Quarta C, Bruno ME, Falagiani P, Riva G. Safety, tolerability and efficacy of sublingual allergoid immunotherapy with a 4-day shortened build-up phase. Allergie et Immunologie 2006; 38(9): 310-312.	Kein RCT
Giovannini M, Braccioni F, Sella G, Contoli M, Perri G, Frati F, Incorvaia C. Comparison of allergen immunotherapy and drug treatment in seasonal rhinoconjunctivitis: a 3-years study. Allergie et Immunologie 2005; 37(2): 69-71.	Kein RCT
Greiner AN. Allergic rhinitis: impact of the disease and considerations for management. The Medical clinics of North America 2006; 90(1): 17-38.	Ökonomie: Kein systematischer Review bzw. RCT
Greiner W, Schulenburg JM, Gillissen A. Kosten und nutzen der hyposensibilisierung bei allergischem asthma und rhinitis. Cost and benefits of specific immune therapy (SIT) of polling allergy patients with asthma and/or rhinitis. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement 2003; 179-186.	Nicht auf Basis von RCT
Grevers G, Klemens A. Therapiemodalitäten der allergischen Rhinitis. Kommen Sie dem „Etagenwechsel“ zuvor. Treatment of allergic rhinitis. MMW Fortschritte der Medizin 2004; 146(7): 30-33.	Kein systematischer Review

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Guerra L, Compalati E, Rogkakou A, Pecora S, Passalacqua G, Canonica GW. Randomized open comparison of the safety of SLIT in a no-updosing and traditional updosing schedule in patients with Parietaria allergy. <i>Allergologia et Immunopathologia</i> 2006; 34(2): 82-83.	Offene RCT nur zu Sicherheit der SLIT
Guez S. Efficacy of desensitization via the sublingual route in mite allergy. <i>Chemical immunology and allergy</i> 2003; 62-76.	Kein systematischer Review
Gurer US, Buyukozturk S et al. The effects of allergen-specific immunotherapy on polymorphonuclear leukocyte functions in patients with seasonal allergic rhinitis. <i>International immunopharmacology</i> 2005; 5(N4): 661-666.	Outcome: primär Laborparameter
Haitchi HM, Holgate ST. New strategies in the treatment and prevention of allergic diseases. <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> 2004; 13(N2): 107-124.	Nichtsystematische Übersicht primär zu Medikamenten
Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: Clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. <i>Pediatric Allergy and Immunology, Supplement</i> 2004; 1-32.	Kein systematischer Review
Hamelmann E, Rolinck-Werninghaus C, Wahn U. Is there a role for anti-IgE in combination with specific allergen immunotherapy? <i>Current opinion in allergy and clinical immunology</i> 2003; 3(6): 501-510.	Kein systematischer Review, zu Kombination Anti-IgE-Therapie plus SIT
Hansen I, Hörmann K, Stuck BA, Schneider-Gêne S, Mösges R, Klimek L. Cluster-immuntherapie bei saisonaler allergischer rhinitis: Erfahrungen zur sicherheit einer initialtherapie mit depot-allergoiden (purethal®). Cluster-immunotherapy in seasonal allergic rhinitis: Safety aspects of induction therapy with depot allergoids (purethal®). <i>Laryngo-rhino-otologie</i> 2003; 558-563.	Kein RCT
Hansen KS, Khinchi MS, Skov PS, Bindslev-Jensen C, Poulsen LK, Malling HJ. Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. <i>Molecular nutrition &amp; food research</i> 2004; 48(6): 441-448.	Zusatzpublikation über Nahrungsmittelallergie
Heinzerling L, Worm M, Bergmann KC, Zuberbier T, Heinzerling L, Worm M, Bergmann KC, Zuberbier T. Sublinguale immuntherapie. <i>Sublingual immunotherapy. JDDG – Journal of the German Society of Dermatology</i> 2006; 428-434.	Kein systematischer Review
Helbling A, Reimers A. Immunotherapy in fungal allergy. <i>Current allergy and asthma reports</i> 2003; 3(5): 447-453.	Kein systematischer Review zu Immunotherapie bei Pilzallergien
Hoecke HV, Cauwenberge PV. Critical look at the clinical practice guidelines for allergic rhinitis. <i>Respiratory medicine</i> 2007; 706-714.	Kein systematischer Review
Hoffmann C, Steiner L, Engel T, Scherf H, Markert U. Long-term efficacy of a short-term immunotherapy with pollen allergoids and the adjuvant monophosphoryl-lipid A: a follow-up study via phone interviews. <i>Allergy (Oxford)</i> 2007; 62(Suppl. 83): 233.	Kein RCT
Hommers L, Ellert U, Scheidt-Nave C, Langen U. Factors contributing to conductance and outcome of specific immunotherapy: data from the German National Health Interview and Examination Survey 1998. <i>European journal of public health</i> 2007; 17(3): 278-284.	Kein systematischer Review
Horiguchi S, Okamoto Y, Yonekura S, Okawa T, Yamamoto H, Kunii N, Sakurai D, Fujimura T, Nakazawa K, Yasueda H. A Randomized Controlled Trial of Sublingual Immunotherapy for Japanese Cedar Pollinosis. <i>Int Arch Allergy Immunol</i> 2007; 146(1): 76-84.	Kein DB-RCT
Ibañez MD, Kaiser F, Knecht R, Armentia A, Schöpfer H, Tholstrup B, Bufe A. Safety of specific sublingual immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in children. <i>Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology</i> 2007; 18(6): 516-522.	DB-RCT nur zur Sicherheit von SLIT
Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. <i>Journal of investigational allergology &amp; clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología</i> 2007; 17(2): 85-91.	Kein RCT
Incorvaia C, Riario-Sforza GG, Pravettoni C, Di Cicco M, Frati F, Marcucci F. Specific immunotherapy for treating allergic rhinitis. <i>Otorinolaringologia</i> 2006; 1-8.	Kein systematischer Review

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Koivikko A, Norberg LA, Valovirta E, Wahn U, Möller C. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. <i>Allergy</i> 2007; 62(8): 943-948.	Publikation zu Asthmaprävention
Jacobsen L, Valovirta E. How strong is the evidence that immunotherapy in children prevents the progression of allergy and asthma? Current opinion in allergy and clinical immunology 2007; 7(6): 556-560.	Kein systematischer Review
Jayasekera NP, Toma TP, Williams A, Rajakulasingam K. Mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis. <i>Biomedicine &amp; pharmacotherapy = Biomédecine &amp; pharmacothérapie</i> 2007; 61(1): 29-33.	Kein systematischer Review
Jeong KY, Hongb CS, Yong TS. Recombinant allergens for diagnosis and immunotherapy of allergic disorders, with emphasis on cockroach allergy. <i>Current protein &amp; peptide science</i> 2006; 7(1): 57-71.	Kein systematischer Review
Jones NS, Fergie N, Jones NS, Fergie N. Allergic rhinitis in children: Management guidelines. <i>CPD Bulletin Immunology and Allergy</i> 2004; 68-72.	Kein systematischer Review
Jutel M, Blaser K, Akdis CA, Jutel M, Blaser K, Akdis CA. Histamine Receptors in Immune Regulation and Allergen-Specific Immunotherapy. <i>Immunology and allergy clinics of North America</i> 2006; 245-259.	Kein systematischer Review
Jutel M, Cromwell O. Clinical results from vaccination with recombinant grass pollen allergens. <i>Clinical and Developmental Immunology</i> 2006; 389-394.	Kein systematischer Review
Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2005; 116(3): 608-613.	RCT*
Kay AB. An extract of Timothy-grass pollen used as sublingual immunotherapy for summer hay fever. <i>Drugs of today (Barcelona, Spain: 1998)</i> 2007; 43(12): 841-848.	Ökonomie: Kein systematischer Review bzw. RCT
Kay AB, Larché M. Allergen immunotherapy with cat allergen peptides. <i>Springer seminars in immunopathology</i> 2004; 25(3-4): 391-399.	Kein systematischer Review
Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, Saçkesen C, Kalayci O. The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunological parameters in children with allergic rhinitis. <i>Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology</i> 2006; 17(6): 396-407.	Kein RCT
Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, André C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. <i>Allergy</i> 2004; 59(1): 45-53.	RCT*
Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, André C, Hansen AB, Malling HJ, Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, André C, Hansen AB, Malling HJ. Die klinische wirksamkeit der sublingualen und subkutanen birkenpollenallergenspezifischen immuntherapie: Eine randomisierte, plazebokontrollierte, doppelblinde double-dummy-studie. <i>Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: A randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. Allergologie</i> 2004; 355-366.	RCT*
Kim LS, Riedlinger JE, Baldwin CM, Hilli L, Khalsa SV, Messer SA, Waters RF. Treatment of seasonal allergic rhinitis using homeopathic preparation of common allergens in the southwest region of the US: a randomized, controlled clinical trial. <i>The Annals of pharmacotherapy</i> 2005; 39(4): 617-624.	Studie zu homöopathischen Dosen
Kleine-Tebbe J. A bright future for sublingual immunotherapy – contra. <i>Arbeiten aus dem Paul-Ehrlich-Institut (Bundesamt für Sera und Impfstoffe) zu Frankfurt a. M.</i> 2006; (95): 242-250.	Kein systematischer Review
Kleine-Tebbe J, Bergmann KC, Friedrichs F, Fuchs T, Jung K, Klimek L, Kühn J, Lässig W, Lepp U, Niggemann B, Rakoski J, Rebien W, Renz H, Saloga J, Simon J, Sitter H, Virchow C, Worm M. Die spezifische immuntherapie (hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen erkrankungen. <i>Specific immunotherapy (hyposensitization) for IgE-mediated allergic diseases. Allergo Journal</i> 2006; 56-74.	Kein systematischer Review
Kleine-Tebbe J, Herold DA, Kunkel G, Kleine-Tebbe J, Herold DA, Kunkel G. Kausale allergiebehandlung: Spezifische immuntherapie mit inhalationsallergenen. <i>Causal allergy treatment: Specific immunotherapy with inhaled allergens. Notfall und Hausarztmedizin</i> 2004; 184-191.	Kein systematischer Review
Kleine-Tebbe J, Ribell M, Herold DA. Safety of a SQ-standardised grass allergen tablet for sublingual immunotherapy: a randomized, placebo-controlled trial. <i>Allergy</i> 2006; 61(2): 181-184.	RCT primär zur Sicherheit von SLIT (Grazax®), nicht Wirksamkeit

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Klimek L, Mewes T, Wolf H, Hansen I, Schnitker J, Mann WJ. The effects of short-term immunotherapy using molecular standardized grass and rye allergens compared with symptomatic drug treatment on rhinoconjunctivitis symptoms, skin sensitivity, and specific nasal reactivity. <i>Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery</i> 2005; 133(4): 538-543.	Nichtplacebo-kontrollierte Studie zu Kurzzeit-IT
Klunker S, Saggar LR, Seyfert-Margolis V, Asare AL, Casale TB, Durham SR, Francis JN. Combination treatment with omalizumab and rush immunotherapy for ragweed-induced allergic rhinitis: Inhibition of IgE-facilitated allergen binding. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2007; 120(3): 688-695.	Studie zu Omalizumabgabe bei SIT, Outcome: primär Laborparameter
Kopp MV. Anti-IgE-Antikörper und spezifische immuntherapie (SIT). Combination of omalizumab (anti-IgE) and specific immunotherapy (SIT). <i>Allergologie</i> 2007; 354-359.	Kein systematischer Review
Kopp MV, Mayatepek E, Engels E, Brauburger J, Riedinger F, Ihorst G, Wahn U, Kuehr J. Urinary leukotriene E4 levels in children with allergic rhinitis treated with specific immunotherapy and anti-IgE (Omalizumab). <i>Pediatric allergy and immunology official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology</i> 2003; 14(5): 401-404.	Outcome: primär Laborparameter (Harnuntersuchung)
Kopp MV, Stenglein S, Kamin W, Friedrichs F, von Berg A, Zielen S, Hamelmann E, Wahn U, Kuehr J. Omalizumab (Xolair) in children with seasonal allergic rhinitis: leukotriene release as a potential in vitro parameter to monitor therapeutic effects. <i>Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology</i> 2007; 18(6): 523-527.	Publikation primär zu Omalizumabgabe
Kussebi F, Karamloo F, Akdis M, Blaser K, Akdis C. Advances in immunological treatment of allergy. <i>Current Medicinal Chemistry – Anti-Inflammatory &amp; Anti-Allergy Agents</i> 2003; 2(4): 297-308.	Kein systematischer Review
Larche M. Peptide immunotherapy for allergic diseases. <i>Allergy</i> 2007; 62(N3): 325-331.	Kein systematischer Review
Larenas-Linnemann D, Cox LS. European allergen extract units and potency: Review of available information. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 2008; 137-145.	Kein systematischer Review
Larsen TH, Poulsen LK, Melac M, Combebias A, Andre C, Malling HJ. Safety and tolerability of grass pollen tablets in sublingual immunotherapy – a phase-1 study. <i>Allergy</i> 2006; 61(10): 1173-1176.	Studie zur Sicherheit von Gräserpollen-SLIT-Tablette
Lauriello M, Muzi P, Di Rienzo L, Di Stanislao C, Tirelli GC, Bologna M. A two-year course of specific immunotherapy or of continuous antihistamine treatment reverse eosinophilic inflammation in severe persistent allergic rhinitis. <i>Acta otorhinolaryngologica Italica: organo ufficiale della Società italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale</i> 2005; 25(5): 284-291.	Outcome: primär Laborparameter
Leith E, Bowen T, Butchey J, Fischer D, Kim H, Moote B, Small P, Stark D, Wasserman S, Moote DW, Leith E, Bowen T, Butchey J, Fischer D, Kim H, Moote B, Small P, Stark D, Wasserman S, Moote DW. Consensus Guidelines on Practical Issues of Immunotherapy-Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI). <i>Allergy, Asthma and Clinical Immunology</i> 2006; 47-61.	Nicht geliefert
Lent AM, Harbeck R, Strand M, Sills M, Schmidt K, Efav B, Lebo T, Nelson HS. Immunologic response to administration of standardized dog allergen extract at differing doses. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2006; 118(6): 1249-1256.	Outcome: primär Laborparameter
Limb SL, Brown KC. Long-term immunologic effects of broad-spectrum aeroallergen immunotherapy. <i>International archives of allergy and immunology</i> 2006; 140(N3): 245-251.	Publikation primär zu Asthma
Lizaso MT, Tabar AI, García BE, Gómez B, Algorta J, Asturias JA, Martínez A. Double-blind, placebo-controlled <i>Alternaria alternata</i> immunotherapy: in vivo and in vitro parameters. <i>Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology</i> 2008; 19(1): 76-81.	Outcomes: primär Laborparameter
Lombardi C, Gargioni S, Cottini M, Canonica GW, Passalacqua G. The safety of sublingual immunotherapy with one or more allergens in adults. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2008; 375-376.	Kein systematischer Review
Loureiro G, Tavares B, Chieira C, Pereira C. Effect of <i>Dermatophagoides</i> specific immunotherapy on cutaneous reactivity. <i>Allergie et Immunologie</i> 2007; 39(1): 5-8.	Kein RCT
Mahr TA, Sheth K. Update on allergic rhinitis. <i>Pediatrics in Review</i> 2005; 26(N8): 284-288.	Kein systematischer Review

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Malling HJ. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous and sublingual immunotherapy: methodological approaches and experimental results. <i>Current opinion in allergy and clinical immunology</i> 2004; 4(6): 539-542.	Kein systematischer Review
Malling HJ. Methodology and quality of immunotherapy trials. <i>Allergy (Oxford)</i> 2004; 59(5): 482-484.	Kein systematischer Review
Malling HJ, Lund L, Ipsen H, Poulsen L. Safety and immunological changes during sublingual immunotherapy with standardized quality grass allergen tablets. <i>Journal of Investigational Allergology &amp; Clinical Immunology: official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología</i> 2006; 16(3): 162-168.	RCT zur Sicherheit der Grazax®-Sublingualtablette
Marcucci F, Sensi L, Allocca G, Chiarello F, Palleri P, Ugolini E, Di Rienzo A, Castellani S, Incorvaia C, Di Cara G, Puccinelli P, Frati F. Sublingual immunotherapy: from safety to mechanism of action. <i>Allergie et Immunologie</i> 2007; 39(3): 101-103.	Kein systematischer Review
Marcucci F, Sensi L, Di Cara G, Incorvaia C, Frati F. Dose dependence of immunological response to sublingual immunotherapy. <i>Allergy</i> 2005; 60(7): 952-956.	Keine placebo-kontrollierte Studie
Marcucci F, Sensi L, Di CG, Salvatori S, Bernini M, Pecora S, Burastero SE. Three-year follow-up of clinical and inflammation parameters in children monosensitized to mites undergoing sub-lingual immunotherapy. <i>Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology</i> 2005; 16(6): 519-526.	Zusatzpublikation zu Marcucci et al. <i>Allergy</i> 2003
Marcucci F, Sensi L, Frati F, Bernardini R, Novembre E, Barbato A, Pecora S. Effects on inflammation parameters of a double-blind, placebo controlled one-year course of SLIT in children monosensitized to mites. <i>Allergy</i> 2003; 58(N7): 657-662.	Outcome: primär Laborparameter
Markert UR. Local immunotherapy in allergy: Prospects for the future. <i>Chemical immunology</i> 2003; 82: 127-135.	Kein systematischer Review
Marogna M, Bruno M, Massolo A, Falagiani P. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: A long-term (13-year) retrospective study in real life. <i>International archives of allergy and immunology</i> 2007; 142(1): 70-78.	Kein RCT
Marogna M, Spadolini I, Massolo A. Rhinitis and asthma co-morbidity in respiratory allergy due to house dust mite: results of an observational open controlled parallel group study in real-life setting. <i>Allergie et Immunologie</i> 2005; 37(4): 135-142.	Keine doppelblinde Studie
Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. <i>Allergy</i> 2004; 59(11): 1205-1210.	Kein DB-RCT
Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Clinical, functional, and immunologic effects of sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a 3-year randomized controlled study. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2005; 115(6): 1184-1188.	Kein DB-RCT
Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Zanon P, Berra D, Chiodini E, Canonica WG, Passalacqua G. Effects of sublingual immunotherapy for multiple or single allergens in polysensitized patients. <i>Annals of allergy, asthma &amp; immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> 2007; 98(3): 274-280.	Offene Studie, nicht zu klinischer Wirksamkeit
Martínez-Cañavate BA, Valenzuela-Soria A, Rojo-Hernández A. Immunotherapy with <i>Alternaria alternata</i> : present and future. <i>Allergologia et Immunopathologia</i> 2007; 35(6): 259-263.	Kein systematischer Review
Mauro M, Russello M, Incorvaia C, Gazzola GB, Di Cara G, Frati F. Comparison of efficacy, safety and immunologic effects of subcutaneous and sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a randomized study. <i>Allergie et Immunologie</i> 2007; 39(4): 119-122.	Kein DB-RCT
Mirone C, Albert F, Tosi A, Mocchetti F, Mosca S, Giorgino M, Pecora S, Parmiani S, Ortolani C. Efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy with a biologically standardized extract of <i>Ambrosia artemisiifolia</i> pollen: a double-blind, placebo-controlled study. <i>Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> 2004; 34(9): 1408-1414.	RCT mit DB und offener Phase
Mohapatra SS, Lockey RF, Shirley S. Immunobiology of grass pollen allergens. <i>Current allergy and asthma reports</i> 2005; 5(5): 381-387.	Kein systematischer Review
Möhrenschrager M, Kapp A, Kleine-Tebbe J, Bachert C, Ring J, Wüstenberg EG. Lyophilisierte graspollentablette zur sublingualen immuntherapie bei graspollenallergie: Aktueller wissensstand und ergebnisse des entwicklungsprogramms eines neuen präparats. Sublingual immunotherapy with standardized quality grass allergen tablets: Results of the development program. <i>Allergologie</i> 2008; 23-35.	Kein systematischer Review

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L, Moingeon P. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2006; 151-165.	Kein systematischer Review
Moreno-Ancillo A, Moreno C, Ojeda P, Domínguez C, Barasona MJ, García-Cubillana A, Martín S. Efficacy and quality of life with once-daily sublingual immunotherapy with grasses plus olive pollen extract without up dosing. <i>Journal of investigational allergology &amp; clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología</i> 2007; 17(6): 399-405.	RCT*
Morris DL, Kroker GF, Sabnis VK, Morris MS. Local immunotherapy in allergy. <i>Chemical immunology and allergy</i> 2003; 82: 1-10.	Kein systematischer Review
Mortemousque B, Bertel F, Casamayor J da, Verin P, Colin J. House-dust mite sublingual-swallow immunotherapy in perennial conjunctivitis: a double-blind, placebo-controlled study. <i>Clinical and Experimental Allergy</i> 2003; 33(4): 464-469.	RCT*
Mösgeles R, Brüning H, Hessler HJ, Götz G, Knaussmann HG. Sublingual immunotherapy in pollen-induced seasonal rhinitis and conjunctivitis: a randomized controlled trial. <i>Acta dermatovenerologica Alpina, Panonica, et Adriatica</i> 2007; 16(4): 143-148.	RCT*
Mösgeles R, Pasch N, Schlierenkämper U, Lehmacher W. Comparison of the biological activity of the most common sublingual allergen solutions made by two European manufacturers. <i>International archives of allergy and immunology</i> 2006; 325-329.	Keine Daten zu Wirksamkeit
Mösgeles R, Schlierenkämper U, Wacker S. Vergleich der biologischen potenz verschiedener allergenextrakte: Implikationen für zukünftige galenische applikationsformen der sublingualen immuntherapie. Comparison of the biological potency of different allergen extracts: Implications for future galenic application forms of SLIT. <i>Allergo Journal</i> 2005; S22-S26.	Kein RCT
Moss MH. Immunotherapy: first do no harm. <i>Immunology and allergy clinics of North America</i> 2005; 25(2): 421-39, viii.	Kein systematischer Review
Musarra A, Cilia M, Pecora S, Passalacqua G. Survey on the safety of a no-up dosing regimen of sublingual immunotherapy. <i>Allergie et Immunologie</i> 2006; 38(9): 313-314.	Kein RCT
Nanda A, O'Connor M, Anand M, Dreskin SC, Zhang L, Hines B, Lane D, Wheat W, Routes JM, Sawyer R, Rosenwasser LJ, Nelson HS. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2004; 114(6): 1339-1344.	DB-RCT. Outcome: primär Laborparameter
Nelson HS. Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2003; 111(3 Suppl): S793-S798.	Kein systematischer Review
Nettis E, Giordano D, Ferrannini A, Tursi A. Systemic reactions to allergen immunotherapy: a review of the literature. <i>Immunopharmacology and immunotoxicology</i> 2003; 25(1): 1-11.	Kein systematischer Review
Niederberger V, Horak F, Vrtala S, Spitzauer S, Krauth MT, Valent P, Reisinger J, Pelzmann M, Hayek B, Kronqvist M, Gafvelin G, Gronlund H, Purohit A, Suck R, Fiebig H, Cromwell O, Pauli G, van Hage-Hamsten M, Valenta R. Vaccination with genetically engineered allergens prevents progression of allergic disease. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> 2004; 14677-14682.	RCT*
Niederberger V, Valenta R. Molecular approaches for new vaccines against allergy. <i>Expert review of vaccines</i> 2006; 5(1): 103-110.	Kein systematischer Review
Niederberger V, Valenta R. Genetically modified allergens. <i>Immunology and allergy clinics of North America</i> 2004; 727-738.	Kein systematischer Review
Niggemann B. Spezifische immuntherapie als sekundärprävention allergischer erkrankungen. Secondary prevention of allergic disease by specific immunotherapy. <i>Allergo Journal</i> 2004; 126-128.	Kein systematischer Review
Norman PS. Immunotherapy: 1999-2004. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2004; 113(6): 1013-1023.	Kein systematischer Review
Nouri-Aria KT, Pilette C, Jacobson MR, Watanabe H, Durham SR. IL-9 and c-Kit+ mast cells in allergic rhinitis during seasonal allergen exposure: effect of immunotherapy. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2005; 116(1): 73-79.	Zusatzpublikation primär zu Laborparametern
Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, Staple SQ, Aalberse RC, Till SJ, Durham SR. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. <i>Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)</i> 2004; 172(5): 3252-3259.	RCT*
Nouri-Aria KT, Wilson DR, Durham SR. Allergen immunotherapy: Immune deviation or anergy? <i>Allergy frontiers and futures</i> 2003; 342-345.	Outcome: primär Laborparameter

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, Burastero SE, Calori G, Benetti L, Bonazza P, Puccinelli P, Parmiani S, Bernardini R, Vierucci A. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2004; 114(4): 851-857.	Kein DB-RCT
O'Hehir RE, Sandrini A, Anderson GP, Rolland JM. Sublingual allergen immunotherapy: immunological mechanisms and prospects for refined vaccine preparation. <i>Current medicinal chemistry</i> 2007; 14(21): 2235-2244.	Kein systematischer Review
Ohashi Y, Nakai Y, Murata K. Effect of pretreatment with fexofenadine on the safety of immunotherapy in patients with allergic rhinitis. <i>Annals of allergy, asthma &amp; immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> 2006; 96(4): 600-605.	Offenes RCT zu Prämedikation mit Fexofenadine
Olaguíbel JM, Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. <i>Journal of investigational allergology &amp; clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología</i> 2005; 15(1): 9-16.	Systematischer Review, Asthma-studien nicht getrennt
Omnes LF, Bousquet J, Scheinmann P, Neukirch F, Jasso-Mosqueda G, Chicoye A, Champion L, Fadel R. Pharmacoeconomic assessment of specific immunotherapy versus current symptomatic treatment for allergic rhinitis and asthma in France (Provisional record). <i>Allergie et Immunologie</i> 2007; 39(5): 148-156.	Ökonomie: Kein systematischer Review bzw. RCT
Ortolani C, Agostinis F, Amoroso S, Ariano R, Barbato A, Bassi M, Cadario G, Campi P, Cardinale F, Ciprandi G, D'Anneo R, Di Gioacchino M, Di Rienzo V, Fiocchi A, Galimberti M, Galli E, Giovannini M, Incorvaia C, La Grutta S, Lombardi C, Marcucci F, Marseglia G, Minelli M, Musarra A, Nettis E, Novembre E, Pajno G, Patriarca G, Pezzuto F, Piras P, Pucci S, Romano A, Romano C, Quercia O, Scala G, Schiavino D, Senna G, Sforza G, Tosca M, Tripodi S, Frati F. Practice parameters for sublingual immunotherapy. <i>Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace/ Fondazione clinica del lavoro, IRCCS [and] Istituto di clinica fisiologica e malattie apparato respiratorio, Universi</i> 2006; 65(1): 44-46.	Kein systematischer Review
Ott H, Sieber J, Baron J, Merk H. ECRIT-study: efficacy and safety of coseasonal SLIT in patients with grass pollen allergy over a 3 years period. <i>Allergy (Oxford)</i> 2007; 62(Suppl. 83): 72.	Abstract zu RCT mit cosasonaler SLIT mit Ultra-Rush-Aufdosierung
Pajno GB. Sublingual immunotherapy: the optimism and the issues. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2007; 119(4): 796-801.	Kein systematischer Review
Palma-Carlos AG, Santos AS, Branco-Ferreira M, Pregal AL, Palma-Carlos ML. Monoid sublingual immunotherapy. <i>Allergie et Immunologie</i> 2006; 38(3): 87-89.	RCT*
Palma-Carlos AG, Santos AS, Branco-Ferreira M, Pregal AL, Palma-Carlos ML, Bruno ME, Falagiani P, Riva G. Clinical efficacy and safety of preseasonal sublingual immunotherapy with grass pollen carbamylated allergoid in rhinitic patients. A double-blind, placebo-controlled study. <i>Allergologia et Immunopathologia</i> 2006; 34(5): 194-198.	DB-RCT zu Gras-pollenallergoid (nur 33 Patienten)
Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Berardi M, Canonica GW. Oral and sublingual immunotherapy in paediatric patients. <i>Current opinion in allergy and clinical immunology</i> 2003; 3(2): 139-145.	Kein systematischer Review
Passalacqua G, Canonica GW. Local nasal specific immunotherapy for allergic rhinitis. <i>Allergy, Asthma and Clinical Immunology</i> 2006; 117-123.	Nicht geliefert
Passalacqua G, Canonica GW. Sublingual immunotherapy: Update 2006. <i>Current opinion in allergy and clinical immunology</i> 2006; 449-454.	Kein systematischer Review
Passalacqua G, Compalati E, Guerra L, Canonica GW. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. <i>Otorinolaringologia</i> 2005; 15-21.	Kein systematischer Review
Passalacqua G, Compalati E, Guerra L, Massacane P, Fumagalli F, Baena-Cagnani R, Rogkakou A, Zanella C, Canonica GW. Sublingual immunotherapy: What lessons can we draw from recent studies? <i>Revue Francaise d' Allergologie et d'Immunologie Clinique</i> 2004; 584-589.	Kein systematischer Review
Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2007; 119(4): 881-891.	Systematischer Review, Asthma-studien nicht getrennt
Passalacqua G, Fumagalli F, Guerra L, Canonica GW. Safety of allergen-specific sublingual immunotherapy and nasal immunotherapy. <i>Chemical immunology and allergy</i> 2003; 109-118.	Kein systematischer Review



**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Passalacqua G, Guerra L, Compalati E, Fumagalli F, Cirillo A, Canonica GW. New insights in sublingual immunotherapy. <i>Current allergy and asthma reports</i> 2006; 407-412.	Kein systematischer Review
Passalacqua G, Guerra L, Compalati E, Walter CG. The safety of allergen specific sublingual immunotherapy. <i>Current Drug Safety</i> 2007; 117-123.	Auch andere Studientypen als DB-RCT
Passalacqua G, Guerra L, Fumagalli F, Canonica GW, Guerra L, Passalacqua G, Fumagalli F, Canonica GW. Safety profile of sublingual immunotherapy. <i>Treatments in respiratory medicine</i> 2006; 225-234.	Nicht geliefert
Passalacqua G, Guerra L, Fumagalli F, Compalati E, Canonica GW. An update on sublingual immunotherapy. <i>Allergy and Clinical Immunology International</i> 2005; 181-185.	Kein systematischer Review
Passalacqua G, Guerra L, Pasquali M, Canonica GW. Non-injection routes for allergen immunotherapy: focus on sublingual immunotherapy. <i>Inflammation &amp; allergy drug targets</i> 2006; 5(1): 43-51.	Kein systematischer Review
Passalacqua G, Guerra L, Pasquali M, Lombardi C, Canonica GW. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy. <i>Annals of allergy, asthma &amp; immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> 2004; 93(1): 3-12.	Systematischer Review, Asthmastudien nicht getrennt, auch nicht DB-RCT einbezogen
Passalacqua G, Lombardi C, Canonica GW. Sublingual immunotherapy: an update. <i>Current opinion in allergy and clinical immunology</i> 2004; 4(1): 31-36.	Nichtsystematischer Review
Passalacqua G, Lombardi C, Guerra L, Compalati E, Fumagalli F, Canonica GW. Sublingual immunotherapy: No more doubts. <i>European Annals of Allergy and Clinical Immunology</i> 2005; 314-320.	Kein systematischer Review
Passalacqua G, Musarra A, Pecora S, Amoroso S, Antonicelli L, Cadario G, Di Gioacchino M, Lombardi C, Ridolo E, Sacerdoti G, Schiavino D, Senna G. Quantitative assessment of the compliance with once-daily sublingual immunotherapy in children (EASY project: evaluation of a novel SLIT formulation during a year). <i>Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology</i> 2007; 18(1): 58-62.	Publikation zu Compliance bei SLIT bei Kindern
Passalacqua G, Pasquali M, Ariano R, Lombardi C, Giardini A, Baiardini I, Majani G, Falagiani P, Bruno M, Canonica GW. Randomized double-blind controlled study with sublingual carbamylated allergoid immunotherapy in mild rhinitis due to mites. <i>Allergy</i> 2006; 61(7): 849-854.	RCT*
Passalacqua G, Pasquali M, Guerra L, Scordamaglia F, Canonica GW. Noninjection immunotherapy. <i>Allergy and Clinical Immunology International</i> 2004; 96-102.	Kein systematischer Review
Passalacqua G. Future and experimental therapeutic strategies for allergic rhinitis and asthma. <i>Therapy</i> 2004; 277-288.	Kein systematischer Review
Patel P, Salapatek AM. Pollinex Quattro: a novel and well-tolerated, ultra short-course allergy vaccine. <i>Expert review of vaccines</i> 2006; 5(5): 617-629.	Kein systematischer Review
Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Frati F, Passalacqua G, Canonica G. Specific immunotherapy for allergic respiratory diseases. evidence based evaluation. <i>Allergy (Oxford)</i> 2007; 62(Suppl. 83): 75.	Kein RCT
Petersen KD, Gyrd HD, Dahl R. Health-economic analyses of subcutaneous specific immunotherapy for grass pollen and mite allergy (Structured abstract). <i>Allergologia et Immunopathologia</i> 2005; 33(6): 296-302.	Ökonomie: Kein systematischer Review bzw. RCT
Pfaar O, Klimek L. Cluster-immuntherapie bei allergischer rhinokonjunktivitis: übersicht über ein neues therapiekonzept. Cluster immunotherapy in allergic rhinoconjunctivitis: review of a new therapeutic approach. <i>Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie und verwandte Gebiete</i> 2006; 57(10): 875-880.	Kein systematischer Review
Pfaar O, Klimek L, Pfaar O, Klimek L. Klinische erfolgsparameter bei der spezifischen immuntherapie. <i>Clinical outcome measures of specific immunotherapy. Allergo Journal</i> 2007; 576-581.	Kein systematischer Review
Pham-Thi N, de Blick J, Scheinmann P. Sublingual immunotherapy in the treatment of children. <i>Allergy</i> 2006; 61 Suppl. 81: 7-10.	Kein systematischer Review
Pilette C, Nouri-Aria KT, Jacobson MR, Wilcock LK, Detry B, Walker SM, Francis JN, Durham SR. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF-beta expression. <i>Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)</i> 2007; 178(7): 4658-4666.	Zusatzpublikation primär zu Laborparametern

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Plewako H, Arvidsson M, Oancea I, Hasséus B, Dahlgren U, Rak S. The effect of specific immunotherapy on the expression of costimulatory molecules in late phase reaction of the skin in allergic patients. <i>Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> 2004; 34(12): 1862-1867.	Outcome: primär Laborparameter
Polosa R, Li GF, Mangano G, Mastruzzo C, Pistorio MP, Crimi N. Monitoring of seasonal variability in bronchial hyper-responsiveness and sputum cell counts in non-asthmatic subjects with rhinitis and effect of specific immunotherapy. <i>Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> 2003; 33(7): 873-881.	RCT*
Polosa R, Li Gotti F, Mangano G, Paolino G, Mastruzzo C, Vancheri C, Lisitano N, Crimi N. Effect of immunotherapy on asthma progression, BHR and sputum eosinophils in allergic rhinitis. <i>Allergy</i> 2004; 59(11): 1224-1228.	RCT*
Polzehl D, Keck T, Riechelmann H. Analyse der Effektivität der subkutanen Immuntherapie mit Hausstaubmilbenextrakten bei Erwachsenen mit allergischer Rhinitis und/oder Asthma bronchiale. Analysis of the efficacy of specific immunotherapy with house-dust mite extracts in adults with allergic rhinitis and/or asthma. <i>Laryngo-rhino-otologie</i> 2003; 82(4): 272-280.	Systematischer Review, Asthma nicht getrennt
Portnoy JM, Van Osdol T, Williams PB. Evidence-based strategies for treatment of allergic rhinitis. <i>Current allergy and asthma reports</i> 2004; 4(6): 439-446.	Kein systematischer Review
Potter PC. Update on sublingual immunotherapy. <i>Annals of allergy, asthma &amp; immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> 2006; 96(2 Suppl 1): S22-S25.	Nichtsystematischer Review
Powell RJ, Frew AJ, Corrigan CJ, Durham SR. Effect of grass pollen immunotherapy with Alutard SQ on quality of life in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. <i>Allergy</i> 2007; 62(11): 1335-1338.	RCT*
Prenner BM, Schenkel E, Prenner BM, Schenkel E. Allergic rhinitis: Treatment based on patient profiles. <i>American Journal of Medicine</i> 2006; 230-237.	Kein systematischer Review
Radcliffe MJ. Enzyme potentiated desensitisation in treatment of seasonal allergic rhinitis: double blind randomised controlled study. (vol 327, pg 251, 2003). <i>British Medical Journal</i> 2003; 327(N7416): 649.	Studie nicht primär zu SIT (Beta-glukuronidase)
Radcliffe MJ, Lewith GT, Turner RG, Prescott P, Church MK, Holgate ST. Enzyme potentiated desensitisation in treatment of seasonal allergic rhinitis: double blind randomised controlled study. <i>BMJ (Clinical research ed.)</i> 2003; 327(7409): 251-254.	Nicht primär SIT sondern Beta-Glukoromidase
Rak S, Stender A, Dahl R. Confirmed clinical safety and efficacy of grass allergen tablets [Abstract]. <i>European Respiratory Journal</i> 2005; 26(Suppl 49): Abstract.	Nur Abstract
Randolph CC. Allergic rhinitis and asthma in the athlete. <i>Allergy and asthma proceedings: the official journal of regional and state allergy societies</i> 2006; 27(2): 104-109.	Kein systematischer Review
Rank MA, Li JT. Allergen immunotherapy. <i>Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic</i> 2007; 82(9): 1119-1123.	Kein systematischer Review
Reha CM, Ebru A. Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities. <i>Allergologia et Immunopathologia</i> 2007; 35(2): 44-51.	Kein RCT
Reider N. Sublingual immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis – the seeming and the real. <i>International archives of allergy and immunology</i> 2005; 137(3): 181-186.	Systematischer Review, Asthmastudien nicht getrennt
Reisinger J, Horak F, Pauli G, van Hage M, Cromwell O, König F, Valenta R, Niederberger V. Allergen-specific nasal IgG antibodies induced by vaccination with genetically modified allergens are associated with reduced nasal allergen sensitivity. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2005; 116(2): 347-354.	Outcome: primär Laborparameter
Rezvani M, Bernstein DI. Anaphylactic reactions during immunotherapy. <i>Immunology and allergy clinics of North America</i> 2007; 27(2): 295-307, viii.	Kein systematischer Review
Riechelmann H. Immuntherapie mit Allergenextrakten bei allergischer Rhinitis. Immunotherapy with allergen extracts for allergic rhinitis. <i>HNO</i> 2005; 53(6): 517-20, 522.	Kein systematischer Review
Röder E, Berger MY, van Wijk RG. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> 2008; 19(3): 197-207.	Systematischer Review, auch unverblindete RCT eingeschlossen
Röder E, Berger MY, Hop WC, Bernsen RM, Gerth van WR. Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2007; 119(4): 892-898.	RCT*

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Rodriguez F, Boquete M, Ibáñez MD, de La Torre M, Tabar AI. Once daily sublingual immunotherapy without updosing – A new treatment schedule. <i>International archives of allergy and immunology</i> 2006; 140(4): 321-326.	Studie zu Sicherheit von neuem Dosierschema bei SLIT
Rolinck-Werninghaus C, Hamelmann E, Keil T, Kulig M, Koetz K, Gerstner B, Kuehr J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, von BA, Hammermann J, Weinkauff B, Weidinger G, Stenglein S, Wahn U. The co-seasonal application of anti-IgE after preseasonal specific immunotherapy decreases ocular and nasal symptom scores and rescue medication use in grass pollen allergic children. <i>Allergy</i> 2004; 59(9): 973-979.	DB-RCT primär zu Einfluss von zusätzlicher Anti-IgE-Gabe
Rolinck-Werninghaus C, Kopp M, Liebke C, Lange J, Wahn U, Niggemann B. Lack of detectable alterations in immune responses during sublingual immunotherapy in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. <i>International archives of allergy and immunology</i> 2005; 136(2): 134-141.	Zusatzpublikation zu SLIT bei Kindern, Outcome: primär Laborparameter
Rolinck-Werninghaus C, Wolf H, Liebke C, Baars JC, Lange J, Kopp MV, Hammermann J, Leupold W, Bartels P, Gruebl A, Bauer CP, Schnitker J, Wahn U, Niggemann B. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre study on the efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. <i>Allergy</i> 2004; 59(12): 1285-1293.	RCT*
Rossi RE, Monasterolo G, Coco G, Silvestro L, Operti D. Evaluation of serum IgG4 antibodies specific to grass pollen allergen components in the follow up of allergic patients undergoing subcutaneous and sublingual immunotherapy. <i>Vaccine</i> 2007; 25(5): 957-964.	Kein RCT
Roth-Walter F, Jensen-Jarolim E. Oral immunotherapy against type I allergy. <i>Allergy and Clinical Immunology International</i> 2007; 21-26.	Kein systematischer Review
Rottem M, Shoenfeld Y. Vaccination and allergy. <i>Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery</i> 2004; 223-231.	Kein systematischer Review
Rudack C. Actual therapeutic management of allergic and hyperreactive nasal disorders. <i>GMS Current Topics in Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery</i> 2004; 04.	Kein systematischer Review
Rudack C. Aktuelle Therapiekonzepte bei allergischen und hyperergischen Erkrankungen der oberen Luftwege. <i>Current therapy concepts in allergic and hyperergic diseases of the upper airways. Laryngo-rhino-otologie</i> 2004; 83 Suppl 1: S54-S86.	Kein systematischer Review
Ruëff F. Besonderheiten der Hyposensibilisierung bei Kindern. <i>Special aspects of immunotherapy in children. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology. JDDG</i> 2006; 4(2): 143-152.	Kein systematischer Review
Rusznak C. New approaches for the treatment of allergic conditions. <i>Current Medicinal Chemistry – Anti-Inflammatory &amp; Anti-Allergy Agents</i> 2003; 2(2): 107-118.	Kein systematischer Review
Sade K, Kivity S, Levy A, Fireman E. The effect of specific immunotherapy on T-cell receptor repertoire in patients with allergy to house-dust mite. <i>Allergy</i> 2003; 58(5): 430-434.	Kein RCT
Saleh HA, Durham SR, Saleh HA, Durham SR. Perennial rhinitis. <i>British Medical Journal</i> 2007; 502-507.	Kein systematischer Review
Sambugaro R, Puccinelli P, Burastero SE, Di Rienzo V. The efficacy of sublingual immunotherapy for respiratory allergy is not affected by different dosage regimens in the induction phase. <i>Allergologia et Immunopathologia</i> 2003; 31(6): 329-337.	Offenes RCT zu SIT-Dosierschemata
Saporta D, McDaniel A. Efficacy comparison of multiple-antigen subcutaneous injection immunotherapy and multiple-antigen sublingual immunotherapy. <i>Ent-ear nose &amp; throat journal</i> 2007; 86(N8): 493-497.	Kein RCT
Savage J, Roy D. Allergic rhinitis: an update. <i>Journal of the Royal Society of Health</i> 2005; 125(4): 172-175.	Kein systematischer Review
Savolainen J, Jacobsen L, Valovirta E. Sublingual immunotherapy in children modulates allergen-induced in vitro expression of cytokine mRNA in PBMC. <i>Allergy</i> 2006; 61(10): 1184-1190.	Zusatzpublikation über Dosierfindung SLIT
Savolainen J, Laaksonen K, Rantio-Lehtimäki A, Terho EO. Increased expression of allergen-induced in vitro interleukin-10 and interleukin-18 mRNA in peripheral blood mononuclear cells of allergic rhinitis patients after specific immunotherapy. <i>Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> 2004; 34(3): 413-419.	Kein RCT
Savolainen J, Nieminen K, Laaksonen K, Laiho T, Jacobsen L, Lahesmaa R, Terho EO, Valovirta E. Allergen-induced in vitro expression of IL-18, SLAM and GATA-3 mRNA in PBMC during sublingual immunotherapy. <i>Allergy</i> 2007; 62(8): 949-953.	Zusatzpublikation primär zu Laborparametern
Schmidt-Weber CB, Blaser K. Immunological mechanisms in specific immunotherapy. <i>Springer seminars in immunopathology</i> 2004; 377-390.	Nicht geliefert

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Schultz A, Stuck BA, Feuring M, Hörmann K, Wehling M. Novel approaches in the treatment of allergic rhinitis. <i>Current opinion in allergy and clinical immunology</i> 2003; 3(1): 21-27.	Kein systematischer Review, nicht primär zu SIT
Schwörer CV. Gräserpollenallergie: Sublinguale immuntherapie in tablettenform. <i>Sublingual immunotherapy in tablet form for grass pollen allergy. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten</i> 2008.	Kein systematischer Review
Senna G, Crivellaro M, Schiappoli M, Passalacqua G, Canonica GW. The safety of allergen immunotherapy. <i>Allergy and Clinical Immunology International</i> 2007; 95-99.	Kein systematischer Review
Senti G, Johansen P, Martinez GJ, Prinz Varicka BM, Kündig TM. Efficacy and safety of allergen-specific immunotherapy in rhinitis, rhinoconjunctivitis, and bee/wasp venom allergies. <i>International reviews of immunology</i> 2005; 24(5-6): 519-531.	Kein systematischer Review
Serra HM, Alignani DO, Passalacqua G, Canonica GW, Correa SG. What do we need to learn to optimize the SLIT alternative? <i>Allergie et Immunologie</i> 2006; 38(5): 158-165.	Kein systematischer Review
Sieber HJ. Spezifische Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Atemwegserkrankungen: Literatur nicht beachtet. zu dem Beitrag von Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe, Prof. Dr. med. Thomas Fuchs, Prof. Dr. med. Ludger Klimek, Prof. Dr. med. Joachim Kühr, Prof. Dr. med. Gert Kunkel, Dr. med. Ute Lepp, Prof. Dr. med. Bodo Niggemann, Prof. Dr. med. Jürgen Rakoski, Prof. Dr. med. Harald Renz, Prof. Dr. med. Joachim Saloga, Prof. Dr. med. Jan Simon in Heft 06/2003. <i>Deutsches Ärzteblatt</i> 2003; 100(24): A-1688.	Kein systematischer Review
Simon-Nobbe B, Denk U, Pöll V, Rid R, Breitenbach M. The spectrum of fungal allergy. <i>International archives of allergy and immunology</i> 2008; 145(1): 58-86.	Kein systematischer Review
Sinkeler SJ, Visser FW. Sublingual immunotherapy as an alternative for standard treatment of hay fever. <i>Sublinguale immunotherapie als alternatief voor standaard-behandeling bij hooikoorts. Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde</i> 2007; 151(8): 499.	Kurzstatement auf Niederländisch
Skripak J, Wood RA A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre study on the efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen: Commentary. <i>Pediatrics</i> 2006; S22.	Nur Abstract
Smith CS. Allergen immunotherapy practice parameter update. <i>The Journal of the Kentucky Medical Association</i> 2004; 102(2): 53-56.	Kein systematischer Review
Smith H, White P, Annala I, Poole J, Andre C, Frew A. Randomized controlled trial of high-dose sublingual immunotherapy to treat seasonal allergic rhinitis. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2004; 114(4): 831-837.	RCT*
Smith TRF, Alexander C, Kay AB, Larché M, Robinson DS, Smith TRF, Alexander C. Cat allergen peptide immunotherapy reduces T cell responses to cat allergen but does not alter suppression by CD4T cells: A double-blind placebo-controlled study. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2004; 1097-1101.	Andere Outcomes/Peptidimmuntherapie
Smits W, Inglefield JT, Letz K, Lee R, Craig TJ. Improved immunotherapy with a rapid allergen vaccination schedule: a study of 137 patients. <i>Ear, nose &amp; throat journal</i> 2003; 82(11): 881-887.	Kein RCT
Sogut A, Yilmaz O, Yuksel H. Improvement in symptoms of psoriasis in a child after treatment with grass pollen specific allergen immunotherapy. <i>European Journal of Pediatric Dermatology</i> 2007; 21-24.	Publikation nicht primär zu Rhinitis (Psoriasis)
Sommers D. Allergic rhinitis. <i>South African Family Practice</i> 2005; 22-26.	Kein systematischer Review
Sopo SM, Macchiaiolo M, Zorzi G, Tripodi S. Sublingual immunotherapy in asthma and rhinoconjunctivitis; systematic review of paediatric literature. <i>Archives of disease in childhood</i> 2004; 89(7): 620-624.	Systematischer Review, Asthmastudien nicht getrennt
Soyogul GU, Büyükoztürk S, Palandüz S, Rayaman E, Colakoglu B, Cevikbas A. The effects of allergen-specific immunotherapy on polymorphonuclear leukocyte functions in patients with seasonal allergic rhinitis. <i>International immunopharmacology</i> 2005; 5(4): 661-666.	Nicht geliefert
Spangfort MD. Update on sublingual immunotherapy treatment regimes. <i>Allergie et Immunologie</i> 2006; 38(7): 244.	Kein RCT
Spangfort MD, Larsen JN. Standardization of Allergen-Specific Immunotherapy Vaccines. <i>Immunology and allergy clinics of North America</i> 2006; 191-206.	Kein systematischer Review
Stock P, Rolinck-Werninghaus C, Wahn U, Hamelmann E. The role of anti-IgE therapy in combination with allergen specific immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. <i>BioDrugs: clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy</i> 2007; 21(6): 403-410.	Publikation primär zu Anti-IgE-Therapie

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Stuck BA, Schneider-Gene S, Schäfer D, Klimek L, Hörmann K. Short-term preseasonal immunotherapy with birch pollen allergoid plus monophosphoryllipid A (MPL) – Influence on cytokine production of peripheral T cells in patients with allergic rhinitis. <i>Allergy and Clinical Immunology International</i> 2004; 60-64.	Outcome primär Laborparameter, Birkenpollen-allergoid plus Monophosphoryllipid
Sweetman L. Consultation and referral guidelines citing the evidence: How the allergist-immunologist can help. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2006; S495-S523.	Guideline nicht primär zu Rhinitis
Sykora T, Tamele L, Zemanova M, Petras M. Efficacy and safety of specific allergen immunotherapy with standardized depod allergen H-AI depot. (pollens). <i>Alergie</i> 2004; 6(3): 170-178.	Nicht geliefert
Szeinbach SL, Seoane-Vazquez EC, Beyer A, Williams PB. The impact of allergic rhinitis on work productivity. <i>Primary care respiratory journal: journal of the General Practice Airways Group</i> 2007; 16(2): 98-105.	Kein RCT
Tabar AI, Anda M, Bonifazi F, Bilò MB, Leynadier F, Fuchs T, Ring J, Galvain S, André C. Specific immunotherapy with standardized latex extract versus placebo in latex-allergic patients. <i>International archives of allergy and immunology</i> 2006; 141(4): 369-376.	Nicht primär AR
Tabar AI, Echechipía S, García BE, Olaguibel JM, Lizaso MT, Gómez B, Aldunate MT, Martín S, Marcotegui F. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> . <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2005; 116(1): 109-118.	RCT*
Tabar AI, Lizaso MT, García BE, Gómez B, Echechipía S, Aldunate MT, Madariaga B, Martínez A. Double-blind, placebo-controlled study of <i>Alternaria alternata</i> immunotherapy: Clinical efficacy and safety. <i>Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology</i> 2008; 19(1): 67-75.	RCT*
Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S. Long-term efficacy of sublingual immunotherapy in patients with perennial rhinitis. <i>The Laryngoscope</i> 2007; 117(6): 965-969.	Studie zu verschiedener Dauer von SLIT
Taketomi E, Queiros M, Silva D, Alves R, Almeida K, Ynoue L, Segundo G, Sopelete M, Chiba H, Amaral V, Sun-Sang S. IgE and IgG subclass antibody responses to <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> and Der p 1/Der p 2 allergens in patients undergoing mite-specific immunotherapy associated with bacterial extract: a 1-year double-blind placebo-controlled study. Abstracts of the XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) 2006; Abstract.	Abstract. Falsches Dokument erhalten = Mastrandrea
Taketomi EA, Sopelete MC, Moreira PFDS, Vieira FDAM, Taketomi EA, Sopelete MC, Moreira PFDS, Vieira FDAM. Pollen allergic disease: Pollens and its major allergens. <i>Brazilian Journal of Otorhinolaryngology</i> 2006; 562-567.	Kein systematischer Review
Tanabe S. Epitope peptides and immunotherapy. <i>Current protein &amp; peptide science</i> 2007; 8(1): 109-118.	Kein systematischer Review
Tavares B, Rordrigues F, Pereira C, Loureiro G, Chieira C. Development of new IgE specificities to hymenoptera allergens during venom-specific immunotherapy. <i>Allergie et Immunologie</i> 2005; 37(5): 171-176.	Nicht primär AR
Tella R, Bartra J, San Miguel M, Olona M, Bosque M, Gaig P, Garcia-Ortega P. Effects of specific immunotherapy on the development of new sensitisations in monosensitised patients. <i>Allergologia et Immunopathologia</i> 2003; 31(4): 221-225.	Kein RCT
TePas EC, Hoyte EG, McIntire JJ, Umetsu DT. Clinical efficacy of microencapsulated timothy grass pollen extract in grass-allergic individuals. <i>Annals of allergy, asthma &amp; immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> 2004; 92(1): 25-31.	RCT*
Thien F. Sublingual immunotherapy with a grass allergen tablet improved symptoms and quality of life in allergic rhinoconjunctivitis. <i>Evidence-Based Medicine</i> 2006; 11 (6), 173.	Kurzinfo zu DB-RCT zu Graspollen-SLIT-Tablette (Grazax®)
Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. <i>BMC pulmonary medicine</i> 2006; 6 Suppl. 1: S4.	Kein systematischer Review
Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2004; 113(6): 1025-1034.	Kein systematischer Review
Tonnel AB, Scherpereel A, Douay B, Mellin B, Leprince D, Goldstein N, Delecluse P, Andre C. Allergic rhinitis due to house dust mites: evaluation of the efficacy of specific sublingual immunotherapy. <i>Allergy</i> 2004; 59(5): 491-497.	RCT, Verblindung nicht angegeben

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Tripodi S, Di Rienzo BA, Benincori N, Scala G, Pingitore G. Safety and tolerability of ultra-rush induction, less than one hour, of sublingual immunotherapy in children. <i>International archives of allergy and immunology</i> 2006; 139(2): 149-152.	Kein RCT
Tulic MK, Fiset PO, Christodoulopoulos P, Vaillancourt P, Desrosiers M, Lavigne F, Eiden J, Hamid Q. Amb a 1-immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugate immunotherapy decreases the nasal inflammatory response. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2004; 113(2): 235-241.	RCT zu Konjugat aus Immunsimulatorischem Oligodeoxynucleotid und Ragweed Pollen Antigen, Outcome: primär Laborparameter
Valovirta E, Jacobsen L, Ljørring C, Koivikko A, Savolainen J. Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children. <i>Allergy</i> 2006; 61(10): 1177-1183.	RCT*
Valovirta E, Ljørring C, Jacobsen L. Double-blind, placebo-controlled dose-response study of clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) with tree pollen extract in children suffering from tree pollen induced hay fever with or without seasonal allergic asthma [Abstract]. XXII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) 2003.	Nicht geliefert
Van Neerven RJ, Arvidsson M, Ipsen H, Sparholt SH, Rak S, Würtzen PA. A double-blind, placebo-controlled birch allergy vaccination study: inhibition of CD23-mediated serum-immunoglobulin E-facilitated allergen presentation. <i>Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> 2004; 34(3): 420-428.	Outcome: primär Laborparameter
Van Cauwenberge P. ARIA: Impact of compliance. <i>Clinical and Experimental Allergy Reviews</i> 2005; 3-6.	Kein systematischer Review
Van Ree R. Indoor allergens: relevance of major allergen measurements and standardization. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> 2007; 119(2): 270-277.	Kein systematischer Review
Varga EM, Nouri-Aria K, Till SJ, Durham SR. Immunomodulatory treatment strategies for allergic diseases. <i>Current drug targets. Inflammation and allergy</i> 2003; 2(1): 31-46.	Kein systematischer Review
Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, Frew AJ. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. <i>Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> 2003; 33(8): 1076-1082.	RCT*
Verhagen J, Taylor A, Akdis CA, Akdis M. Advances in allergen-specific immunotherapy. <i>Expert opinion on biological therapy</i> 2005; 5(4): 537-544.	Kein systematischer Review
Vervloet D, Birnbaum J, Laurent P, Hugues B, Fardeau MF, Massabie-Bouchat YP, Feriat-Derome A, André C. Safety and efficacy of Juniperus ashei sublingual-swallow ultra-rush pollen immunotherapy in cypress rhinoconjunctivitis. A double-blind, placebo-controlled study. <i>International archives of allergy and immunology</i> 2007; 142(3): 239-246.	RCT*
Von Baehr V, Hermes A, von Baehr R, Scherf HP, Volk HD, Fischer von Weikersthal-Drachenberg KJ, Woroniecki S. Allergoid-specific T-cell reaction as a measure of the immunological response to specific immunotherapy (SIT) with a Th1-adjuvanted allergy vaccine. <i>Journal of investigational allergology &amp; clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología</i> 2005; 15(4): 234-241.	Kein RCT
Wahn U, Hamelmann E. Anti-IgE therapy combined with specific immunotherapy: pro. <i>Arbeiten aus dem Paul-Ehrlich-Institut (Bundesamt für Sera und Impfstoffe) zu Frankfurt a.M</i> 2003; (94): 269-271.	Nicht geliefert
Wallner M, Briza P, Thalhamer J, Ferreira F. Specific immunotherapy in pollen allergy. <i>Current opinion in molecular therapeutics</i> 2007; 9(2): 160-167.	Kein systematischer Review
Walls RS, Heddle RJ, Tang ML, Basger BJ, Solley GO, Yeo GT. Optimising the management of allergic rhinitis: an Australian perspective. <i>The Medical journal of Australia</i> 2005; 182(1): 28-33.	Kein systematischer Review
Wang DY, Raza MT, Gordon BR. Control of nasal obstruction in perennial allergic rhinitis. <i>Current opinion in allergy and clinical immunology</i> 2004; 4(3): 165-170.	Kein systematischer Review
Warner-Klein M, Kalkbrenner F, Erb KJ. Sublingual immunotherapy of allergic diseases. <i>Expert Opinion on Drug Delivery</i> 2006; 599-612.	Kein systematischer Review

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Weber RW. Cross-reactivity of pollen allergens: impact on allergen immunotherapy. <i>Annals of allergy, asthma &amp; immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> 2007; 99(3): 203-211.	Systematischer Review zu Kreuzreaktivität von Pollen
Weber RW. Allergic rhinitis. <i>Primary care</i> 2008; 35(1): 1-10.	Kein systematischer Review
Wedi B, Kapp A. Spezifische Immuntherapie. Hyposensibilisierung mit Allergenen. <i>Specific immunotherapy. Hyposensitization with allergens. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete</i> 2004; 55(4): 399-407.	Kein systematischer Review
Wehrmann W. Local reactions as side effects of allergen-specific immunotherapy. Comparing analysis of position papers of major allergy organizations and company informations for rating and proceedings. <i>Allergologie</i> 2003; 26(N7): 287-293.	Kein systematischer Review
Weir E. The burden of rhinitis: Nothing to sniff at. <i>Canadian Medical Association Journal</i> 2003.	Kein systematischer Review
Weiß M. Spezifische Immuntherapie. <i>Deutsches Ärzteblatt</i> 2004; 101(10): A-664.	Kein systematischer Review
Werfel T, Kapp A. Kongressbericht: Zunehmende Prävalenz von Allergien. <i>Deutsches Ärzteblatt</i> 2004; 101(20): A-1435.	Kein systematischer Review
Wessner D, Rakoski J, Ring J. Efficacy of sublingual immunotherapy in grass pollen allergy. <i>Chemical immunology and allergy</i> 2003; 82: 53-61.	Kein systematischer Review
Wheeler AW, Woroniecki SR. Allergy vaccines – new approaches to an old concept. <i>Expert opinion on biological therapy</i> 2004; 4(9): 1473-1481.	Kein systematischer Review
Wiedermann U. Prophylaxis and therapy of allergy by mucosal tolerance induction with recombinant allergens or allergen constructs. <i>Current drug targets. Inflammation and allergy</i> 2005; 4(5): 577-583.	Kein systematischer Review
Willer G. Von allergenkarenz bis hyposensibilisierung: Behandlungsprinzipien bei pollenallergien From allergen avoidance to immunotherapy: Treatment principles in grass pollen allergy. <i>Notfall und Hausarztmedizin</i> 2005; 76-78.	Kein systematischer Review
Williams A, Henzgen M, Rajakulasingam K. Additional benefit of a third year of specific grass pollen allergoid immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis. <i>Allergie et Immunologie</i> 2007; 39(4): 123-126.	Kein DB-RCT
Winther L, Arned J, Malling HJ, Nolte H, Mosbech H. Side-effects of allergen-specific immunotherapy: a prospective multi-centre study. <i>Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> 2006; 36(3): 254-260.	Publikation zu Register (Nebenwirkungen)
Wolf H, Schnitker J, Stein U. Sublingual immunotherapy by means of disposable single-dose containers: Tolerability and acceptance in patients with allergic rhinoconjunctivitis due to grass pollen. <i>Allergy and Clinical Immunology International</i> 2007; 130-136.	Kein RCT
Woodfolk JA. High-dose allergen exposure leads to tolerance. <i>Clinical reviews in allergy &amp; immunology</i> 2005; 28(N1): 43-58.	Kein systematischer Review
Worm M. Efficacy and tolerability of high dose sublingual immunotherapy in patients with rhinoconjunctivitis. <i>Allergie et Immunologie</i> 2006; 38(10): 355-360.	RCT*
Woroniecki SR, Wheeler AW, Woroniecki SR, Wheeler AW. Allergy vaccines: Past, present and future. <i>CPD Bulletin Immunology and Allergy</i> 2004; 63-67.	Kein systematischer Review
Würzlen PA, Lund L, Lund G, Holm J, Millner A, Henmar H. Chemical modification of birch allergen extract leads to a reduction in allergenicity as well as immunogenicity. <i>International archives of allergy and immunology</i> 2007; 144(4): 287-295.	Outcome: primär Laborparameter
Wüthrich B, Bucher C, Jörg W, Bircher A, Eng P, Schneider Y, Schnyder F, Eigenmann P, Senti G. Double-blind, placebo-controlled study with sublingual immunotherapy in children with seasonal allergic rhinitis to grass pollen. <i>Journal of investigational allergology &amp; clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología</i> 2003; 13(3): 145-148.	DB-PC, keine Randomisierung angegeben
Xue CCL, Thien FCK, Zhang JJS, Da Costa C, Li CG. Treatment for seasonal allergic rhinitis by Chinese herbal medicine: A randomized placebo controlled trial. <i>Alternative therapies in health and medicine</i> 2003; 9(N5): 80-87.	DB-RCT zu Chinesischer Kräutermedizin (Kapseln mit 18 Kräutern)
Yoshihiro O, Yoshinori N, Kiyotaka M. Effect of pretreatment with fexofenadine on the safety of immunotherapy in patients with allergic rhinitis. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 2006; 600-605.	Nichtplacebo-kontrollierte Studie (Fexofenadine plus SIT vs. SIT)

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

Zak-Nejmark T, Nowak IA, Malolepszy J. Allergen immunotherapy decreases specific allergen-induced expression of Fas and FasL on CD4(+) and CD8(+) cells. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology 2005; 15(N1): 63-68.	Outcome: primär Laborparameter
Zwacka G, Markert UR. Therapeutic procedures of sublingual immunotherapy in clinical practice. Chemical immunology and allergy 2003; 44-52.	Kein systematischer Review

\* = Klassifizierung nicht abschließend geprüft.

AR = Allergische Rhinitis. DB-PC = Doppelblinde, placebokontrollierte Studie. DB-RCT = Doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie. RCT = Randomisierte doppelblinde Studie. SIT = Spezifische Immuntherapie. SLIT = Sublinguale spezifische Immuntherapie.





Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.