



Fakultät für Medizin

Kinderklinik und Polyklinik der Technischen Universität München  
und

Schwerpunktpraxis für pädiatrische Hämatologie und Onkologie

(apl. Prof. Dr. St. W. Eber)

Wirksamkeit einer spezifischen subcutanen Immuntherapie durch Frühblüher- und  
Gräserallergoide auf die bronchiale Hyperreagibilität bei Kindern und Jugendlichen nach  
dreijähriger Therapiedauer

Nathalie Bickert

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München  
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. St. W. Eber
2. Prof. Dr. St. Burdach

Die Dissertation wurde am 06.11.2015 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 25.01.2017 angenommen.

Widmung

Meinem Mann Daniel in Liebe und Dankbarkeit.

# Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	V
TABELLENVERZEICHNIS.....	VI
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	IX
1. EINLEITUNG UND GRUNDLAGEN.....	1
1.1. Einleitung.....	1
1.2. Grundlagen.....	2
1.2.1. Allergie, Asthma bronchiale und bronchiale Hyperreagibilität.....	2
1.2.2. Spezifische Immuntherapie.....	8
2. DESIGN, PATIENTENGUT UND METHODIK.....	12
2.1. Design und Durchführung.....	12
2.2. Patientenkollektiv.....	15
2.2.1. Anamnese.....	16
2.2.2. Diagnostik und Erhebung des Asthmaschweregrades.....	17
2.2.3. Ein- bzw. Ausschluss der untersuchten Patienten.....	18
2.3. Methodik.....	21
2.3.1. Klinische Verlaufsbeobachtung.....	21
2.3.2. Apparative Diagnostik.....	22
2.3.3. Spezifische Immuntherapie mit Pollinex® Quattro.....	24
2.3.4. Ablauf der Untersuchungen.....	26
2.4. Statistische Auswertung.....	33
3. ERGEBNISSE.....	35
3.1. Patientenkollektiv.....	35
3.2. Durchführung der spezifischen Immuntherapie.....	39
3.2.1. Terminabweichungen.....	39

3.2.2.	Lokale und systemische Begleitreaktionen der Therapie.....	40
3.3.	Durchführung der Methacholinprovokation .....	47
3.3.1.	Einflüsse auf die Messergebnisse .....	47
3.3.2.	Ergebnisse der Methacholinprovokationen .....	48
3.4.	Entwicklung der klinischen Verlaufsparemeter .....	75
3.4.1.	Tagebuchauswertung.....	75
3.4.2.	Evaluationsbogen (LQS).....	87
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>92</b>
4.1.	Diskussion der Ergebnisse.....	92
4.2.	Limitationen der Studie .....	104
4.3.	Fehleranalyse .....	106
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>109</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>XI</b>
	<b>ANHANG A - GRUNDDATEN GRÄSER .....</b>	<b>XVIII</b>
	<b>ANHANG B – GRUNDDATEN FRÜHBLÜHER .....</b>	<b>XXXIII</b>
	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>XLVIII</b>

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostik-Therapie-Zyklus im Zeitstrahl, Vor-Therapie 2008/2009 .....	13
Abbildung 2: Diagnostik-Therapie-Zyklus im Zeitstrahl .....	14
Abbildung 3: Aufteilung der Grundpopulation nach Ausschlüssen und Drop-out .....	35
Abbildung 4: BH-Schweregrad, Gräser.....	50
Abbildung 5: BH-Schweregrad nach Geschlecht, Gräser .....	52
Abbildung 6: BH-Schweregrad nach Alter, Gräser.....	53
Abbildung 7: BH-Schweregrad, Frühblüher.....	63
Abbildung 8: BH-Schweregrad nach Geschlecht, Frühblüher .....	65
Abbildung 9: BH-Schweregrad nach Alter, Frühblüher .....	66
Abbildung 10: Symptomverteilung und Pollenintensität in der Pollensaison 2009, Gräser .....	78
Abbildung 11: Symptomverteilung und Pollenintensität in der Pollensaison 2010, Gräser .....	79
Abbildung 12: Symptomverteilung und Pollenintensität in der Pollensaison 2011, Gräser .....	80
Abbildung 13: Symptomverteilung und Pollenintensität in der Pollensaison 2009, Frühblüher .....	84
Abbildung 14: Symptomverteilung und Pollenintensität in der Pollensaison 2010, Frühblüher .....	85
Abbildung 15: Symptomverteilung und Pollenintensität in der Pollensaison 2011, Frühblüher .....	86

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregrad des Asthma.....	18
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme.....	19
Tabelle 3: Punkteschema zur Erfassung der allergischen Beschwerden.....	21
Tabelle 4: Zeitspannen der Untersuchungsgruppen.....	22
Tabelle 5: Karenzfristen (Rieger, et al., 2004) (Wanger, et al., 2001).....	23
Tabelle 6: Provokationsstufen im verwendeten APS-System.....	28
Tabelle 7: Schweregrad der bronchialen Hyperreagibilität.....	28
Tabelle 8: Dosierung von Pollinex Quattro®.....	30
Tabelle 9: Schema zur Rückdosierung von Pollinex Quattro®.....	30
Tabelle 10: Beurteilung der Intensität von systemischen Rektionen.....	32
Tabelle 11: Teilauszug Fragenkatalog.....	33
Tabelle 12: Alter- und Geschlechtsverteilung, Gräser.....	37
Tabelle 13: Alter- und Geschlechtsverteilung, Frühblüher.....	37
Tabelle 14: Darstellung der anamnestischen Angaben.....	38
Tabelle 15: Gründe für Terminversäumnisse bei der Hyposensibilisierung.....	39
Tabelle 16: Lokalreaktion, Frühblüher 2008.....	41
Tabelle 17: Lokalreaktion, Frühblüher 2009.....	42
Tabelle 18: Lokalreaktion, Frühblüher 2010/2011.....	43
Tabelle 19: Lokalreaktion, Gräsergruppe 2008/2009.....	44
Tabelle 20: Lokalreaktion, Gräser 2009/2010.....	45
Tabelle 21: Lokalreaktion, Gräser 2010/2011.....	46
Tabelle 22: Bronchiale Hyperreagibilität (Schweregrad), Gräser.....	49
Tabelle 23: Bronchiale Hyperreagibilität (Schweregrad) (SCIT 1-3), Gräser.....	50
Tabelle 24: Bronchiale Hyperreagibilität (Schweregrad) nach Geschlecht, Gräser (SCIT 2/3).....	52
Tabelle 25: Bronchiale Hyperreagibilität (Schweregrad) nach Alter, Gräser (SCIT 2/3).....	54
Tabelle 26: PD Methacholin [mg], Gräser (SCIT 2/3).....	55
Tabelle 27: PD Methacholin [mg] nach Geschlecht, Gräser.....	55
Tabelle 28: PD Methacholin [mg] nach Alter, Gräser.....	56
Tabelle 29: FEV <sub>1</sub> [%], Gräser.....	57
Tabelle 30: FEV <sub>1</sub> [%] nach Geschlecht, Gräser.....	58
Tabelle 31: FEV <sub>1</sub> [%] nach Alter, Gräser.....	58
Tabelle 32: R5 [%], Gräser.....	59
Tabelle 33: R5 [%] nach Geschlecht, Gräser.....	60
Tabelle 34: R5 [%] nach Alter, Gräser.....	61
Tabelle 35: Bronchiale Hyperreagibilität (Schweregrad), Frühblüher.....	62
Tabelle 36: Bronchiale Hyperreagibilität (Schweregrad) (SCIT 1-3), Frühblüher.....	63
Tabelle 37: Bronchiale Hyperreagibilität nach Geschlecht, Frühblüher.....	64
Tabelle 38: Bronchiale Hyperreagibilität nach Alter, Frühblüher.....	66
Tabelle 39: PD Methacholin [mg], Frühblüher.....	67
Tabelle 40: PD Methacholin [mg] nach Geschlecht, Frühblüher.....	68
Tabelle 41: PD Methacholin [mg] nach Alter, Frühblüher.....	69
Tabelle 42: FEV <sub>1</sub> [%], Frühblüher.....	70

Tabelle 43: FEV <sub>1</sub> [%] nach Geschlecht, Frühblüher .....	70
Tabelle 44: FEV <sub>1</sub> [%] nach Alter, Frühblüher .....	71
Tabelle 45: R5 [%], Frühblüher .....	72
Tabelle 46: R5 [%] nach Geschlecht, Frühblüher .....	73
Tabelle 47: R5 [%] nach Alter, Frühblüher .....	74
Tabelle 48: Tagebuch Gräser (2010-2011), Teil 1 .....	75
Tabelle 49: Tagebuch Gräser (2010-2011), Teil 2 .....	76
Tabelle 50: Tagebuch Gräser (2009-2011), Teil 1 .....	76
Tabelle 51: Tagebuch Gräser (2009-2011), Teil 2 .....	77
Tabelle 52: Tagebuch Frühblüher (2010-2011), Teil 1 .....	81
Tabelle 53: Tagebuch Frühblüher (2010-2011), Teil 2 .....	82
Tabelle 54: Tagebuch Frühblüher (2009-2011), Teil 1 .....	82
Tabelle 55: Tagebuch Frühblüher (2009-2011), Teil 2 .....	83
Tabelle 56: LQ-Werte, Gräser .....	88
Tabelle 57: LQ-Score nach Geschlecht, Gräser .....	88
Tabelle 58: LQ-Score nach Alter, Gräser .....	89
Tabelle 59: LQ-Werte, Frühblüher .....	90
Tabelle 60: LQ-Score nach Geschlecht, Frühblüher .....	91
Tabelle 61: LQ-Score nach Alter, Frühblüher .....	91
Tabelle 62: signifikante Veränderungen seit Therapiebeginn .....	110
Tabelle 63: Bronchiale Hyperreagibilität nach Geschlecht (SCIT 1-3), Gräser .....	XVIII
Tabelle 64: Bronchiale Hyperreagibilität nach Alter (SCIT 1-3), Gräser .....	XIX
Tabelle 65: PD Methacholin [mg] (SCIT 1-3), Gräser .....	XX
Tabelle 66: PD Methacholin [mg] nach Geschlecht (SCIT 1-3), Gräser .....	XXI
Tabelle 67: PD Methacholin [mg] nach Alter (SCIT 1-3), Gräser .....	XXII
Tabelle 68: FEV <sub>1</sub> [%] (SCIT 1-3), Gräser .....	XXIII
Tabelle 69: FEV <sub>1</sub> [%] nach Geschlecht (SCIT 1-3), Gräser .....	XXIV
Tabelle 70: FEV <sub>1</sub> [%] nach Alter (SCIT 1-3), Gräser .....	XXV
Tabelle 71: R5 [%] (SCIT 1-3), Gräser .....	XXVI
Tabelle 72: R5 [%] nach Geschlecht (SCIT 1-3), Gräser .....	XXVII
Tabelle 73: R5 [%] nach Alter (SCIT 1-3), Gräser .....	XXVIII
Tabelle 74: LQ nach Geschlecht, Gräser .....	XXIX
Tabelle 75: LQ nach Alter, Gräser .....	XXX
Tabelle 76: Pollenbelastung und mittlerer Tagebuchscore, Gräser (2009-2010) .....	XXXI
Tabelle 77: Pollenbelastung und mittlere Tagebuch-Scores, Gräser (2010-2011) .....	XXXII
Tabelle 78: Bronchiale Hyperreagibilität nach Geschlecht (SCIT 1-3), Frühblüher .....	XXXIII
Tabelle 79: Bronchiale Hyperreagibilität nach Alter (SCIT 1-3), Frühblüher .....	XXXIV
Tabelle 80: PD Methacholin [mg] (SCIT 1-3), Frühblüher .....	XXXV
Tabelle 81: PD Methacholin [mg] nach Geschlecht (SCIT 1-3), Frühblüher .....	XXXVI
Tabelle 82: PD Methacholin [mg] nach Alter (SCIT 1-3), Frühblüher .....	XXXVII
Tabelle 83: FEV <sub>1</sub> [%] (SCIT 1-3), Frühblüher .....	XXXVIII
Tabelle 84: FEV <sub>1</sub> [%] nach Geschlecht (SCIT 1-3), Frühblüher .....	XXXIX
Tabelle 85: FEV <sub>1</sub> [%] nach Alter (SCIT 1-3), Frühblüher .....	XL
Tabelle 86: R5 [%] (SCIT 1-3), Frühblüher .....	XLI
Tabelle 87: R5 [%] nach Geschlecht (SCIT 1-3), Frühblüher .....	XLII
Tabelle 88: R5 [%] nach Alter (SCIT 1-3), Frühblüher .....	XLIII

Tabelle 89: LQ nach Geschlecht, Frühblüher .....	XLIV
Tabelle 90: LQ nach Alter, Frühblüher .....	XLV
Tabelle 91: Pollenbelastung mittlerer Tagebuch-Scores, Frühblüher (2009-2010).....	XLVI
Tabelle 92: Pollenbelastung und mittlere Tagebuch-Scores, Frühblüher (2010-2011) .....	XLVII

# Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMP	Adenosin 5´-Monophosphat
APS	Aerosol-Provokations-System
B-Zelle	“Bone marrow”- Zelle
BH-Grad	Grad bronchialer Hyperreagibilität
BHR	bronchiale Hyperreagibilität
BMI	Body-Mass-Index
Bzw.	Beziehungsweise
CD4/25	cluster of differentiation 4/25
cm	Centimeter
DC	dendritic cells
Dipl.	Diplom
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FB	Frühblüherpatienten
FEV <sub>1</sub>	forciertes Expirationsvolumen in einer Sekunde
FOX P3	forkhead-box-protein P3
FVC	forcierte Vitalkapazität
Ggf.	Gegebenenfalls
GINA	global initiative for asthma
GR	Gräser-Patienten
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
Hz	Herz
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IVC	inspiratorische Vitalkapazität
J	Jahre
Konz.	Konzentration
LPS	Lipopolysaccharide
LQ-Score	Life- quality-score
Lt.	laut
Max	Maximum
MEF X	maximaler expiratorischer Fluss bei X % FVC
mg	Milligramm
MHC	major histocompatibility complex
Min	Minimum
min	Minuten

mind.	Mindestens
Mittelw.	Mittelwert
ml	Milliliter
MPL	Monophosphoryl lipid A
n	Anzahl der Patienten
NaCl	Natriumchlorid
PD	Provokationsdosis
PEF	expiratorischer Spitzenfluss: „peak expiratory flow“
Quant.	Quantil
R5	Resistance bei 5 Herz
RSV	respiratory syncytial virus
SCIT	subcutane spezifische Immuntherapie
SD	Standardabweichung
Sek	Sekunden
SIT	spezifische Immuntherapie
SLIT	sublinguale spezifische Immuntherapie
Sog.	Sogenannte/r
St.	Sanct
Std.abw.	Standardabweichung
SU	standardised units
T-Zelle	„Thymus“-Zelle
Tab.	Tabelle
Th-Zelle	T-Helfer-Zelle
TNF	Tumor Nekrose Faktor
Treg	regulatorische T-Zelle
v.a.	vor allem
VEGF	vascular epithelial growth factor
Vs.	Versus
X5	Reactance bei 5 Herz
z.B.	zum Beispiel

# 1. Einleitung und Grundlagen

## 1.1. Einleitung

Allergisch bedingte Erkrankungen betreffen ca. 15% der Bevölkerung im Laufe des Lebens. (Hermann-Kunz, et al., 2001) Die Ausprägung reicht dabei von störenden, eher leichten Beeinträchtigungen, wie durch Rhinitis oder Konjunktivitis bis hin zu lebensbedrohlichen Zuständen, etwa im Rahmen eines allergischen Asthmaanfalls.

Bisher gilt die spezifische Immuntherapie als einzige kausale Therapie allergischer Erkrankungen (Kroegel, 2002).

Ihre Wirksamkeit auf die klinischen Symptome bei allergischer Rhinitis oder Konjunktivitis wurde mehrfach belegt. Zur Vorbeugung eines „Etagenwechsels“ und somit der Entwicklung von allergischem Asthma bei bestehender Rhinokonjunktivitis ist eine spezifische Immuntherapie (SIT) besonders im Kindesalter wertvoll. Im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey von 2007 benennt das Robert-Koch-Institut für 0- bis 17-Jährige in Deutschland eine Lebenszeitprävalenz von 4,7 % für Asthma bronchiale (Schlaud, et al., 2007), was den besonderen Stellenwert dieser Erkrankung im Kindes- und Jugendalter verdeutlicht. Es konnte zudem nachgewiesen werden, dass bei bereits bestehendem Asthma bronchiale die Dauer eines Leidens mit einer erhöhten Schwere der Erkrankung einhergeht, so z.B. mit einer schlechteren Lungenfunktion, stärkerer bronchialer Hyperreagibilität, einem häufigeren Auftreten der asthmatischen Symptome und einem höheren Medikamentengebrauch (Zeiger, et al., 1999). Dies verdeutlicht die Notwendigkeit besonders einer frühen Intervention bei Kindern mit Asthma bronchiale. Eine lediglich symptomatische Therapie scheint die Progression dabei nicht verhindern zu können. (National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007) Der starke Leidensdruck durch die alltäglichen Einschränkungen der Betroffenen, aber auch die Bedrohlichkeit der Symptome bis hin zur schweren Atemnot fordern vor allem eine kausale Therapie, um die Progression der Erkrankung frühzeitig zu unterbinden.

Gut dokumentiert ist diesbezüglich die Wirksamkeit einer perennialen SCIT bei Kindern mit allergischer Rhinitis: Durch sie kann das Risiko für die Entstehung, sowie die Progression von allergischem Asthma auch bei Langzeitbeobachtung nach 10 Jahren deutlich reduziert werden. (Möller, et al., 2002) Diese Therapieform ist jedoch mit einer hohen Anzahl an Arztbesuchen und Injektionen verbunden, was insbesondere für Kinder eine große Belastung darstellt. Eine wirksame Alternative könnte in Form der präseasonalen SCIT unter Anwendung eines Adjuvans zur Verfügung stehen.

Unklar ist jedoch bisher, inwiefern durch eine Therapie dieser Form eine bereits bestehende bronchiale Hyperreagibilität positiv beeinflusst werden kann. Die bronchiale Hyperreagibilität (BHR) steht neben der variablen Atemwegsobstruktion als ein klassisches Charakteristikum des Asthma bronchiale und des damit einhergehenden chronischen Entzündungsprozesses fest. Bronchiale Hyperreagibilität - das bedeutet in diesem Fall eine erhöhte Empfindlichkeit der Atemwege gegenüber vieler endogener, aber auch exogener Reize, also auch über ein spezifisches Allergen hinaus. (American Thoracic Society, 1987) Bei Kindern ist eine solche Hyperreagibilität oft in besonderem Maße ausgeprägt. (Schmoller, et al., 2007) Diese Fragestellung soll daher in Focus aller folgenden Beobachtungen stehen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Wirksamkeit einer präseasonalen spezifischen subcutanen Immuntherapie auf die unspezifische bronchiale Hyperreagibilität bei Kindern und Jugendlichen mit Pollenallergie, die an Asthma bronchiale leiden, zu beurteilen.

## 1.2. Grundlagen

### 1.2.1. Allergie, Asthma bronchiale und bronchiale Hyperreagibilität

#### 1.2.1.1. Definition

Der Begriff „*Allergie*“ wurde 1905 von Clemens von Pirquet, einem Wiener Kinderarzt geprägt. Er setzt sich aus den altgriechischen Begriffen „allos“ (anders) und „ergein“ (handeln) zusammen. Der Begriff beschreibt demnach die Neigung des Körpers, anders als gesunde Vergleichspersonen auf fremde Substanzen zu reagieren. Auslöser einer solchen Reaktion sind demnach Stoffe, die beim gesunden Individuum keine nennenswerte Reaktion hervorrufen. Grundlage ist dabei eine überschießende Abwehrreaktion des Immunsystems. (Martin, et al., 2009)

Prädisponierend für die Entwicklung einer Allergie ist hierbei vor allem das Vorliegen einer atopischen Neigung. „*Atopie*“ leitet sich vom griechischen „*Atopos*“ ("am falschen Ort") ab. Sie bezeichnet die polygen vererbte Bereitschaft zur Entwicklung von Erkrankungen des atopischen Formenkreises. Dazu zählen neben allergischem Asthma auch die allergische Rhinitis und atopische Dermatitis. Eine gesteigerte IgE-Bildung oder eine erhöhte unspezifischen Reaktivität sind dabei charakteristisch. (Moll, 2010)

*Asthma bronchiale* ist als eine chronische Erkrankung der Atemwege durch rezidivierende Episoden von Atemnot und expiratorischem Giemen in individuell sehr heterogener Frequenz und Ausprägung charakterisiert. Zugrunde liegt dabei eine chronische Entzündungsreaktion, die neben der Hyperreagibilität auch eine Obstruktion der Atemwege hervorruft. Die

individuelle klinische Manifestation, der Schweregrad der Erkrankung und das Ansprechen auf Therapien werden durch das Zusammenspiel der genannten Komponenten bestimmt. (National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007)

Die *bronchiale Hyperreagibilität* beschreibt dabei eine pathologisch gesteigerte Reaktion des Bronchialsystems, bei der neben dem ursprünglichen Allergen auch unspezifische Reize asthmatische Beschwerden auslösen können. (Kroegel, 2002) Die eintretende Obstruktion ist dabei spontan oder nach Bronchodilatation reversibel. (American Thoracic Society, 1987)

#### 1.2.1.2. Asthma und bronchiale Hyperreagibilität

Die genauen Ursachen der bronchialen Hyperreagibilität konnten bisher nicht völlig geklärt werden. Ihr Auftreten wird vor allem der Entzündung der Bronchialschleimhaut zugeschrieben. Daraus entstehende Veränderungen in der Wandstruktur der Atemwege, vor allem der glatten Muskelzellen, könnten dabei eine wichtige Rolle spielen. Besonders die Konstriktion kleiner Atemwege zeigt sich dabei als entscheidend. (Kudo, et al., 2013) und (Cardinale, et al., 2013) Studien, die sich mit der Entstehung der BHR beschäftigt haben, kamen zu dem Ergebnis, dass sich bei gesunden Vergleichspersonen durch bewusstes Unterdrückung der tiefen Inspiration eine BHR provozieren lässt. Bei Asthmatikern kommt dieses geringere Inspirationsvermögen durch eine verminderte Dehnbarkeit der glatten Muskelzellen zustande, die damit als ein zentraler Gesichtspunkt in der Entstehung von BHR betrachtet werden kann. (Skloot, et al., 1995) Bildgebende Verfahren, in denen das Ausmaß der Bronchodilatation durch tiefe Inspiration bei Gesunden und Asthmatikern verglichen wurden, bestätigten diese Theorie: Sie zeigten zunächst vergleichbare Ergebnisse für beide Gruppen. Nach Methacholinprovokation zeigte sich jedoch der entscheidende Kompensationsmechanismus der Vergleichspersonen durch tiefe Inspiration. Bei den Asthmatikern hingegen war nach der Provokation eine zunehmende Obstruktion zu beobachten. Ursächlich hierfür könnte neben der geringeren Inspirationsfähigkeit vor allem auch eine verstärkte Bronchokonstriktion sein. (Brown, et al., 2001) Darüber hinaus scheint auch die Verengung großer Atemwege und die damit einhergehende pulmonale Überblähung eine bronchiale Hyperreagibilität mit auslösen zu können. (Brown, et al., 2006)

Es gilt hierbei prinzipiell zwischen direkten und indirekten Auslösern einer Atemwegsobstruktion zu unterscheiden: Direkte Stimuli, wie Prostaglandine, Leukotriene, Acetylcholin, Carbachol, Histamin oder Methacholin erzielen ihre Wirkung direkt an den Effektorzellen, während bei der Wirkung indirekter Stimuli inflammatorische oder neuronale Zellen zwischengeschaltet sind. (Van Schoor, et al., 2000) Eine wichtige Mediatorfunktion ist hierbei für IL-1 $\beta$  im Zusammenspiel mit dem nerve growth factor beschrieben. (Frossard, et al., 2005) Zu den indirekten Stimuli zählen unter anderem: Tachykinine, wie Substanz P oder Neurokinin A, Bra-

dykinine, sowie isokapnische Hyperventilation, Anstrengung und hyper- oder hypotone Aerosole. Als Zielstrukturen sind neben den glatten Muskelzellen auch Nerven und Gefäße zu nennen. (Van Schoor, et al., 2000)

Die Auslösung asthmatischer Symptome durch physikalische Reize, wie die Inhalation kalter, trockener Luft oder Hyperventilation bei körperlicher Anstrengung hängt vermutlich auch mit der krankheitstypisch erhöhten Osmolarität des Bronchialsekrets zusammen. Eine vorwiegende Nasenatmung kann dabei durch Reinigung, Anfeuchtung und Aufwärmung der Inspirationsluft zur Minimierung dieser Symptome beitragen. Außerdem ist sowohl der Einfluss hormoneller Veränderungen auf die BHR, als auch der Einnahme nicht-steroidaler Antiphlogistika und Nahrungsmittelzusatzstoffe beschrieben. (Steiß, et al., 2007)

Eine Entzündung der Bronchialschleimhaut in Verbindung mit BHR kommt auch unter Nichtasthmatikern vor. Während Asthmatiker immer eine BHR aufweisen, kann sie bei Nichtasthmatikern unter bestimmten Bedingungen, wie durch Schadstoffexposition oder nach einem bronchialen Infekt auftreten. Ob die BHR dabei als Vorstufe für Asthma zu werten ist, konnte noch nicht geklärt werden. (Schmoller, et al., 2007)

#### 1.2.1.3. Pathophysiologie

Prinzipiell gilt es, zwei verschiedene Formen und somit auch verschiedene Pathomechanismen des Asthma bronchiale zu unterscheiden: intrinsisches und „nicht allergisches“ Asthma oder extrinsisches „allergisches“ Asthma. Intrinsisches Asthma tritt hierbei vor allem im höheren Lebensalter auf und entwickelt sich oft nach einem respiratorischen Infekt. Es besteht, anders als beim extrinsischen Asthma, keine zugrunde liegende allergische Diathese und IgE-Erhöpfung, jedoch findet sich bei beiden Formen eine eosinophil dominierte Entzündungsreaktion. Eine bronchiale Hyperreagibilität besteht ebenso bei beiden Formen. (Kroegel, 2002) Die Möglichkeit zur kausalen Therapie besteht hierbei im Besonderen für das allergisch bedingte Asthma in der Behandlung der zugrunde liegenden Allergie, etwa im Rahmen einer SCIT.

An der Entstehung von Allergien sind vermutlich sowohl genetische als auch beeinflussende Umweltfaktoren beteiligt. Prinzipiell werden vier Typen einer allergischen Reaktion unterschieden:

*Typ 1-Reaktion:* Ursache ist eine erhöhte IgE-Bildung gegen ein bestimmtes Allergen, die an Mastzellen oder Basophilen bei Antigenkontakt direkt zur Degranulation führen und damit die Allergie vom Soforttyp bedingen. Hierzu zählen unter anderem allergische Rhinitis und Konjunktivitis, allergische Nesselsucht (Urtikaria), Nahrungsmittel- und Insektengift-Allergien und auch das allergische Asthma. (ca. 90% aller Allergien)

Andere Formen einer Überempfindlichkeitsreaktion sind die *Typ 2-Reaktion* (Zytotoxische Reaktion, z.B.: Blutgruppenunverträglichkeit), *Typ 3- Reaktion* (Immunkomplexbildung aus Antikörpern, z.B. exogen allergische Alveolitis) und die *Typ 4-Reaktion* (Spättypreaktion, z.B. allergisches Kontaktekzem). (Ott, et al., 2014)

Die Allergie gegen Frühblüher- und Gräserpollen führt zu einer Typ-1- Reaktion, sodass sich die folgenden Ausführungen auf deren Pathogenese konzentrieren: Bei den immunologischen Mechanismen zur Entstehung einer allergischen Typ 1-Reaktion spielen neben verschiedenen Zelltypen auch Antikörper und Zytokine eine Rolle:

Unter den Antikörpern kommt im Rahmen der allergischen Reaktion vor allem dem IgE eine besondere Bedeutung zu: Die Bildung spezifischer IgE durch B-Zellen wird durch das Auftreffen des Antigens an dendritischen Zellen getriggert. Diese IgE binden zum einen wiederum an die dendritischen Zellen und führen dort zur verstärkten Antigenaufnahme und Antigenpräsentation. Zum anderen binden sie über den hochaffinen  $FC_\epsilon$ -RI-Rezeptor (high-affinity Rezeptor für das FC-Fragment der IgE) an Mastzellen und Basophile, deren Mediatoren zu einer weiteren Aktivierung von Eosinophilen führen. (Steiß, et al., 2007) Ihre Infiltration ins Gewebe schafft die Voraussetzung für die allergische Spätreaktion.

Bei Zweitkontakt mit dem auslösenden Antigen kommt es zur Vernetzung zellgebundener spezifischer IgE, was an Mastzellen und Basophilen durch Degranulation zur Freisetzung verschiedener Entzündungsmediatoren, wie Histamin, Tryptase, Zytokinen, Heparin, Prostaglandinen und Leukotrienen führt, die eine allergische Sofortreaktion auslösen. Mastzellen, basophile und eosinophile Granulozyten sind daher als unmittelbare Vermittler der klinischen Reaktion anzusehen. (Steiß, et al., 2007)

Auf zellulärer Ebene gilt besondere Aufmerksamkeit auch den verschiedenen Typen der T-Zellen: Während Th2-Zellen im Besonderen über IL-4, IL-5 und IL-13 die allergische Reaktion vermitteln, wird die Toleranz gegenüber einem Antigen durch Th1-Zellen und ihre Zytokine IL-2 und IFN $\gamma$  vermittelt. Ein Ungleichgewicht von Th1- zu Th2-Zellen, das einer pathologischen Reaktion zugrunde liegt, wird auch durch die verminderte Funktion regulatorischer T-Zellen und deren Mediatoren TGF- $\beta$  und IL-10 begünstigt. Deren Hauptfunktion liegt dabei in der Aufrechterhaltung der Immuntoleranz unter anderem durch Einschränkung der Th2-vermittelten Entzündungsreaktion und vermehrte Bildung von IgG4 und IgA bei Verringerung allergen-spezifischer IgE. (Soyer, et al., 2013) IgG4-Antikörper werden dabei vor allem von Th1-aktivierten B-Zellen hervorgebracht, die allergievermittelnden IgE-Antikörper hingegen im Rahmen der Th2-Antwort. (Steiß, et al., 2007) Neben der Regulation der T-Zell-Antwort wird durch regulatorische T-Zellen auch die Aktivität proinflammatorischer Zellen (Mastzellen, Basophile, Eosinophile) gehemmt. (Akdis, et al., 2009) Die Degranulation von Mastzellen

können die regulatorischen T-Zellen dabei direkt durch Ligandeninteraktion hemmen. (Gri, et al., 2008) Auch die IL-10-Vermittlung durch regulatorische T-Zellen und IFN- $\gamma$ -Freisetzung durch Th1-Zellen verringern die Ausschüttung von Mediatoren wie Histamin oder Leukotrienen. (Pierkes, et al., 1999) IL-10 trägt außerdem zur Inhibition aktivierter Monozyten und Macrophagen bei: An Monozyten und dendritischen Zellen unterdrückt IL-10 stimulierende Moleküle, vermindert die Aktivität von MHC II-Molekülen und damit auch deren Antigen-präsentierende Eigenschaften. (Akdis, et al., 2009) Zudem begünstigen die regulatorischen T-Zellen das Entstehen dendritischer Zellen vom toleranzinduzierenden Typus, die über diverse Mechanismen ihrerseits weiter zur Immunmodulation beitragen. (Kornete, et al., 2012) Eine Interaktion an Endothelzellen reduziert dazu die Migration von Entzündungszellen ins Gewebe. (Akdis, et al., 2009) Induziert werden die regulatorischen T-Zellen ihrerseits unter dem Einfluss dendritischer Zellen. (Jonuleit, et al., 2000)

Eine zentrale Funktion in der Entstehung Allergie-typischer Veränderungen kann somit der Th2-Zelle zugeschrieben werden: Antigen-beladene dendritische Zellen vermitteln durch IL-4 ihre Differenzierung aus Th0-Zellen. Anschließend infiltrieren diese ins Gewebe, wo sie durch IL-3, IL-4 und IL-5 die Aktivierung eosinophiler Zellen stimulieren. Über IL-4 und IL-13-Einwirkung steht die Th2-Zelle außerdem in Verbindung zur IgE-produzierenden B-Zelle. (Steiß, et al., 2007)

Für die Pathogenese des Asthma bronchiale spielen neben den grundlegenden Mechanismen der allergischen Reaktion noch weitere Mediatoren eine Rolle:

Als grundlegend für die Pathogenese des Asthma bronchiale gilt heute die eosinophil dominierte Entzündungsreaktion, die zu einem Komplex an Veränderungen, dem Remodeling der Atemwege, führt und neben bronchialer Hyperreagibilität auch die Verengung und ein Ödem der Atemwege, sowie eine vermehrte Schleimproduktion nach sich zieht. Zu diesen irreversiblen Umbauvorgängen gehören unter anderem eine subepitheliale Fibrose, Schleimhypersekretion, Epithelzellverletzung, Hypertrophie glatter Muskelzellen und Neoangiogenese. (National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007)

Die Pathogenese der asthmatischen Symptome lässt sich hierbei kaum von der bronchialen Hyperreagibilität trennen: Auch ihr wird die Entzündung als zugrundeliegender Faktor zugeschrieben. Daraus ergibt sich eine Wechselwirkung zwischen Entzündung, Atemwegsobstruktion und bronchialer Hyperreagibilität, wobei vor allem die letzteren beiden die klinischen Symptome beeinflussen. (National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007)

Eine wichtige Rolle spielen auch hierbei die Allergie-vermittelnden Th2-Zellen: So lässt sich bei Patienten, die an allergischem Asthma leiden, selbst in Remission eine dauerhaft erhöhte Aktivität von Th2-Zellen in den Atemwegen nachweisen. (Cohn, et al., 2004) Ein zentrales

Zytokin bei der Entstehung von Asthma ist das von Th2-Zellen gebildete IL-13. Durch die Einwirkung von Matrix-Metalloproteinasen auf transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) trägt es zur Entstehung von Epithelschäden, Schleimproduktion und Eosinophilie bei und fördert das Voranschreiten der Atemwegsfibrose. Auch lokale Mechanismen zur Steigerung der Entzündungsreaktion können durch Th2-spezifische Zytokine und Enzyme begünstigt werden. Verletzte Zellen können zudem Adenosin produzieren, was die IL-13-Produktion zusätzlich steigert. (Cohn, et al., 2004)

Als zentraler Mediator bei der Entstehung bronchialer Hyperreagibilität steht IL-17 im Focus aktueller Untersuchungen. Als Zielstruktur einer möglichen Therapie stellte sich IL-35 heraus, dessen Bildung den IL-17-Spiegel und somit die Ausprägung bronchialer Hyperreagibilität senken konnte. (Whitehead, et al., 2012)

Auch die eosinophilen Granulozyten tragen zur Entstehung Asthma-typischer Veränderungen bei: Im Bronchialgewebe setzen sie bronchokonstriktorische und zytotoxische Stoffe, besonders in Form weiterer Th2-Zytokine, frei, die neben persistierender Bronchokonstriktion zur langfristigen Schädigung und Umbauvorgängen des respiratorischen Epithels und somit zur Pathogenese von Asthma bronchiale beitragen. (Straub, 2006)

Bei der Vermittlung einiger dieser Signalwege kommt unter anderem dem vascular epithelial growth factor (VEGF) eine zentrale Rolle zu: VEGF konnte im Tierversuch in IL-13-abhängigen und -unabhängigen Reaktionen asthmatypische Phänomene, wie Entzündung, Remodelling, Ödem, Mukosametaplasie, Hyperplasie glatter Muskelzellen und bronchiale Hyperreagibilität herbeiführen. Außerdem verstärkte VEGF die Sensibilisierung gegenüber respiratorischer Antigene, sowie die Th2-vermittelte Entzündung und steigerte die Anzahl aktivierter DC2 dendritischer Zellen. Bei einer Antigen-induzierten Entzündung wurde VEGF dabei in höherem Maße durch Th2- als durch Th1-Zellen freigesetzt und scheint damit ebenfalls ein ausschlaggebender Faktor der erworbenen Th2-dominierten Entzündungsreaktion zu sein. (Lee, et al., 2004)

Die Rolle viraler Atemwegsinfektionen bei Exazerbationen und der Entstehung von Asthma bronchiale liegt vermutlich in einer Interaktion der Entzündungsreaktionen, z.B. in Form von Virus-Allergen-Interaktionen. Als Mechanismen werden dabei eine Störung der epithelialen Barrierefunktion, die gesteigerte Freisetzung epithelial abgeleiteter Zytokine, eine viral induzierte Schwächung der Interferon-Antwort, eine Dysregulation von Lymphozyten, sowie eine veränderte Aktivierung purinerner Rezeptoren vermutet. (Gavala, et al., 2013) Von besonderer Bedeutung sind dabei das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) und Rhinoviren. (Steiß, et al., 2007)

### 1.2.2. Spezifische Immuntherapie

Seit ihrer ersten Anwendung durch Noon und Freeman 1911 am St. Mary's Hospital, London (Kroegel, 2002) wird die spezifische Immuntherapie nun bereits seit über 100 Jahren praktiziert und auch in den aktuellen Leitlinien wird sie als einzige kausale Therapie unter den gängigen Behandlungsoptionen bei allergisch bedingten Erkrankungen immer noch empfohlen. (Kleine-Tebbe, et al., 2009) Sie stellt eine Möglichkeit dar, nicht nur Symptomkontrolle zu erreichen, sondern auch die zugrundeliegenden Mechanismen durch immunologische Modifizierung zu behandeln (Jacobsen, et al., 2012).

Prinzipiell stehen zur spezifischen Immuntherapie zwei Optionen zur Verfügung: Die sublinguale (SLIT) und die subcutane spezifische Immuntherapie (SCIT). Beide Therapieformen sind sich in den wesentlichen Wirkmechanismen sehr ähnlich: So ist die Desensibilisierung in beiden Fällen allergenspezifisch und ihre Wirkung über den eigentlichen Therapiezeitraum hinaus andauernd. (Kleine-Tebbe, et al., 2009)

Die genauen Wirkmechanismen der SLIT sind noch nicht hinreichend bekannt, jedoch bietet sie einige Vorteile: So gilt sie als unkompliziert in der Handhabung und führt oral appliziert auch zur lokalen Erhöhung der Immuntoleranz. Allerdings wird ihr Effekt auf die T-Zell-Regulation in Studien bisher sehr heterogen dargestellt. Die Zusammensetzung der wirksamen Inhaltsstoffe unterscheidet sich stark von den bei SCIT gebräuchlichen, sodass Allergenkonzentrationen und Produkte beider Verfahren kaum vergleichbar sind: Während bei der SCIT nicht modifizierte Allergene in Form wässriger oder physikalisch gekoppelter Extrakte, sowie in Form chemisch modifizierter Extrakte (Allergoide) als Semidepot-Extrakte gebräuchlich sind, finden die vorwiegend unmodifizierten Allergenextrakte bei der SLIT als wässrige Lösungen oder Tabletten Verwendung. Vergleiche des Therapieerfolges und der Wirkweisen sind daher produktspezifisch anzustellen. Für die spezifische Immuntherapie (SIT) insgesamt liegen in systematischen Reviews sehr heterogene Studienergebnisse vor, die teilweise auch auf das jeweilige Studiendesign in Form unterschiedlicher Probandengruppen, der eingesetzten Allergenprodukte oder der Therapiedauer und -dosis zurückgeführt werden können. (Kleine-Tebbe, et al., 2009)

Da in der hier beschriebenen Untersuchung eine Therapie in Form der SCIT beobachtet wurde, beschränkt sich die Erörterung der Wirkmechanismen im Folgenden auf die der SCIT. Ansatzpunkte sind dabei vor allem die Modifikation der allergenspezifischen T-Zell-Antwort und damit einhergehend der spezifischen Antikörper-Reaktion, sowie die Verringerung von proinflammatorischem Zellrecruitment und -aktivierung:

Ein zentrales Merkmal bei der Entstehung der allergischen Inflammation ist, wie bereits beschrieben, die Dysbalance der T-Zell-vermittelten Immunreaktion durch Th1-, Th2- und regu-

latorische T-Zellen (Treg). Als problematisch gilt hierbei vor allem eine überschießende Th2-Reaktion. Durch eine relative Verstärkung der Th1- gegenüber der Th2-Antwort kann die SCIT zu einem günstigeren Verhältnis beider Zellpopulationen beitragen. (Bellinghausen, et al., 1997) Darüber hinaus kann auch die Aktivität regulatorischer T-Zellen zu einer verringerten Th2-Zell-Antwort führen. (Akdis, et al., 2004). Für diese sind hauptsächlich zwei verschiedene Phänotypen bekannt: Die natürlich vorkommenden, im Thymus selektierten FOXP3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg-Zellen und die induzierbaren, peripher produzierten Treg. Durch Induktion von FOXP3<sup>+</sup> und IL-10-positiven Treg-Zellen kann die SIT auch unter diesem Aspekt zur Steigerung der Allergentoleranz beitragen. (Fujita, et al., 2012) Die Freisetzung ihrer immunmodulatorischen Zytokine IL-10 und TGF- $\beta$  führt neben einer generellen Beschränkung der Th-Zell-Antwort im Besonderen durch IFN $\gamma$  auch zur Abschwächung der IL-5 und IL-13-bestimmten Th2-Antwort. (Jutel, et al., 2003)

IL-10 vermittelt dabei als zentraler Mediator der SCIT den Anstieg allergenspezifischer IgG (v.a. IgG1 und IgG4) (Fujita, et al., 2012). Diese sind für die Wirksamkeit der SCIT von entscheidender Bedeutung: Unter anderem interferiert IgG4 mit Mastzellen, hemmt dort die Freisetzung inflammatorischer Mediatoren (Aalberse, et al., 2009) und trägt durch eine Beeinträchtigung der IgE-abhängigen Antigenpräsentation zu einer geringeren Auslösung allergischer Reaktionen bei (Wachholz, et al., 2003). Die verminderte Anzahl an IgE zugunsten von IgG4 stellt daher einen zentralen Mechanismus der spezifischen Immuntherapie dar. Neben IgG4 gilt auch IgA als sog. „blocking antibody“. Die Steigerung seiner Produktion ist jedoch nicht T-Zell-abhängig, sondern vielmehr einer B-Zell-Aktivierung zuzuschreiben. (Meiler, et al., 2008)

Eine zentrale Rolle bei der Steuerung der T-Zell-Antwort spielen auch dendritische Zellen: Allergenkontakt führt zu einer vermehrten Produktion dendritischer Zellen vom Typ 2 (DC2), die dann direkt zur Th2-dominierten Immunantwort und damit zu einer allergischen Entzündungsreaktion führen. Extrakte bakterieller DNA oder Lipopolysaccharide (LPS) fördern hingegen die Differenzierung zu DC1-Zellen und somit die Th1-Antwort. Daraus abgeleitete Substanzen, wie Monophosphoryl lipid A (MPL), stellen als Adjuvans neue Ansatzpunkte der Immuntherapie durch eine Steigerung der Th1-Antwort dar. Ein ähnlicher Mechanismus ist hierbei auch für regulatorische dendritische Zellen und die Steigerung regulatorischer T-Zellen denkbar. (Till, et al., 2004)

Die Indikation für die subcutane spezifische Immuntherapie ist vor allem klinisch zu stellen. Zu diesem Zweck sollten folgende Punkte berücksichtigt werden: Die Indikation zur SIT ist zu stellen bei klinisch relevanter IgE-vermittelter Soforttypallergie mit nachgewiesener Kausalität für die klinische Symptomatik, sofern eine Allergenkenz oder adäquate Pharmakotherapie nicht möglich oder nicht ausreichend wirksam ist. Grundlage für die Therapieentscheidung

sollte stets die Beurteilung von mindestens zwei beobachteten Saisons sein. Bei Patienten mit geringgradigen oder sporadischen Beschwerden gilt es, sorgfältig den Nutzen der Therapie gegen Risiken abzuwägen. Klinisch stumme Sensibilisierungen sind keine Grundlage für eine SIT. (Kleine-Tebbe, et al., 2009) Im Folgenden sind die Indikationen zur Therapieentscheidung zusammengefasst:

- ✓ Nachweis einer IgE-vermittelten Allergie  
(vorzugsweise mit Hauttest und/oder In-vitro-Diagnostik)
- ✓ klarer Zusammenhang mit klinischer Symptomatik (ggf. Provokationstestung)
- ✓ Verfügbarkeit von standardisierten bzw. qualitativ hochwertigen Allergenextrakten
- ✓ Wirksamkeitsnachweis der geplanten SCIT für die jeweilige Indikation
- ✓ Allergenkarenz nicht möglich oder nicht ausreichend

(Kleine-Tebbe, et al., 2009)

Da im Rahmen der SCIT schwerwiegende Komplikationen auftreten können, ist auch besonders auf die Berücksichtigung von Kontraindikationen für die Therapie zu achten: Bei teil- oder unkontrolliertem Asthma bronchiale (GINA-Empfehlungen, 2008) bzw. einem mittel- oder schwergradigen persistierenden Asthma bronchiale (GINA-Empfehlungen, 2005) sollte von einer SCIT abgesehen werden, sofern der FEV<sub>1</sub> unter 70% des Sollwerts liegt. Eine weitere Kontraindikation für den Beginn einer SCIT ist eine Schwangerschaft. Auch unter Therapie mit  $\beta$ -Blockern sollte keine SCIT vorgenommen werden, da diese auch in lokaler Form das Risiko bronchialer Obstruktion unter SCIT steigern und darüber hinaus das Ansprechen einer möglicherweise notwendigen Adrenalintherapie herabsetzen können. Bei Eintreten einer Kontraindikation unter bestehender Therapie ist die Fortsetzung der SCIT unter bestimmten Voraussetzungen, beispielsweise bei lebensbedrohlicher Allergie gegen Insektengift und guter Verträglichkeit, ggf. dennoch ratsam. Prinzipiell muss die geeignete Therapieform stets unter Berücksichtigung individueller Chancen und Risiken gewählt werden. Zusammengefasst sind Kontraindikationen für SCIT:

- ✓ Teil- oder unkontrolliertes Asthma bronchiale (GINA-Guidelines 2008)  
bzw. mittel- und schwergradig persistierendes Asthma (GINA-Guidelines 2005)  
mit einer FEV<sub>1</sub> unter 70% des Sollwertes trotz adäquater Pharmakotherapie
- ✓ Kardiovaskuläre Erkrankung mit erhöhtem Risiko von Nebenwirkungen nach Adrenalin-gabe (außer bei Insektengiftallergie)
- ✓ Behandlung mit  $\beta$ -Blockern
- ✓ Schwere Autoimmunerkrankungen, Immundefizit
- ✓ Maligne neoplastische Erkrankung mit aktuellem Krankheitswert
- ✓ Unzureichende Compliance

(Kleine-Tebbe, et al., 2009)

Als Risikofaktoren für schwerwiegende systemische Reaktionen im Rahmen der SCIT muss nach Sofort- und Spätreaktionen unterscheiden werden. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Sofortreaktionen stellen weibliches Geschlecht, Sensibilisierung gegen Pilze, moderates Asthma, und vor allem ein Abfall in PEF von mehr als 15% oder eine systemische Reaktion nach einer der vorhergehenden Sitzungen dar. Als Risikofaktoren für systemische Spätreaktionen gelten vor allem das Auftreten von lokalen Spätreaktionen nach bisherigen Therapiesitzungen, sowie eine berufsbezogene Allergenaussetzung. (Iglesias-Cadarso, et al., 2010)

Für die Durchführung einer SCIT gibt es verschiedene Möglichkeiten: Das Anwendungsschema richtet sich hierbei vor allem nach dem verwendeten Präparat und dessen Zusammensetzung (Allergoid, Adsorption und Adjuvans). Die klassische Form der Durchführung ist hierbei die *ganzjährige Therapie*: Sie verläuft in bis zu 16 wöchentlichen Injektionen während der Steigerungsphase und anschließend monatlichen Injektionen mit der Erhaltungsdosis. Von einer *präseasonalen Therapie* spricht man bei Beginn der Therapie vor der Pollensaison mit wöchentlichen Injektionen während der Steigerungsphase und monatlichen Injektionen der Erhaltungsdosis bis zum Beginn der Pollensaison. Eine *Kurzzeittherapie* umfasst lediglich vier bis sieben Injektionen vor Beginn der saisonalen Beschwerden. Die Anzahl der Injektionen richtet sich nach der Empfehlung des Herstellers für das jeweilige Präparat. Abweichungen von dieser empfohlenen Anzahl an Injektionen sind je nach Verträglichkeit, wie auch in einigen der hier vorliegenden Fälle beschrieben, möglich. (Kleine-Tebbe, et al., 2009)

## 2. Design, Patientengut und Methodik

### 2.1. Design und Durchführung

Die spezifische subcutane Immuntherapie war bereits oft Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Zur vollständigen und langfristigen Besserung der allergischen Beschwerden wird sie für eine Dauer von drei Jahren am Stück empfohlen. (Kleine-Tebbe, et al., 2009) Einen entscheidenden Punkt meiner Betrachtungen sollte daher eine Langzeitbeobachtung von Patienten über den kompletten Therapiezeitraum von drei Jahren darstellen. Untersuchungen einer so ausgedehnten Zeitspanne sind bisher nur selten beschrieben. Im vorliegenden Fall wurden zu diesem Zweck teilweise vorbestehende Daten in zwei Praxen für Kinder- und Jugendheilkunde mit allergologischem Schwerpunkt ausgewertet und darauf aufbauend weitere Untersuchungen angeschlossen: Im Rahmen der weiteren Therapiedauer wurden neue Messungen durchgeführt und die verfügbaren Ergebnisse aus den ersten Therapiejahren zum Vergleich der folgenden Beobachtungen herangezogen.

Die subcutane spezifische Immuntherapie bei einer Sensibilisierung gegenüber Pollenantigenen gilt als sichere und wirksame Therapie. Sie vermag es, bei einem geringen Risiko für schwere Komplikationen eine deutliche Reduktion des Symptom-Scores und des Medikamentenverbrauchs herbeizuführen. (Calderon, et al., 2007) Die vielfachen Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit einer SCIT ermöglichten es uns, eine heute im Praxisalltag gängige Therapieoption, jedoch mit neuartig modifiziertem Wirkstoff der Immuntherapie (siehe Kapitel 2.3.3), für Kinder und Jugendliche mit rhinokonjunktivalen Symptomen und bronchialer Hyperreagibilität zu beobachten. Zu diesem Zweck wurden retrospektive Daten, die in den Praxen innerhalb der ersten Therapiejahre erhoben worden waren (siehe Abbildung 1), herangezogen und die durchgeführten Messungen im Sinne einer offenen prospektiven Anwendungsbeobachtung weiter fortgeführt. Die besondere Situation des Praxissettings ermöglichte dabei eine besonders praxisnahe und damit für das alltägliche Therapiemanagement höchst relevante Ergebnisfindung. Diese Ausgangssituation bedingte jedoch auch, dass meine Untersuchungen ohne Vergleichswerte einer Kontrollgruppe durchgeführt wurden: Die Anwendungsbeobachtung anhand eines etablierten Medikamentes mit nachgewiesener Wirksamkeit machte die Beobachtung einer Kontrollgruppe unter ethischen Aspekten unmöglich: Die negativen Begleiteffekte der Therapie, wie die Schmerzen durch mehrmalige Injektionen, die extremen zeitlichen Aufwendungen für Messungen, Tagebuchführung und Therapie hätten auch unter Verwendung einer Placebolösung in Kauf genommen werden müssen. Dem entgegen stand dabei nicht zuletzt auch die Chance, bei den teilnehmenden Kindern eine etablierte kausale Therapie zur Verbesserung der Symptome und der positiven

Beeinflussung ihres weiteren Krankheitsverlaufes durchzuführen, die bei einer solch ernsthaften Erkrankung nicht zugunsten eines Placebomedikaments verwehrt werden sollte.

Vor Beginn der ersten Methacholinprovokation war die Eignung der Teilnehmer in einer Eingangsunteruchung im Jahr 2008 geprüft worden. Erste Ergebnisse zur BHR waren hierbei für beiden Allergengruppen bereits vor Beginn der SCIT in Form einer ersten bronchialen Provokation zur Bestimmung des Ausgangswertes gesammelt worden. Im Anschluss an die nun folgenden vier wöchentlichen Injektionen hatte erneut eine Bestimmung der BHR durch eine Methacholinprovokation stattgefunden. Nach Abschluss des jeweiligen Therapie- und Untersuchungszyklus wurde während des darauffolgenden Pollenfluges von den Patienten ein Tagebuch zu Beschwerden, aber auch zum Medikamentengebrauch im sensiblen Zeitraum geführt. Für die Frühblühergruppe lagen hierbei bereits Daten für den Diagnostik-Therapiezyklus des Folgejahres vor. Abbildung 1 zeigt die vorangegangenen diagnostischen Erhebungen bis zur Übernahme der Untersuchungen durch mich im Jahr 2009. Der Ablauf war auch in den Folgejahren stets derselbe: Der Zyklus begann mit der Methacholinprovokation, nach deren Durchführung mit der jährlichen SCIT begonnen wurde. Erst nach Abschluss aller vier Injektionen wurde eine erneute Methacholinprovokation durchgeführt.

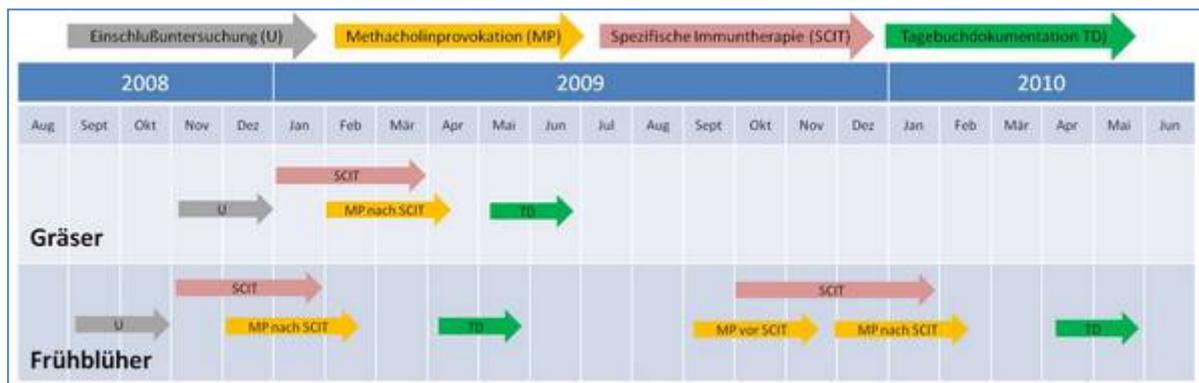


Abbildung 1: Diagnostik-Therapie-Zyklus im Zeitstrahl, Vor-Therapie 2008/2009

Zur Fortsetzung der Untersuchungen sollten die Rahmenbedingungen zur Gewährleistung einer guten Vergleichbarkeit mit den bestehenden Werten möglichst konstant beibehalten werden: So wurde die SCIT unter Verwendung von Pollinex® Quattro, der Injektionslösung zur subcutanen Anwendung der Firma Bencard Allergie (Bencard® Allergie GmbH München) nach dem bisherigen Therapieschema fortgeführt. Als Testverfahren, um die Auswirkungen auf die bronchiale Hyperreagibilität zu beurteilen, verwendete ich auch weiterhin die unspezifische bronchiale Provokation mit Methacholin als eines der Routineverfahren in der Kinder- und Jugendarztpraxis. Auch die Instrumente zur subjektiven Erhebung der Beschwerden wurden in Form der vorab verwendeten Fragebögen und Tagebücher weitergeführt.

Die Betreuung der Patienten setzte dabei für mich 2009 mit dem zweiten Therapiezyklus der Gräserallergiker-Gruppe ein. Im dritten und letzten Therapiejahr wurden von mir dabei beide Gruppen für ein abschließendes Ergebnis beurteilt (Abbildung 2):

Diagnostik und Therapie der Gräser- und Roggenallergiker begannen entsprechend der spezifischen Pollenflugphase um zwei Monate versetzt zu den Frühblüherpatienten: Die bronchiale Provokation startete im November und Dezember 2009, die anschließende Therapie fand also zwischen Januar und März 2010 statt. Die abschließende Methacholinprovokation zwischen Februar und April vor dem Start der Tagebuchdokumentation rundete den zweiten Zyklus ab. Im dritten und letzten Behandlungsjahr wurde für diese Gruppe dasselbe Schema nochmals angewendet. Die Beobachtung der Frühblühergruppe begann entsprechend der vorbestehenden Befunde erst im darauffolgenden Jahr 2010 mit Messungen im September, Oktober und November, sodass bis Januar die präseasonale Immuntherapie vorgenommen werden konnte. Die letzte bronchiale Provokation fand je nach Beendigung der Therapiephase bis zum Beginn der Tagebuchdokumentationen im Frühjahr 2011 statt.

Als abschließendes Beurteilungsinstrument fungierte in jedem Therapiezyklus und für jede der beiden Gruppen das Ausfüllen eines Tagebuchs über ein ausgewähltes Zeitfenster des zu erwartenden maximalen Pollenflugs: Die Patienten der Gräser- und Roggengruppe dokumentierten sowohl ihre Beschwerden an Nase, Augen und Lunge, als auch den Gebrauch an Medikamenten und alltägliche Beeinträchtigungen im Form von Fehltagen in der Schule vom 15. Mai bis 30. Juni 2010 und 2011. Die Patienten der Frühblühergruppe beurteilten dieselben Merkmale vom 01. April bis zum 15. Mai 2011.

Zum Therapieende im Sommer 2011 ermöglichte mir ein Fragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität in Form sog. life-quality-scores (LQ-Scores), der bereits vor Beginn der dreijährigen Therapie evaluiert und dokumentiert worden war, eine abschließende Beurteilung der subjektiven Verbesserung der allergischen Symptomatik und bekannter Kreuzallergien im gesamten Therapieverlauf.

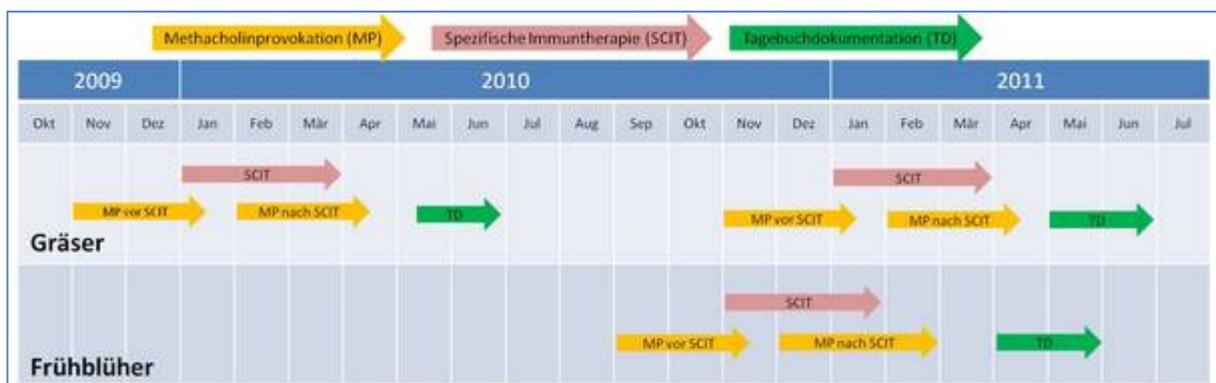


Abbildung 2: Diagnostik-Therapie-Zyklus im Zeitstrahl

## 2.2. Patientenkollektiv

Die Basis meiner Patientenauswahl bildeten Kinder und Jugendliche, die seit Beginn ihrer Therapie in Form einer präseasonalen SCIT bereits im Hinblick auf den Verlauf der bronchialen Hyperreagibilität und der klinischer Parameter beobachtet, und für die die entsprechenden Parameter ausreichend dokumentiert worden waren.

Vor Beginn der dreijährigen Therapie 2008 waren 80 mögliche Teilnehmer an einer Anwendungsbeobachtung aus dem Patientenstamm der Kinder- und Jugendarztpraxis der Drs. med. Erdl und Hultsch, sowie der Praxis von Prof. Dr. med. Eber in München zu identifizieren. In Frage kamen dabei vor allem Patienten, mit bekanntem Asthma bronchiale und nachgewiesener bronchialer Hyperreagibilität, bei denen eine entsprechende Allergie (Frühblüher- oder Gräserpollen) vorlag. Darüber hinaus mussten eine Eignung zur Methacholinprovokation und ein mutmaßlicher Benefit einer spezifischen Immuntherapie ohne Gegenanzeigen für Therapie oder Provokation vorliegen. Diese Voraussetzungen wurden vor Therapiebeginn in den Praxen geprüft (Kapitel 2.2.1 bis 2.2.3). Eine anschließende Baselineprovokation prüfte dabei die grundsätzliche Eignung der Patienten zur Beurteilung der bronchialen Hyperreagibilität durch Methacholinprovokation.

Vor Therapiebeginn im Spätsommer 2008 waren dabei auch die Therapiegruppen festgelegt worden: Es wurde eine Gruppe mit vordergründiger Sensibilisierung gegen Gräserantigene, sowie eine andere Gruppe mit Frühblühersensibilisierung (Birke, Erle, Hasel) identifiziert. Bei Patienten mit Ansprechen auf beide Gruppenantigene erlaubten anamnestische Angaben, aber auch diagnostische Maßnahmen, wie Prick-Test und Laboruntersuchungen eine Zuordnung. Beiden Therapiegruppen zugeordnet wurden Patienten, bei denen keine vorrangige Pollenallergie identifiziert werden konnte.

Bis zum Therapieende mussten aus unterschiedlichen Gründen einige Patienten aus der Beurteilung ausgeschlossen werden (siehe Kapitel 3.1), welche auch im Folgenden keine Berücksichtigung in der Datenauswertung finden. Grundlage meiner Beobachtung bildeten demnach diejenigen Patienten, für die bis zu diesem Zeitpunkt ausreichend vergleichbare Daten als Basis weiterer Untersuchungen verfügbar waren. Im Folgenden sind die Elemente der Eingangsuntersuchung zur Prüfung der Eignung und Definition der ursprünglichen Patientenpopulation vor Therapiebeginn aufgeführt.

### 2.2.1. Anamnese

Die Anamneseerhebung bezüglich der allergischen Symptome, deren Quantität, Qualität und Dauer, individueller Einflussfaktoren, sowie des Medikamentengebrauchs bzw. früherer Therapieformen, hatte zur Dokumentation des Ausgangsbefundes, sowie zur Prüfung der Eignung für die entsprechende Therapie 2008 vor deren Beginn stattgefunden und diente mir auch weiterhin als Basis für spätere Vergleichswerte. Im Rahmen der Anamnese waren dazu folgende Fragen zu beantworten:

- ✓ *Leiden oder litten Sie an Beschwerden wie Augenbindehautentzündung, Heuschnupfen, Dauerschnupfen, häufiger Husten?*
- ✓ *Leiden oder litten Sie an Hautausschlag, Ekzem, Nesselsucht?*
- ✓ *Leiden oder litten Sie an Asthma / Atemnot?*
- ✓ *Seit wann bestehen die allergischen Beschwerden?*
- ✓ *In welchen Monaten treten die Symptome auf?*
- ✓ *Bestehen noch andere Erkrankungen?*
- ✓ *Nehmen Sie Medikamente? Wenn ja welche und wie oft?*
  - *Regelmäßig (2-3 mal pro Woche oder öfter)*
  - *Häufig (einmal pro Woche)*
  - *Gelegentlich (2-3 mal pro Monat)*
  - *Keine*
- ✓ *Rauchen Sie oder wird zu Hause in Gegenwart des Kindes geraucht?*
- ✓ *Sind bei nahen Blutsverwandten Allergien, Heuschnupfen oder Asthma bekannt?*
- ✓ *Wann und wo (bei bestimmten Tätigkeiten, Tierkontakt ) treten Ihre Beschwerden auf?*
- ✓ *Wo / Wie wohnen Sie?*
- ✓ *Können Sie bereits Dinge in Ihrer Umgebung benennen, auf die Sie möglicherweise allergisch sind?*
- ✓ *Gibt es Medikamente oder Nahrungsmittel die Sie nicht vertragen?*
- ✓ *Ist eine Insektengiftallergie bekannt?*
- ✓ *Wurde bei Ihnen bereits ein Allergietest durchgeführt?*
- ✓ *Haben Sie einen Allergiepass?*
- ✓ *Wurde bereits in den letzten 3 Jahren oder früher eine Hyposensibilisierung durchgeführt? Wenn ja mit welchen Allergenen und in welchem Zeitraum? Hat diese zu einer Besserung oder Nebenwirkungen geführt?*

Ein zweiter Fragebogen diente im Besonderen der genaueren Erfassung der Symptomatik und der damit verbundenen Einschränkung der Lebensqualität durch Beantwortung der folgenden Fragen:

- ✓ *Haben die allergischen Beschwerden an Nase, Augen und / oder Lunge in der letzten Pollensaison... ( 0 =Überhaupt nicht, 1= Ein wenig, 2= Mittel, 3= Stark)*
- ... sie in Ihren alltäglichen Aktivitäten bei Sport und Freizeit beeinträchtigt?*
  - ... sie am Arbeitsplatz und in der Schule gestört?*
  - ... Unangenehme Symptome hervorgerufen?*
  - ... Ihren normalen Schlaf beeinträchtigt?*

Durch subjektive Bewertung anhand eines Punktesystems (LQ-Scores) wurde dabei ein vergleichbares Instrument geschaffen, das damit auch im Rahmen der Zwischen- und Endanamnese wertvolle Ergebnisse hinsichtlich der Entwicklung der rhinokonjunktivalen und asthmatischen Beschwerden liefern konnte. Die Bewertung von insgesamt vier Merkmalen zu jeweils 0 bis 3 Punkten führte zu einem Gesamtwert von 0 bis 12 Punkten, wobei ab einem Wert von 5 oder mehr Punkten von einer mäßigen bis schweren Beeinträchtigung zu sprechen war.

### 2.2.2. Diagnostik und Erhebung des Asthmaschweregrades

Ergänzend zu den anamnestischen Daten bewerteten wir auch retrospektive Ergebnisse von Laboruntersuchungen und klinischen Tests aus den Patientenakten vor Beginn der Therapie: So waren die Konzentration des allergen-spezifischen IgE für Gräser-, Baum- oder Kräuterpollen aus Blutuntersuchungen sowie positive Hautreaktionen im Prick-Test auf die relevanten Allergene aus Vorbefunden der Kinderarztpraxen entnommen und zur Bewertung des Krankheitsbildes herangezogen worden. Zur Einteilung des Asthmaschweregrades waren vorab zusätzlich zu den erhobenen Anamnesedaten auch ärztlich dokumentierte saisonale Schwankungen der dynamischen Fluss-Volumenparameter nach dem unten stehenden Schema herangezogen worden. Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale waren in weitere Beobachtungen nicht mit eingeschlossen worden.

<p><i>Grad 1: intermittierend</i> (intermittierende, rezidivierende bronchiale Obstruktion)</p>	<p>Intermittierend Husten, leichte Atemnot Symptom freies Intervall &gt; 2 Monate Nur <b>intermittierend</b> obstruktiv, Lungenfunktion dann oft noch normal: FEV<sub>1</sub> &gt; 80% MEF<sub>25-75</sub> bzw. MEF<sub>50</sub> &gt; 65% im Intervall normwertig Lebensqualität nicht beeinträchtigt</p>
<p><i>Grad 2: geringgradig persistierend</i> (episodisch symptomatisches Asthma)</p>	<p>Intervall zwischen Episoden &lt; 2 Monate Nur <b>episodisch</b> obstruktiv, Lungenfunktion dann pathologisch: FEV<sub>1</sub> &lt; 80% und/oder MEF<sub>25-75</sub> bzw. MEF<sub>50</sub> &lt; 65% ----- Lungenfunktion <b>im Intervall</b> meist noch im Normbereich: FEV<sub>1</sub> &gt; 80% MEF<sub>25-75</sub> bzw. MEF<sub>50</sub> &gt; 65% Lebensqualität nicht beeinträchtigt bzw. teilweise eingeschränkt</p>

Tabelle 1: Schweregrad des Asthma

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, bedeutet das, dass lediglich Patienten mit intermittierendem oder geringgradig persistierendem Asthma bronchiale im Rahmen einer bronchialen Provokation beurteilt wurden (Grad 1 und 2). Das bedeutet, dass die Lungenfunktion zumindest im Intervall im Normbereich liegen musste (Parameter siehe Tabelle 1). Darüber hinaus waren auch Episoden ohne obstruktive Symptomatik eine Voraussetzung.

### 2.2.3. Ein- bzw. Ausschluss der untersuchten Patienten

Aus den 80 Kindern und Jugendlichen, die an der Erstuntersuchung teilgenommen hatten, wurden mögliche Teilnehmer an einer weiteren Beobachtung identifiziert:

Ein- bzw. Ausschlusskriterien sind Tabelle 2 zu entnehmen. Die Einschlusskriterien berücksichtigten vor allem das Alter der Kinder und die Indikation zur Durchführung einer SCIT mit Pollinex® Quattro und die Eignung für die bronchiale Provokation mit Methacholin. Grundvoraussetzung war natürlich auch ihr Einverständnis, sowie das ihrer Eltern. Ausschlusskriterien setzten sich hierbei vor allem aus denen der Anwendung von Pollinex® Quattro als SCIT und den Kontraindikationen für eine bronchiale Provokation mit Methacholin (siehe unten) zusammen. Diese beziehen sich hauptsächlich auf schwere Begleiterkrankungen.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Einwilligung in die Einverständniserklärung, Kooperation</li> <li>✓ Kinder und Jugendliche beider Geschlechter zwischen 6 und 16 Jahren</li> <li>✓ IgE-vermittelte allergische Erkrankung der Atemwege vom Soforttyp (Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale), die durch Pollenallergene (Gräser, Roggenpollen, Baum- oder Kräuterpollen) hervorgerufen wird</li> <li>✓ Mindestdauer der allergischen Symptomatik von 1/2 Jahr</li> <li>✓ Schweregrad Rhinokonjunktivitis/Asthma mäßig bis stark</li> <li>✓ Intermittierend bis maximal geringgradig persistierendes Asthma (Grad 1 und 2)</li> <li>✓ nachgewiesene erhöhte Konzentration an spezifischen IgE für Gräser, - Baum- oder Kräuterpollen</li> <li>✓ nachgewiesene positive Reaktion auf die saisonalen Allergene (Gräser, Roggen, Beifuß, Wegerich, Birke, Erle, Hasel) im Hautpricktestverfahren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Alter &lt; 6 Jahre</li> <li>✓ Akute oder chronische Infektionen oder Entzündungen</li> <li>✓ Sekundäre Veränderungen am Reaktionsorgan (z.B.: Emphysem, Bronchiektasen)</li> <li>✓ Autoimmunerkrankungen</li> <li>✓ Immundefekte (z.B. auch durch Immunsuppressiva)</li> <li>✓ Maligne Erkrankungen mit aktuellem Krankheitswert</li> <li>✓ Behandlung mit Beta-Blockern</li> <li>✓ Krankheiten mit Kontraindikation für Adrenalin</li> <li>✓ Störungen des Tyrosinstoffwechsels, vor allem bei Tyrosinämie und Alkaptonurie</li> <li>✓ Überempfindlichkeit gegen die enthaltenen Hilfsstoffe (sehr schwere lokale und systemische Reaktionen wie Bronchospasmus oder ein anaphylaktischer Schock)</li> <li>✓ Kontraindikationen für Methacholinprovokation (siehe unten)</li> <li>✓ Schweregradig persistierendes Asthma</li> </ul>

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme

Absolute Kontraindikationen für eine bronchiale Provokationstestung mit Methacholin sind unter anderem:

- Beeinträchtigung der Ventilation, wobei  $FEV_1 < 50\%$
- Herzinfarkt oder Schlaganfall in den vorherigen Monaten
- Bekannte cerebrale oder aortale Aneurysmen
- Unkontrollierter Hypertonus (systolisch > 200 und/oder diastolisch >110 mm Hg)

(Wanger, et al., 2001)

Relative Kontraindikationen einer bronchialen Provokationstestung mit Methacholin sind:

- Beeinträchtigung der Ventilation FEV<sub>1</sub> 50% - 60%
- Unvermögen, in annehmbarer Qualität eine Spirometrie durchzuführen
- signifikante Reaktion auf das Verdünnungsmittel (> 10% Abfall von FEV<sub>1</sub>)
- Infektionen des oberen oder unteren Respirationstrakts innerhalb 2-6 Wochen
- Anwendung von Cholinesteraseinhibitoren (Z.B.: bei Myasthenia gravis)
- Schwangerschaft und Stillen (im relevanten Kollektiv)

(Wanger, et al., 2001)

Das Vorliegen zusätzlicher Sensibilisierungen oder die frühere Durchführung einer SIT führte dabei nicht zum Ausschluss der betreffenden Patienten. Das Vorliegen der polyvalenten Allergie bzw. einer vorherigen Hyposensibilisierungstherapie wurde lediglich vermerkt und später bei der Datenauswertung als eigenständiges Merkmal berücksichtigt. Bei den Patienten, die unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien zur weiteren Beobachtung in Frage gekommen waren, war vor Beginn der SCIT und außerhalb des Pollenfluges eine erste bronchiale Provokation mit Methacholin, die Baselineprovokation, durchgeführt worden.

Patienten, bei denen aufgrund ihrer allergisch bedingten Beschwerden zwar eine Indikation für eine spezifische Immuntherapie vorgelegen hatte, die aber im Rahmen der Baselineprovokation keine bronchiale Hyperreagibilität gezeigt hatten, waren dennoch der entsprechenden Therapie zugeführt worden. Lediglich von einer weiteren bronchialen Provokation durch Methacholin und deren Aufnahme in die statistische Auswertung war abgesehen worden. Das Führen eines Symptomkalenders während der Pollenzeit zur persönlichen Erfolgskontrolle wurde optional angeboten.

Alle Patienten waren durch Zuteilung einer Identifikationsnummer, bestehend aus vier bis fünf Ziffern anonymisiert. Zudem wurde vor Beginn des Diagnostik-Therapie-Zyklus das erforderliche Einverständnis der Eltern eingeholt.

## 2.3. Methodik

### 2.3.1. Klinische Verlaufsbeobachtung

Die klinische Verlaufsbeobachtung im Rahmen meiner Untersuchungen stützte sich im Besonderen auf zwei Erfassungsmethoden: Die subjektive Einordnung der Symptomschwere durch wiederholte Beurteilung der Lebensqualität im Rahmen der in Kapitel 2.2.1. erläuterten Fragebögen, sowie die jährliche Führung eines saisonalen Tagebuchs. Zur Evaluation verwendete ich dabei jeweils die Fragebögen und Vorlagen aus den Praxisunterlagen.

In Form des Tagebuches sollte die Symptomschwere durch drei unterschiedliche Aspekte beurteilt werden: Die Intensität der allergischen Beschwerden an Nase, Augen und Lunge, Menge und Art der verwendeten antiallergischen Medikation, sowie eine Beeinträchtigung in Form von Fehltagen in der Schule innerhalb einer definierten Zeitspanne des zu erwartenden Pollenflugs. Die standardisierte Dokumentation im Verlauf der spezifischen Immuntherapie nach jedem Diagnostik-Therapie-Zyklus ermöglichte mir Rückschlüsse auf den subjektiven Benefit bezüglich der Symptome, sowie objektiv auf die Entwicklung des Medikamentenverbrauchs und der schulischen Beeinträchtigung in Form von Fehltagen über insgesamt drei Jahre. Im Tagebuch waren die jeweiligen Organsysteme jeweils mit folgenden Symptombespielen angegeben:

- **Beschwerden an Nase** (Nase läuft/ verstopft/ juckt, Niesen)
- **Beschwerden an Augen** (Juckreiz, Rötung, Tränen)
- **Beschwerden an Lunge** (Husten, Atemnot, Engegefühl)

Zur Objektivierbarkeit der Symptome erfolgte durch die Kinder und ihre Eltern eine tägliche Einordnung in ein Punkteschema von 0 bis 3.

<b>0 Punkte</b>	Keine Beschwerden
<b>1 Punkt</b>	Leichte Beschwerden (keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten)
<b>2 Punkte</b>	Mäßige Beschwerden (leichte Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten)
<b>3 Punkte</b>	Starke Beschwerden (deutliche Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten)

Tabelle 3: Punkteschema zur Erfassung der allergischen Beschwerden

Zur Dokumentation des Medikamentenverbrauchs sollten für jeden Tag alle benutzten antiallergischen Medikamente zuerst nach der Wirkstoffgruppe sortiert und anschließend unter Angabe des jeweiligen Präparatnamens die konsumierte Menge vermerkt werden. Zu differenzieren waren dabei folgende Wirkstoffgruppen:

- Cortison bzw. Kombipräparat
- Asthmaspray
- Antihistaminikum
- Augentropfen
- Nasentropfen

Der Aufbau des Tagebuches war für beide Untersuchungsgruppen gleich, unterschied sich jedoch in der fokussierten Zeitspanne:

<b>Gräserallergiker</b>	15. Mai - 30. Juni
<b>Frühblüherallergiker (v.a. Birke)</b>	01. April – 15. Mai

Tabelle 4: Zeitspannen der Untersuchungsgruppen

Der regelmäßige telefonische Kontakt mit den Patienten und ihren Eltern ermöglichte mir neben einer groben Einschätzung der klinischen Situation auch eine möglichst valide Dokumentation der jeweiligen Ergebnisse: So konnten Fragen und Unklarheiten sofort geklärt werden und falls nötig jederzeit eine kinderärztliche Beratung oder auch Betreuung eingeleitet werden. Zudem wurden die bestehenden Symptomtagebücher der Jahre 2009 und 2010 für den entsprechenden Zeitraum ausgewertet.

### 2.3.2. Apparative Diagnostik

#### 2.3.2.1. Methacholinprovokation

Als geeigneter Parameter zur Erfassung der bronchialen Hyperreagibilität wurde die unspezifische bronchiale Provokation mit Methacholin nach dem gängigen Anwendungsschema im Praxisalltag gewählt. Die Untersuchungen führte ich zur optimalen Vergleichbarkeit unter möglichst konstanten Bedingungen durch: So wurden stets dieselben Materialien und Geräte benutzt, sowie alle Untersuchungen von derselben Person durchgeführt.

Für die Provokationstests wurde ein sog. Aerosol-Provokations-System (APS) der Firma Viasys-Jäger, Deutschland in Kopplung mit Spirometer und Impulsoszillometrie verwendet. Im dabei angewendeten Verfahren wird flüssiges Methacholinchlorid durch ein Verneblersystem (Medic Aid, Sidestream) in ein Aerosol umgewandelt. Die Anpassung der Anzahl bzw. der Breite der verabreichten Boli im Dosimeter ermöglicht dabei eine stufenweise Veränderung der Dosis trotz konstanter Methacholinchlorid-Konzentration.

Bei der bronchialen Provokationstestung mit Methacholin ist für Medikamenteneinnahme die Einhaltung gewisser Karenzfristen notwendig, da eine Beeinflussung des Messergebnisses durch die aufgenommenen Stoffe denkbar ist:

Medikament	Karenzfrist
<b>β-Mimetika: kurzwirksam</b>	6-8 h
<b>langwirksam</b>	48 h
<b>oral</b>	12 h
<b>Anticholinergika</b>	24 h
<b>Theophyllin retardiert</b>	48 h
<b>Cromoglicinsäure</b>	48h
<b>Antihistaminika: klassische</b>	48h
<b>langwirkende</b>	4 Wochen
<b>Inhalative Kortikoide</b>	2 Wochen
<b>Leukotrienantagonisten</b>	24 Stunden
<b>Anticholinerge Aerosole (z.B. Ipratropium)</b>	24 Stunden

Tabelle 5: Karenzfristen (Rieger, et al., 2004) (Wanger, et al., 2001)

Zur Ermittlung des Schweregrades der bronchialen Hyperreagibilität wurde von uns bei der Provokation der Verlauf zweier Parameter herangezogen: Neben FEV<sub>1</sub>, das in der Mehrzahl der Studien bezüglich bronchialer Hyperreagibilität als einziger Verlaufswert angegeben wird, wurde von uns zusätzlich der Atemwegswiderstand durch R5 berücksichtigt. R5 kann hierbei einen Anhaltspunkt für die Differenzierung zwischen der BHR im Zusammenhang mit Asthma bronchiale und einer asymptomatischen BHR liefern: Eine Studie zeigte in der Funktion der kleinen Atemwege (R5 -R20 und X5) vergleichbare Werte für Patienten mit asymptomatischer BHR und gesunden Vergleichspersonen. Bei Asthmapatienten hingegen wurde eine Dysfunktion der kleinen Atemwege anhand erhöhter R5 und R20- und niedrigerer X5 Werte dargestellt. Auch während der Methacholinprovokation war hierbei die Obstruktion der kleinen Atemwege schwerer bei Asthmapatienten als bei denen mit asymptomatischer BHR ausgeprägt. (Boudewijn, et al., 2013) Das heißt, würde sich die symptomatische BHR im Rahmen eines allergischen Asthma im Laufe einer SCIT zu einer asymptomatischen BHR

entwickeln, wäre bei der Methacholinprovokation vor diesem Hintergrund ein geringerer Anstieg von R5 zu erwarten.

#### 2.3.2.2. Impulsoszillometrie

Die Impulsoszillometrie als Messmethode für mechanische Eigenschaften der Lunge steht seit Ende der 70er Jahre im genaueren Betrachtungsfokus der Fachkreise. Im Gegensatz zu anderen gängigen Messmethoden, wie der Bodyplethysmographie steht dabei nicht die Atemmuskulatur, sondern ein Generator (z.B. Lautsprecher) als Kraftquelle der Messung im Mittelpunkt. Dieser Generator erzeugt Oszillationen in mehreren Frequenzen, deren Druckantwort als Analysegrundlagen dienen. (Vogel, et al., 1994 S. 12-13) Die Freiheit der räumlichen Gestaltung begünstigt die Impulsoszillometrie gegenüber einem Bodyplethysmographen durch gute Kombinationsmöglichkeiten mit anderen Geräten, wie in unserem Falle mit einem Methacholinprovokationssystem oder einem Spirometer.

Innerhalb der Impedanzgruppen zeigten sich in vergleichenden Analysen mit Messergebnissen der Bodyplethysmographie die niederfrequenten Impedanz-Werte R5/X5 diagnostisch exakter als die höherfrequenten R35/X3. Der Messwert R5 steht dementsprechend auch in unserer Beobachtung neben FEV<sub>1</sub> als zusätzlicher aussagekräftiger Parameter im Fokus. Die sekundär aus den Spektralparametern abgeleiteten Flow- und Volumenparameter korrelieren wesentlich schlechter mit Messwerten der Bodyplethysmographie (Vogel, et al., 1994 S. 138-139) als die Impedanzwerte. In diesem Bereich sollte daher, wie auch hier erfolgt, einem anderen Messverfahren, wie der Spirometrie, der Vortritt gegeben werden.

#### 2.3.2.3. Spirometrie

Die Spirometrie ermöglicht eine Messung der „ganz und teilweise mobilisierbaren Lungenvolumina am Mund“. (Sorichter, et al., 2002 S. 6) Zur Bestimmung des Atemflusses wird meist, wie auch in unserem Fall, ein Pneumotachograph verwendet, der den flussproportionalen Druckabfall durch einen definierten Widerstand bestimmt. Der Atemfluss lässt sich dabei aus dem Ohm'schen Gesetz ableiten, das Atemzugvolumen kann durch Integration des Flusses über die Zeit berechnet werden. (Sorichter, et al., 2002 S. 7) Zur Bestimmung von FEV<sub>1</sub> als dynamisches Lungenvolumen ist das Spirometer gut geeignet und gilt dabei als eines der Standardverfahren. Daher fand diese Methode auch in meinen Messungen Verwendung.

#### 2.3.3. Spezifische Immuntherapie mit Pollinex® Quattro

Die subcutane spezifische Immuntherapie wurde bei den Kindern und Jugendlichen mit dem Präparat Pollinex® Quattro der Bencard® Allergie GmbH München durchgeführt. Dieses Me-

dikament weist einige erwähnenswerte Eigenschaften auf, die im Folgenden näher erläutert werden sollen.

Da zur Behandlung durch spezifische Immuntherapie das Antigen eingesetzt wird, gegen das der betreffende Patient eine Sensibilisierung bzw. Allergie aufweist, ist die Modifizierung dieses Allergens zum Allergoid unabdingbar, um schwerwiegende allergische Symptome durch die Therapie zu vermeiden. Umgesetzt wird dieser Vorgang im Falle von Pollinex® Quattro durch Behandlung des Allergens mit Glutaraldehyd. Enthaltene Allergenextrakte werden selektiv gereinigt und nach individueller ärztlicher Rezeptur zusammengesetzt. Die Adsorption an den Depotträger L-Thyrosin trägt dabei zur langsameren Freisetzung und damit zu besserer Verträglichkeit der Allergoide bei. Um einen konstanten Allergehalt und konstante Allergenaktivität zu gewährleisten, werden die Allergenextrakte durch immunologische und biochemische Standardisierung in „standardised units“, sog. SU überführt. (Bencard®, 2008)

Eine weitere Besonderheit des Medikaments ist die Verwendung eines Adjuvans in Form von Monophosphoryl Lipid A (MPL), einem detoxifiziertem Bestandteil aus Zellwandlipopolysacchariden des Bakteriums *Salmonella minnesota*. MPL stimuliert vordergründig die Th1-Immunantwort, um so ein günstigeres Th1/Th2-Verhältnis zu generieren. (Drachenberg, et al., 2001) Daneben besteht ebenso ein Effekt auf die Funktion dendritischer Zellen. (Ismaili, et al., 2002) Studien zum Wirkmechanismus von MPL als Immunbooster im Zusammenhang mit Leishmaniasis-Therapie zeigten im Mausmodell einen MPL-induzierten Anstieg von TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-17, und IL-10 zu unterschiedlichen Zeitpunkten (Vitoriano-Souza, et al., 2012). Untersuchungen immunologischer Mechanismen im Zuge der HIV-Forschung gaben im Mausmodell Hinweise auf eine MPL-geförderte IgG2a-Produktion und einer damit einhergehenden Prädominanz der Th1-induzierten Immunantwort. (Sasaki, et al., 1997) Die Unbedenklichkeit bezüglich Toxizität des Adjuvans ist präklinisch gesichert. Zudem zeigte die Anwendung des Medikaments Pollinex® Quattro eine bessere Wirksamkeit auf allergische Beschwerden als ein Präparat ohne Verwendung von MPL. (Patel, et al., 2013) Die Applikation kann daher, anders als bei anderen Präparaten, auf nur vier Impfdosen jährlich beschränkt werden. Die gute Wirksamkeit auch bei einer geringen Zahl an Injektionen und guter Verträglichkeit ist bereits bekannt, was uns eine unbedenkliche Anwendung im Rahmen der Therapiezyklen ermöglichte. (Drachenberg, et al., 2001)

## 2.3.4. Ablauf der Untersuchungen

### 2.3.4.1. Ablauf der Provokationssitzungen

In Vorbereitung auf jede Sitzung zur Methacholinprovokation waren diverse apparative Vorbereitungen zu treffen: Die Messgeräte wurden automatisch auf Umweltbedingungen und manuell durch eine Handpumpe zur Volumendefinition geeicht. Abschließend wurden jeweils 2ml der entsprechenden Substanzen in definierter Konzentration in die dafür vorgesehenen Behälter eingefüllt: Die 3,2% Methacholinchloridlösung befand sich zur Aufbewahrung stets in Kühlung und die NaCl-Lösung zur Bestimmung des Vergleichswertes wurde bei Zimmertemperatur in Einzelampullen gelagert.

Zur Durchführung der Methacholinprovokationen fanden sich die Patienten zu vereinbarten Terminen in der Praxis der Drs. Ertl und Hultsch ein. In Vorbereitung auf dieses Treffen wurden die Eltern gebeten, darauf zu achten, dass ihr Kind am Untersuchungstag gesund sein und keinen Sport treiben sollte. Außerdem sollte die Messung möglichst nicht unter Beeinflussung antiallergischer Medikation durchgeführt werden, sodass auch die Absetzfristen (Tab. 5) der konsumierten Medikamente durch die Eltern berücksichtigt werden mussten.

Im Vorfeld der Provokation prüfte ich die Einhaltung dieser Kriterien nochmals durch Nachfragen und vermerkte Abweichungen von diesen optimalen Untersuchungsbedingungen. Die letzte Medikamenteneinnahme wurde durch den entsprechenden Zeitpunkt und den Namen des eingenommenen Präparats dokumentiert. Durch Abfragen des Gesundheitszustandes des jeweiligen Patienten konnten akute Infekte ausgeschlossen und die Unbedenklichkeit der Untersuchung gewährleistet werden.

Die Untersuchungstermine begann ich stets mit der Ermittlung von aktueller Größe und Gewicht des Patienten, um später eine möglichst treffende Sollwertbestimmung der Parameter zu erhalten. Nach Einspeisen der erhobenen Daten in das entsprechende Computerprogramm und der Einweisung des Patienten in das geplante Atemmanöver konnte noch vor der ersten Inhalation durch Impulsoszillometrie und Spirometer mit der Bestimmung des Referenzwertes begonnen werden, um die aktuelle Lungenfunktion und die Provokationstauglichkeit des Patienten zu testen.

Zur Bestimmung der Resistance wurden die Patienten aufgefordert, sich aufrecht hinzusetzen und den Luftstrom der Nase durch eine Klammer zu unterbrechen. Nachdem der Impulsgenerator mit der hörbaren Signalausendung begonnen hatte, konnte mit der Messung begonnen werden. Die Patienten wurden dabei angewiesen, das Mundstück vollständig mit ihren Lippen zu umschließen und Strömungsbehinderungen durch die Zunge zu minimieren,

indem diese locker am Zungengrund aufliegen sollte. Nun konnte unter Ausnutzung des normalen Atemzugvolumens eine Messung in Ruheatmung vorgenommen werden.

Zur Durchführung der Spirometrie wies ich die Patienten unter Beibehaltung der grundlegenden Ausgangsposition an, einige Male ruhig ein- und auszuatmen bevor sie nach der Inspiration maximal ausatmeten. Aus dieser Position heraus sollte nun eine maximale Inspiration vorgenommen werden zur Bestimmung der inspiratorischen Vitalkapazität. Es wurde dabei die in Deutschland gängige Methode zur langsam geatmeten inspiratorischen Vitalkapazität gewählt, bei der im Gegensatz zum in Nordamerika gängigen Vorgehen der forcierten inspiratorischen Vitalkapazität (IVC) durch langsames Einatmen die maximale Inspiration erreicht wird. (Sorichter, et al., 2002 S. 10-11) Wichtig für ein korrektes Messergebnis ist dabei die prompte Expiration nach Erreichen der IVC. Ein Verharren in maximaler Inspiration von 4-6 Sek. kann zu verringerten Ergebnissen für FEV<sub>1</sub> und PEF führen. (D'Angelo, et al., 1993) Das gesamte Manöver wurde bei jeder Testung mindestens drei Mal wiederholt, um möglichst störungsfreie Kurven ohne Einflüsse, wie z.B. Husten nach der unspezifischen Atemwegsreizung, zu erzielen. Verwertet wurde jeweils das Beste der erhobenen Ergebnisse.

Wurde bereits vor Beginn der Provokation eine schwer beeinträchtigte Lungenfunktion durch Abweichung der festgelegten Parameter festgestellt, wurde unter Einbeziehung des betreuenden Kinderarztes die Lunge auskultiert, eine Broncholyse eingeleitet und die Provokation verschoben. Sobald die Messwerte in Impulsoszillometrie und Spirometrie, sowie Puls und Sauerstoffsättigung wieder innerhalb der Referenzwerte lagen, wurde stets unter ärztlicher Betreuung eine geeignete Therapie zur Besserung der Beschwerden, sowie ein erneuter Termin zur Messung vereinbart. Anderenfalls, bei guter Lungenfunktion, konnte mit der ersten Inhalation in Form einer 0,9%igen Natriumchloridlösung begonnen werden. Dabei schloss sich sowohl an diese, als auch an jede der folgenden Inhalationen nach Einhalten einer kurzen Einwirkzeit stets eine impulsoszillometrische und spirometrische Messung an. Sowohl dynamische Parameter in Form einer Fluss-Volumen-Kurve (FEV<sub>1</sub>, FVC, PEF, MEF<sub>50</sub>), als auch der Input-Impedanz-Parameter (R5) wurden dabei erfasst. Nach der einmaligen Inhalation der Natriumchloridlösung konnte am Gerät der Behälter gegen einen anderen mit Methacholinchloridlösung (3,2 mg/ml) ausgetauscht werden. Anschließend wurden die Vernebelungen nach gleichem Schema unter jeweils zunehmender Dosis an Methacholinchlorid fortgeführt. Im ständigen Wechsel mit der Überprüfung der Lungenfunktion wurden so in insgesamt bis zu vier Stufen der Inhalation durchlaufen.

Stufe	Substanz	Konz. (mg /ml)	Dosis in mg	Kumulative Dosis in mg	Einwirkzeit in min.
0	NaCl	0,9	0,072	0,072	1
1	Methacholin	3,2	0,05	0,05	1
2	Methacholin	3,2	0,15	0,2	1
3	Methacholin	3,2	0,45	0,65	2

Tabelle 6: Provokationsstufen im verwendeten APS-System

Die Vernebelung erfolgte dabei automatisch durch das APS-System, indem der Patient aufrecht sitzend und unter Tragen einer Nasenklemme regelmäßige, langsame Atemzüge unternahm.

Eine zusätzliche klinische Überwachung gewährleistete neben der oxymetrischen Messung von Puls und Sauerstoffsättigung auch die genaue Beobachtung des Patienten und möglicher Veränderungen in dessen Atmungsverhalten. Zudem befragte ich die Kinder und Jugendlichen zwischen den Inhalationen genau nach Beschwerden und vermerkte diese gegebenenfalls. Hauptsächlich handelte es sich hierbei um ein Engegefühl in der Brust im Rahmen der bronchialen Obstruktion, um Heiserkeit oder Hustenreiz.

Als positiv wurde der Provokationstest immer dann gewertet, wenn nach Methacholinchlorid-inhalation im Verlauf die Einsekundenkapazität FEV1 um mindestens 20% gegenüber dem zu Beginn erfassten Ausgangswert abfiel oder der totale Atemwegswiderstand R bei 5 Hz um mehr als 40% gegenüber diesem Wert anstieg. Diejenige Provokationsdosis (PD) an Methacholin, die schließlich zur Unter-/ bzw. Überschreitung dieser festgelegten Grenzwerte geführt hatte, wurde anschließend zur Beurteilung des Schweregrades der bronchialen Hyperreagibilität herangezogen: Bei Absinken von FEV1 als PD20 bzw. als PD40 bei Anstieg von R5. Anhand dieser Provokationsdosis bzw. der entsprechenden Provokationsstufe fand anschließend die Einteilung der bronchialen Hyperreagibilität in verschiedene Schweregrade statt (siehe Tabelle 7). Ausgehend von dieser Einstufung wurden die Ergebnisse einem BH-Grad (Grad der Bronchialen Hyperreagibilität) von 0-3 nach folgendem Schema zugeteilt:

Keine Reaktion	> 0,65 mg	BH-Grad 0
Stufe 3: Leicht	0,2 – 0,65 mg	BH-Grad 1
Stufe 2: Mittelgradig	0,05 – 0,2 mg	BH-Grad 2
Stufe 1: Schwer	< 0,05 mg	BH-Grad 3

Tabelle 7: Schweregrad der bronchialen Hyperreagibilität

Im Anschluss an die unspezifische bronchiale Provokation wurde stets eine Bronchospasmodolyse durchgeführt. Dafür inhalierten die Patienten jeweils zwei Hübe durch einen Pulverinhalator (Dosieraerosol) im Abstand von zwei Minuten. Als Medikament wurde dafür Formoterol

als langwirksames  $\beta$ 2-Sympatomimetikum eingesetzt. Nach der Einwirkzeit von fünf Minuten wurden die betreffenden Parameter durch Bestimmung der Lungenfunktion auf eine Normalisierung überprüft, sowie durch wiederholte oxymetrische Messung Puls und Sauerstoffsättigung überwacht. Erst bei Wiedereinstellung der oxymetrischen und der Lungenfunktionsparameter im Normbereich, sowie bei vollständiger Symptomfreiheit wurden die Patienten aus unserer Überwachung entlassen und die Sitzung damit beendet. Den Abschluss bildete die Reinigung der gebrauchten Messutensilien im Desinfektionsbad (Descogen 1000g) für mindestens 15 Minuten.

#### 2.3.4.2. Ablauf der spezifischen Immuntherapie

Mit der präseasonalen spezifischen Immuntherapie konnte nach Beendigung der ersten Methacholinprovokation begonnen werden. Für die meisten Patienten vereinbarten wir dabei einen Termin in der Gemeinschaftspraxis der Drs. med. Ertl und Hultsch, wo auch die Messungen stattgefunden hatten, vier Patienten nahmen aus Distanzgründen diese Termine in anderen Praxen wahr.

Die Gruppe mit vorrangiger Gräsersensibilisierung wurde mit dem Allergenextrakt Gräser/Roggen (100%), die Frühblüherallergiker mit Birke/Erle/Hasel (100%) therapiert. Mischungen oder andere Allergene wurden nicht rezeptiert. Bei bivalenter Sensibilisierung wurden die beobachteten Patienten mit beiden Allergenextrakten einzeln behandelt. Vor der Behandlung mit Pollinex® Quattro war stets eine genaue Anamnese bezüglich folgender Aspekte zu führen:

- interkurrente / aktuelle Infektionen (auch fiebrige oder entzündliche Zustände)
- Verträglichkeit vorausgehender Injektionen / Immuntherapien
- Änderung in der Einnahme oder Anwendung anderer Medikamente
- Asthmatische Beschwerden

Im Fall einer akuten Infektion oder nach einem anamnestischen schweren Asthmaanfall war eine Latenzzeit von mindestens 24 bis 48 Stunden nach Normalisierung des Gesundheitszustandes einzuhalten bevor die Impfdosis verabreicht wurde.

Außerdem war von den Patienten darauf zu achten keine schweren Mahlzeiten am Tag der Impfung zu sich zu nehmen und keine schweren körperlichen Anstrengungen zu unternehmen, um eine Verstärkung der allergischen Reaktion zu verhindern. (Kleine-Tebbe, et al., 2009)

Die Durchführung der Impfung unterlag dem jeweiligen behandelnden Kinderarzt mit allergologischer Weiterbildung. Als Injektionsstelle wurde das mittlere Drittel des Oberarms gewählt,

wo die Injektion streng subcutan unter Aspirationskontrolle vorgenommen wurde. Auf die Vermeidung intramuskulärer oder intravasaler Applikationen wurde dabei streng geachtet. Eine starke Reizung durch mehrfache Einstiche an derselben Stelle wurde durch Seitenwechsel nach jeder Behandlung umgangen.

Für jeden Therapiezyklus standen vier Durchstechflaschen zu Verfügung. Die Therapieempfehlung umfasste dabei vier Impfsitzungen unter ansteigender Dosierung in vier aufeinanderfolgenden Wochen. Zwischen den ersten drei Injektionen wurde ein Abstand von jeweils 7, maximal jedoch 14 Tagen angestrebt. Die vierte und letzte Impfung wurde bis zu drei Wochen nach der dritten Impfung durchgeführt.

Durchstechflasche 1	Durchstechflasche 2	Durchstechflasche 3	Durchstechflasche 3
1ml Suspension	1ml Suspension	1ml Suspension	1ml Suspension
300 SU	800 SU	2000 SU	2000 SU
1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche

Tabelle 8: Dosierung von Pollinex Quattro®

Abweichungen von diesem Schema waren z.B. bei hochsensiblen Patienten notwendig, die im Therapieverlauf starke lokale oder systemische Reaktionen zeigten. Im Umgang mit solchen Patienten ergaben sich für die weitere Therapie zwei Möglichkeiten: Zum einen eine Modifizierung durch die Aufteilung der Gesamtdosis von einem ml auf eine beidseitige Injektion von jeweils 0,5 ml oder durch einen Rückschritt im Dosierschema (Tabelle 9). Im Verlauf der Therapie wurde dieses Vorgehen jedoch zusehends seltener notwendig.

Auch bei Überschreiten der Therapieintervalle von über 14 Tagen zwischen den ersten drei Impfungen wurde eine Rückdosierung nach dem unten angegebenen Schema angewendet: So wurde aus der folgenden Durchstechflasche jeweils die zuletzt geimpfte Dosis wiederholt.

Dosis	Flasche 1	Flasche 2	Flasche 3	Flasche 3
300 SU	1,0 ml	0,4 ml	0,15 ml	0,15 ml
800 SU	-	1,0 ml	0,4 ml	0,4 ml
2000 SU	-	-	1,0 ml	1,0 ml

Tabelle 9: Schema zur Rückdosierung von Pollinex Quattro®

Einige Patienten erhielten neben der beobachteten Therapie mit Pollinex Quattro® auch eine SCIT für andere Allergene. Bei diesen Patienten war ein Sicherheitsabstand von zwei bis drei Tagen zwischen den beiden Injektionen der verschiedenen Rezepturen einzuhalten.

Schutzimpfungen, die bei Kindern und Jugendlichen regelmäßig durchgeführt werden müssen und daher teilweise ins Therapiefenster fielen, wurden leitlinienkonform frühestens 7 Tage nach der letzten bzw. mit 14-tägigem Abstand zur nächsten SCIT-Injektion durchge-

führt. (Kleine-Tebbe, et al., 2009) Beim Auftreten von Begleitreaktionen verlängerte sich die Frist auf 7 Tage nach Abklingen der Symptome. Für Schutzimpfungen, die vor Beginn eines Therapiezyklus notwendig waren, war für die SCIT ebenfalls ein Abstand von mindestens zwei Wochen zur Schutzimpfung einzuhalten.

Eine spezifische Immuntherapie birgt immer ein Restrisiko für unerwünschte Reaktionen, die von lokalen Reizungen bis hin zum anaphylaktischen Schock reichen können. Möglichkeiten zur Prävention bieten vor allem eine Dosisreduktion oder Verzögerung der Folgeinjektion nach starkem PEF-Abfall, sowie eine Stabilisierung von mindestens einer Woche bei symptomatischen Asthmatikern. Keinen zusätzlichen Nutzen bringt hingegen eine Dosisminderung nach stattgefundener Lokalreaktion. (Iglesias-Cadarso, et al., 2010) Zur Minimierung der Risiken wurden die Behandlungen stets von geschultem Personal und bei bereitstehender Notfallmedikation, insbesondere Adrenalin (1:1000) durchgeführt. Um auch ein verzögertes Auftreten unerwünschter Reaktionen oder Nebenwirkungen auszuschließen, verblieben die Patienten für mindestens 30 Minuten in der Praxis bevor sie diese nach Kontrolle der jeweiligen Injektionsstelle verlassen konnten. Zur Einschätzung unerwünschter Begleiterscheinungen wurden die Patienten zum Auftreten verschiedener Symptome nach der Impfung befragt: Einzuschätzen waren lokale und systemische Reaktionen, deren Intensität, Behandlung und Entwicklung nach folgendem Schema:

**Lokalreaktion:**

Symptome	Schwellung < 5 cm / 5-10 cm / > 10 cm, Verhärtung, sonstige (Juckreiz, Erwärmung, Rötung, Schmerz)
----------	----------------------------------------------------------------------------------------------------

**Systemische Reaktion**

Symptome	Rhinitis, Konjunktivitis, Dyspnoe, generalisierte Urtikaria, anaphylaktischer Schock, Sonstige
Intensität	leicht – mäßig – stark
Maßnahmen	Keine/ Dosierung geändert/ Medikation abgesetzt/ andere (Fenistil®, Kühlung)
Ausgang	Wiederhergestellt / gebessert / Symptome noch vorhanden / bleibender Schaden / verstorben / unbekannt
Zusammenhang mit Medikation	kein Zusammenhang / unwahrscheinlich / möglich / wahrscheinlich / Sicherer Zusammenhang

Zur besseren Einordnung der Reaktionsstärke waren folgende Beispiele für die Effekte an den betreffenden Organsystemen angegeben:

	Auge	Nase	Atemwege
Leicht	Leichter Juckreiz Leichter Tränenfluss Leichte Rötung der Konjunktiva	Leichter Niesreiz Leichter Fließschnupfen Leichtes Nasenbrennen	Leichter Hustenreiz Geringfügige Atembeschwerden
Mäßig	Unangenehmer Juckreiz Starker Tränenfluss Starke Rötung der Konjunktiva	Starker Niesreiz Stärkerer Fließschnupfen Heftiges Nasenbrennen	Husten Leichte Atemnot
Stark	Starker Juckreiz Starkes Augenbrennen Verquollene, verklebte Augenlider	Heftiger Niesreiz Starker Fließschnupfen Verstopfte Nase	Starke Hustenattacken Deutlicher Asthmaanfall

Tabelle 10: Beurteilung der Intensität von systemischen Rektionen

Beim Auftreten schwerwiegender oder unerwarteter Reaktionen war ein gesonderter Vermerk vorzunehmen, was während der Therapiephase jedoch zu keiner Zeit eingetreten ist.

Die Symptome, die bereits während der Wartezeit auftraten, wurden als Sofortreaktion im Formular vermerkt, die, welche sich erst nach Verlassen der Praxis zeigten, wurden nachträglich erfragt und unter den Spätreaktionen aufgelistet. Bei einer Schwellung der Injektionsstelle, sowie bei Klagen über Juckreiz innerhalb der 30 minütigen Beobachtung wurden die Patienten noch in der Praxis mit einem Kühlkissen und einem topischem Gel (Fenistil®-Gel) behandelt. Bei dieser Applikationsform zeigt Dimetindenmaleat juckreizstillende, lokal-anästhetische, schmerz- und empfindungsdämpfende Eigenschaften. Das gleiche Vorgehen wurde auch den Eltern für mögliche lokale Spätreaktionen empfohlen und führte in den meisten Fällen zur raschen Besserung der Beschwerden.

Zum Abschluss jedes Therapiezyklus bearbeitete ich mit den Kindern und Jugendlichen, sowie mit ihren Eltern den unten aufgeführten Fragenkatalog zur Verträglichkeit der spezifischen Immuntherapie. Daraus konnten im Anschluss gegebenenfalls auch wertvolle Informationen zur individuellen Anpassung der Therapie für das Folgejahr gezogen werden. (siehe Tabelle 11)

Fragen
Hat der Patient den Therapiezyklus abgeschlossen? Wenn nein, bitte Gründe angeben: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nebenwirkungen*</li> <li>○ Mangel an Kooperation</li> <li>○ Therapieversagen</li> <li>○ Zwischenzeitliche Erkrankung</li> </ul>
Ist eine Fortsetzung der Therapie für die empfohlene Dauer von insgesamt 3 Jahren geplant? (Ja/Nein)
Wie war die Verträglichkeit von Pollinex Quattro® während des Therapiezyklus? Dokumentation unerwünschter Ereignisse* mithilfe von Fragebogen D. (Sehr gut / Gut / Weniger Gut* / Schlecht*)
Beurteilung der Handhabung von Pollinex Quattro® durch den Arzt: (Sehr gut / Gut / Weniger gut* / Schlecht*)
Beurteilung der Akzeptanz durch den Patienten (Sehr gut / Gut / Weniger gut* / Schlecht*)

Tabelle 11: Teilauszug Fragenkatalog

*\*Bei diesen Angaben sollten die aufgetretenen Probleme kurz geschildert werden.*

## 2.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit freundlicher Unterstützung des Dipl. Mathematikers Horst Lorenz bewerkstelligt, der durch Anwendung der geeigneten Software und ausgezeichnetes Sachwissen die Entwicklung der einzelnen Parameter beschrieben und in Schaubildern graphisch dargestellt hat. Folgende Daten wurden im Rahmen dieser Analyse berücksichtigt:

- Ergebnisse aus den Methacholinprovokationen
- Symptomverlauf der Pollensaison (Symptomtagebücher)
- Vorher-Nachher-Vergleich anhand der erhobenen Life Quality-Scores (LQ-Scores) 2008 vs. 2011

Die im Rahmen der Methacholinprovokationen erhobenen Variablen wurden deskriptiv ausgewertet unter Angabe der jeweiligen Anzahl an Werten, der Standardabweichung und des Mittelwertes, des Median, sowie deren Konfidenzintervall.

Zum intraindividuellen Vergleich der Vor- und Nachwerte zur SIT wurden der (parametrische) t-Test und der (nicht-parametrischen) Wilcoxon signed rank test herangezogen. So konnte

die Konsistenz der Ergebnisse unter der Annahme von normalverteilten Messwerten (Mittelwert, Konfidenzintervall des Mittelwertes, t-Test) bzw. ohne spezielle Verteilungsannahmen (Median, Konfidenzintervall des Medians, Wilcoxon Test) überprüft werden. Zusätzlich wurden die Ergebnisse in Subgruppen (Alter ( $\leq 10$  Jahre,  $>10$  Jahre)/ Geschlecht) betrachtet.

Der Symptomverlauf während der Pollensaison wurde anhand der ausgefüllten Tagebücher, sowie den Daten des tatsächlich gemessenen Pollenflugs lt. deutschem Polleninformationsdienst dargestellt. Aus den persönlichen Symptomkalendern wurde der mittlere Verlauf der Scores bestimmt und geplottet. Für den mittleren individuellen Score wurden die üblichen eindimensionalen Statistiken (Anzahl Werte, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Konfidenzintervall für Mittelwert und Median) bezüglich Auge, Nase, Lunge und Gesamt bestimmt und mittels t-Test bzw. Wilcoxon signed rank test mit der vorherigen Pollensaison verglichen.

Im Bezug auf die dokumentierten LQ-Scores zur Bewertung der krankheitsbezogenen Beeinträchtigung war vor allem ein Vergleich zum Ausgangsbefund vor Durchführung der Therapie 2008 interessant. Die dafür erhobenen Daten wurden mit den oben bereits erwähnten statistischen Verfahren für beide Termine zusammengestellt und intraindividuell mittels t-Test bzw. Wilcoxon signed rank test ausgewertet.

Zur technischen Durchführung der statistischen Berechnungen verwendete Herr Lorenz die SAS-Software (Incorporation, 2003) (Version 9.1) auf WINDOWS PC. Die Auswertung führte er für beide Patientengruppen getrennt voneinander durch. Die statistischen Tests wurden zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0.05$  gerechnet und nur deskriptiv interpretiert. Insgesamt handelte es sich bei der beschriebenen Untersuchung um eine explorative Datenanalyse ohne Kontrollgruppen (Pocock, 1983). Die Bewertung der Ergebnisse bezüglich der Signifikanz im Ergebnisteil erfolgte jeweils anhand des t-Testes.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientenkollektiv

Die Patientenpopulation wurde aus einer Gruppe von Kindern und Jugendlichen rekrutiert, für die in den Praxen bereits seit Beginn einer dreijährigen SCIT verwertbare Daten gesammelt worden waren. Die betreffenden Patienten sollten anschließend in Ihrer weiteren Entwicklung durch mich beobachtet werden. Zu Beginn der Untersuchungen 2008 wurden insgesamt 80 Patienten identifiziert, die zur weiteren Beobachtung in Frage kamen. In den nächsten Jahren waren jedoch immer wieder Patienten aus unterschiedlichen Gründen aus der Untersuchung ausgeschieden. Am Ende unserer Studie konnten zur Datenauswertung von mir insgesamt noch 37 Patienten berücksichtigt werden (siehe Abbildung 3). Die Nichtberücksichtigung von Patienten kam dabei aus folgenden Gründen zustande:

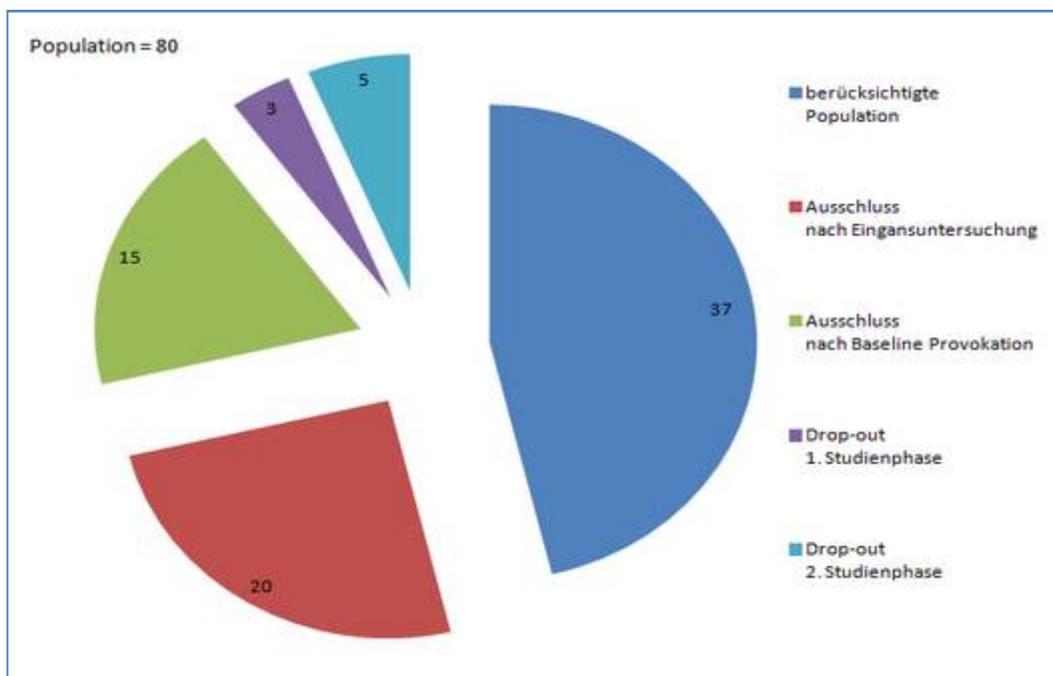


Abbildung 3: Aufteilung der Grundpopulation nach Ausschlüssen und Drop-out

Von 80 möglichen Teilnehmern waren nach der Durchführung einer Erstuntersuchung noch 60 Kinder und Jugendliche zur weiteren Beobachtung in Betracht gekommen. Die 20 ausgeschiedenen Patienten erhielten dennoch eine weitere allergologische Betreuung, sowie die Möglichkeit, die Symptomentwicklung durch Dokumentationen in Tagebuchform über insgesamt drei Jahre zu beobachten. Die Baseline-Provokation hatte unter den 60 Verbleibenden noch 15 Patienten identifiziert, die die Untersuchungsvoraussetzungen im Sinne eines Ansprechens auf Methacholin trotz starker Sensibilisierung nicht erfüllten und somit nicht dem ersten Diagnostik-Therapiezyklus zugeführt wurden. Bis zum Ende der Untersuchungen 2010 war ein Drop-out von insgesamt drei Patienten zu verzeichnen, einer davon in der

Frühblüher- und zwei in der Gräsergruppe. Gründe für die Beendigung der Teilnahme waren dabei die schwere Erkrankung eines Elternteils, Arztwechsel aus Distanzgründen und eine schlechte Methacholinverträglichkeit des Kindes mit Übelkeit, Unwohlsein und Schwindel. Von den 60 untersuchten Personen blieben bei Aufnahme meiner Untersuchungen somit noch 42 Teilnehmer zur Auswertung, sodass meine Dokumentationen 2009 mit 19 Patienten der Frühblüher- und 25 Patienten der Gräsergruppe begannen, wobei zwei Personen jeweils beiden Gruppen angehörten. Leider schieden auch im weiteren Verlauf aus verschiedenen Gründen weitere Kinder und Jugendliche aus der Untersuchung aus:

Bereits vor Beginn des zweiten Diagnostik-Therapiezyklus waren drei Patienten der Gräsergruppe wegen Auswanderung, ungenauer vorbestehender Messergebnisse und verstärkter Reaktion in der vergangenen Pollensaison mit Abbruchwunsch der SCIT aus der Beobachtung ausgeschlossen worden. Zwei der drei Patienten führten die Hyposensibilisierungstherapie dennoch weiter, wurden jedoch in der Auswertung nicht berücksichtigt.

In der Frühblühergruppe nahmen zwei Patienten den letzten Diagnostik-Zyklus nicht wahr: Ein Patient stand dabei ohne Angabe von Gründen für eine Kontaktaufnahme nicht mehr zur Verfügung, ein anderer lehnte weitere Methacholinprovokationen wegen starker Begleitreaktionen, wie Übelkeit, Schwindel und Unwohlsein, ab. Beide Patienten führten die SCIT dennoch weiter.

Zum endgültigen Vergleich der abgeschlossenen Therapie und Diagnostik über die komplette Dauer von drei Jahren standen mir somit die Daten von insgesamt 37 Kindern und Jugendlichen zur Verfügung. Dabei gehören zwei Patienten beiden Therapiegruppen an, sodass eine Untersuchung von 17 Frühblüher- und 22 Gräserpatienten möglich war. Tabelle 12 und Tabelle 13 verdeutlichen die Zusammensetzung der endgültig berücksichtigten Population.

Variable	Statistik	Wert
Geschlecht	männlich	16 (73%)
	weiblich	6 (27%)
	keine Angaben	-
	N	22 (100%)
Alter (Jahre) vor SCIT1	Mittelw. ± Std.abw.	10.3 ± 2.9
	Median	11
	[25%-, 75%-Quant.]	[8, 13]
	[Minimum, Max.]	[6, 15]
	N	22

Tabelle 12: Alter- und Geschlechtsverteilung, Gräser

Variable	Statistik	Wert
Geschlecht	männlich	10 (59%)
	weiblich	7 (41%)
	keine Angaben	-
	N	17 (100%)
Alter (Jahre) vor SCIT1	Mittelw. ± Std.abw.	10.6 ± 2.8
	Median	11
	[25%-, 75%-Quant.]	[7, 13]
	[Minimum, Max.]	[7, 15]
	N	17

Tabelle 13: Alter- und Geschlechtsverteilung, Frühblüher

Unter den 22 Patienten mit Gräserpollenallergie befanden sich 16 männliche und 6 weibliche. Von den insgesamt 17 Kindern und Jugendlichen mit Frühblüherensensibilisierung waren zehn männlich und sieben weiblich. Besonders unter den Gräserallergikern ist damit eine deutliche Dominanz des männlichen Geschlechts vertreten. Die Verteilung unter den Geschlechtern in unseren Beobachtungen spiegelt dadurch gut die bekannte Knabenwendigkeit für Asthma bronchiale in der Kindheit wieder (Hafkamp-de Groen, et al.,

2013). Vor Behandlungsbeginn 2008 waren die Patienten im Mittel 11 Jahre alt. Die Gruppe der Frühblüherallergiker zeigte bezüglich ihrer Zusammensetzung grundsätzlich Unterschiede zu der Gruppe der Gräserallergiker, die für die Interpretation der Ergebnisse möglicherweise von Bedeutung sein könnten: Zum einen war die untersuchte Gruppe der Gräserallergiker mit 22 Patienten größer als die Frühblüherallergikergruppe (17 Patienten). Beide Gruppen bestanden außerdem aus mehr männlichen Patienten als weiblichen. Dieser Effekt war in der Gruppe mit Gräsersensibilisierung (16 vs. 6) noch stärker ausgeprägt als in der Gruppe der Frühblüherpatienten (10 vs. 7). Bezüglich der Altersstruktur zeigten beide Gruppen allerdings eine sehr ähnliche Verteilung: Das Durchschnittsalter betrug zu Beginn der Betrachtungen 10,3 Jahre bei den Gräserpollenallergikern, 10,6 Jahre bei den Frühblüherallergikern. Auch die Spanne zwischen minimaler und maximaler Ausprägung des Alters war innerhalb beider Gruppen vergleichbar: Alle Patienten lagen vor SCIT 1 zwischen 7 (Frühblüher) bzw. 6 (Gräser) und 15 Jahren (Tabelle 12 und Tabelle 13). Im Rahmen der Anamnese bzw. den retrospektiv einbezogenen Patientendaten vor Beginn der Therapie stellten sich die Angaben wie folgt dar:

Anamnestische Angaben n <sub>Patienten</sub> (%)	Frühblühergruppe (n=19)	Gräsergruppe (n=25)
<b>Heuschnupfen</b>	16 (84,2%)	22 (88%)
<b>Asthma/Atemnot</b>	15 (78,9%)	17 (68%)
<b>Husten</b>	11 (60%)	6 (24%)
<b>Konjunktivitis</b>	19 (100%)	20 (80%)
<b>Hautauschlag</b>	16 (84,2%)	5 (20%)
<b>Polyvalente Allergie</b>	10 (52,6%)	11 (44%)
<b>Allergie bei Verwandten</b>	16 (84,2%)	23 (92%)
<b>Dauer der allergischen Beschwerden in Jahren</b>		
<b>Minimum/Maximum</b>	0,5 / 12	0,5 / 12
<b>(Mittelwert; Standardabweichung)</b>	(5,1 ; 3,3)	(4,6 ; 3,4)

Tabelle 14: Darstellung der anamnestischen Angaben

Beide Gruppen zeigten bei der Anamnese vor Beginn der SCIT deutliche Unterschiede in der Angabe der Symptome (Tabelle 14): Husten und Hautausschlag waren deutlich häufiger von den Frühblüherallergikern angegeben worden. Insgesamt waren nur die Gesichtspunkte

Heuschnupfen und Allergie bei Verwandten als Merkmale innerhalb der Gräsergruppe häufiger bejaht. Mit 5,1 Jahren dauerten die Beschwerden der Frühblüherpatienten zu diesem Zeitpunkt im Durchschnitt länger an als die der Gräserallergiker mit 4,6 Jahren durchschnittlicher Symptombdauer. Aus retrospektiv erhobenen Daten der bestehenden Patientendaten ging vor Therapie für beide Gruppen deutlich das erhöhte spezifische IgE als eine der Indikationen zur Durchführung einer SCIT (siehe Kapitel 1.2.2) hervor.

## 3.2. Durchführung der spezifischen Immuntherapie

### 3.2.1. Terminabweichungen

Die von uns angestrebten Untersuchungen forderten die Einhaltung eines strukturierten Zeitplans mit relativ kleinen Zeitfenstern für die jeweiligen Termine sowohl in der Diagnostik, als auch in der Therapie. Zum optimalen Ablauf und für die optimale Wirksamkeit und Verträglichkeit der spezifischen Immuntherapie sollten die Spritzabstände zwischen jeder der vier Sitzungen jeweils eine Woche betragen. Trotz aller Bestrebungen, diese Zeitintervalle einzuhalten, kam es dennoch mehrmals zu Abweichungen. Die häufigsten angegebenen Gründe, sowie deren Häufigkeit innerhalb der letzten beiden Therapiejahre sind Tabelle 15 zu entnehmen. In den Vorjahren wurde Krankheit als Grund etwas seltener (drei Patienten) und schulische Termine in ähnlicher Häufigkeit (drei Patienten) angegeben. Einschränkungen seitens der Eltern nahmen vorerst zu (zuvor drei Patienten), später jedoch wieder ab, mangelnde Kooperation war in den ersten Therapiejahren etwas häufiger zu verzeichnen (sechs Patienten). Eine Verzögerung aufgrund einer verstärkten Impfreaktion war lediglich im letzten Therapiejahr der Gräsergruppe zu verzeichnen.

Gründe	Gräser 2009/10	Frühblüher 2010/11	Gräser 2010/11
<b>Krankheit</b>	4 (10)	7 (12)	8 (16)
<b>Schulische Termine</b>	2 (10)	3 (12)	2 (16)
<b>Eltern</b>	4 (10)	1 (12)	2 (16)
<b>Kooperation</b>	3 (10)	4 (12)	5 (16)
<b>starke Impfreaktion</b>	-	-	1 (16)

Tabelle 15: Gründe für Terminversäumnisse bei der Hyposensibilisierung

Insgesamt wurden die korrekten Zeitabstände im Therapieverlauf zusehends seltener eingehalten: Wurde im zweiten Therapiezyklus der Gräserpatienten die Therapiefolge nur von zehn Kindern und Jugendlichen nicht eingehalten, so waren es im dritten Jahre der Therapie in der Frühblühergruppe schon zwölf und in der Gruppe der Gräser sogar 16. Zusammenhängen könnte diese Entwicklung einerseits mit dem Auftreten besonderer Krankheitsphä-

nomene, wie der Schweinegrippe im Jahr 2010, oder mit der abnehmenden Compliance im Rahmen der langen Therapiedauer: So wurden Krankheit und mangelnde Kooperation dabei zunehmend häufigere Gründe für die Versäumnisse.

Wie auch in den Vorjahren war im Rahmen der Sitzungen bei einigen Patienten eine Dosisanpassung nötig. Insgesamt war dies allerdings seltener der Fall und anders als zuvor waren dabei immer seltener die Empfindlichkeit gegen das Medikament, sondern vielmehr die oben erwähnten Terminversäumnisse und die damit verbundenen Rückdosierungen ursächlich dafür. Die Patienten, die eine alternative Dosierung erhalten hatten, sind in den unten stehenden Tabellen 16 bis 21 zusammen mit der jeweiligen Impfreaktion unter der entsprechenden hinzugefügten Dosis extra aufgelistet. Hatten bei der Therapie der Gräsergruppe im Jahr 2009/10 noch alle 22 Patienten regulär alle vier Impfungen in vorgesehener Dosis erhalten, waren im Folgejahr 2010/11 in dieser Gruppe Abweichungen bei insgesamt vier Patienten zu beobachten: Einmal in der zweiten, dreimal in der dritten Dosis. Innerhalb der Frühblühergruppe wurde nur bei einem Patienten die erste Dosis angepasst, ein Patient hingegen hatte die letzte Sitzung und damit die vierte Dosis ersatzlos versäumt.

### 3.2.2. Lokale und systemische Begleitreaktionen der Therapie

Bei der Befragung der teilnehmenden Kinder und ihrer Eltern zu den im Rahmen der Hypo sensibilisierungssitzungen aufgetretenen Reaktionen wurden am häufigsten Schwellungen der Einstichstelle von unter 10 cm Durchmesser, sowie lokale Hautreaktionen, wie Verhärtung, Rötung, Erwärmung und Juckreiz genannt. Systemische Begleiteffekte traten insgesamt sehr selten und nur in geringer Intensität auf. Lediglich in einem Fall führte das Auftreten einer systemischen Reaktion in Form einer ausgebreiteten Urtikaria zur verzögerten Fortsetzung der Therapie. Ein Abbruch der Behandlung war in keinem der Fälle notwendig. Die Verträglichkeit von Pollinex® Quattro wurde dabei durchschnittlich als gut angegeben. In der Gruppe der Frühblüherallergiker bewerteten 2 von 17 Patienten die Verträglichkeit des Medikaments, im letzten Therapiezyklus sogar als sehr gut, während in der Gräsergruppe die Verträglichkeit im letzten Jahr etwas schlechter eingestuft wurde: 3 von 22 Patienten bewerteten die Verträglichkeit als weniger gut. Grund dafür war vor allem eine zunehmende Intensität der beobachteten Lokalreaktionen.

Die folgenden Tabellen dokumentieren die Medikamentenverträglichkeit im Therapieverlauf für beide Gruppen ab Therapiebeginn anhand der angegebenen Lokalreaktionen.

	Dosis 1 0,5 ml (n=9)	Dosis 1 1 ml (n=19)	Dosis 2 1 ml (n=19)	Dosis 3 1 ml (n=19)	Dosis 3 1ml (n=19)
<b><u>Schwellung &lt; 5 cm</u></b>	9 (100%)	17 (89,5 %)	17 (89,5 %)	15 (78,9 %)	17 (89,5 %)
<b><u>Schwellung &gt; 5 cm</u></b>	0 (0%)	2 (10,5%)	2 (10,5%)	4 (21,1%)	2 (10,5%)
<b><u>Schwellung &gt; 10 cm</u></b>	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
<b><u>Verhärtung</u></b>	6 (66,7%)	11 (57,9%)	11 (57,9%)	11 (57,9%)	11 (57,9%)
<b><u>Juckreiz</u></b>	5 (55,6%)	9 (47,4%)	9 (47,4%)	10 (52,6%)	9 (47,4%)
<b><u>Schmerz</u></b>	2 (22,2%)	4 (21,1%)	4 (21,1%)	4 (21,1%)	4 (21,1%)
<b><u>Rötung</u></b>	4 (44,5%)	10 (52,6%)	10 (52,6%)	10 (52,6%)	11 (57,9%)
<b><u>Erwärmung</u></b>	2 (22,2%)	8 (42,1%)	8 (42,1%)	8 (42,1%)	9 (47,4%)
<b><u>Sofortreaktion</u></b>	6 (66,7%)	10 (52,6%)	10 (52,6%)	10 (52,6%)	10 (52,6%)
<b><u>Spätreaktion</u></b>	4 (44,4%)	10 (52,6%)	10 (52,6%)	10 (52,6%)	9 (47,4%)
<b><u>Intensität (0-3): Mittelwert</u></b>	1	1,1	1,1	1,1	1,1
<b><u>Kühlung/Fenistil®</u></b>	3 (33,3%)	6 (31,6%)	6 (31,6%)	7 (36,8%)	6 (31,6%)
<b><u>Wiederhergestellt</u></b>	9 (100%)	19 (100%)	19 (100%)	19 (100%)	19 (100%)
<b><u>Unerwartete oder schwere Reaktionen</u></b>	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)

Tabelle 16: Lokalreaktion, Frühblüher 2008

Tabelle 16 zeigt die dokumentierten Reaktionen der Frühblühergruppe im Rahmen des ersten Therapiezyklus: Bei 9 Patienten wurde die erste Dosis bei starker Sensibilisierung in niedrigere Dosierungen aufgeteilt. Aufgetretene Schwellungen wurden fast ausschließlich als klein bewertet. Die Reaktionen wurden in ausgeglichenem Verhältnis als Sofort- und Spätreaktion angegeben. Als Sofortreaktion wurden Effekte bezeichnet, die innerhalb des 30-minütigen Beobachtungsintervalls in der Praxis auftraten. Die Spätreaktion meint in diesem Zusammenhang eine Reaktion, die erst danach eingetreten ist. Im Folgejahr wurde die Schwellung der Injektionsstelle häufiger größer angegeben, wobei die Mehrzahl der Patienten die Reaktion als Spätreaktion angab. Die Aufteilung einer Impfdosis wurde hier bei keinem Patienten vorgenommen (siehe Tabelle 17).

	Dosis 1 0,5 ml (n=19)	Dosis 2 1 ml (n=19)	Dosis 3 1 ml (n=19)	Dosis 3 1 ml (n=19)
<b><u>Schwellung &lt; 5 cm</u></b>	11 (57,9%)	10 (52,6%)	12 (63,2%)	13 (68,4%)
<b><u>Schwellung &gt; 5 cm</u></b>	7 (36,8%)	8 (42,1%)	7 (36,8%)	5 (26,3%)
<b><u>Schwellung &gt; 10 cm</u></b>	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
<b><u>Verhärtung</u></b>	16 (84,2%)	16 (84,2%)	16 (84,2%)	16 (84,2%)
<b><u>Juckreiz</u></b>	14 (73,7%)	13 (68,4%)	12 (63,2%)	12 (63,2%)
<b><u>Schmerz</u></b>	8 (42,1%)	9 (47,4%)	8 (42,1%)	7 (36,8%)
<b><u>Rötung</u></b>	14 (73,7%)	14 (73,7%)	14 (73,7%)	14 (73,7%)
<b><u>Erwärmung</u></b>	11 (57,9%)	11 (57,9%)	11 (57,9%)	11 (57,9%)
<b><u>Sofortreaktion</u></b>	4 (21,1%)	5 (26,3%)	4 (21,1%)	4 (21,1%)
<b><u>Spätreaktion</u></b>	15 (78,9%)	14 (73,7%)	15 (78,9%)	15 (78,9%)
<b><u>Intensität (0-3): Mittelwert</u></b>	1,4	1,4	1,3	1,3
<b><u>Kühlung/Fenistil®</u></b>	8 (42,1%)	9 (47,3%)	6 (31,6%)	6 (31,6%)
<b><u>Wiederhergestellt</u></b>	19 (100%)	19 (100%)	19 (100%)	19 (100%)
<b><u>Unerwartete oder schwere Reaktionen</u></b>	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)

Tabelle 17: Lokalreaktion, Frühblüher 2009

Im letzten Therapiejahr wurde bei einem Patienten die erste Dosis geteilt. Die Schwellung wurde zwar durch die Mehrzahl der Patienten als klein bewertet, jedoch wurde auch zum einzigen Mal eine Schwellung über 10 cm beobachtet. Das Verhältnis von Sofort- zu Spätreaktion ist hier wieder ausgeglichen angegeben (Tabelle 18). Die Intensität der Begleitreaktionen wurde in der Frühblühergruppe im zweiten Therapiejahr im Durchschnitt am stärksten, im ersten und dritten schwächer bewertet.

	Dosis 1 1 ml (n=17)	Dosis 1 0,4 ml (n=1)	Dosis 2 1 ml (n=17)	Dosis 3 1 ml (n=17)	Dosis 3 1 ml (n=16)
<b><u>Schwellung &lt; 5 cm</u></b>	12 (70,6%)	1 (100%)	9 (52,9%)	13 (76,5%)	11 (68,8%)
<b><u>Schwellung &gt; 5 cm</u></b>	3 (17,7%)	0 (-)	5 (29,4%)	3 (17,6%)	4 (25,0%)
<b><u>Schwellung &gt; 10 cm</u></b>	0 (-)	0 (-)	1 (5,9%)	0 (-)	0 (-)
<b><u>Verhärtung</u></b>	15 (88,3%)	1 (100%)	15 (88,3%)	16 (94,1%)	15 (93,4%)
<b><u>Juckreiz</u></b>	11 (64,7%)	0 (-)	10 (58,8%)	11 (64,7%)	11 (68,8%)
<b><u>Schmerz</u></b>	5 (29,4%)	0 (-)	5 (29,4%)	6 (35,2%)	6 (37,5%)
<b><u>Rötung</u></b>	11 (64,7%)	1 (100%)	11 (64,7%)	12 (70,5%)	11 (68,8%)
<b><u>Erwärmung</u></b>	10 (58,8%)	1 (100%)	11 (64,7%)	11 (64,7%)	9 (56,3%)
<b><u>Sofortreaktion</u></b>	7 (41,2%)	0 (-)	7 (41,2%)	8 (47,1%)	9 (56,3%)
<b><u>Spätreaktion</u></b>	8 (47,1%)	1 (100%)	8 (47,1%)	8 (47,1%)	6 (37,5%)
<b><u>Intensität (0-3): Mittelwert</u></b>	0,9	1	1,1	1,1	1,3
<b><u>Kühlung/Fenistil®</u></b>	9 (52,9%)	0 (-)	10 (58,8%)	9 (52,9%)	8 (50,0%)
<b><u>Wiederhergestellt</u></b>	17 (100%)	1 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	16 (100%)
<b><u>Unerwartete oder schwere Reaktionen</u></b>	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)

Tabelle 18: Lokalreaktion, Frühblüher 2010/2011

Auch in der Gruppe der Gräserallergiker wurde die erste Impfdosis bei einigen Patienten aufgeteilt. Auch hier wurde keine sehr große Schwellung angegeben, wobei Sofortreaktionen häufiger zu beobachten waren (Tabelle 19).

	Dosis 1 0,5 ml (n=17)	Dosis 1 1 ml (n=25)	Dosis 2 1 ml (n=25)	Dosis 3 1 ml (n=25)	Dosis 3 1ml (n=25)
<b><u>Schwellung &lt; 5 cm</u></b>	14 (82,35%)	20 (80%)	19 (76%)	19 (76%)	19 (76%)
<b><u>Schwellung &gt; 5 cm</u></b>	3 (17,65%)	5 (20%)	6 (24%)	6 (24%)	5 (20%)
<b><u>Schwellung &gt; 10 cm</u></b>	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
<b><u>Verhärtung</u></b>	15 (88,24%)	19 (76%)	19 (76%)	19 (76%)	20 (80%)
<b><u>Juckreiz</u></b>	13 (76,47%)	19 (76%)	21 (84%)	21 (84%)	20 (80%)
<b><u>Schmerz</u></b>	2 (11,76%)	3 (12%)	3 (12%)	3 (12%)	4 (16%)
<b><u>Rötung</u></b>	9 (52,94%)	17 (68%)	15 (60%)	15 (60%)	9 (52,94%)
<b><u>Erwärmung</u></b>	10 (58,82%)	15 (60%)	14 (56%)	14 (56%)	15 (60%)
<b><u>Sofortreaktion</u></b>	13 (76,47%)	17 (68%)	17 (68%)	17 (68%)	17 (68%)
<b><u>Spätreaktion</u></b>	6 (35,29%)	10 (40%)	10 (40%)	10 (40%)	11 (44%)
<b><u>Intensität (0-3): Mittelwert</u></b>	1,2	1,3	1,4	1,3	1,4
<b><u>Kühlung/Fenistil®</u></b>	6 (35,29%)	12 (48%)	14 (56%)	13 (52%)	13 (52%)
<b><u>Wiederhergestellt</u></b>	17 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)
<b><u>Unerwartete oder schwere Reaktionen</u></b>	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)

Tabelle 19: Lokalreaktion, Gräsergruppe 2008/2009

Im zweiten Therapiejahr wurde die Intensität der Begleitreaktionen im Durchschnitt etwas niedriger bewertet. Auch die Schwellung wurde insgesamt kleiner angegeben, hierbei jedoch meist als Spätreaktion (Tabelle 20).

	Dosis 1 1 ml (n=22)	Dosis 2 1 ml (n=22)	Dosis 3 1 ml (n=22)	Dosis 3 1 ml (n=22)
<b><u>Schwellung &lt; 5 cm</u></b>	18 (81,8%)	19 (86,4%)	14 (63,6%)	18 (81,8%)
<b><u>Schwellung &gt; 5 cm</u></b>	3 (13,6%)	2 (9,1%)	8 (36,4%)	4 (18,2%)
<b><u>Schwellung &gt; 10 cm</u></b>	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
<b><u>Verhärtung</u></b>	19 (86,4%)	19 (86,4%)	20 (90,1%)	19 (86,4%)
<b><u>Juckreiz</u></b>	18 (81,8%)	19 (86,4%)	19 (86,4%)	17 (77,3%)
<b><u>Schmerz</u></b>	7 (31,8%)	8 (36,4%)	12 (54,6%)	8 (36,4%)
<b><u>Rötung</u></b>	14 (63,6%)	14 (63,6%)	16 (72,7%)	14 (63,6%)
<b><u>Erwärmung</u></b>	13 (59,1%)	12 (54,6%)	16 (72,7%)	12 (54,6%)
<b><u>Sofortreaktion</u></b>	5 (22,7%)	5 (22,7%)	5 (22,7%)	4 (18,2%)
<b><u>Spätreaktion</u></b>	17 (77,3%)	17 (77,3%)	17 (77,3%)	18 (81,8%)
<b><u>Intensität (0-3): Mittelwert</u></b>	1,1	1,1	1,4	1,2
<b><u>Kühlung/Fenistil®</u></b>	8 (36,4%)	9 (40,9%)	11 (50,0%)	11 (50,0%)
<b><u>Wiederhergestellt</u></b>	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)
<b><u>Unerwartete oder schwere Reaktionen</u></b>	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)

Tabelle 20: Lokalreaktion, Gräser 2009/2010

Im dritten Therapiejahr musste deutlich häufiger eine Impfdosis aufgeteilt werden. Grund hierfür waren meist Terminversäumnisse. Die Schwellung wurde verglichen mit dem zweiten Therapiejahr etwas größer angegeben. Schwellungen über 10 cm wurden jedoch nicht verzeichnet. Dennoch wurde die Intensität der Reaktionen durchschnittlich stärker als im zweiten Therapiejahr bewertet (Tabelle 21).

	Dosis 1 1 ml (n=22)	Dosis 2 1 ml (n=21)	Dosis 2 0,5 ml (n=1)	Dosis 3 0,4 ml (n=3)	Dosis 3 1 ml (n=22)	Dosis 3 1 ml (n=22)
<b><u>Schwellung &lt; 5 cm</u></b>	16 (72,7%)	13 (61,9%)	1 (100%)	3 (100%)	14 (63,6%)	14 (63,6%)
<b><u>Schwellung &gt; 5 cm</u></b>	6 (27,3%)	8 (38,1%)	0 (-)	0 (-)	8 (36,4%)	8 (36,4%)
<b><u>Schwellung &gt; 10 cm</u></b>	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
<b><u>Verhärtung</u></b>	21 (95,5%)	20 (95,2%)	1 (100%)	3 (100%)	22 (100%)	20 (90,9%)
<b><u>Juckreiz</u></b>	16 (72,7%)	15 (71,4%)	1 (100%)	2 (66,7%)	18 (81,8%)	18 (81,8%)
<b><u>Schmerz</u></b>	9 (40,9%)	8 (38,1%)	0 (-)	2 (66,7%)	10 (45,5%)	9 (40,9%)
<b><u>Rötung</u></b>	16 (72,7%)	16 (76,2%)	0 (-)	1 (33,3%)	16 (72,7%)	15 (68,2%)
<b><u>Erwärmung</u></b>	17 (77,3%)	16 (76,2%)	1 (100%)	3 (100%)	17 (77,3%)	15 (68,2%)
<b><u>Sofortreaktion</u></b>	7 (31,8%)	7 (33,3%)	0 (-)	0 (-)	7 (31,8%)	8 (36,4%)
<b><u>Spätreaktion</u></b>	15 (68,2%)	14 (66,7%)	1 (100%)	3 (100%)	15 (68,2%)	14 (63,6%)
<b><u>Intensität (0-3): Mittelwert</u></b>	1,2	1,3	1	1,3	1,6	1,4
<b><u>Kühlung/Fenistil®</u></b>	12 (54,6%)	13 (61,9%)	0 (-)	1 (33,3%)	13 (59,1%)	10 (45,5%)
<b><u>Wiederhergestellt</u></b>	22 (100%)	21 (100%)	1 (100%)	3 (100%)	22 (100%)	22 (100%)
<b><u>Unerwartete oder schwere Reaktionen</u></b>	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)

Tabelle 21: Lokalreaktion, Gräser 2010/2011

Insgesamt ist die Verhärtung an der Einstichstelle ein relativ konstant angegebenes, häufiges Merkmal. Sonstige Nebenwirkungen, v.a. in Form von Müdigkeit und leichte systemische Begleitreaktionen in Form von Rhinitis oder Augenbrennen wurden im Verlauf hingegen seltener angegeben. Im Jahr 2009/10 berichteten 6 von 22 Patienten der Gräsergruppe über leichte systemische Nebenwirkungen: Darunter einer von Urtikaria, zwei von Rhinitis und drei von Konjunktivitis. Im letzten Therapiejahr war dies nur noch bei 3 von 22 Patienten der Fall: Dabei war Urtikaria, Konjunktivitis und Rhinitis bei jeweils einem Patienten zu verzeichnen. In der Gruppe der Frühblüherpatienten gaben lediglich je ein Patient Rhinitis und Urtikaria an. Die systemischen Effekte wurden dabei hauptsächlich als leicht beschrieben. Da diese Symptome meist als Spätreaktion deklariert wurden, konnte deren Auftreten jedoch weder

verifiziert, noch mit Sicherheit auf die Therapie zurückgeführt werden. Nur ein Patient erlitt eine schwerere Nebenwirkung in Form einer deutlichen, beidseitigen Quaddelbildung, die eine Verzögerung der Folgetherapie nach sich zog. Alle Reaktionen bildeten sich dabei jedoch wieder vollständig zurück. Die Gesamtbewertung der Intensität von Begleitreaktionen durch die Patienten zeigte insgesamt nur eine geringe Schwankung: In der Frühblühergruppe wurde sie im zweiten Therapiejahr etwas höher bewertet als im ersten und dritten, in der Gräsergruppe wurde sie in allen drei Therapiejahren im Durchschnitt fast identisch angegeben.

Die stärkste Intensität der Begleitreaktionen innerhalb der Therapiezyklen wurde insgesamt betrachtet bei SCIT 2 und 3 erhoben (siehe Tabellen 16 bis 21): Dabei wurden zu diesem Zeitpunkt die meisten stärkeren Reaktionen, wie Schwellung über 5 cm Größe oder andere Begleitsymptome, wie Juckreiz, Schmerz, Rötung und Erwärmung angegeben. Ebenso wurden im Rahmen der dritten SCIT insgesamt die meisten Interventionen durch Kühlung oder Fenistilgel durchgeführt.

Die Begleitreaktionen führten in keinem der Fälle zum Abbruch der Therapie. Der oben erwähnte Patient, der die Therapie nach nur einem Behandlungsjahr vorzeitig abgebrochen hatte, gab als Grund dafür weniger eine unmittelbare Impfreaktion, sondern vielmehr eine verstärkt aufgetretene Allgemeinreaktion in der folgenden Pollensaison an, die von Seiten des Patienten auf die zurückliegende Behandlung der SCIT zurückgeführt wurde, was jedoch nicht objektiv zu verifizieren war.

### 3.3. Durchführung der Methacholinprovokation

#### 3.3.1. Einflüsse auf die Messergebnisse

Für eine korrekte Beurteilung der bronchialen Hyperreagibilität ist bei der unspezifischen Provokation stets die Freiheit von Medikamenteneinflüssen durch Einhaltung der jeweiligen Absetzfristen anzustreben. Seit Beginn der Untersuchungen 2008 war es trotzdem immer wieder vorgekommen, dass Patienten auch nach Aufklärung über diese Notwendigkeit wegen ihrer starken Symptomatik im Vorfeld der Untersuchung über einen längeren Zeitraum hinweg nicht auf die Einnahme ihrer Medikation verzichten konnten. Zu Beginn meiner Untersuchungen lag bei insgesamt sechs Patienten beider Untersuchungsgruppen im Rahmen der vorherigen Messungen durch vorausgegangene Applikation verschiedener Wirkstoffe eine eingeschränkte Beurteilbarkeit der Messergebnisse vor.

Auch in den Folgejahren war bei einigen Patienten im Zeitraum der geplanten Provokations-sitzungen eine Medikamenteneinnahme wegen starker Beschwerden notwendig. Jedoch konnte bei allen Patienten nach Besserung der Symptomatik ein späterer Zeitpunkt zur Pro-vokation gefunden werden, zudem dann eine Messung ohne Einfluss störender Substanzen möglich war. Diese Vorgehensweise führte bei den entsprechenden Patienten jedoch einige Male zur Verzögerung des Therapiebeginns oder zu einer näher am datierten Pollenflugbe-ginn liegenden zweiten Methacholinprovokation.

### 3.3.2. Ergebnisse der Methacholinprovokationen

Die Ergebnisse aus den Methacholinprovokationen wurden jeweils separat für beide Gruppen ausgewertet und graphisch dargestellt. Als Parameter zur Beurteilung der bronchialen Hyperreagibilität wurden dabei vor allem die BH-Grade zur Einteilung leichter, mittelgradiger oder schwerer bronchialer Hyperreagibilität anhand der dokumentierten Provokationsdosis PD Methacholin in mg, sowie die erhobenen Messwerte für R5 und FEV<sub>1</sub> in % des Ausgangswertes herangezogen (siehe Kapitel 2.3.4.1). Die Provokationsdosis bezeichnet dabei die applizierte Methacholindosis, die zur Über- bzw. Unterschreitung der Grenzwerte für R5 und FEV<sub>1</sub> führte. Sie erlaubt in diesem Sinne eine Zuordnung zu den BH-Graden. Im Vergleich dazu lässt sie jedoch etwas feinere Abstufung der Reaktion zu.

Als Begleitsymptome der Methacholinprovokation wurde in beiden Gruppen (Frühblüher-sowie Gräserallergiker) regelmäßig ein Kratzen im Hals und ein Engegefühl in der Brust be-schrieben, das sich jeweils nach der Broncholyse rasch besserte.

Im folgenden Kapitel werden zuerst jeweils die von mir erhobenen Daten dargestellt. An-schließend werden diese für die Beurteilung des gesamten Therapieverlaufs zur Auswertung der retrospektiven Daten aus den Vorjahren in Beziehung gesetzt.

#### 3.3.2.1. Patienten mit Sensibilisierung gegen Gräserallergene

Der durchschnittliche BH-Grad bei den 22 Gräserpatienten lag im Jahr 2009 vor dem zweiten Therapiezyklus bei 2,1. Mit einem Mittelwert von 1,9 nach Abschluss des zweiten SCIT-Zyklus zeigte sich der BH-Grad etwas niedriger, jedoch nicht signifikant. Ein Jahr später, vor Beginn des dritten Therapiejahres, war im BH-Wert von durchschnittlich 1,6 eine signifikante Reduktion zum Wert vor dem zweiten Therapiezyklus (2,1) und damit eine geringere Einschätzung des Schweregrades der bronchialen Hyperreagibilität,  $p=0.002$  (t-Test) zu verzeichnen. Nach der letzten SCIT war mit einem durchschnittlichen BH-Grad von 1,7 lediglich ein minimaler, nicht signifikanter Wiederanstieg erfolgt (siehe auch Abbildung 4). Tabelle 22 stellt die Entwicklung der BH-Grade in der Gruppe der Gräserallergiker innerhalb der letzten beiden Therapiejahre dar: Dem jeweiligen BH-Grad 0-3 sind jeweils die Anzahl

der Patienten, sowie deren prozentualer Anteil an der gesamten Gräsergruppe zur jeweiligen Therapiephase zugeordnet. Die Dynamik wird im unteren Teil der Tabelle durch Darstellung der Differenz zu der Verteilung vor der betreffenden Therapiephase verdeutlicht: Hier ist zu entnehmen, wie viele Patienten eine Zu-/ Abnahme des BH-Grades zeigten.

	Statistik	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
Gesamt	0	1 ( 5%)	3 (14%)	3 (14%)	4 (18%)
	1	4 (18%)	3 (14%)	7 (32%)	5 (23%)
	2	9 (41%)	10 (45%)	8 (36%)	7 (32%)
	3	8 (36%)	6 (27%)	4 (18%)	6 (27%)
	N	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)
	Mittelw. ± Std.abw.	2.1 ± 0.9	1.9 ± 1.0	1.6 ± 1.0	1.7 ± 1.1
	95%-KI für den Mittelw.	[1.7, 2.5]	[1.4, 2.3]	[1.2, 2.0]	[1.2, 2.2]
	Median	2.0	2.0	2.0	2.0
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[2, 3] [0, 3]	[2, 3] [0, 3]	[1, 2] [0, 3]	[1, 3] [0, 3]
	Differenz		zu vor SCIT 2	zu vor SCIT 2	zu vor SCIT 3
	Abnahme		8 (36%)	9 (41%)	4 (18%)
	Keine Änderung		10 (45%)	13 (59%)	12 (55%)
	Zunahme		4 (18%)	-	6 (27%)
	N		22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-0.2 ± 1.0	-0.5 ± 0.7	0.1 ± 0.9	
t-Test		p=0.2855	p=0.0022	p=0.6283	
Median		0.0	0.0	0.0	
Wilcoxon signed rank test		p=0.3784	p=0.0039	p=0.7930	

Tabelle 22: Bronchiale Hyperreagibilität (Schweregrad), Gräser

Wie Tabelle 22 ebenfalls zu entnehmen ist, zeigten die meisten Patienten (45-60%) innerhalb der letzten beiden Therapiejahre keine Änderung bezüglich der zuvor ermittelten BH-Grade. Während nach SCIT 2 noch 18% eine Zunahme, 36% hingegen eine Abnahme des BH-Grades zeigten, war in der darauffolgenden Messung vor der dritten SCIT bei keiner Person eine Zunahme, bei 41% hingegen eine Abnahme verglichen zu den Werten vor SCIT 2 zu verzeichnen. Bezüglich der Werte vor SCIT 3 zeigten danach 27% der Patienten einen Anstieg des BH-Grades, während sich bei nur 18% ein Abfall abzeichnete. Im Allgemeinen zeigten sich also im Vergleich vor SCIT 3 zu vor SCIT 2 die meisten Abnahmen und die wenigsten Zunahmen der BH-Grade, die umgekehrte Konstellation der meisten Zunahmen und wenigsten Abnahmen erbringt der Vergleich vor SCIT 3 zu nach SCIT 3. Die beschriebenen Veränderungen führten insgesamt dazu, dass im Vergleich zu vor SCIT 2 nach SCIT 3 nur noch 27% statt 36% eine schwere BHR im Sinne eines BH-Grades von 3 zeigten und nur noch 32% statt 41% einen BH-Grad von 2. Eine Zunahme wurde hingegen bei der leichten BHR und des entsprechenden BH-Grades 1 (23% statt 18%) und bei BH-Grad 0 im Sinne eines Nichtansprechens auf Methacholinchlorid bei 18% statt 5% verzeichnet. Insgesamt fand im betreffenden Zeitraum also eine deutliche Verschiebung zu BH-Graden geringerer Höhe statt.

Die Beobachtung der gesamten Therapiedauer zeigt im Vergleich zu den anfänglich erhobenen Werten einen signifikanten Abfall des mittleren BH-Grades von 2,2 vor Therapiebeginn mit SCIT 1 zu dem Durchschnittswert von 1,7 nach Beendigung der

vollständigen Therapie nach der dritten SCIT um 0,5 ( $p < 0,01$ ). Abbildung 4 und Tabelle 23 zeigen den Verlauf der BH-Schweregrade für die gesamte Therapiedauer.

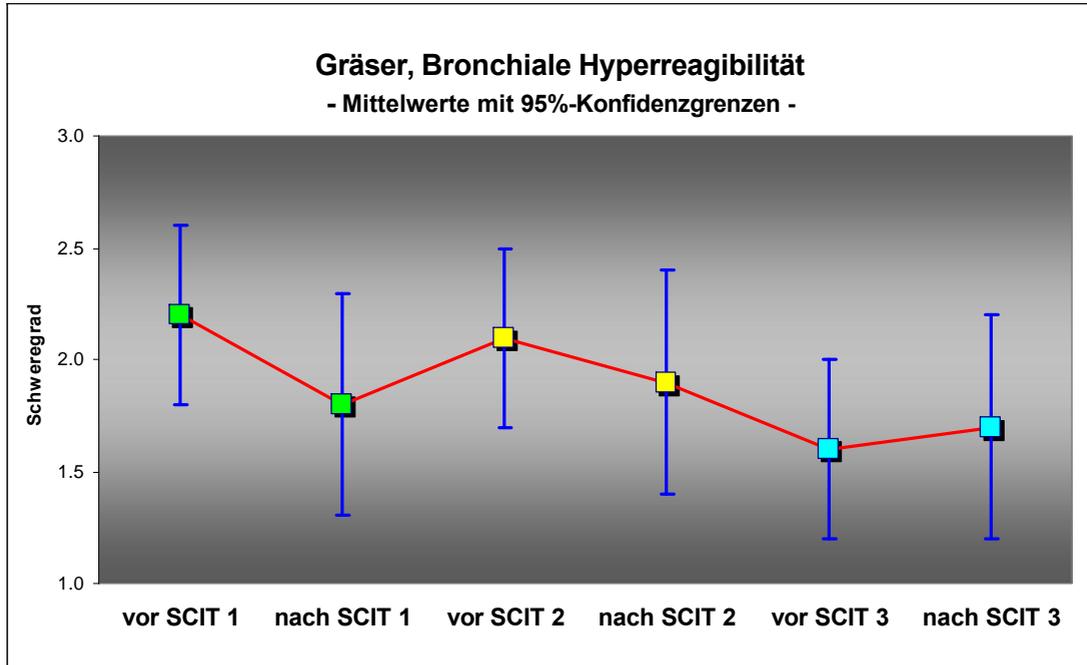


Abbildung 4: BH-Schweregrad, Gräser

Statistik	vor SCIT 1	nach SCIT 1	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
0	-	4 (18%)	1 ( 5%)	3 (14%)	3 (14%)	4 (18%)
1	6 (27%)	5 (23%)	4 (18%)	3 (14%)	7 (32%)	5 (23%)
2	5 (23%)	5 (23%)	9 (41%)	10 (45%)	8 (36%)	7 (32%)
3	11 (50%)	8 (36%)	8 (36%)	6 (27%)	4 (18%)	6 (27%)
N	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.	2.2 ± 0.9	1.8 ± 1.2	2.1 ± 0.9	1.9 ± 1.0	1.6 ± 1.0	1.7 ± 1.1
95%-KI für den Mittelw.	[1.8, 2.6]	[1.3, 2.3]	[1.7, 2.5]	[1.4, 2.3]	[1.2, 2.0]	[1.2, 2.2]
Median	2.5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
95%-KI für den Median	[2, 3]	[1, 3]	[2, 3]	[2, 3]	[1, 2]	[1, 3]
[Minimum, Max.]	[1, 3]	[0, 3]	[0, 3]	[0, 3]	[0, 3]	[0, 3]
<b>Differenz zu „vor SCIT 1</b>						
Abnahme						10 (45%)
Keine Änderung						11 (50%)
Zunahme						1 ( 5%)
N						22 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.						-0.5 ± 0.9
t-Test						p=0.0071
Median						0.0
Wilcoxon signed rank test						p=0.0098

Tabelle 23: Bronchiale Hyperreagibilität (Schweregrad) (SCIT 1-3), Gräser

Wie Tabelle 23 zu entnehmen ist, kam es dabei in der Gruppe der Gräserallergiker auch im gesamten Therapieverlauf von drei Jahren zu einer deutlichen Umverteilung zugunsten niedriger BH-Grade: Besonders auffällig ist dabei die starke Reduktion der Patienten, die eine starke bronchiale Hyperreagibilität aufwiesen von anfänglich elf auf sechs Patienten nach der abschließenden SCIT 3, sowie die Tatsache, dass nach Beendigung aller Therapiezyklen vier Patienten keine nachweisbare Reaktion auf Methacholin im Sinne einer bronchialen Hy-

perreagibilität mehr zeigten. Vor Beginn der Therapie war dies definitionsgemäß bei keinem der Patienten der Fall. Auch die Patienten mit BH-Grad 1 reduzierten sich leicht von sechs auf fünf. Eine Zunahme zeigte sich bei der mittelgradigen BHR von fünf auf sieben Patienten.

Der Vergleich der Ausgangswerte 2008 und der BH-Grade nach Beendigung der Therapie 2011 ergibt mit 50% für den größten Anteil der Patienten einen konstanten BH-Grad, während bei 45% die angestrebte Abnahme des BH-Grades erreicht werden konnte. Für lediglich 5 Prozent (entspricht einem Patienten) wurde ein Anstieg des BH-Grades dokumentiert. Bei 95% der Patienten konnte also ein zumindest konstanter BH-Grad oder sogar eine Reduktion desselben erreicht werden.

Bei getrennter Betrachtung der Geschlechter (Abbildung 5, Tabelle 24) zeigt sich bis vor SCIT 2 ein ähnlicher Kurvenverlauf. Nach SCIT 2 wurde bei den männlichen Patienten im Durchschnitt ein konstanter BH-Grad erhoben (2,1), während bei den weiblichen Patientinnen ein starker Abfall von 2,0 vor auf 1,2 nach SCIT 2 zu verzeichnen war mit anschließendem leichtem Wiederanstieg auf 1,5 bzw. 1,7 im Rahmen des dritten Therapiezyklus. Bei den männlichen Patienten fand der größte Abfall der BH-Grade erst nach SCIT 2 (2,1) zu vor SCIT 3 (1,6) statt. Auch hier ist mit einem Folgewert von 1,7 nach SCIT 3 nur ein geringer Anstieg zu vermerken. Sowohl der Ausgangs- als auch der Endwert der gesamten Beobachtung liegen damit für beide Geschlechter sehr nahe zusammen. Eine signifikante Veränderung seit Therapiebeginn konnte neben dem Gesamtkollektiv der Gräserpatienten auch bei den Jungen ( $p=0,0197$ ) und jüngeren Patienten ( $p=0,0368$ ) nachgewiesen werden, während die Abnahme des BH-Grades bei isolierter Betrachtung der weiblichen ( $p=0,1747$ ) und älteren Patienten ( $p=0,0544$ ) als nicht signifikant zu beschreiben ist.

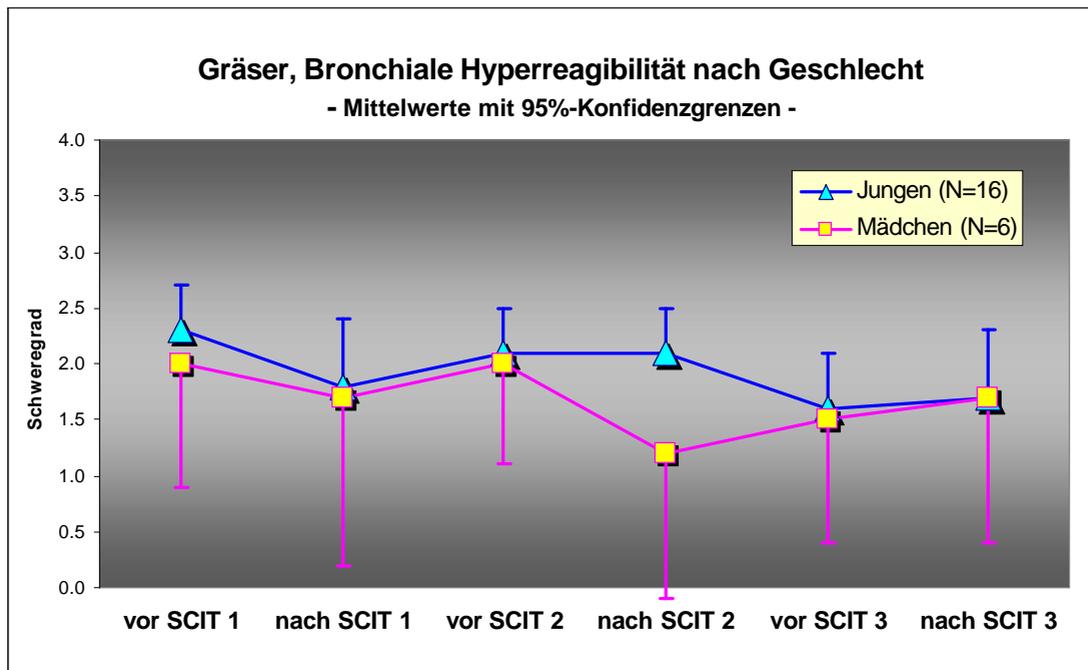


Abbildung 5: BH-Schweregrad nach Geschlecht, Gräser

	Statistik	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
<b>Jungen</b>	Mittelw. ± Std.abw.	2.1 ± 0.9	2.1 ± 0.8	1.6 ± 1.0	1.7 ± 1.1
	95%-KI für den Mittelw.	[1.7, 2.6]	[1.7, 2.6]	[1.1, 2.1]	[1.1, 2.3]
	Median	2.0	2.0	2.0	2.0
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[2, 3] [0, 3]	[2, 3] [0, 3]	[1, 2] [0, 3]	[1, 3] [0, 3]
	N	16	16	16	16
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		5 (31%)	6 (38%)	3 (19%)
	Keine Änderung		7 (44%)	10 (63%)	9 (56%)
	Zunahme		4 (25%)	-	4 (25%)
	N		16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)
	Mittelw. ± Std.abw.		0.0 ± 0.9	-0.5 ± 0.7	0.1 ± 0.9
	t-Test		p=1.0000	p=0.0152	p=0.7915
	Median		0.0	0.0	0.0
	Wilcoxon signed rank test		p=1.0000	p=0.0313	p=0.9844
<b>Mädchen</b>	<b>Statistik</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
	Mittelw. ± Std.abw.	2.0 ± 0.9	1.2 ± 1.2	1.5 ± 1.1	1.7 ± 1.2
	95%-KI für den Mittelw.	[1.1, 2.9]	[-0.1, 2.4]	[0.4, 2.6]	[0.4, 2.9]
	Median	2.0	1.0	1.5	1.5
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[1, 3] [1, 3]	[0, 3] [0, 3]	[0, 3] [0, 3]	[0, 3] [0, 3]
	N	6	6	6	6
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		3 (50%)	3 (50%)	1 (17%)
	Keine Änderung		3 (50%)	3 (50%)	3 (50%)
	Zunahme		-	-	2 (33%)
N		6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	
	Mittelw. ± Std.abw.		-0.8 ± 1.0	-0.5 ± 0.5	0.2 ± 0.8
	t-Test		p=0.0925	p=0.0756	p=0.6109
	Median		-0.5	-0.5	0.0
	Wilcoxon signed rank test		p=0.2500	p=0.2500	p=1.0000

Tabelle 24: Bronchiale Hyperreagibilität (Schweregrad) nach Geschlecht, Gräser (SCIT 2/3)

Die signifikante Reduktion der BH-Grade von vor SCIT 2 zu vor SCIT 3 findet ihren Hauptanteil vor allem in den männlichen Patienten (Tabelle 24), wobei die Anzahl der Mädchen (n=6) deutlich kleiner war als die der Jungen (n=16). Vom Alter zeigte sich diese Veränderung bei ähnlicher Gruppengröße (n=10 vs. 12) unabhängig (Tabelle 25). Eine signifikante Reduktion des BH-Grades im Rahmen des zweiten Therapiezyklus (vor SCIT 2

vs. vor SCIT3) ist dabei für beide Altersklassen und für männliche Patienten ( $p=0,0152$ ) beschrieben (siehe Tabelle 24 und Tabelle 25).

Bei Betrachtung des Gesamtverlaufes fällt bei etwas höherem Ausgangswert vor SCIT 1 eine stärkere Reduktion des mittleren BH-Grades bis nach SCIT 3 bei den Jungen auf. Bei Beendigung der Therapie wiesen beide Geschlechter einen gleichen durchschnittlichen BH-Grad auf. Während bei den Mädchen die Großzahl einen konstanten BH-Grad, keine Patientin jedoch eine Zunahme des BH-Grades zeigte, war bei 50% der männlichen Patienten ein abnehmender BH-Grad, bei einem jedoch auch eine Zunahme des Wertes zu verzeichnen. Insgesamt konnte für die Jungen eine signifikante Reduktion nachgewiesen werden ( $p=0.0197$ ), für die Mädchen hingegen nicht ( $p=0.1747$ ) (siehe Anhang A - Tabelle 63).

Der Aspekt des Alters wurde ebenfalls durch die Analyse der Daten von Kindern bis zu 10 Jahren und gesondert derer älter als 10 Jahren, berücksichtigt. Der Verlauf beider Kurven zeigt sich im Gesamtverlauf dabei weitgehend ähnlich. Lediglich nach SCIT 2 wurde ein Abfall des BH-Grades zuerst bei den jüngeren Patienten erkennbar, während ein entsprechender Abfall bei den älteren Patienten erst vor SCIT 3 erhoben wurde. Nach SCIT 3 bei der letzten Messung glichen sich die Ergebnisse beider Untergruppen jedoch, ähnlich wie bei der Geschlechterbetrachtung, wieder an (Abbildung 6 und Tabelle 25).

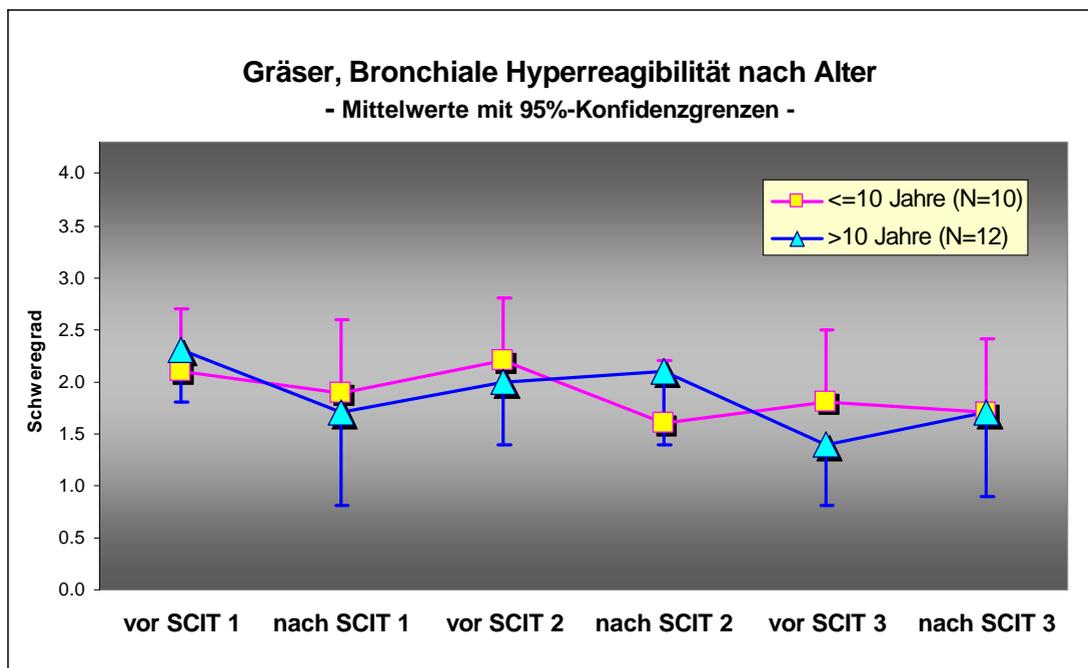


Abbildung 6: BH-Schweregrad nach Alter, Gräser

	Statistik	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
<b>Altersklasse 1 (=10 Jahre)</b>	Mittelw. ± Std.abw.	2.2 ± 0.8	1.6 ± 0.8	1.8 ± 1.0	1.7 ± 1.0
	95%-KI für den Mittelw.	[1.6, 2.8]	[1.0, 2.2]	[1.1, 2.5]	[1.0, 2.4]
	Median	2.0	2.0	2.0	2.0
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[1, 3] [1, 3]	[1, 2] [0, 3]	[1, 3] [0, 3]	[1, 3] [0, 3]
	N	10	10	10	10
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		5 (50%)	4 (40%)	2 (20%)
	Keine Änderung		4 (40%)	6 (60%)	7 (70%)
	Zunahme		1 (10%)	-	1 (10%)
	N		10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-0.6 ± 1.0	-0.4 ± 0.5	-0.1 ± 0.6	
t-Test		p=0.0811	p=0.0368	p=0.5911	
Median		-0.5	0.0	0.0	
Wilcoxon signed rank test		p=0.1563	p=0.1250	p=1.0000	
<b>Altersklasse 2 (&gt;10 Jahre)</b>	<b>Statistik</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
	Mittelw. ± Std.abw.	2.0 ± 1.0	2.1 ± 1.1	1.4 ± 0.9	1.7 ± 1.2
	95%-KI für den Mittelw.	[1.4, 2.6]	[1.4, 2.8]	[0.8, 2.0]	[0.9, 2.5]
	Median	2.0	2.0	1.5	2.0
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[1, 3] [0, 3]	[2, 3] [0, 3]	[1, 2] [0, 3]	[0, 3] [0, 3]
	N	12	12	12	12
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		3 (25%)	5 (42%)	2 (17%)
	Keine Änderung		6 (50%)	7 (58%)	5 (42%)
	Zunahme		3 (25%)	-	5 (42%)
N		12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	
Mittelw. ± Std.abw.		0.1 ± 0.9	-0.6 ± 0.8	0.3 ± 1.1	
t-Test		p=0.7545	p=0.0271	p=0.4293	
Median		0.0	0.0	0.0	
Wilcoxon signed rank test		p=1.0000	p=0.0625	p=0.5938	

Tabelle 25: Bronchiale Hyperreagibilität (Schweregrad) nach Alter, Gräser (SCIT 2/3)

Die Betrachtung der letzten beiden Therapiejahre ergibt eine insgesamt größere Abnahme des mittleren BH-Grades für jüngere Patienten (2,2 vs. 1,7) als für die älteren (2,0 vs. 1,7) bei jedoch höherem Ausgangs-, aber gleichem Endwert. Die größte Abnahme wird zwischen SCIT 2 und SCIT 3 in der Gruppe der über Zehnjährigen offensichtlich (2,1 vs. 1,4), wobei eine fast genauso große Abnahme bei den Jüngeren innerhalb der zweiten SCIT (2,2 vs. 1,6) zu vermerken war. Dabei zeigten in der jüngeren Gruppe 20% eine Abnahme des BH-Grades im betreffenden Zeitraum, in der der älteren nur 17%.

Im gesamten Therapieverlauf zeigte sich eine etwas größere Reduktion des zu Beginn höheren Ausgangswertes bei den älteren Patienten. Unter ihnen verzeichneten 50% eine Abnahme des BH-Grades, einer jedoch eine Zunahme. Unter den jüngeren Patienten war zwar bei 60% nur ein konstanter BH-Grad zu evaluieren, jedoch keine Zunahme. Die Reduktion des BH-Grades der jüngeren Patienten war dabei signifikant ( $p=0.0368$ ) (siehe Anhang A – Tabelle 64).

Die genauere Betrachtung der während der Messungen applizierten Methacholindosis (PD) ergab innerhalb der letzten beiden Therapiejahre keine bedeutsamen Veränderungen. Insgesamt war dennoch eine Steigerung der inhalierten Dosis von durchschnittlich 0,23 mg zu Beginn der Messungen vor SCIT 2 auf einen Durchschnittswert von 0,3 mg zu beobachten, wobei die meisten Patienten jeweils zumindest eine konstante Provokationsdosis oder sogar eine Steigerung erreichten (Tabelle 26). Insgesamt war nach

der anfänglichen Steigerung der Provokationsdosis nach SCIT 1 ein Abfall zu verzeichnen, der erst nach SCIT 2 begann sich wieder auszugleichen und vor SCIT 3 das ursprüngliche Maß bereits überschritt. Die Steigerung der Provokationsdosis von 0,24 mg vor Therapiebeginn auf 0,3 mg nach deren Beendigung war nicht signifikant ( $p=0.1448$ ) (siehe Anhang A – Tabelle 65).

	Statistik	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
<b>Gesamt</b>	Mittelw. ± Std.abw.	0.23 ± 0.22	0.26 ± 0.24	0.31 ± 0.24	0.30 ± 0.25
	95%-KI für den Mittelw.	[0.13, 0.33]	[0.16, 0.37]	[0.20, 0.42]	[0.19, 0.41]
	Median	0.17	0.19	0.20	0.20
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[0.05, 0.20] [0.05, 0.65]	[0.07, 0.54] [0.05, 0.65]	[0.11, 0.62] [0.05, 0.65]	[0.08, 0.65] [0.05, 0.65]
	N	22	22	22	22
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		7 (32%)	3 (14%)	7 (32%)
	Keine Änderung		5 (23%)	9 (41%)	9 (41%)
	Zunahme		10 (45%)	10 (45%)	6 (27%)
	N		22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		0.03 ± 0.27	0.08 ± 0.20	-0.02 ± 0.19	
t-Test		$p=0.5669$	$p=0.0639$	$p=0.7024$	
Median		0.00	0.00	0.00	
Wilcoxon signed rank test		$p=0.4649$	$p=0.0552$	$p=0.5879$	

Tabelle 26: PD Methacholin [mg], Gräser (SCIT 2/3)

Bei getrennter Betrachtung der Geschlechter bewegte sich die mittlere Provokationsdosis bei den Mädchen auf einem insgesamt höheren Niveau als bei den Jungen. Die deutlichste Differenz kam dabei nach SCIT 2 mit 0,43 mg bei den weiblichen und 0,2 mg bei den männlichen Teilnehmern zustande. Insgesamt wurde jedoch für beide Geschlechter ein Anstieg von vor SCIT 2 zu nach SCIT 3 verzeichnet, der bei den Jungen allerdings größer war. (Tabelle 27)

	Statistik	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
<b>Jungen</b>	Mittelw. ± Std.abw.	0.22 ± 0.22	0.20 ± 0.19	0.32 ± 0.24	0.29 ± 0.24
	95%-KI für den Mittelw.	[0.10, 0.33]	[0.10, 0.30]	[0.19, 0.45]	[0.16, 0.42]
	Median	0.15	0.17	0.20	0.20
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[0.05, 0.20] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.20] [0.05, 0.65]	[0.14, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.08, 0.65] [0.05, 0.65]
	N	16	16	16	16
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		5 (31%)	2 (13%)	5 (31%)
	Keine Änderung		4 (25%)	7 (44%)	8 (50%)
	Zunahme		7 (44%)	7 (44%)	3 (19%)
	N		16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-0.02 ± 0.25	0.11 ± 0.23	-0.03 ± 0.22	
t-Test		$p=0.7726$	$p=0.0831$	$p=0.5826$	
Median		0.00	0.00	0.00	
Wilcoxon signed rank test		$p=0.8989$	$p=0.0977$	$p=0.5469$	
<b>Mädchen</b>	Mittelw. ± Std.abw.	0.26 ± 0.24	0.43 ± 0.29	0.29 ± 0.26	0.31 ± 0.28
	95%-KI für den Mittelw.	[0.02, 0.51]	[0.13, 0.74]	[0.01, 0.57]	[0.02, 0.60]
	Median	0.20	0.60	0.19	0.24
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]
	N	6	6	6	6
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		2 (33%)	1 (17%)	2 (33%)
	Keine Änderung		1 (17%)	2 (33%)	1 (17%)
	Zunahme		3 (50%)	3 (50%)	3 (50%)
	N		6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		0.17 ± 0.30	0.03 ± 0.09	0.02 ± 0.08	
t-Test		$p=0.2276$	$p=0.5217$	$p=0.4582$	
Median		0.11	0.03	0.01	
Wilcoxon signed rank test		$p=0.3125$	$p=0.6250$	$p=0.6250$	

Tabelle 27: PD Methacholin [mg] nach Geschlecht, Gräser

Bei den Mädchen lag der evaluierte Wert bezüglich der mittleren Provokationsdosis vor SCIT innerhalb der letzten beiden Untersuchungsjahre beide Male niedriger als der nach SCIT, bei den Jungen verhielt es sich umgekehrt. Die Schwankung war dabei jedoch mit weniger als 0,03 mg sehr gering ausgeprägt. Eine Ausnahme bildet sich jedoch innerhalb der zweiten SCIT der Mädchen ab: Sie zeigten einen über dieses Maß hinausgehenden sprunghaften Anstieg der durchschnittlichen Provokationsdosis von 0,17mg von vor zu nach SCIT 2, die sich allerdings anschließend wieder auf niedrigere Werte absenkte.

Bei Gesamtbetrachtung ergibt sich für die Jungen der größere Anstieg innerhalb der dreijährigen Therapiedauer von durchschnittlich 0,19 mg auf 0,29 mg ( $p=0.0537$ ). Bei den Mädchen wurde im Gesamtverlauf hingegen sogar eine leichte Abnahme von 0,35 mg auf 0,31 mg beobachtet (siehe Anhang A - Tabelle 66).

Die beiden Altersklassen hingegen zeigen kein erkennbares Schema in der Entwicklung der Provokationsdosis: In der Gruppe bis 10 Jahre folgt auf einen sehr starken Anstieg um die SCIT 2 ein Abfall zu vor und nach SCIT 3. Die älteren Patienten zeigen diesen starken Anstieg erst später zwischen SCIT 2 und SCIT 3 mit ebenfalls leichtem Abfall nach SCIT 3. (Tabelle 28)

	Statistik	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
<b>Altersklasse 1 (=10 Jahre)</b>	Mittelw. ± Std.abw.	0.23 ± 0.23	0.35 ± 0.24	0.29 ± 0.25	0.28 ± 0.22
	95%-KI für den Mittelw.	[0.06, 0.40]	[0.17, 0.52]	[0.11, 0.47]	[0.13, 0.44]
	Median	0.20	0.20	0.20	0.20
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.15, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]
	N	10	10	10	10
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		3 (30%)	1 (10%)	1 (10%)
	Keine Änderung		2 (20%)	5 (50%)	6 (60%)
	Zunahme		5 (50%)	4 (40%)	3 (30%)
	N		10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		0.12 ± 0.32	0.06 ± 0.14	-0.01 ± 0.18	
t-Test		$p=0.2831$	$p=0.1956$	$p=0.8655$	
Median		0.08	0.00	0.00	
Wilcoxon signed rank test		$p=0.3047$	$p=0.1875$	$p=0.8750$	
<b>Altersklasse 2 (&gt;10 Jahre)</b>	Statistik	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
	Mittelw. ± Std.abw.	0.23 ± 0.22	0.19 ± 0.22	0.33 ± 0.25	0.31 ± 0.28
	95%-KI für den Mittelw.	[0.09, 0.37]	[0.05, 0.33]	[0.17, 0.49]	[0.13, 0.48]
	Median	0.15	0.09	0.26	0.18
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[0.05, 0.43] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.20] [0.05, 0.65]	[0.10, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]
	N	12	12	12	12
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		4 (33%)	2 (17%)	6 (50%)
	Keine Änderung		3 (25%)	4 (33%)	3 (25%)
	Zunahme		5 (42%)	6 (50%)	3 (25%)
N		12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	
Mittelw. ± Std.abw.		-0.04 ± 0.21	0.10 ± 0.24	-0.02 ± 0.21	
t-Test		$p=0.5697$	$p=0.1809$	$p=0.7371$	
Median		0.00	0.03	-0.02	
Wilcoxon signed rank test		$p=0.8906$	$p=0.2500$	$p=0.3594$	

Tabelle 28: PD Methacholin [mg] nach Alter, Gräser

Es kann demnach festgehalten werden, dass der Anstieg der durchschnittlichen Provokationsdosis nach SCIT 2 im Gesamtkollektiv eher durch Mädchen und jüngere Patienten zustande kam, der vor SCIT 3 eher durch Jungen und ältere Patienten.

Die Betrachtung der gesamten Therapiedauer ergibt von vor SCIT 1 bis nach SCIT 3 ebenfalls einen deutlich stärkeren Anstieg der mittleren Provokationsdosis für die älteren Patienten von 0,2 mg auf 0,31 mg ( $p=0.1151$ ), während die unter Zehnjährigen lediglich einen Anstieg des Durchschnittswertes um 0,01 mg von 0,27 mg auf 0,28 mg ( $p=0,8566$ ) aufwiesen (siehe Anhang A – Tabelle 67).

Des Weiteren waren im Rahmen der Messungen die FEV<sub>1</sub>- und R5-Werte nach der Provokation dokumentiert worden. Beide Parameter zeigten im Verlauf jedoch nur geringe Schwankungen: Der FEV<sub>1</sub>-Mittelwert blieb bei den Gräserpatienten bis vor SCIT 3 beinahe konstant bei 80,4- 80,6%, während nach SCIT 3 ein nicht signifikanter Abfall um 2 Prozentpunkte auf durchschnittlich 78,4% erhoben wurde. Eine Zu- bzw. Abnahme des erhobenen Wertes war in einem relativ ausgewogenen Verhältnis der Patienten zu beobachten (Tabelle 29).

	Statistik	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
Gesamt	Mittelw. ± Std.abw.	80.4 ± 9.1	80.6 ± 13.5	80.4 ± 10.5	78.4 ± 14.5
	95%-KI für den Mittelw.	[76.4, 84.4]	[74.6, 86.6]	[75.7, 85.0]	[72.0, 84.8]
	Median	80.1	81.4	82.9	80.2
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[74.6, 87.5] [64.0, 98.0]	[74.3, 89.0] [51.5, 108.9]	[72.8, 90.1] [59.0, 93.7]	[67.1, 91.7] [56.2, 96.1]
	N	22	22	22	22
	Differenz		zu vor SCIT 2	zu vor SCIT 2	zu vor SCIT 3
	Abnahme		12 (55%)	11 (50%)	10 (45%)
	Keine Änderung		1 ( 5%)	-	-
	Zunahme		9 (41%)	11 (50%)	12 (55%)
	N		22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		0.2 ± 12.4	-0.0 ± 9.0	-2.0 ± 10.3	
t-Test		p=0.9377	p=0.9944	p=0.3846	
Median		-0.2	0.7	2.0	
Wilcoxon signed rank test		p=0.8275	p=0.9875	p=0.5392	

Tabelle 29: FEV<sub>1</sub> [%], Gräser

Beide Geschlechter zeigten dabei jeweils einen schwankenden Verlauf: Bei den Jungen stieg das mittlere FEV<sub>1</sub> nach SCIT 2 vorerst um 1,8%, bevor es danach kontinuierlich abfiel. Der stärkste Abfall um 3,2% war dabei innerhalb der dritten SCIT sichtbar. Die Mädchen zeigten gleich nach SCIT 2 den größten Abfall im mittleren FEV<sub>1</sub> um 4,1 Prozentpunkte, gefolgt von einem geringeren Wiederanstieg auf einen Durchschnittswert von zuletzt 80,6%. Beide Geschlechter lagen allerdings nach SCIT 3 bezüglich des mittleren FEV<sub>1</sub> niedriger als vor SCIT 2 (Tabelle 30).

	Statistik	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
<b>Jungen</b>	Mittelw. ± Std.abw.	79.6 ± 9.8	81.5 ± 14.6	80.8 ± 10.0	77.6 ± 14.6
	95%-KI für den Mittelw.	[74.4, 84.9]	[73.7, 89.2]	[75.5, 86.2]	[69.8, 85.4]
	Median	78.2	81.6	82.9	72.9
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[72.8, 87.8] [64.0, 98.0]	[74.3, 89.9] [51.5, 108.9]	[72.8, 90.6] [64.9, 93.7]	[64.8, 93.4] [58.1, 96.1]
	N	16	16	16	16
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		7 (44%)	7 (44%)	8 (50%)
	Keine Änderung		1 (6%)	-	-
	Zunahme		8 (50%)	9 (56%)	8 (50%)
	N		16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		1.8 ± 12.8	1.2 ± 8.4	-3.2 ± 11.0	
t-Test		p=0.5750	p=0.5842	p=0.2591	
Median		0.6	2.7	-0.5	
Wilcoxon signed rank test		p=0.4887	p=0.5966	p=0.3484	
<b>Mädchen</b>	Mittelw. ± Std.abw.	82.4 ± 7.0	78.3 ± 10.9	79.2 ± 12.5	80.6 ± 15.2
	95%-KI für den Mittelw.	[75.1, 89.7]	[66.9, 89.7]	[66.1, 92.3]	[64.7, 96.5]
	Median	83.4	80.4	83.4	88.3
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[74.1, 91.2] [74.1, 91.2]	[64.5, 90.3] [64.5, 90.3]	[59.0, 93.5] [59.0, 93.5]	[56.2, 92.1] [56.2, 92.1]
	N	6	6	6	6
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		5 (83%)	4 (67%)	2 (33%)
	Keine Änderung		-	-	-
	Zunahme		1 (17%)	2 (33%)	4 (67%)
	N		6 (100%)	6 (100%)	8 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-4.1 ± 11.2	-3.2 ± 10.4	1.4 ± 8.4	
t-Test		p=0.4097	p=0.4840	p=0.6984	
Median		-7.5	-5.2	4.2	
Wilcoxon signed rank test		p=0.3125	p=0.5625	p=0.5625	

Tabelle 30: FEV<sub>1</sub> [%] nach Geschlecht, Gräser

Bei den jüngeren Patienten bewegte sich das durchschnittliche FEV<sub>1</sub> während SCIT 2 und 3 insgesamt auf einem niedrigeren Level als bei den älteren bei insgesamt eher sprunghaftem Verlauf. Der höchste erreichte Mittelwert wurde bei ihnen vor SCIT 2 erhoben, bei den über Zehnjährigen nach SCIT 2. Bei den Jüngeren zeigte sich ein Wiederanstieg vor SCIT 3, während sich FEV<sub>1</sub> bei den Älteren nach einmaligem Anstieg nach SCIT 2 kontinuierlich verringerte. (Tabelle 31)

	Statistik	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
<b>Altersklasse 1 (≤10 Jahre)</b>	Mittelw. ± Std.abw.	77.9 ± 8.2	72.7 ± 10.2	75.2 ± 8.9	71.6 ± 13.4
	95%-KI für den Mittelw.	[72.0, 83.7]	[65.4, 80.1]	[68.9, 81.5]	[62.0, 81.2]
	Median	78.2	75.8	74.5	69.1
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[69.6, 85.9] [64.0, 91.2]	[64.0, 84.4] [51.5, 84.8]	[65.8, 85.1] [64.9, 90.6]	[58.1, 89.3] [56.2, 91.7]
	N	10	10	10	10
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		6 (60%)	6 (60%)	5 (50%)
	Keine Änderung		1 (10%)	-	-
	Zunahme		3 (30%)	4 (40%)	5 (50%)
	N		10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-5.1 ± 10.2	-2.7 ± 8.5	-3.6 ± 12.6	
t-Test		p=0.1455	p=0.3460	p=0.3870	
Median		-3.6	-4.9	-2.8	
Wilcoxon signed rank test		p=0.2031	p=0.3750	p=0.4922	
<b>Altersklasse 2 (&gt;10 Jahre)</b>	Mittelw. ± Std.abw.	82.5 ± 9.5	87.2 ± 12.6	84.7 ± 10.0	84.1 ± 13.2
	95%-KI für den Mittelw.	[76.4, 88.5]	[79.2, 95.1]	[78.3, 91.0]	[75.7, 92.5]
	Median	84.9	89.0	87.1	91.6
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[74.1, 90.0] [67.1, 98.0]	[74.3, 97.4] [66.8, 108.9]	[82.0, 91.8] [59.0, 93.7]	[67.1, 93.4] [61.7, 96.1]
	N	12	12	12	12
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		6 (50%)	5 (42%)	5 (42%)
	Keine Änderung		-	-	-
	Zunahme		6 (50%)	7 (58%)	7 (58%)
	N		12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		4.7 ± 12.7	2.2 ± 9.1	-0.6 ± 8.3	
t-Test		p=0.2290	p=0.4209	p=0.8180	
Median		1.7	5.8	2.2	
Wilcoxon signed rank test		p=0.3804	p=0.4697	p=1.0000	

Tabelle 31: FEV<sub>1</sub> [%] nach Alter, Gräser

Die Entwicklung des gesamten Therapieverlaufs erbringt für die Gräserpatienten insgesamt eine geringe Abnahme des Durchschnittswertes für FEV<sub>1</sub> um 2,6 Prozentpunkte (p=0.4042), wobei eine Abnahme des Parameters bei 68% der Patienten beobachtet wurde (*siehe Anhang A – Tabelle 68*). Bezüglich des Geschlechts ließ sich generell kein unterschiedliches Verhalten ableiten: Bei Jungen und Mädchen verringerte sich der Durchschnittswert für FEV<sub>1</sub> in vergleichbarem Ausmaß um 2,5 bzw. 2.8 Prozentpunkte, wobei die Mädchen sich bei geringerer Fallzahl auf einem insgesamt höheren Level bewegten (*siehe Anhang A – Tabelle 69*). Unter den jüngeren Patienten wurde hingegen eine besonders starke Abnahme des durchschnittlichen Wertes um 5 Prozentpunkte offensichtlich (p=0.2904), während die älteren Patienten von vor SCIT 1 bis nach SCIT 3 eine Abnahme um lediglich 0,6 Prozentpunkte zeigten (p=0,8948) (*siehe Anhang A – Tabelle 70*).

Bezüglich des mittleren FEV<sub>1</sub> wurden insgesamt nur sehr geringe Schwankungen verzeichnet und damit kein eindeutiges Verhalten innerhalb der Beobachtungsperiode festgestellt. Lediglich bezüglich des Alters lässt sich feststellen, dass durchgehend niedrigere Werte bei den jüngeren Patienten dokumentiert wurden.

Die mittleren R5-Werte nach SCIT zeigten sich in Therapiejahr 2 und 3 insgesamt niedriger als die davor. Dabei war bei jeweils 59% der Patienten eine Abnahme des Parameters zu erheben. Vom zweiten zum dritten Therapiejahr war vorerst allerdings ein Wiederanstieg des mittleren R5 zu verzeichnen. Der durchschnittliche Wert vor SCIT 2 lag mit 142,1% sehr nahe bei dem nach der dritten SCIT von 144,6%, sodass auch diesbezüglich nicht von einer signifikanten Veränderung im Beobachtungszeitraum gesprochen werden kann (Tabelle 32).

	Statistik	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
<b>Gesamt</b>	Mittelw. ± Std.abw.	142.1 ± 20.9	137.2 ± 28.7	146.6 ± 22.4	144.6 ± 24.7
	95%-KI für den Mittelw.	[132.8, 151.3]	[124.4, 149.9]	[136.7, 156.5]	[133.7, 155.6]
	Median	144.8	140.0	147.8	143.3
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[134.5, 153.3] [102.6, 188.6]	[118.9, 156.9] [85.5, 195.0]	[132.0, 164.1] [105.4, 188.9]	[127.4, 161.1] [101.3, 208.6]
	N	22	22	22	22
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		13 (59%)	9 (41%)	13 (59%)
	Keine Änderung		-	-	-
	Zunahme		9 (41%)	13 (59%)	9 (41%)
	N		22 (100%)	22 (100%)	22 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-4.9 ± 28.8	4.5 ± 26.6	-2.0 ± 23.4	
t-Test		p=0.4318	p=0.4376	p=0.7000	
Median		-6.2	8.0	-1.7	
Wilcoxon signed rank test		p=0.3669	p=0.3500	p=0.6261	

Tabelle 32: R5 [%], Gräser

Männliche Patienten wiesen insgesamt niedrigere Werte des mittleren R5 auf (bis 143,2%) als weibliche (bis 155,7%), wobei für die Jungen vor der SCIT jeweils höhere Werte aufgezeichnet wurden als danach. Die Mädchen zeigten nach einem Abfall des mittleren R5 nach SCIT 2 einen Wiederanstieg vor SCIT 3 und ebenso einen beinahe konstanten Wert

nach SCIT 3. Die größte Veränderung ist dabei für beide zwischen der Messung nach SCIT 2 und vor SCIT 3 zu sehen: Für die Jungen liegt sie bei einer Zunahme von 7,4 Prozentpunkte, bei den Mädchen sogar um 14,7 Prozentpunkte (Tabelle 33).

	Statistik	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
<b>Jungen</b>	Mittelw. ± Std.abw.	140.7 ± 23.7	135.8 ± 26.8	143.2 ± 18.7	140.4 ± 23.6
	95%-KI für den Mittelw.	[128.1, 153.3]	[121.5, 150.1]	[133.3, 153.2]	[127.9, 153.0]
	Median	143.1	140.0	147.4	131.9
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[129.1, 159.9] [102.6, 188.6]	[116.9, 157.6] [85.5, 187.5]	[130.5, 159.0] [105.4, 170.0]	[124.0, 161.4] [101.3, 190.6]
	N	16	16	16	16
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		10 (63%)	6 (38%)	10 (63%)
	Keine Änderung		-	-	-
	Zunahme		6 (38%)	10 (63%)	6 (38%)
	N		16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-4.9 ± 25.6	2.5 ± 23.4	-2.8 ± 22.8	
t-Test		p=0.4527	p=0.6757	p=0.6314	
Median		-6.2	8.0	-2.3	
Wilcoxon signed rank test		p=0.4637	p=0.5619	p=0.5282	
	Statistik	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
<b>Mädchen</b>	Mittelw. ± Std.abw.	145.6 ± 11.8	140.7 ± 35.7	155.4 ± 30.3	155.7 ± 26.2
	95%-KI für den Mittelw.	[133.2, 158.0]	[103.2, 178.2]	[123.7, 187.2]	[128.3, 183.2]
	Median	146.0	142.2	160.1	147.2
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[129.9, 165.5] [129.9, 165.5]	[89.8, 195.0] [89.8, 195.0]	[111.1, 188.9] [111.1, 188.9]	[138.5, 208.6] [138.5, 208.6]
	N	6	6	6	6
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 2</b>	<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		3 (50%)	3 (50%)	3 (50%)
	Keine Änderung		-	-	-
	Zunahme		3 (50%)	3 (50%)	3 (50%)
	N		6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-4.9 ± 38.9	9.8 ± 35.8	0.3 ± 27.0	
t-Test		p=0.7709	p=0.5320	p=0.9794	
Median		-4.3	14.5	2.3	
Wilcoxon signed rank test		p=0.8438	p=0.4375	p=1.0000	

Tabelle 33: R5 [%] nach Geschlecht, Gräser

Bezüglich der Altersgruppen lag bei den über Zehnjährigen ein insgesamt höheres Niveau des mittleren R5 vor, was sich im Verlauf durch einen Anstieg unter den jüngeren und einen Abfall unter den älteren Patienten etwas anglich. Während bei den jüngeren Teilnehmern ein recht ausgewogenes Verhältnis zwischen Patienten mit zunehmenden und abnehmenden Werten bestand, entwickelte unter den Älteren nach SCIT 2 und 3 der größere Teil eine Abnahme. Vor SCIT 3 wurde bei den meisten über Zehnjährigen hingegen eine Zunahme des mittleren R5 verzeichnet. Die jüngere Gruppe erreichte in der beobachteten Periode den höchsten Wert für R5 nach SCIT 3, die ältere vor SCIT 3. Die Veränderung der durchschnittlichen Werte zu vor SCIT 2 bzw. vor SCIT 3 war für keine der beiden Gruppen signifikant (Tabelle 34).

	Statistik	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
Altersklasse 1 (=10 Jahre)	Mittelw. ± Std.abw.	134.6 ± 16.4	128.9 ± 28.0	137.5 ± 24.5	143.0 ± 30.2
	95%-KI für den Mittelw.	[122.9, 146.3]	[108.8, 148.9]	[120.0, 155.0]	[121.3, 164.6]
	Median	140.4	134.7	138.8	135.1
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[109.4, 147.5] [102.7, 149.9]	[89.8, 156.9] [85.5, 157.8]	[111.1, 150.0] [105.4, 188.9]	[121.2, 167.3] [101.3, 208.6]
	N	10	10	10	10
	Differenz		zu vor SCIT 2	zu vor SCIT 2	zu vor SCIT 3
	Abnahme		5 (50%)	5 (50%)	4 (40%)
	Keine Änderung		-	-	-
	Zunahme		5 (50%)	5 (50%)	6 (60%)
	N		10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-5.7 ± 26.8	2.9 ± 26.4	5.5 ± 21.6	
t-Test		p=0.5179	p=0.7331	p=0.4452	
Median		-2.6	1.5	9.0	
Wilcoxon signed rank test		p=0.6953	p=0.6953	p=0.5566	
Altersklasse 2 (>10 Jahre)	Mittelw. ± Std.abw.	148.3 ± 22.9	144.1 ± 28.6	154.1 ± 18.1	146.0 ± 20.3
	95%-KI für den Mittelw.	[133.8, 162.8]	[125.9, 162.2]	[142.6, 165.6]	[133.1, 158.9]
	Median	150.9	146.9	153.6	145.3
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[129.9, 164.3] [102.6, 188.6]	[116.9, 158.1] [107.4, 195.0]	[146.7, 170.0] [123.3, 180.4]	[126.7, 161.1] [118.5, 190.6]
	N	12	12	12	12
	Differenz		zu vor SCIT 2	zu vor SCIT 2	zu vor SCIT 3
	Abnahme		8 (67%)	4 (33%)	9 (75%)
	Keine Änderung		-	-	-
	Zunahme		4 (33%)	8 (67%)	3 (25%)
	N		12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-4.3 ± 31.5	5.8 ± 27.9	-8.1 ± 24.0	
t-Test		p=0.6484	p=0.4873	p=0.2653	
Median		-7.1	12.0	-5.1	
Wilcoxon signed rank test		p=0.4697	p=0.3394	p=0.1763	

Tabelle 34: R5 [%] nach Alter, Gräser

Die Mädchen zeigten also besonders während des dritten Therapiejahres höhere Werte für R5 als die Jungen. Auch bei den älteren Patienten wurden durchgehend höhere Werte für R5 erhoben, als bei den jüngeren (Tabelle 33 und Tabelle 34).

Im Gesamtverlauf aller drei Therapiejahre ergab sich für den mittleren R5 nur eine geringe Steigerung um 1,3 Prozentpunkte ( $p=0.8222$ ), wobei eine Zunahme des Wertes bei 55% der Patienten zu beobachten war (siehe Anhang A – Tabelle 71). Während die weiblichen Patienten eine deutliche Zunahme von 17 Prozentpunkten zeigten, war bei den männlichen eine Abnahme des durchschnittlichen Wertes um 4,6 Prozentpunkte zu verzeichnen. Dabei wurde bei den meisten Jungen (56%) eine Abnahme des Wertes, bei den meisten Mädchen eine Zunahme (83%) beobachtet (siehe Anhang A – Tabelle 72). Eine unterschiedliche Entwicklung des Parameters zeigte sich auch bezüglich der Altersstrukturen: Bei den jüngeren Patienten wurde, ähnlich wie bei den Mädchen, eine Zunahme des mittleren R5 um knapp 10 Prozentpunkte beobachtet ( $p=0,2691$ ), während die Älteren von SCIT 1 bis 3 eine Abnahme um knapp 6 Prozentpunkten entwickelten ( $p=0,4442$ ). Beide Altersklassen zeigten dabei in einem recht ausgeglichenen Verhältnis Zu- und Abnahme der Werte, wobei unter den älteren Patienten ein etwas größerer Anteil (58%) eine Zunahme von R5 verzeichnete (siehe Anhang A – Tabelle 73). Anhand des Parameters R5 ließ sich insgesamt keine signifikante Veränderung nachweisen. Die Entwicklung hin zu einer asymptotischen BHR im Rahmen der SCIT kann somit nicht konkret nachgewiesen werden. Es lässt sich jedoch festhalten, dass Mädchen und jüngere Patienten eine Zunahme in R5 zeigten, während männliche und ältere Patienten eine Abnahme zeigten. Diese Abnahme verläuft hierbei ähnlich der Ergeb-

nisse für die mittlere BHR: Auch hierbei zeigten männliche und ältere Patienten eine deutlichere Abnahme.

### 3.3.2.2. Patienten mit Sensibilisierung gegen Frühblüherallergene

Bei den Patienten der Frühblühergruppe fanden meine Messungen nur im letzten Therapiejahr statt: Vor SCIT 3 lag der mittlere BH-Grad bei 1,9, danach bei 1,8 und zeigte dabei keine signifikante Veränderung ( $p=0.8050$ ). Mit 47% ergab sich beim Großteil der Untersuchten keine Veränderung des ermittelten BH-Grades. Die stärkste Zunahme wurde innerhalb des letzten Therapiezyklus bei den Patienten mit einer leichten BHR (BH-Grad 1) verzeichnet. Der Anteil mit BH-Grad 2 und 3 wurden um jeweils einen Patienten verringert (Tabelle 35).

	Statistik	vor SCIT 3	nach SCIT 3
Gesamt	0	3 (18%)	1 ( 6%)
	1	1 ( 6%)	5 (29%)
	2	8 (47%)	7 (41%)
	3	5 (29%)	4 (24%)
	N	17 (100%)	17 (100%)
	Mittelw. ± Std.abw.	1.9 ± 1.1	1.8 ± 0.9
	95%-KI für den Mittelw.	[1.3, 2.4]	[1.4, 2.3]
	Median	2.0	2.0
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[2, 3] [0, 3]	[1, 2] [0, 3]
	Differenz		zu vor SCIT 3
	Abnahme		5 (29%)
	Keine Änderung		8 (47%)
	Zunahme		4 (24%)
	N		17 (100%)
	Mittelw. ± Std.abw.		-0.1 ± 1.0
t-Test		$p=0.8050$	
Median		0.0	
Wilcoxon signed rank test		$p=0.9727$	

Tabelle 35: Bronchiale Hyperreagibilität (Schweregrad), Frühblüher

Bei Betrachtung des gesamten Verlaufs unter Einbeziehung der Daten aus den Therapiejahren 1 und 2 zeigt nach der ersten SCIT einen starken Anstieg des mittleren BH-Grades von 1,9 auf 2,4. Gemessen an diesem ersten Anstieg war seit der zweiten SCIT ein kontinuierlicher Abfall des durchschnittlichen Wertes zu verzeichnen. Abbildung 7 und Tabelle 36 zeigen den mittleren BH-Grad im gesamten Therapieverlauf.

Der Erfolg der dreijährigen Therapie ist in der Gruppe der Frühblüherpatienten bezüglich der dokumentierten bronchialen Hyperreagibilität weniger eindeutig als in der der Gräserallergiker: Zwar konnte bei einem ähnlich großen Anteil (41,2%) der Patienten eine Reduktion des BH-Grades erreicht werden, allerdings war dabei der Anteil an Patienten, bei denen eine Verschlechterung der Hyperreagibilität im Sinne einer Zunahme des BH-Grades zu verzeichnen war, deutlich größer (35,3%), was sich vor allem auch bei dem recht geringen Anteil an Patienten mit stabilem BH-Grad abzeichnet (23,5%).

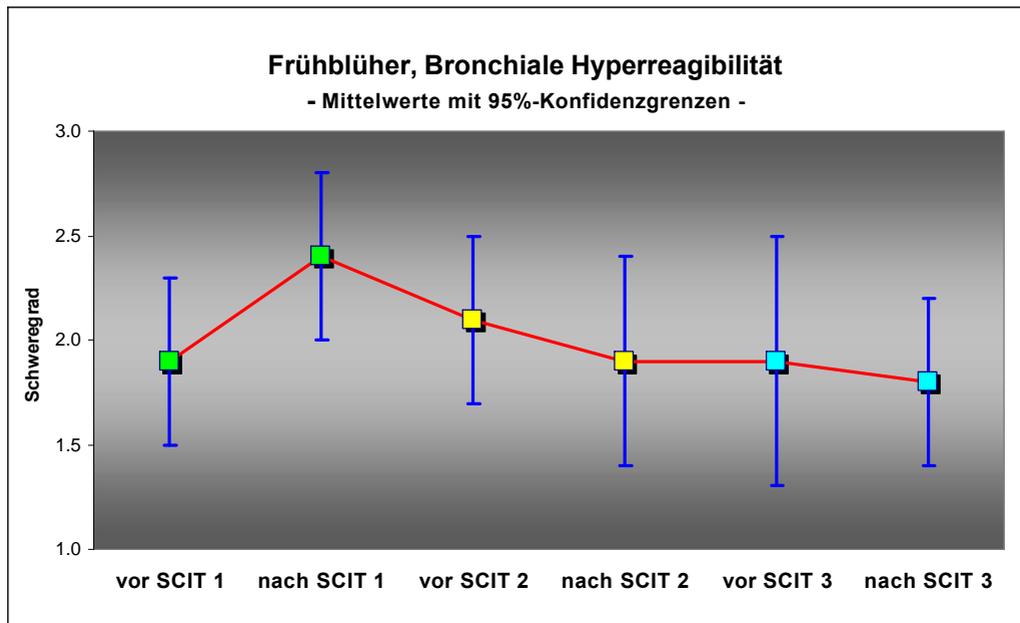


Abbildung 7: BH-Schweregrad, Frühblüher

Statistik	vor SCIT 1	nach SCIT 1	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
0	-	-	-	2 (12%)	3 (18%)	1 ( 6%)
1	6 (35%)	2 (12%)	4 (24%)	2 (12%)	1 ( 6%)	5 (29%)
2	7 (41%)	7 (41%)	8 (47%)	8 (47%)	8 (47%)	7 (41%)
3	4 (24%)	8 (47%)	5 (29%)	5 (29%)	5 (29%)	4 (24%)
N	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.	1.9 ± 0.8	2.4 ± 0.7	2.1 ± 0.8	1.9 ± 1.0	1.9 ± 1.1	1.8 ± 0.9
95%-KI für den Mittelw.	[1.5, 2.3]	[2.0, 2.7]	[1.7, 2.4]	[1.4, 2.4]	[1.3, 2.4]	[1.4, 2.3]
Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[1, 2] [1, 3]	[2, 3] [1, 3]	[2, 3] [1, 3]	[2, 3] [0, 3]	[2, 3] [0, 3]	[1, 2] [0, 3]
<b>Differenz zu „vor SCIT1“</b>						
Abnahme						7 (41%)
Keine Änderung						4 (24%)
Zunahme						6 (35%)
N						17 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.						-0.1 ± 1.1
t-Test						p=0.8264
Median						0.0
Wilcoxon signed rank test						p=0.9597

Tabelle 36: Bronchiale Hyperreagibilität (Schweregrad) (SCIT 1-3), Frühblüher

Wie Tabelle 36 zu entnehmen ist, veränderte sich der mittlere BH-Grad vom Ausgangswert vor SCIT 1 zum Endwert nach SCIT 3 nur unwesentlich von 1,9 auf 1,8 ( $p=0.8264$ ). Die Erhöhung des durchschnittlichen BH-Grades nach SCIT 1 kam vor allem durch eine Abnahme der Patienten mit ursprünglichem BH-Grad 1 und zugunsten derer mit BH-Grad 3 zustande, während die Anzahl der Patienten mit BH-Grad 2 über die gesamte Therapiedauer nur geringen Schwankungen unterlag. Im Gesamtverlauf ließ sich anders als bei der Gruppe der Gräserallergiker vor SCIT 1 und nach SCIT 3 eine gleiche Anzahl an Patienten mit schwerer bronchialer Hyperreagibilität erkennen, während lediglich bei einem Patienten nach der Therapie keine Reaktion auf Methacholin im Sinne eines positiven Testergebnisses erhoben

wurde. Die Anzahl an Patienten, die vor Therapiebeginn eine mittelgradige BHR aufwiesen, blieb konstant, die der Teilnehmer mit leichter BHR wurde um einen Patienten zugunsten eines negativen Testergebnisses (BH-Grad 0) reduziert.

Die getrennte Betrachtung der Untergruppen bezüglich Geschlecht und Alter ergab im Falle der Frühblüher-Allergiker bezüglich des letzten Therapiezyklus keine relevanten Unterschiede: Die Jungen zeigten einen leichten Abfall von durchschnittlich 1,7 auf 1,6. Dabei erreichten 80% einen konstanten oder sogar geringeren Wert. Der Wert der Mädchen blieb mit 2,1 im Mittel konstant, während hier 71% einen konstanten oder niedrigeren Wert erreichten. (Tabelle 37)

	Statistik	vor SCIT 3	nach SCIT 3
<b>Jungen</b>	Mittelw. ± Std.abw.	1.7 ± 1.3	1.6 ± 1.0
	95%-KI für den Mittelw.	[0.8, 2.6]	[0.9, 2.3]
	Median	2.0	1.5
	95%-KI für den Median	[0, 3]	[1, 3]
	[Minimum, Max.]	[0, 3]	[0, 3]
	N	10	10
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		4 (40%)
	Keine Änderung		4 (40%)
	Zunahme		2 (20%)
N		10 (100%)	
Mittelw. ± Std.abw.		-0.1 ± 1.0	
t-Test		p=0.7577	
Median		0.0	
Wilcoxon signed rank test		p=1.0000	
	Statistik	vor SCIT 3	nach SCIT 3
<b>Mädchen</b>	Mittelw. ± Std.abw.	2.1 ± 0.7	2.1 ± 0.7
	95%-KI für den Mittelw.	[1.5, 2.8]	[1.5, 2.8]
	Median	2.0	2.0
	95%-KI für den Median	[1, 3]	[1, 3]
	[Minimum, Max.]	[1, 3]	[1, 3]
	N	7	7
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		1 (14%)
	Keine Änderung		4 (57%)
	Zunahme		2 (29%)
N		7 (100%)	
Mittelw. ± Std.abw.		0.0 ± 1.0	
t-Test		p=1.0000	
Median		0.0	
Wilcoxon signed rank test		p=1.0000	

Tabelle 37: Bronchiale Hyperreagibilität nach Geschlecht, Frühblüher

Abbildung 8 zeigt den geschlechterspezifischen Verlauf des mittleren BH-Grades innerhalb der dreijährigen Therapie unter Einbeziehung der Vorbefunde: Während die Jungen bei etwas größerer Fallzahl (n=10) einen eher konstanten Verlauf zeigten, war besonders unter den Mädchen (n=7) bei niedrigerem Ausgangswert ein initial starker Anstieg des Parameters mit anschließend konstant fallender Kurve zu verzeichnen.

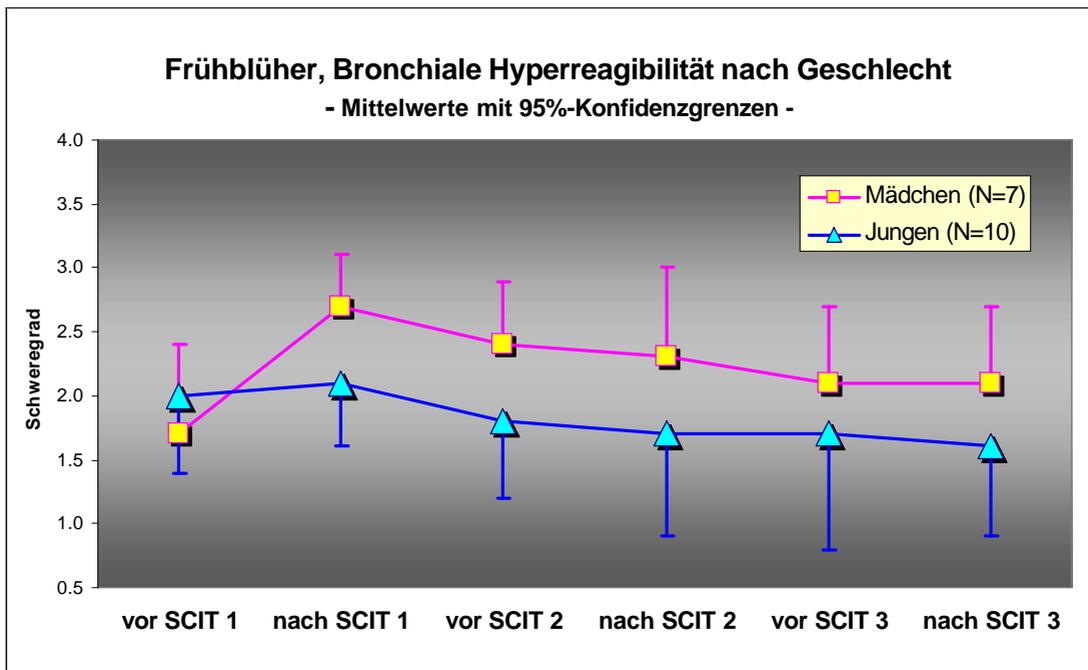


Abbildung 8: BH-Schweregrad nach Geschlecht, Frühblüher

Während bei den Jungen nach SCIT 1 nur ein minimaler Anstieg von durchschnittlich 2,0 auf 2,1 zu verzeichnen war, lag dieser bei den weiblichen Patienten bei niedrigerem mittleren Ausgangswert von 1,7 bei einem Punkt auf 2,7. Auch nach Beendigung der dreijährigen Therapie lag der durchschnittliche BH-Grad für die männlichen Teilnehmer um 0,4 Punkte niedriger, für die weiblichen jedoch 0,4 Punkte höher als noch vor der Therapie. In keiner der Gruppen war die genannte Veränderung signifikant. Insgesamt war bei 60% der Jungen eine Abnahme des BH-Grades zu verzeichnen, während dies unter den Mädchen nur bei 14% der Fall war (siehe Anhang B – Tabelle 74).

Auch die Unterteilung in altersgetrennte Gruppen erbrachte innerhalb des letzten Therapiejahres keine nennenswerten Unterschiede: Der mittlere BH-Grad sank bei den jüngeren um 0,3 Punkte, während er bei den über Zehnjährigen bei fast identischer Gruppengröße um 0,1 Punkt stieg. In beiden Gruppen erfuhr der Großteil der untersuchten Patienten keine Veränderung des ermittelten BH-Grades (Tabelle 38).

	Statistik	vor SCIT 3	nach SCIT 3
Altersklasse 1 (≤10 Jahre)	Mittelw. ± Std.abw.	2,3 ± 0,5	2,0 ± 0,9
	95%-KI für den Mittelw.	[1,9, 2,6]	[1,2, 2,8]
	Median	2,0	2,0
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[2, 3]	[1, 3]
	N	8	8
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		3 (38%)
	Keine Änderung		4 (50%)
	Zunahme		1 (13%)
	N		8 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-0,3 ± 0,7	
t-Test		p=0,3506	
Median		0,0	
Wilcoxon signed rank test		p=0,6250	
	<b>Statistik</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Altersklasse 2 (>10 Jahre)	Mittelw. ± Std.abw.	1,6 ± 1,3	1,7 ± 0,9
	95%-KI für den Mittelw.	[0,5, 2,6]	[1,0, 2,3]
	Median	2,0	2,0
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[0, 3]	[1, 2]
	N	9	9
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		2 (22%)
	Keine Änderung		4 (44%)
	Zunahme		3 (33%)
	N		9 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		0,1 ± 1,2	
t-Test		p=0,7824	
Median		0,0	
Wilcoxon signed rank test		p=1,0000	

Tabelle 38: Bronchiale Hyperreagibilität nach Alter, Frühblüher

Abbildung 9 stellt den altersspezifischen Verlauf der durchschnittlichen BH-Grade für alle drei Therapiejahre dar: Bei gleicher Ausgangsposition war der Anstieg nach der ersten SCIT bei den jüngeren Patienten deutlicher ausgeprägt und bleibt über längere Zeit auf ähnlich hohen Niveau, während bei den älteren auf einen flacheren Anstieg ein steilerer, rascherer Abfall der ermittelten Werte erfolgte, bevor sich beide Kurven gegen Therapieende wieder annäherten (2,0 vs. 1,7).

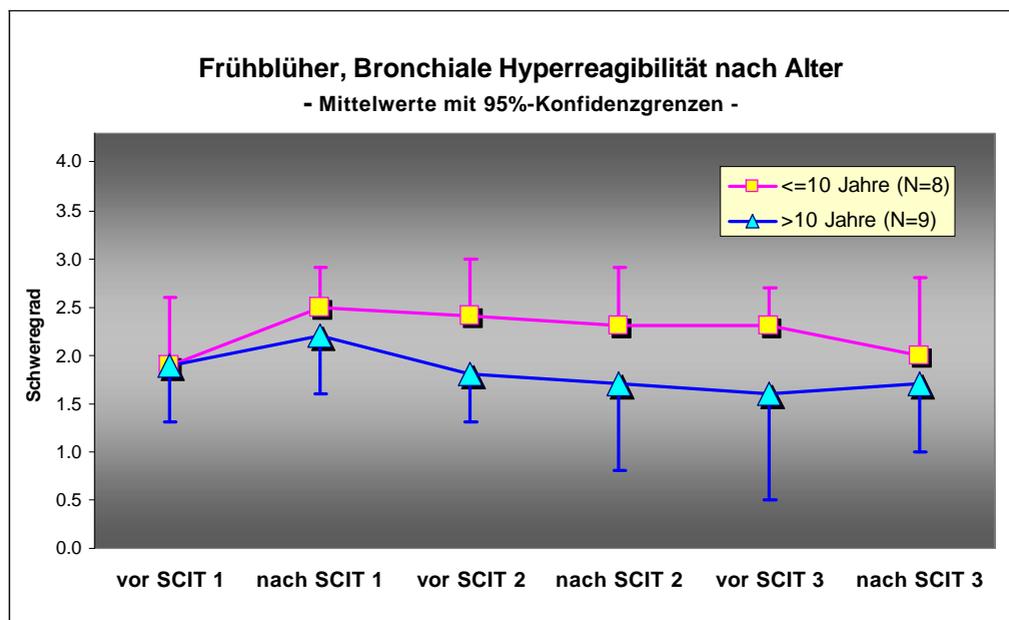


Abbildung 9: BH-Schweregrad nach Alter, Frühblüher

Im Gesamtverlauf zeigten beide Altersgruppen die maximale Ausprägung des mittleren BH-Grades nach SCIT 1, der bei gleichem Ausgangswert für die jüngeren Patienten höher lag. Die stärkste Reduktion fand bei den jüngeren Patienten erst nach SCIT 3 statt, während dies bei den älteren Patienten bereits vor SCIT 2 beobachtet wurde. Für beide Gruppen lag der durchschnittliche Wert nach Beendigung der Therapie sehr nahe beim Ausgangswert, wenn er auch für die Jüngeren leicht darüber, für die Älteren leicht darunter lag. Keine der beiden Altersgruppen zeigte dabei eine signifikante Veränderung des mittleren BH-Grades (*siehe Anhang B – Tabelle 75*).

Anhand der Methacholin-Dosis konnte im letzten Therapiejahr ein nicht signifikanter Anstieg der durchschnittlichen Provokationsdosis von 0,22 auf 0,27mg vor bzw. nach SCIT 3 ermittelt werden. Jeweils 35% der Patienten zeigten innerhalb beider Messungen konstante oder sogar zunehmende Werte (Tabelle 39).

	Statistik	vor SCIT 3	nach SCIT 3
Gesamt	Mittelw. ± Std.abw.	0.22 ± 0.21	0.27 ± 0.24
	95%-KI für den Mittelw.	[0.11, 0.33]	[0.15, 0.39]
	Median	0.16	0.20
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[0.05, 0.20]	[0.07, 0.40]
		[0.05, 0.65]	[0.05, 0.65]
	N	17	17
	Differenz		zu vor SCIT 3
	Abnahme		5 (29%)
	Keine Änderung		6 (35%)
	Zunahme		6 (35%)
N		17 (100%)	
Mittelw. ± Std.abw.		0.05 ± 0.23	
t-Test		p=0.4070	
Median		0.00	
Wilcoxon signed rank test		p=0.4268	

Tabelle 39: PD Methacholin [mg], Frühblüher

Bezogen auf den gesamten Therapieverlauf lag die durchschnittliche Provokationsdosis für Methacholin nach SCIT 3 geringfügig höher als vor SCIT 1 ( $p=0.8568$ ). Neben einer anfänglich starken Abnahme nach SCIT 1, die sich besonders bei weiblichen und jüngeren Patienten zeigte, wurde nach geringerem Wiederanstieg nur vor SCIT 3 nochmals eine geringere Reduktion des Mittelwertes verzeichnet (*siehe Anhang B – Tabelle 76*).

Die Jungen wiesen im letzten Therapiejahr eine insgesamt höhere Provokationsdosis von durchschnittlich 0,29 mg vor bzw. 0,33 mg nach SCIT 3 auf. Bei niedrigerem mittlerem Ausgangswert von 0,14 mg war auch bei den Mädchen ein Anstieg um 0,04 mg auf 0,18 mg zu verzeichnen. Bezüglich des Anstiegs verhielten sich also beide Geschlechter ähnlich, obwohl bei den Jungen 50% konstante Werte und 40% eine Zunahme zeigten, während bei den Mädchen bei 57% sogar eine Abnahme und bei nur 29% eine Zunahme der Methacholindosis aufgezeichnet wurde. (Tabelle 40)

	Statistik	vor SCIT 3	nach SCIT 3
<b>Jungen</b>	Mittelw. ± Std.abw.	0.29 ± 0.26	0.33 ± 0.24
	95%-KI für den Mittelw.	[0.10, 0.47]	[0.16, 0.51]
	Median	0.20	0.27
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]
	N	10	10
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		1 (10%)
	Keine Änderung		5 (50%)
	Zunahme		4 (40%)
	N		10 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		0.05 ± 0.23	
t-Test		p=0.5289	
Median		0.00	
Wilcoxon signed rank test		p=0.5000	
<b>Mädchen</b>	<b>Statistik</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
	Mittelw. ± Std.abw.	0.14 ± 0.08	0.18 ± 0.21
	95%-KI für den Mittelw.	[0.06, 0.21]	[-0.01, 0.38]
	Median	0.13	0.12
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[0.05, 0.28] [0.05, 0.28]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]
	N	7	7
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		4 (57%)
	Keine Änderung		1 (14%)
	Zunahme		2 (29%)
N		7 (100%)	
Mittelw. ± Std.abw.		0.05 ± 0.25	
t-Test		p=0.6319	
Median		-0.01	
Wilcoxon signed rank test		p=0.6875	

Tabelle 40: PD Methacholin [mg] nach Geschlecht, Frühblüher

Bezüglich der Ausgangswerte vor SCIT 1 ergibt sich für die beiden Geschlechter ein anderes Bild: Während die durchschnittliche Provokationsdosis sich bei den Jungen um 0,06 mg steigerte, verringerte sie sich bei den Mädchen in ähnlichem Ausmaß. Keine dieser Veränderungen war signifikant. 60% der männlichen, aber nur 14% der weiblichen Patienten erreichten dabei eine Zunahme der Provokationsdosis. Die Abnahme der Provokationsdosis nach SCIT 1 war ebenfalls bei den Mädchen viel stärker ausgeprägt als bei den Jungen, die im Durchschnitt anschließend stets steigende Werte aufzeichneten, während die Mädchen auch vor SCIT 3 nochmals einen Abfall der mittleren Provokationsdosis verzeichneten (*siehe Anhang B – Tabelle 81*).

Bezüglich des Alters waren im letzten Therapiezyklus ähnliche Beobachtungen wie für die Geschlechtsgruppen anzustellen: Die jüngeren Teilnehmer zeigten bei niedrigeren Werten von durchschnittlich 0,15 mg einen Anstieg auf 0,23 mg, während bei den älteren ein Anstieg des Durchschnittswertes von 0,29 mg auf 0,31 mg zu verzeichnen war. In der Gruppe der jüngeren Patienten ergab sich dabei bei 38% eine Zunahme der Provokationsdosis, während dies bei 33% der älteren Patienten der Fall war, wenn auch in sehr geringem Umfang (Tabelle 41).

	Statistik	vor SCIT 3	nach SCIT 3
Altersklasse 1 (=10 Jahre)	Mittelw. ± Std.abw.	0.15 ± 0.07	0.23 ± 0.22
	95%-KI für den Mittelw.	[0.09, 0.20]	[0.05, 0.41]
	Median	0.18	0.16
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[0.05, 0.20] [0.05, 0.20]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]
	N	8	8
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		2 (25%)
	Keine Änderung		3 (38%)
	Zunahme		3 (38%)
	N		8 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		0.08 ± 0.19	
t-Test		p=0.2428	
Median		0.00	
Wilcoxon signed rank test		p=0.3125	
	<b>Statistik</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Altersklasse 2 (>10 Jahre)	Mittelw. ± Std.abw.	0.29 ± 0.28	0.31 ± 0.26
	95%-KI für den Mittelw.	[0.08, 0.51]	[0.11, 0.51]
	Median	0.13	0.20
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.07, 0.65] [0.05, 0.65]
	N	9	9
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		3 (33%)
	Keine Änderung		3 (33%)
	Zunahme		3 (33%)
	N		9 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		0.01 ± 0.27	
t-Test		p=0.8721	
Median		0.00	
Wilcoxon signed rank test		p=1.0000	

Tabelle 41: PD Methacholin [mg] nach Alter, Frühblüher

Verglichen mit den Werten zum Therapiebeginn zeigt sich auch für die Gruppe der älteren Patienten eine Zunahme der mittleren Provokationsdosis um 0,11 mg, während die jüngeren Teilnehmer, ähnlich wie die weiblichen eine Abnahme um 0,09 mg verzeichneten, was vor allem durch eine starke Abnahme nach SCIT 1 um 0,2 mg begünstigt wurde. Auch die Abnahme der mittleren Provokationsdosis vor SCIT 3 war bei den jüngeren Patienten zu erkennen, während die über Zehnjährigen ebenfalls kontinuierlich steigende Werte aufwiesen. Bei 38% der Jüngeren, jedoch bei 44% der Älteren nahm die Provokationsdosis dabei im Verlauf der gesamten Therapie ab (*Anhang B – Tabelle 82*).

Ebenso wie bei der Gruppe der Gräserallergiker zeigt auch bei den Frühblüherpatienten die Betrachtung der übrigen erhobenen Parameter während der Provokation in Form von R5 und FEV<sub>1</sub> keine bedeutsamen Veränderungen.

Der FEV<sub>1</sub>-Mittelwert fiel während der dritten SCIT nicht signifikant im Mittel um 4,2 Prozentpunkte. Die meisten Patienten (65%) erfuhren dabei eine Abnahme des Wertes gegenüber dessen vor SCIT 3 (Tabelle 42).

	Statistik	vor SCIT 3	nach SCIT 3
Gesamt	Mittelw. ± Std.abw.	83.6 ± 10.6	79.4 ± 15.1
	95%-KI für den Mittelw.	[78.1, 89.0]	[71.6, 87.1]
	Median	82.7	79.3
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[74.7, 91.2] [61.7, 97.9]	[72.8, 92.5] [50.4, 105.0]
	N	17	17
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		11 (65%)
	Keine Änderung		-
	Zunahme		6 (35%)
	N		17 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-4.2 ± 14.5	
t-Test		p=0.2480	
Median		-3.9	
Wilcoxon signed rank test		p=0.3529	

Tabelle 42: FEV<sub>1</sub> [%], Frühblüher

Bezüglich des Startwertes vor SCIT 1 bedeutet dies eine deutliche, wenn auch nicht signifikante Erhöhung des mittleren FEV<sub>1</sub> um 7,2 Prozentpunkte (p=0.0699). Der Endwert lag dabei auf ähnlichem Niveau wie der Wert nach SCIT 1, der nach einem starken Abfall vor SCIT 2 bis vor SCIT 3 wieder angestiegen war. Der höchste Durchschnittswert wurde vor SCIT 3 erhoben. Insgesamt wurde während der gesamten Therapiedauer bei 76% der Patienten eine Zunahme von FEV<sub>1</sub> erreicht (*siehe Anhang B – Tabelle 83*).

Während sich FEV<sub>1</sub> bei den Mädchen im dritten Therapiejahr relativ konstant zeigte, war mit 6,8 Prozentpunkten ein deutlicher Abfall besonders bei den Jungen zu verzeichnen. Bei den Patientinnen steigerte sich FEV<sub>1</sub> in 43% der Fälle, unter den Patienten waren es 30% (Tabelle 43).

	Statistik	vor SCIT 3	nach SCIT 3
Jungen	Mittelw. ± Std.abw.	82.9 ± 12.7	76.1 ± 15.4
	95%-KI für den Mittelw.	[73.8, 92.0]	[65.1, 87.1]
	Median	84.4	78.2
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[69.6, 97.9] [61.7, 97.9]	[55.7, 93.6] [50.4, 96.0]
	N	10	10
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		7 (70%)
	Keine Änderung		-
	Zunahme		3 (30%)
	N		10 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-6.8 ± 15.2	
t-Test		p=0.1900	
Median		-4.1	
Wilcoxon signed rank test		p=0.2324	
Mädchen	Mittelw. ± Std.abw.	84.6 ± 7.7	84.0 ± 14.5
	95%-KI für den Mittelw.	[77.5, 91.6]	[70.6, 97.4]
	Median	82.7	79.3
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[74.7, 97.3] [74.7, 97.3]	[63.8, 105.0] [63.8, 105.0]
	N	7	7
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		4 (57%)
	Keine Änderung		-
	Zunahme		3 (43%)
	N		7 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-0.5 ± 13.8	
t-Test		p=0.9224	
Median		-1.0	
Wilcoxon signed rank test		p=1.0000	

Tabelle 43: FEV<sub>1</sub> [%] nach Geschlecht, Frühblüher

Eine signifikante Erhöhung des Ausgangswertes vor SCIT 1 um 15,3 Prozentpunkte im Mittel war für die Mädchen zu verzeichnen ( $p=0.0298$ ): 86% zeigten dabei eine Zunahme des Parameters, bei den Jungen waren es immerhin 70%, wobei der Anstieg des Durchschnittswertes mit 1,5 Prozentpunkten geringer ausgeprägt war ( $p=0.7414$ ) (siehe Anhang B – Tabelle 84).

Die Abnahme des mittleren  $FEV_1$  während SCIT 3 zeigte sich größer in der Gruppe der älteren Kinder und Jugendlichen: In der Gruppe der jüngeren betrug der mittlere Abfall 2,3 Prozentpunkte, während er bei den über Zehnjährigen 5,9 Prozentpunkte betrug ( $p=0,0172$ ). In dieser Gruppe war mit 78% (vs. 50%) auch der Anteil an Patienten mit abfallendem  $FEV_1$  größer. (Tabelle 44)

	Statistik	vor SCIT 3	nach SCIT 3
<b>Altersklasse 1 (=10 Jahre)</b>	Mittelw. ± Std.abw.	75.7 ± 8.0	73.4 ± 16.9
	95%-KI für den Mittelw.	[69.0, 82.4]	[59.2, 87.5]
	Median	74.5	75.2
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[69.6, 86.8] [61.7, 86.8]	[55.7, 105.0] [50.4, 105.0]
	N	8	8
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		4 (50%)
	Keine Änderung		-
	Zunahme		4 (50%)
	N		8 (100%)
	Mittelw. ± Std.abw.		-2.3 ± 19.4
t-Test		$p=0.7469$	
Median		0.7	
Wilcoxon signed rank test		$p=1.0000$	
<b>Altersklasse 2 (&gt;10 Jahre)</b>	Mittelw. ± Std.abw.	90.6 ± 7.2	84.7 ± 11.8
	95%-KI für den Mittelw.	[85.1, 96.1]	[75.6, 93.7]
	Median	91.2	90.1
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[81.6, 97.9] [78.7, 97.9]	[72.8, 96.0] [63.8, 96.7]
	N	9	9
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		7 (78%)
	Keine Änderung		-
	Zunahme		2 (22%)
	N		9 (100%)
	Mittelw. ± Std.abw.		-5.9 ± 9.4
t-Test		$p=0.0930$	
Median		-4.3	
Wilcoxon signed rank test		$p=0.2031$	

Tabelle 44:  $FEV_1$  [%] nach Alter, Frühblüher

Während in der Betrachtung der gesamten Therapiedauer jedoch bei den jüngeren Patienten die Zunahme von  $FEV_1$  mit 2 Prozentpunkten relativ gering ausfiel, war bei den über Zehnjährigen eine signifikante Zunahme des Mittelwertes um 11,7 Prozentpunkte zu verzeichnen ( $p=0.0172$ ). Die maximale Ausprägung nahm der durchschnittliche Wert für  $FEV_1$  bei den jüngeren bereits nach SCIT 1, bei den älteren hingegen vor SCIT 3 an. In beiden Gruppen zeigte die Mehrzahl der Patienten im Verlauf eine Zunahme des Wertes, wobei der Anteil unter den Älteren mit 89% (vs.63%) deutlich höher war (siehe Anhang B – Tabelle 85).

Auch die Abnahme des mittleren R5-Wertes von 150,8 auf 148,1 während der dritten SCIT ist als nicht signifikant einzustufen. Dennoch war im Rahmen des letzten Therapiezyklus bei 59% der Patienten eine Abnahme des Wertes zu verzeichnen (Tabelle 45).

	Statistik	vor SCIT 3	nach SCIT 3
Gesamt	Mittelw. ± Std.abw.	150.8 ± 26.6	148.1 ± 24.5
	95%-KI für den Mittelw.	[137.1, 164.4]	[135.6, 160.7]
	Median	152.1	148.7
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[132.4, 172.7] [85.3, 187.8]	[136.7, 161.7] [90.7, 200.0]
	N	17	17
	Differenz		zu vor SCIT 3
	Abnahme		10 (59%)
	Keine Änderung		-
	Zunahme		7 (41%)
	N		17 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-2.6 ± 27.7	
t-Test		p=0.7017	
Median		-2.8	
Wilcoxon signed rank test		p=0.6777	

Tabelle 45: R5 [%], Frühblüher

Deutlicher wird die Entwicklung von R5 im Vergleich mit dem Ausgangswert vor SCIT 1: Bis zum Ende der Therapie war eine nicht signifikante Erhöhung des mittleren R5 um 10,9 Prozentpunkte zu verzeichnen. Den größten Wert nahm R5 dabei vor SCIT 2 an und reduzierte sich danach zusehends. Allerdings erfuhren 59% der Patienten im Laufe der gesamten Therapie eine Zunahme des Wertes (*siehe Anhang B – Tabelle 86*). Die Erhöhung des mittleren R5-Wertes spricht hierbei gegen eine schwächere Symptomatik der erhobenen BHR.

Während bei den Jungen der durchschnittliche R5-Wert im dritten Therapiejahr um 5,3 Prozentpunkte anstieg, war bei den Mädchen ein Abfall um 14 Prozentpunkte zu verzeichnen. Dabei konnte bei 71% der Teilnehmerinnen eine Abnahme des Wertes erreicht werden (Tabelle 46).

	Statistik	vor SCIT 3	nach SCIT 3
<b>Jungen</b>	Mittelw. ± Std.abw.	142.8 ± 28.4	148.2 ± 18.3
	95%-KI für den Mittelw.	[122.5, 163.1]	[135.1, 161.2]
	Median	141.6	149.0
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[122.5, 180.6] [85.3, 181.3]	[129.6, 166.7] [114.6, 172.5]
	N	10	10
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		5 (50%)
	Keine Änderung		-
	Zunahme		5 (50%)
	N		10 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		5.3 ± 26.5	
t-Test		p=0.5402	
Median		1.7	
Wilcoxon signed rank test		p=0.6250	
	<b>Statistik</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
<b>Mädchen</b>	Mittelw. ± Std.abw.	162.0 ± 20.7	148.0 ± 33.1
	95%-KI für den Mittelw.	[142.9, 181.2]	[117.4, 178.6]
	Median	162.1	148.7
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[128.6, 187.8] [128.6, 187.8]	[90.7, 200.0] [90.7, 200.0]
	N	7	7
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		5 (71%)
	Keine Änderung		-
	Zunahme		2 (29%)
	N		7 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-14.0 ± 27.2	
t-Test		p=0.2219	
Median		-10.2	
Wilcoxon signed rank test		p=0.2188	

Tabelle 46: R5 [%] nach Geschlecht, Frühblüher

Der Vergleich mit den Ausgangswerten erbringt hingegen für die Mädchen einen nahezu konstanten Durchschnittswert nach Beendigung der Therapie, während die Jungen eine Zunahme des mittleren R5 um 18,7 Prozentpunkte zeigten, die nicht signifikant war. Zudem wurde bei 70% der männlichen Patienten eine Zunahme des Wertes verzeichnet, während dies nur bei 43% der weiblichen der Fall war. Der maximale Wert für R5 wurde in beiden Gruppen vor SCIT 2 erhoben (*siehe Anhang B – Tabelle 87*).

Bezüglich des Alters zeigte sich im dritten beobachteten Therapiejahr in der Veränderung von R5 kein bedeutender Unterschied: Während bei den jüngeren Patienten eine mittlere Abnahme um 2,1 Prozentpunkte zu verzeichnen war, lag diese unter den älteren bei 3,1 Prozentpunkten. Dennoch zeigte sich in der jüngeren Gruppe bei 63% eine Zunahme des Wertes, während unter den älteren bei 78% eine Abnahme eintrat (Tabelle 47).

	Statistik	vor SCIT 3	nach SCIT 3
<b>Altersklasse 1 (=10 Jahre)</b>	Mittelw. ± Std.abw.	147.0 ± 19.2	144.9 ± 28.2
	95%-KI für den Mittelw.	[130.9, 163.0]	[121.3, 168.5]
	Median	148.9	154.2
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[128.6, 181.3] [122.5, 181.3]	[114.6, 172.5] [90.7, 172.5]
	N	8	8
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		3 (38%)
	Keine Änderung		-
	Zunahme		5 (63%)
	N		8 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-2.1 ± 23.4	
t-Test		p=0.8117	
Median		6.8	
Wilcoxon signed rank test		p=1.0000	
<b>Altersklasse 2 (&gt;10 Jahre)</b>	Mittelw. ± Std.abw.	154.1 ± 32.7	151.0 ± 21.9
	95%-KI für den Mittelw.	[129.0, 179.3]	[134.2, 167.8]
	Median	162.1	148.0
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[132.4, 181.8] [85.3, 187.8]	[133.3, 164.1] [129.6, 200.0]
	N	9	9
	<b>Differenz</b>		<b>zu vor SCIT 3</b>
	Abnahme		7 (78%)
	Keine Änderung		-
	Zunahme		2 (22%)
	N		9 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-3.1 ± 32.5	
t-Test		p=0.7798	
Median		-4.2	
Wilcoxon signed rank test		p=0.4258	

Tabelle 47: R5 [%] nach Alter, Frühblüher

Auch unter den jüngeren Patienten war so wie auch bei den Jungen eine stärkere Zunahme des durchschnittlichen R5 zu verzeichnen: Während sie in dieser Gruppe bei 15,7 Prozentpunkten lag, waren es bei den älteren nur 6,6. Dabei zeigten 75% der jüngeren und 44 % der älteren Teilnehmer einen Anstieg gegenüber dem Ausgangswert vor SCIT 1. Der Maximalwert wurde dabei nach SCIT 2 bzw. davor erhoben (*siehe Anhang B – Tabelle 88*).

Hierbei steht der Verlauf von R5 dem der BHR entgegen: Anhand der BHR zeigen Jungen und ältere Patienten eine deutlichere Abnahme als Mädchen und jüngere. Für R5 war bei den Jungen jedoch, anders als bei den Patientinnen eine deutliche Zunahme zu verzeichnen, was gegen die Entwicklung hin zu einer asymptomatischen BHR spricht. Bezüglich der Altersgruppen wurde beidseitig ein Anstieg von R5 dargestellt.

### 3.4. Entwicklung der klinischen Verlaufsparmeter

#### 3.4.1. Tagebuchauswertung

##### 3.4.1.1. Gräser-Patienten

Patienten mit Gräser-Allergien dokumentierten während des letzten Therapiejahres im Mittel einen Gesamt-Symptomscore (=Augen- + Nasen- + Lungenscore) von 2.0 (2010) vs. 1.6 (2011). Die Veränderung zwischen beiden Pollensaisons ist nicht signifikant (p=0.1315). Diese Verringerung kam im Besonderen durch die Abnahme von Nasen- (1,0 vs. 0,8) und Augenscore (0,7 vs. 0,5) zustande, während der Lungenscore in beiden Jahren mit durchschnittlich 0,3 angegeben wurde (Tabelle 48 und Tabelle 49).

	Statistik	Jahr 2010	Jahr 2011
<b>Symptomscore<sup>1</sup></b>	Mittelw. ± Std.abw. 95%-KI für den Mittelw. Median 95%-KI für den Median [Minimum, Max.] N	2.0 ± 1.2 [1.5, 2.5] 2.1 [1.3, 2.5] [0.3, 4.3] 22	1.6 ± 1.1 [1.2, 2.1] 1.5 [0.9, 2.3] [0.0, 4.1] 22
	<b>Differenz</b> Mittelw. ± Std.abw. t-Test Median Wilcoxon signed rank test N		-0.4 ± 1.1 p=0.1315 -0.1 p=0.2653 22
<b>Score Nase<sup>2</sup></b>	Mittelw. ± Std.abw. 95%-KI für den Mittelw. Median 95%-KI für den Median [Minimum, Max.] N	1.0 ± 0.7 [0.7, 1.3] 0.9 [0.6, 1.5] [0.1, 2.3] 22	0.8 ± 0.6 [0.6, 1.1] 0.7 [0.3, 1.3] [0.0, 2.0] 22
	<b>Differenz</b> Mittelw. ± Std.abw. t-Test Median Wilcoxon signed rank test N		-0.2 ± 0.6 p=0.1521 -0.1 p=0.0995 22

<sup>1</sup>Gesamtscore=Scoresumme (Nase, Augen, Lunge)  
<sup>2</sup>Symptomscore (Beschwerden): 0=keine - 3=schwer

Tabelle 48: Tagebuch Gräser (2010-2011), Teil 1

	Statistik	Jahr 2010	Jahr 2011
<b>Score Augen<sup>1</sup></b>	Mittelw. ± Std.abw. 95%-KI für den Mittelw. Median 95%-KI für den Median [Minimum, Max.] N	0.7 ± 0.6 [0.5, 1.0] 0.6 [0.3, 1.0] [0.0, 1.8] 22	0.5 ± 0.5 [0.3, 0.8] 0.4 [0.2, 0.7] [0.0, 2.3] 22
	<b>Differenz</b> Mittelw. ± Std.abw. t-Test Median Wilcoxon signed rank test N		-0.2 ± 0.5 p=0.0669 -0.1 p=0.0921 22
<b>Score Lunge<sup>1</sup></b>	Mittelw. ± Std.abw. 95%-KI für den Mittelw. Median 95%-KI für den Median [Minimum, Max.] N	0.3 ± 0.4 [0.1, 0.5] 0.1 [0.0, 0.5] [0.0, 1.4] 22	0.3 ± 0.4 [0.1, 0.5] 0.2 [0.0, 0.4] [0.0, 1.5] 22
	<b>Differenz</b> Mittelw. ± Std.abw. t-Test Median Wilcoxon signed rank test N		0.0 ± 0.4 p=0.8598 0.0 p=1.0000 22

<sup>1</sup>Symptomscore (Beschwerden): 0=keine - 3=schwer

Tabelle 49: Tagebuch Gräser (2010-2011), Teil 2

Auch zur Beurteilung der klinischen Verlaufsparemeter bezog ich jeweils zum abschließenden Vergleich die Werte der ersten Therapiejahre aus den Praxen mit ein. Der Vergleich mit dem ersten Therapiejahr 2009 ergibt hierbei bezüglich der Symptomscores ein ähnliches Bild, da sich bis 2010 lediglich der Lungenscore sehr leicht veränderte, während Augen- und Nasenscore vorerst konstant blieben (Tabelle 50 und Tabelle 51). Keiner der Symptomscores veränderte sich zwischen 2009 und 2011 signifikant: Der mittlere Nasen- und Augenscore verringerte sich jeweils um 0,2, der mittlere Lungenscore nahm um 0,1 zu.

	Statistik	Jahr 2009	Jahr 2010	Jahr 2011
<b>Symptomscore<sup>1</sup></b>	Mittelw. ± Std.abw. 95%-KI für den Mittelw. Median 95%-KI für den Median [Minimum, Max.] N	1.9 ± 1.5 [1.3, 2.6] 1.7 [1.1, 2.1] [0.0, 5.7] 22	2.0 ± 1.2 [1.5, 2.5] 2.1 [1.3, 2.5] [0.3, 4.3] 22	1.6 ± 1.1 [1.2, 2.1] 1.5 [0.9, 2.3] [0.0, 4.1] 22
	<b>Differenz zu 2009</b> Mittelw. ± Std.abw. t-Test Median Wilcoxon signed rank test N			-0.3 ± 1.5 p=0.3666 -0.2 p=0.4392 22
<b>Score Nase<sup>2</sup></b>	Mittelw. ± Std.abw. 95%-KI für den Mittelw. Median 95%-KI für den Median [Minimum, Max.] N	1.0 ± 0.7 [0.7, 1.4] 0.9 [0.5, 1.3] [0.0, 2.6] 22	1.0 ± 0.7 [0.7, 1.3] 0.9 [0.6, 1.5] [0.1, 2.3] 22	0.8 ± 0.6 [0.6, 1.1] 0.7 [0.3, 1.3] [0.0, 2.0] 22
	<b>Differenz zu 2009</b> Mittelw. ± Std.abw. t-Test Median Wilcoxon signed rank test N			-0.2 ± 0.7 p=0.1662 -0.3 p=0.1200 22

<sup>1</sup>Gesamtscore=Scoresumme (Nase, Augen, Lunge)

<sup>2</sup>Symptomscore (Beschwerden): 0=keine - 3=schwer

Tabelle 50: Tagebuch Gräser (2009-2011), Teil 1

	Statistik	Jahr 2009	Jahr 2010	Jahr 2011
<b>Score Augen<sup>1</sup></b>	Mittelw. ± Std.abw. 95%-KI für den Mittelw. Median 95%-KI für den Median [Minimum, Max.] N	0.7 ± 0.7 [0.4, 1.0] 0.5 [0.2, 0.9] [0.0, 2.7] 22	0.7 ± 0.6 [0.5, 1.0] 0.6 [0.3, 1.0] [0.0, 1.8] 22	0.5 ± 0.5 [0.3, 0.8] 0.4 [0.2, 0.7] [0.0, 2.3] 22
	<b>Differenz zu 2009</b> Mittelw. ± Std.abw. t-Test Median Wilcoxon signed rank test N			
<b>Score Lunge<sup>1</sup></b>	Mittelw. ± Std.abw. 95%-KI für den Mittelw. Median 95%-KI für den Median [Minimum, Max.] N	0.2 ± 0.3 [0.1, 0.4] 0.1 [0.0, 0.4] [0.0, 0.9] 22	0.3 ± 0.4 [0.1, 0.5] 0.1 [0.0, 0.5] [0.0, 1.4] 22	0.3 ± 0.4 [0.1, 0.5] 0.2 [0.0, 0.4] [0.0, 1.5] 22
	<b>Differenz zu 2009</b> Mittelw. ± Std.abw. t-Test Median Wilcoxon signed rank test N			

<sup>1</sup>Symptomscore (Beschwerden): 0=keine - 3=schwer

Tabelle 51: Tagebuch Gräser (2009-2011), Teil 2

Abbildung 10, Abbildung 11 und Abbildung 12 zeigen den Verlauf der einzelnen Symptomscores, sowie des Gesamtscores und der Pollenanzahl/Tag in München.

Die Pollenverteilung (*siehe Anhang A – Tabelle 76 und Tabelle 77*) ergab einen etwas früheren Beginn der Pollensaison für Gräserallergene im Jahr 2011 mit einem Maximum ( $T_{max}$ ) an Tag 11 der Beobachtungsperiode im Vergleich zu  $T_{max}$  an Tag 23 im Jahr 2010 und Tag 18 im Jahr 2009. Auch die Pollenintensität war im Jahr 2009 am stärksten ausgeprägt (Gesamtintensität: 740 Units). 2010 wurde mit 202 Units die schwächste Gesamtintensität verzeichnet, die 2011 auf 520 Units anstieg. Hervorzuheben ist hierbei also, dass innerhalb der letzten beiden Therapiejahre trotz höherer Pollenbelastung 2011 ein geringerer Symptomscore als 2010 erhoben wurde. Der Vergleich zum Ausgangsbefund 2009 nahm dieser ebenfalls ab, jedoch bei auch etwas geringerer Gesamtintensität des Pollenfluges.

$T_{max}$  der Pollenanzahl lag in allen Jahren nah an den Maxima der Gesamtscores der Symptome: 2009 folgte dem Maximum der Pollenintensität an Tag 18 der maximale Symptomscore an Tag 19 und 20. 2010 fielen beide auf Tag 23, während 2011 dem  $T_{max}$  an Tag 11 das Symptommaximum an Tag 12 folgte. Dies verdeutlicht die gute Korrelation der Symptomausprägung zum Pollenflug und spricht damit für eine zuverlässige Dokumentation durch die Patienten.

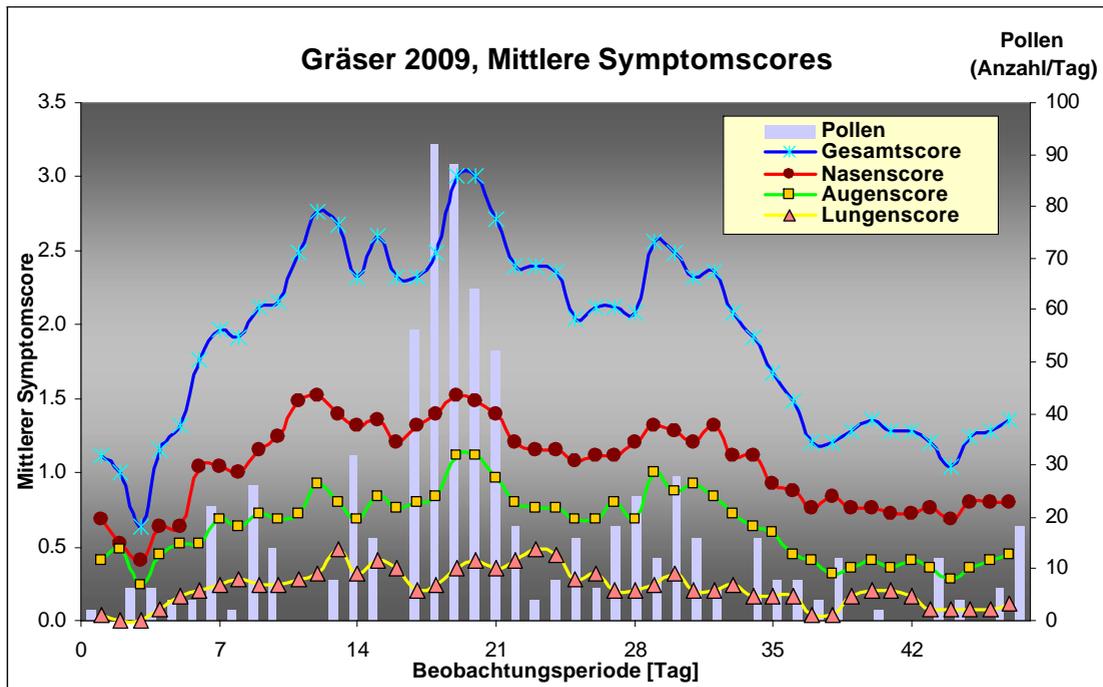


Abbildung 10: Symptomverteilung und Pollenintensität in der Pollensaison 2009, Gräser

Im Jahr 2009 war fast über die gesamte dokumentierte Zeitspanne eine Pollenbelastung nachweisbar. Im Vergleich zu den Folgejahren lässt sich hier ein eindeutiges und auch stärker ausgeprägtes Maximum an Tag 18 erkennen. Der stärkste Pollenflug war demnach an Tag 17 bis 21 zu verzeichnen. An insgesamt 9 Tagen waren keine Pollen messbar. Die größte Ausprägung des Gesamtsymptomscores findet sich zwischen Tag 7 und Tag 33. Davor zeichnet sich ein steiler Aufstieg, danach ein rascher Abfall ab. Ähnliches, wenn auch in geringer Ausprägung spiegelt sich im Nasen- und Augenscore wieder. Lediglich der Lungenscore hielt sich relativ konstant bei Werten zwischen 0 und maximal 0,5 an Tag 13 und 23.

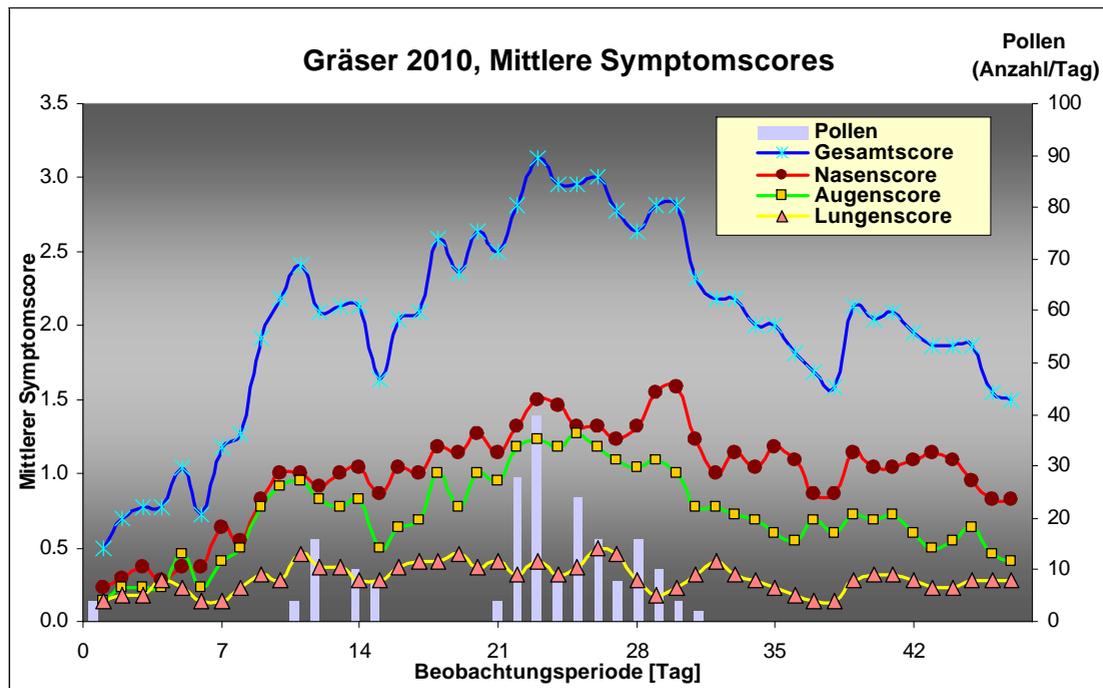


Abbildung 11: Symptomverteilung und Pollenintensität in der Pollensaison 2010, Gräser

Im Jahr 2010 zeigten sich im Besonderen zwei Phasen stärkerer Pollenbelastung zwischen Tag 11 und Tag 15, sowie Tag 21 bis Tag 31. Außerhalb dieser Phasen wurde die Pollenbelastung fast ausschließlich mit 0/Tag angegeben. Beide Bereiche korrelieren gut mit dem stufenweisen Anstieg des mittleren Gesamtsymptomscores, der zwischen den Phasen lediglich einen leichten Rückgang zeigte, sowie mit dessen stärkeren Abfall ab Tag 30. Auch der Anstieg vom durchschnittlichen Augen- und Nasen- Symptomscore begann mit der ersten merklichen Pollenbelastung um Tag 11, wobei die mittleren konjunktivalen Symptome anschließend stets unter der Kurve der mittleren nasalen Symptome lagen. Die Differenz beider Kurven verstärkte sich im Verlauf. Sein Maximum erreichte der durchschnittliche Augenscore an Tag 25, der Nasenscore an Tag 30. Anschließend sanken beide Kurven wieder ab, wobei die Ausgangswerte jedoch nicht wieder erreicht wurden: Der mittlere Augenscore pendelte sich ab Tag 35 bei Werten zwischen 0,4 bis 0,7 ein, während der mittlere Nasenscore in einem Bereich zwischen 0,8 und 1,2 schwankte. Die niedrigsten Werte wurden dabei von den letzten Tagen markiert. Bronchiale Symptome wurden über die gesamte Dokumentationsperiode bei geringen Schwankungen mit Werten von durchschnittlich 0,1 bis 0,5 angegeben. Die Kurve zeigte kaum nennenswerte Anstiege oder Absenkungen. Der Maximalwert von durchschnittlich 0,5 wurde 2010 jeweils an Tag 12, 19, 26 und 27 dokumentiert.

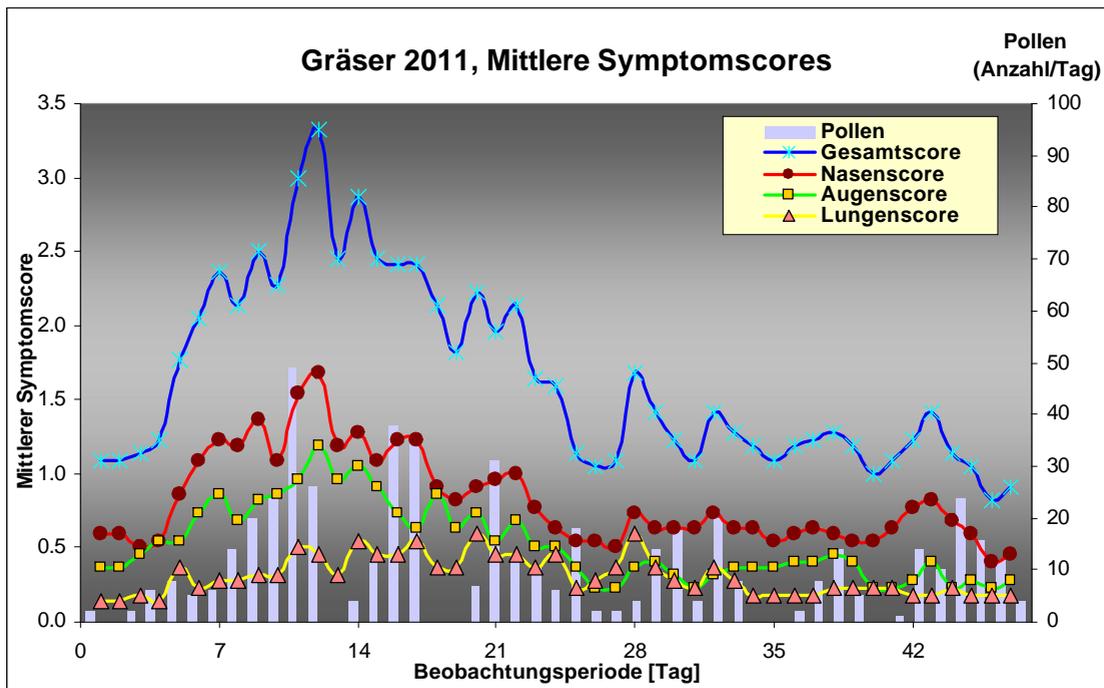


Abbildung 12: Symptomverteilung und Pollenintensität in der Pollensaison 2011, Gräser

2011 war eine Pollenbelastung anders als 2010 ebenfalls fast kontinuierlich über die gesamte Dokumentationsperiode nachweisbar: Anders als im Jahr 2009 verlief sie jedoch meist in Blöcken mit einem Anstieg bis zum jeweiligen Maximum und anschließenden Abfall. Der wellenartige Verlauf zeigte Lücken im Sinne einer nicht nachweisbaren Belastung an Tag 2, 13, 18, 19, 34, 35 und 40. Trotz der beinahe kontinuierlichen Pollendetektion konnte anhand der mittleren Symptom scores ein deutliches Maximum mit steilem Anstieg bzw. Abfall zwischen Tag 4 und Tag 25 neben den folgenden, lediglich geringer ausgeprägten Spitzen aufgezeigt werden. Dabei folgte die Symptomausprägung dennoch der Pollenanzahl, sodass jedem Peak der Pollenkurve auch einer im mittleren Gesamtscore zugeordnet werden kann. Ebenso wie im Jahr 2010 lag auch 2011 der durchschnittliche Nasenscore über dem Augen- und Lungenscore. Das Maximum des mittleren Gesamtscores um Tag 11 kam dabei vor allem durch den hohen durchschnittlichen Augen- und Nasenscore zustande, die anschließend beide stufenweise abfielen und auf einem insgesamt niedrigeren Niveau schwankten. Bezüglich des mittleren Lungenscores ergab sich ähnlich wie 2010 eine enge Schwankung zwischen 0,1 bis 0,6. Ab Tag 34 lag der Wert allerdings trotz der sich weiterhin ändernden Pollenbelastung im Durchschnitt konstant bei 0,2.

Auffällig ist, dass bereits zu Beginn der Pollensaisons 2009 und 2011 höhere Ausgangswerte der Symptom scores dokumentiert wurden als 2010: Lag der mittlere Gesamtscore 2010 an Tag 1 noch bei 0,5, so wurde dieser 2009 und 2011 bereits mit 1,1 angegeben. Die Veränderung zeigt sich vor allem im mittleren Nasen-, sowie Augenscore. Die maximale Ausprägung

der durchschnittlichen Scores unterschied sich hingegen wenig über die Jahre: Der mittlere Gesamtscore lag 2009 im Maximum bei 3,0, 2010 bei 3,1, 2011 bei 3,3. Auch für den durchschnittlichen Nasen- und Lungenscore wurde 2009 und 2010 ein etwas niedrigerer Maximalwert angegeben (Nase 1,5 und 1,6 vs. 1,7 / Lunge 0,5 vs. 0,6). Der maximale mittlere Augenscore lag 2010 mit 1,3 minimal höher als 2011 mit 1,2 und 2009 mit 1,1. Insgesamt wurden 2011 im ersten Teil der Dokumentationsperiode höhere Durchschnittswerte dokumentiert, 2010 im zweiten Teil: Gesamt- und Nasenscore wurden 2011 im Mittel bis Tag 17 höher bewertet als 2010, der durchschnittliche Augenscore bis Tag 16 höher oder gleich. Da der mittlere Lungenscore in beiden Jahren nur sehr geringe Schwankungen und die geringste Abhängigkeit von der gemessenen Pollenanzahl zeigte, konnte hier kein eindeutiges Verhalten im zeitlichen Verlauf beider Beobachtungsjahre bestimmt werden. Ab Tag 17 (bzw. Tag 16 für den Augenscore) wurden die Werte im Mittel 2010 höher angegeben als 2011. Im Jahr 2009 zeigte der mittlere Gesamtscore insgesamt eine geringere Schwankung: Symptome wurden hierbei über den gesamten Beobachtungszeitraum angegeben.

### 3.4.1.2. Frühblüher- Patienten

Auch unter den Patienten mit Frühblüher sensibilisierung war die Verringerung des dokumentierten mittleren Gesamt-Symptomscores im Verlauf von 2,9 (2010) zu 2,4 (2011) nicht signifikant. Lediglich der Abfall des mittleren Augenscores von 1,0 auf 0,6 zeigte eine signifikante Veränderung an ( $p=0.043$ ), während der Nasenscore mit einem Durchschnittswert von 1,2 in beiden Jahren konstant blieb und der Lungenscore sich von 0,7 nur auf 0,6 senkte (Tabelle 52 und Tabelle 53).

	Statistik	Jahr 2010	Jahr 2011	
<b>Gesamtscore<sup>1</sup></b>	Mittelw. ± Std.abw.	2.9 ± 1.8	2.4 ± 1.2	
	95%-KI für den Mittelw.	[2.0, 3.8]	[1.8, 3.0]	
	Median	2.3	2.3	
	95%-KI für den Median	[1.7, 3.3]	[1.8, 3.0]	
	[Minimum, Max.]	[1.0, 7.7]	[0.2, 4.5]	
	N	17	17	
	<b>Differenz</b>			
	Mittelw. ± Std.abw.		-0.5 ± 1.8	
	t-Test		p=0.3104	
	Median		-0.7	
Wilcoxon signed rank test		p=0.4237		
N		17		
<b>Score Nase<sup>2</sup></b>	Mittelw. ± Std.abw.	1.2 ± 0.7	1.2 ± 0.5	
	95%-KI für den Mittelw.	[0.8, 1.5]	[0.9, 1.4]	
	Median	1.1	1.3	
	95%-KI für den Median	[0.6, 1.6]	[0.8, 1.5]	
	[Minimum, Max.]	[0.4, 2.5]	[0.1, 1.8]	
	N	17	17	
	<b>Differenz</b>			
	Mittelw. ± Std.abw.		0.0 ± 0.7	
	t-Test		p=0.9940	
	Median		0.1	
Wilcoxon signed rank test		p=0.8900		
N		17		

<sup>1</sup>Gesamtscore=Scoresumme (Nase, Augen, Lunge)

<sup>2</sup>Symptomscore (Beschwerden): 0=keine - 3=schwer

Tabelle 52: Tagebuch Frühblüher (2010-2011), Teil 1

	Statistik	Jahr 2010	Jahr 2011
<b>Score Augen<sup>1</sup></b>	Mittelw. ± Std.abw. 95%-KI für den Mittelw. Median 95%-KI für den Median [Minimum, Max.] N	1.0 ± 0.8 [0.6, 1.4] 0.8 [0.3, 1.4] [0.0, 2.6] 17	0.6 ± 0.5 [0.4, 0.9] 0.3 [0.3, 1.0] [0.0, 1.8] 17
	<b>Differenz</b>		
	Mittelw. ± Std.abw. t-Test Median Wilcoxon signed rank test N		-0.3 ± 0.7 p=0.0434 -0.4 p=0.0490 17
<b>Score Lunge<sup>1</sup></b>	Mittelw. ± Std.abw. 95%-KI für den Mittelw. Median 95%-KI für den Median [Minimum, Max.] N	0.7 ± 0.7 [0.3, 1.1] 0.5 [0.1, 0.9] [0.0, 2.7] 17	0.6 ± 0.4 [0.4, 0.8] 0.6 [0.2, 0.9] [0.0, 1.5] 17
	<b>Differenz</b>		
	Mittelw. ± Std.abw. t-Test Median Wilcoxon signed rank test N		-0.1 ± 0.7 p=0.5247 -0.1 p=0.8271 17

<sup>1</sup>Symptomscore (Beschwerden): 0=keine - 3=schwer

Tabelle 53: Tagebuch Frühblüher (2010-2011), Teil 2

Der Vergleich mit den dokumentierten Symptomen des ersten Therapiejahres 2009 (Tabelle 54 und Tabelle 55) erbringt eine Abnahme des mittleren Gesamtscores um 0,5 Punkte bis zum letzten Therapiejahr 2011, wobei sich bei gleichbleibendem Nasenscore der Augenscore um 0,4 und der Lungenscore um 0,1 verringerte. Dabei war lediglich die Verringerung des Augenscores signifikant (p=0.0078).

	Statistik	Jahr 2009	Jahr 2010	Jahr 2011
<b>Gesamtscore<sup>1</sup></b>	Mittelw. ± Std.abw. 95%-KI für den Mittelw. Median 95%-KI für den Median [Minimum, Max.] N	2.9 ± 1.4 [2.2, 3.7] 2.5 [2.1, 3.5] [1.4, 6.9] 17	2.9 ± 1.8 [2.0, 3.8] 2.3 [1.7, 3.3] [1.0, 7.7] 17	2.4 ± 1.2 [1.8, 3.0] 2.3 [1.8, 3.0] [0.2, 4.5] 17
	<b>Differenz zu 2009</b>			
	Mittelw. ± Std.abw. t-Test Median Wilcoxon signed rank test N			-0.5 ± 1.2 p=0.0726 -0.3 p=0.1630 17
<b>Score Nase<sup>2</sup></b>	Mittelw. ± Std.abw. 95%-KI für den Mittelw. Median 95%-KI für den Median [Minimum, Max.] N	1.2 ± 0.6 [0.9, 1.5] 1.2 [0.9, 1.5] [0.3, 2.4] 17	1.2 ± 0.7 [0.8, 1.5] 1.1 [0.6, 1.6] [0.4, 2.5] 17	1.2 ± 0.5 [0.9, 1.4] 1.3 [0.8, 1.5] [0.1, 1.8] 17
	<b>Differenz zu 2009</b>			
	Mittelw. ± Std.abw. t-Test Median Wilcoxon signed rank test N			-0.0 ± 0.4 p=0.7558 -0.1 p=0.8271 17

<sup>1</sup>Gesamtscore=Scoresumme (Nase, Augen, Lunge)

<sup>2</sup>Symptomscore (Beschwerden): 0=keine - 3=schwer

Tabelle 54: Tagebuch Frühblüher (2009-2011), Teil 1

	Statistik	Jahr 2009	Jahr 2010	Jahr 2011
<b>Score Augen<sup>1</sup></b>	Mittelw. ± Std.abw. 95%-KI für den Mittelw. Median 95%-KI für den Median [Minimum, Max.] N	1.0 ± 0.7 [0.7, 1.4] 1.0 [0.5, 1.5] [0.0, 2.6] 17	1.0 ± 0.8 [0.6, 1.4] 0.8 [0.3, 1.4] [0.0, 2.6] 17	0.6 ± 0.5 [0.4, 0.9] 0.3 [0.3, 1.0] [0.0, 1.8] 17
	<b>Differenz zu 2009</b> Mittelw. ± Std.abw. t-Test Median Wilcoxon signed rank test N			
<b>Score Lunge<sup>1</sup></b>	Mittelw. ± Std.abw. 95%-KI für den Mittelw. Median 95%-KI für den Median [Minimum, Max.] N	0.7 ± 0.5 [0.5, 0.9] 0.7 [0.4, 1.0] [0.1, 2.0] 17	0.7 ± 0.7 [0.3, 1.1] 0.5 [0.1, 0.9] [0.0, 2.7] 17	0.6 ± 0.4 [0.4, 0.8] 0.6 [0.2, 0.9] [0.0, 1.5] 17
	<b>Differenz zu 2009</b> Mittelw. ± Std.abw. t-Test Median Wilcoxon signed rank test N			

<sup>1</sup>Symptomscore (Beschwerden): 0=keine - 3=schwer

Tabelle 55: Tagebuch Frühblüher (2009-2011), Teil 2

Die Pollenverteilung (siehe Anhang B – Tabelle 91 und Tabelle 92) ergab ebenso wie bei den Gräserpollen den frühesten Beginn der Pollensaison in 2011 mit  $T_{max}$  an Tag 8 der Beobachtungsperiode im Vergleich zu  $T_{max}$  an Tag 20 in 2010 und an Tag 11 in 2009. Bezüglich der Intensität war 2009 das am stärksten ausgeprägte Maximum zu verzeichnen (1492 units). 2011 war dieses mit 1020 Units ebenso deutlich stärker ausgeprägt als in 2010 (804 Units) bei einer jedoch insgesamt schwächeren Gesamtintensität (3397 Units in 2011 vs. 5728 Units in 2010). Die Gesamtintensität der beiden ersten Jahre (2009 und 2010 ist vergleichbar (5728 units in 2010 vs. 5710 units in 2009). Hervorzuheben ist hierbei also, dass innerhalb der ersten beiden Therapiejahre die Symptomscores bei etwa gleich starker Gesamtintensität der Pollenbelastung im Durchschnitt gleich ausgeprägt waren. Die schwächere Bewertung der Symptome im letzten Therapiejahr fällt hierbei auch mit einer geringeren Gesamtbelastung durch Pollen zusammen und kann somit nicht sicher alleine auf den Erfolg der Therapie zurückgeführt werden.

Ähnlich wie bei der Gruppe der Gräserallergiker folgten auch in der Frühblühergruppe die Maxima der Symptomverteilungen denen der Pollenintensität kurze Zeit später. Abbildung 13, Abbildung 14 und Abbildung 15 zeigen den Verlauf der Parameter für Patienten mit Frühblüher-Allergien in den Jahren 2009, 2010 und 2011.

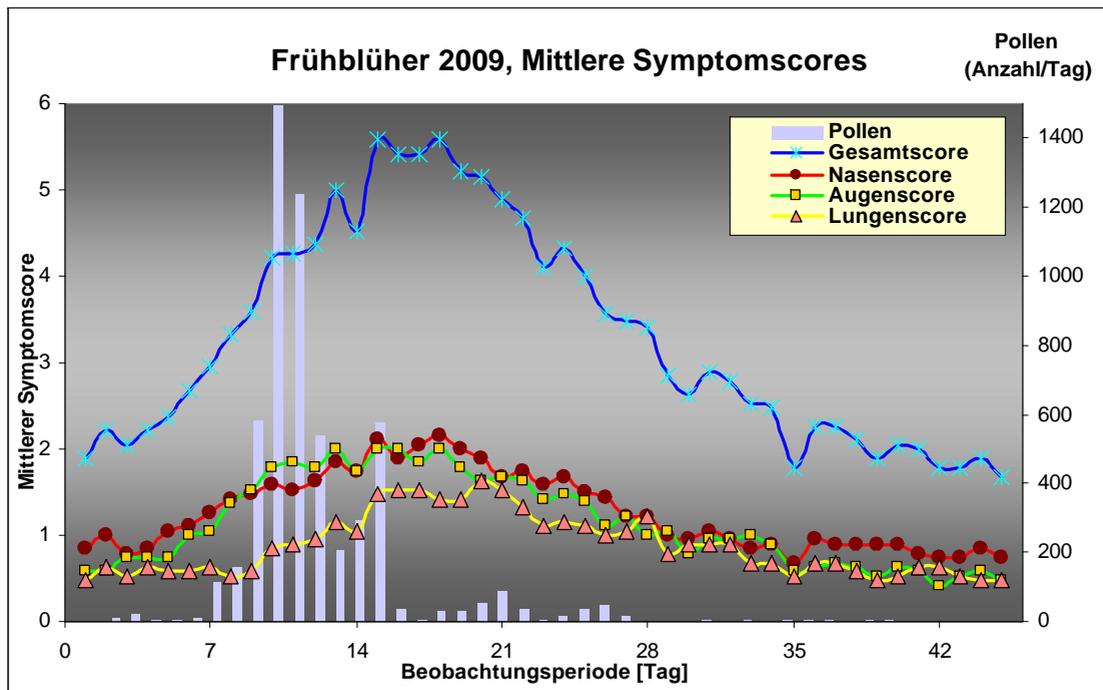


Abbildung 13: Symptomverteilung und Pollenintensität in der Pollensaison 2009, Frühblüher

In allen drei Beobachtungsjahren ist für die Frühblüherpollen ein eindeutiges Maximum zu identifizieren, wenn auch in unterschiedlicher Ausprägung. Im ersten Therapiejahr 2009 fand der hauptsächliche Pollenflug zwischen Tag 3 und Tag 28 statt. Außerhalb dieses Zeitraumes lag die gemessene Pollenanzahl stets unter 10, an 11 Tagen sogar bei 0. Auch bezüglich der Symptom scores zeigt sich im Jahr 2009 das deutlichste Maximum. In den Folgejahren gestaltete sich der Kurvenverlauf weitaus flacher. Der maximale mittlere Gesamtscore lag mit 5,6 (Tag 15 und 18) auch deutlich höher (2010: 4,9 an Tag 26, 2011: 4,4 an Tag 7 und 11). Die Kurven des mittleren Augen- und Nasenscores verlaufen für das Jahr 2009 annähernd parallel und finden ihr Maximum um die Tage 15 bis 18, gefolgt von einem fast kontinuierlichen Abfall. Die Kurve des mittleren Lungenscores hingegen steigt erst etwas verzögert an. Mit einem Maximum von 1,6 in der Beobachtungsperiode bewegt sie sich jedoch auf einem weitaus höheren Niveau als die der Gräserpatienten. Auch hier schließt sich nach Erreichen des Maximums ein fast stetiger Abfall an.

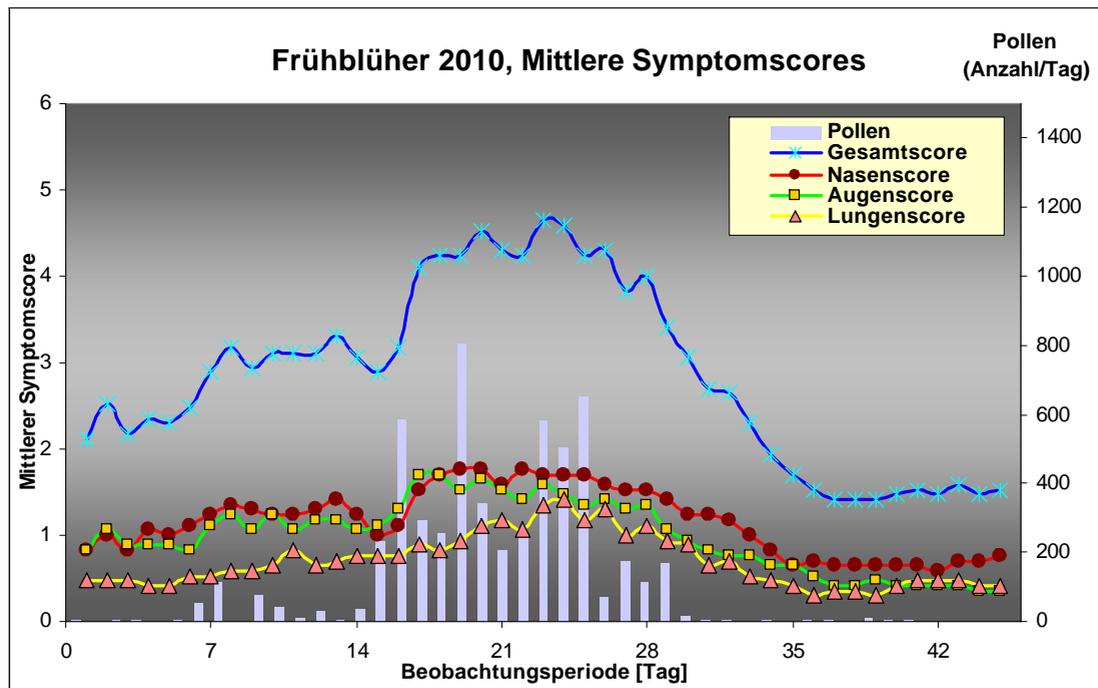


Abbildung 14: Symptomverteilung und Pollenintensität in der Pollensaison 2010, Frühblüher

Neben wenigen Tagen geringerer Pollenintensität fand sich 2010 die Hauptbelastung im Zeitraum zwischen Tag 16 und Tag 30 der Dokumentationsperiode. Obwohl der mittlere Gesamtscore mit einem Ausgangswert von 2,1 bereits auf recht hohem Niveau startete, ließ sich im Zeitraum des hauptsächlichsten Pollenfluges auch bezüglich der Symptomverteilung ein Plateau durch einen Anstieg aller drei berücksichtigten mittleren Scores (Nase, Augen, Lunge) aufzeichnen. Der durchschnittliche Gesamtscore zeigte einen stufenweisen Anstieg: Ab Tag 7 mit der ersten leichteren Erhöhung der aufgezeichneten Pollenanzahl kam ein erster Anstieg auf Werte um 3,0 zustande, die sich mit geringeren Schwankungen bis zum weiteren Anstieg mit der Hochphase des Pollenfluges an Tag 17 mit Werten ab 4,1 fortsetzte. Mit der Aufzeichnung sehr geringer Pollenwerte ab Tag 31 folgte auch der steile Abfall des mittleren Gesamtsymptomscores an Tag 31, der sich ab Tag 36 konstant zwischen 1,4 und 1,6 hielt. Dieser Verlauf spiegelt sich sehr gut in den einzelnen Symptomkurven wieder: Nach einem geringen Abfall zwischen Tag 14 bis 16 stieg der durchschnittliche Nasenscore auf relativ konstante Werte bei einer Maximalausprägung von 1,8 an Tag 19, 20 und 22. Ab Tag 28 folgte dann eine kontinuierliche Abnahme des mittleren Nasenscores. Vergleichbar damit verlief der durchschnittliche Augenscore meist etwas unter dem der nasalen Symptome, an Tag 15 bis 17 und damit seinem Maximum (1,7) darüber. Der durchschnittliche Lungenscore lag unter den beiden zuletzt beschriebenen Kurven. Dabei zeigte er einen Anstieg bis zur maximalen Ausprägung an Tag 23 und 24 mit 1,4 mit anschließendem Abfall bis Tag 23. Danach schwankten die Durchschnittswerte lediglich zwischen 0,3 und 0,5.

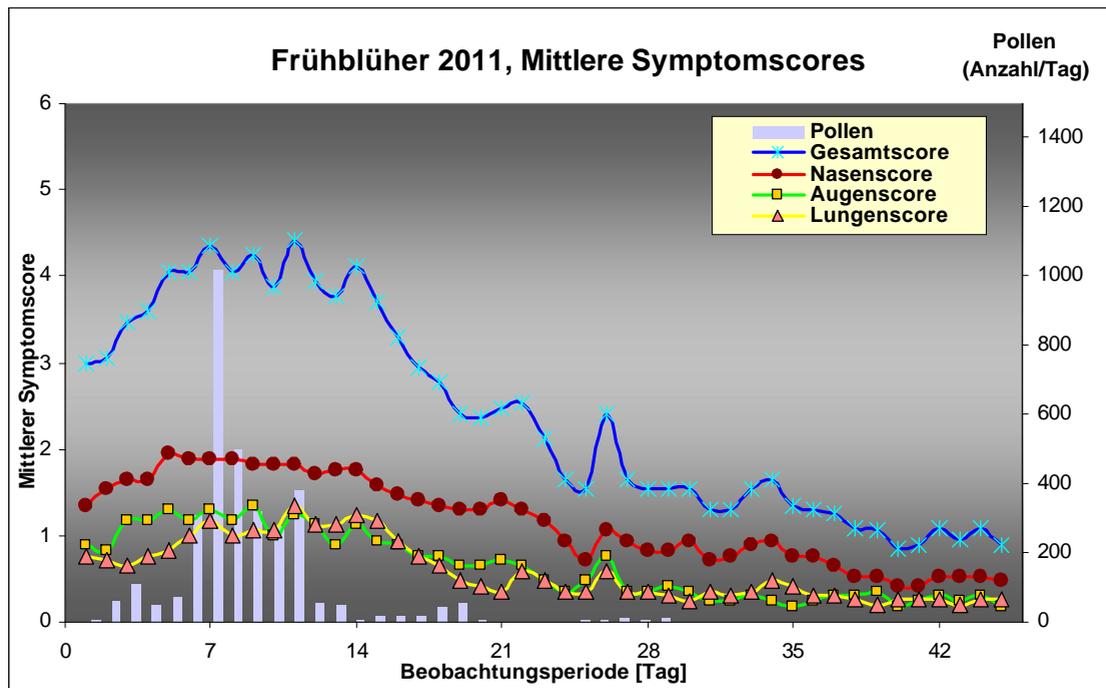


Abbildung 15: Symptomverteilung und Pollenintensität in der Pollensaison 2011, Frühblüher

Trotz des früheren Beginns zeigte der Pollenflug 2011 einen monophasischen Verlauf. Die aufgezeichnete Pollenanzahl begann ab Tag drei mit dem ersten größeren Anstieg bis zum Maximum an Tag 8. Die extrem hohe Pollenanzahl von 1020/d entspricht fast dem Dreifachen der Werte vor bzw. nach Tag 8 der Dokumentationsperiode. Damit steht sie als einzelner Spitzenwert fest, der sich allerdings nicht in vergleichbarer Ausprägung innerhalb der Symptomaufzeichnung abbildet: Die mittleren Symptom scores zeigten 2011 insgesamt einen relativ engen Schwankungsbereich. Nach Tag 12 folgt eine abrupte starke Abnahme der Pollenanzahl auf niedrigere Werte bis Tag 30, nach dem nur noch Werte von 0 bis 2 aufgezeichnet wurden.

Der mittlere Gesamtscore verlief nach einem anfänglichen Anstieg bis zum Maximum an Tag 11 (4,4) mit einigen Schwankungen bis zu Tag 14, an dem ein steiler Abfall begann. Der kurzzeitige Peak an Tag 26 fiel mit einem sehr geringen Wiederanstieg der Pollenanzahl nach mehreren Tagen mit gemessener Pollenbelastung von 0/Tag zusammen, setzte sich anschließend jedoch in einen weiteren Abfall der Werte fort. Mit einem Durchschnittswert von 0,9 lag der mittlere Symptom score am Ende der Beobachtungsperiode deutlich unter dem bei Beginn (3,0). Der mittlere Score für nasale Symptome wurde insgesamt am höchsten bewertet: Nach kurzem Anstieg erreichte er seinen Maximalwert von 1,9 an den Tagen 5 bis 8. Ab Tag 14 kam es schließlich zum Abfall, wobei es wie oben erwähnt zu einem leichten Wiederanstieg an Tag 26 kam. Auffällig ist bei dem Verlauf im Jahr 2011, dass anders als bisher der Verlauf des mittleren Augenscores sehr eng mit dem des Lungenscores verlief. Beide lagen deutlich unter dem durchschnittlichen Nasenscore. Der mittlere Augenscore

zeigte dabei lediglich zu Beginn einen steileren Anstieg als der mittlere Lungenscore. Auch die Steigerung an Tag 26 war in beiden Kurven nachzuvollziehen. Augen- und Lungenscore erreichten einen maximalen Mittelwert von 1,4, wobei dieser beim Augenscore etwas früher an Tag 9 (Lungenscore: Tag 11) erreicht wurde.

Der Vergleich aller drei Jahre zeigt, dass 2011 ein höherer Ausgangswert des Gesamtscores (3,0) gegenüber 2009 (1,9) und 2010 (2,1) bestand; ein Effekt, der dem früheren Beginn des Pollenfluges und einer damit einhergehenden Linksverschiebung geschuldet sein könnte. Der Verlauf der Symptomkurven ist in allen Jahren ähnlich. Auch die Schwankungen der mittleren Werte bewegten sich in ähnlichen Bereichen. Den auffälligsten Unterschied dabei stellt der mittlere Augenscore dar, der 2009 und 2010 näher am Nasenscore, 2011 jedoch auf deutlich niedrigerem Niveau, ähnlich dem Lungenscore, verlief.

Insgesamt lag in allen drei Jahren eine deutlich größere Belastung durch Frühblüher- als durch Gräserpollen vor- ein Aspekt der bei der Bewertung der angegebenen Symptome und Beschwerden zu bedenken ist.

### 3.4.2. Evaluationsbogen (LQS)

Die Life-Quality-Scores wurden anhand von Fragebögen nach Abschluss der Therapie ermittelt und dienen im Vergleich zu der Evaluation, die vor Therapiebeginn 2008 vorlag, zur Beurteilung der persönlichen Einschränkung durch die Erkrankung, sowie deren Veränderung durch die Therapie.

#### **1. Gräser**

Anhand dieses LQ-Scores zeigt sich die deutlichste Veränderung aller Untersuchungen: Im Beobachtungszeitraum von 2008 (8,2) bis 2011 (4,6) besserte sich die Einschränkung der Lebensqualität unter den Gräserpatienten im Mittel um 3,6 Scorepunkte, was einer Verbesserung des Vorwertes um 44% entspricht (signifikante Veränderung:  $p < 0.0001$ ) (Tabelle 56).

	Statistik	Jahr 2008	Jahr 2011
<b>Gesamt</b>	Mittelw. ± Std.abw.	8.2 ± 1.9	4.6 ± 2.4
	95%-KI für den Mittelw.	[7.3, 9.0]	[3.5, 5.6]
	Median	8.5	5.0
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[7, 10] [5, 11]	[3, 7] [1, 8]
	N	22	22
	<b>Differenz</b>		<b>zu Jahr 2008</b>
	Abnahme		20 (91%)
	Keine Änderung		1 ( 5%)
	Zunahme		1 ( 5%)
	N		22 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-3.6 ± 2.6	
t-Test		p<0.0001	
Median		-3.5	
Wilcoxon signed rank test		p<0.0001	

LQ-Werte (Beeinträchtigung der Lebensqualität): 0=keine - 12=schwer

Tabelle 56: LQ-Werte, Gräser

Die getrennte Betrachtung der Geschlechter erbrachte bei den Gräserpatienten nur geringe Unterschiede in der Veränderung der LQ- Scores: Unter den Jungen ergab sich bei einem insgesamt höheren Ausgangswert von 8,6 eine Abnahme des durchschnittlichen Wertes um 3,8 Punkte auf 4,9 im Jahr 2011. Die Mädchen zeigten 2008 bereits einen niedrigeren Score von 7,0, der sich nach Beendigung der Therapie auf 3,8 verringerte, wobei die Abnahme um 3,2 Punkte etwas geringer war als die der Jungen. Unter den weiblichen Patientinnen wurde für eine Person ein konstanter LQ-Score ermittelt, während unter den männlichen ein Patient eine Zunahme des LQ-Scores dokumentierte. Bei allen übrigen Teilnehmern verringerte sich der LQ-Score innerhalb der Therapiephase (Tabelle 57:).

	Statistik	Jahr 2008	Jahr 2011
<b>Jungen</b>	Mittelw. ± Std.abw.	8.6 ± 1.8	4.9 ± 2.4
	95%-KI für den Mittelw.	[7.7, 9.6]	[3.6, 6.2]
	Median	9.0	6.0
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[7, 10] [5, 11]	[3, 7] [1, 8]
	N	16	16
	<b>Differenz</b>		<b>zu Jahr 2008</b>
	Abnahme		15 (94%)
	Keine Änderung		-
	Zunahme		1 (6%)
	N		16 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-3.8 ± 2.9	
t-Test		p=0.0001	
Median		-3.5	
Wilcoxon signed rank test		p=0.0005	
	<b>Statistik</b>	<b>Jahr 2008</b>	<b>Jahr 2011</b>
<b>Mädchen</b>	Mittelw. ± Std.abw.	7.0 ± 1.7	3.8 ± 2.2
	95%-KI für den Mittelw.	[5.2, 8.8]	[1.5, 6.2]
	Median	7.0	3.0
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[5, 10] [5, 10]	[2, 7] [2, 7]
	N	6	6
	<b>Differenz</b>		<b>zu Jahr 2008</b>
	Abnahme		5 (83%)
	Keine Änderung		1 (17%)
	Zunahme		-
	N		6 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-3.2 ± 1.9	
t-Test		p=0.0104	
Median		-3.5	
Wilcoxon signed rank test		p=0.0625	

LQ-Werte (Beeinträchtigung der Lebensqualität): 0=keine - 12=schwer

Tabelle 57: LQ-Score nach Geschlecht, Gräser

Auch beide Altersgruppen zeigten bezüglich der Entwicklung der LQ-Scores ein ähnliches Verhalten: Beide Gruppen lagen mit einem durchschnittlichen Score von 8,2 2008 auf gleicher Ausgangsposition, wobei der durchschnittliche Score bei den älteren Kindern mit einer Verringerung auf einen Mittelwert von 4,3 etwas stärker absank als bei den jüngeren (5,0). Dabei wurde in der Gruppe der bis Zehnjährigen bei jeweils einem Patienten ein gleichbleibender Wert bzw. eine Zunahme desselbigen ermittelt, während bei allen Patienten der über Zehnjährigen eine Abnahme des Scores zu verzeichnen war (Tabelle 58: LQ-Score nach Alter, Gräser).

	Statistik	Jahr 2008	Jahr 2011
<b>Altersklasse 1 (=10 Jahre)</b>	Mittelw. ± Std.abw.	8,2 ± 1,9	5,0 ± 2,6
	95%-KI für den Mittelw.	[6,9, 9,5]	[3,1, 6,9]
	Median	8,0	6,0
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[7, 10] [5, 11]	[1, 7] [1, 8]
	N	10	10
	<b>Differenz</b>		<b>zu Jahr 2008</b>
	Abnahme		8 (80%)
	Keine Änderung		1 (10%)
	Zunahme		1 (10%)
	N		10 (100%)
	Mittelw. ± Std.abw.		-3,2 ± 3,5
t-Test		p=0,0184	
Median		-3,5	
Wilcoxon signed rank test		p=0,0234	
<b>Altersklasse 2 (&gt;10 Jahre)</b>	Mittelw. ± Std.abw.	8,2 ± 2,0	4,3 ± 2,2
	95%-KI für den Mittelw.	[6,9, 9,4]	[2,9, 5,6]
	Median	8,5	3,5
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[6, 10] [5, 11]	[2, 7] [2, 8]
	N	12	12
	<b>Differenz</b>		<b>zu Jahr 2008</b>
	Abnahme		12 (100%)
	Keine Änderung		-
	Zunahme		-
	N		12 (100%)
	Mittelw. ± Std.abw.		-3,9 ± 1,7
t-Test		p<0,0001	
Median		-3,5	
Wilcoxon signed rank test		p=0,0005	

LQ-Werte (Beeinträchtigung der Lebensqualität): 0=keine - 12=schwer

Tabelle 58: LQ-Score nach Alter, Gräser

## 2. Frühblüher

Die Patienten der Frühblühergruppe erzielten ein ähnlich deutliches Ergebnis wie die der Gräsergruppe: Der dokumentierte LQ-Score besserte sich zwischen 2008 (8,2) und 2011 (5,2) im Mittel um 3 Scorepunkte, was einer Abnahme des Ausgangswertes um 37% entspricht (signifikante Veränderung:  $p=0.0008$ ). Von den insgesamt 17 Patienten zeigten dabei allerdings jeweils zwei Patienten einen konstanten oder sogar zunehmenden Score. (Tabelle 59).

	Statistik	Jahr 2008	Jahr 2011
<b>Gesamt</b>	Mittelw. ± Std.abw.	8.2 ± 2.0	5.2 ± 3.3
	95%-KI für den Mittelw.	[7.2, 9.3]	[3.5, 6.9]
	Median	8.0	5.0
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[6, 10] [6, 12]	[3, 7] [1, 12]
	N	17	17
	<b>Differenz</b>		<b>zu Jahr 2008</b>
	Abnahme		13 (76%)
	Keine Änderung		2 (12%)
	Zunahme		2 (12%)
	N		17 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-3.0 ± 3.0	
t-Test		$p=0.0008$	
Median		-3.0	
Wilcoxon signed rank test		$p=0.0013$	

LQ-Werte (Beeinträchtigung der Lebensqualität): 0=keine - 12=schwer

Tabelle 59: LQ-Werte, Frühblüher

Auch unter den Frühblüherpatienten ließen sich bezüglich Geschlecht oder Alter wenige Unterschiede bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität darstellen.

Unter den Mädchen ergab sich bei einem höheren durchschnittlichen Ausgangswert von 8,6 ein Abfall auf 5,3 Punkte, während die Jungen mit 5,2 Scorepunkten einen fast identischen Abschlusswert dokumentierten, bei jedoch etwas geringerem Ausgangswert von 8,0. Somit zeigte sich die Veränderung lediglich unter den männlichen Patienten als signifikant ( $p=0,003$ ). Innerhalb beider Gruppen konnte bei zwei Patienten keine Abnahme des Scores aufgezeigt werden: Unter den weiblichen Patienten dokumentierten zwei Teilnehmerinnen eine Zunahme, unter den männlichen zwei einen gleichbleibenden Score. (Tabelle 60)

	Statistik	Jahr 2008	Jahr 2011
<b>Jungen</b>	Mittelw. ± Std.abw.	8.0 ± 2.2	5.2 ± 2.6
	95%-KI für den Mittelw.	[6.4, 9.6]	[3.4, 7.0]
	Median	7.0	5.0
	95%-KI für den Median	[6, 11]	[3, 8]
	[Minimum, Max.]	[6, 12]	[2, 10]
	N	10	10
	<b>Differenz</b>		<b>zu Jahr 2008</b>
	Abnahme		8 (80%)
	Keine Änderung		2 (20%)
	Zunahme		-
N		10 (100%)	
Mittelw. ± Std.abw.		-2.8 ± 2.2	
t-Test		p=0.0030	
Median		-3.0	
Wilcoxon signed rank test		p=0.0078	
	Statistik	Jahr 2008	Jahr 2011
<b>Mädchen</b>	Mittelw. ± Std.abw.	8.6 ± 1.8	5.3 ± 4.4
	95%-KI für den Mittelw.	[6.9, 10.3]	[1.2, 9.3]
	Median	9.0	5.0
	95%-KI für den Median	[6, 10]	[1, 12]
	[Minimum, Max.]	[6, 10]	[1, 12]
	N	7	7
	<b>Differenz</b>		<b>zu Jahr 2008</b>
	Abnahme		5 (71%)
	Keine Änderung		-
	Zunahme		2 (29%)
N		7 (100%)	
Mittelw. ± Std.abw.		-3.3 ± 4.1	
t-Test		p=0.0789	
Median		-4.0	
Wilcoxon signed rank test		p=0.1250	

LQ-Werte (Beeinträchtigung der Lebensqualität): 0=keine - 12=schwer

Tabelle 60: LQ-Score nach Geschlecht, Frühblüher

Vergleichbares ergab die getrennte Betrachtung der Altersgruppen: Bei leicht divergierenden Ausgangswerten (bis 10 Jahre: 7,9 / über 10 Jahre 8,6) wurde bei beiden Gruppen ein sehr ähnlicher Wert nach der Therapie 2011 erhoben (5,3 vs. 5,2). Eine etwas stärkere Abnahme des Durchschnittswertes wurde hierbei also für die älteren Patienten erhoben. Die beiden Patienten, die einen gleichbleibenden Score dokumentierten, gehörten dabei der Gruppe der jüngeren Patienten an, die, bei denen eine Zunahme des Scores aufgezeigt wurde, der der älteren Patienten. (Tabelle 61)

	Statistik	Jahr 2008	Jahr 2011
<b>Altersklasse 1 (=10 Jahre)</b>	Mittelw. ± Std.abw.	7.9 ± 2.2	5.3 ± 2.6
	95%-KI für den Mittelw.	[6.0, 9.7]	[3.1, 7.4]
	Median	7.0	5.0
	95%-KI für den Median	[6, 12]	[2, 10]
	[Minimum, Max.]	[6, 12]	[2, 10]
	N	8	8
	<b>Differenz</b>		<b>zu Jahr 2008</b>
	Abnahme		6 (75%)
	Keine Änderung		2 (25%)
	Zunahme		-
N		8 (100%)	
Mittelw. ± Std.abw.		-2.6 ± 2.9	
t-Test		p=0.0364	
Median		-1.0	
Wilcoxon signed rank test		p=0.0313	
	Statistik	Jahr 2008	Jahr 2011
<b>Altersklasse 2 (&gt;10 Jahre)</b>	Mittelw. ± Std.abw.	8.6 ± 1.9	5.2 ± 4.0
	95%-KI für den Mittelw.	[7.1, 10.0]	[2.2, 8.3]
	Median	9.0	3.0
	95%-KI für den Median	[6, 10]	[1, 10]
	[Minimum, Max.]	[6, 11]	[1, 12]
	N	9	9
	<b>Differenz</b>		<b>zu Jahr 2008</b>
	Abnahme		7 (78%)
	Keine Änderung		-
	Zunahme		2 (22%)
N		9 (100%)	
Mittelw. ± Std.abw.		-3.3 ± 3.3	
t-Test		p=0.0158	
Median		-4.0	
Wilcoxon signed rank test		p=0.0156	

LQ-Werte (Beeinträchtigung der Lebensqualität): 0=keine - 12=schwer

Tabelle 61: LQ-Score nach Alter, Frühblüher

## 4. Diskussion

### 4.1. Diskussion der Ergebnisse

Da unsere Untersuchung ohne Kontrollgruppe durchgeführt wurde, sollen für die Beurteilung des Therapieerfolges im Folgenden auch Vergleiche mit anderen Studien zur Wirksamkeit der SCIT angestellt werden.

Im Fokus unserer Untersuchungen soll vor allem die Auswirkung der präseasonalen SCIT auf die bronchiale Hyperreagibilität, unter Zuhilfenahme anderer klinischer Verlaufparameter stehen. Deren Entwicklung zeigt hier bei genauerer Betrachtung einzelner Subpopulationen ein unterschiedliches Verhalten: Dass eine Verbesserung der BHR durch eine Therapie mit Pollinex quattro prinzipiell möglich ist, konnten die hier erhobenen Daten bestätigen. Dennoch war dieser Effekt in den einzelnen Subgruppen unterschiedlich stark ausgeprägt. Im Folgenden soll vorerst versucht werden, Patienten zu definieren, die im Hinblick auf die BHR möglichst gut auf die Therapie ansprechen, im Gegensatz dazu jedoch auch eine „Risikopopulation“ für einen geringer ausgeprägten Therapieerfolg:

#### **Vergleich der Allergoidgruppen bzgl. der Effekte:**

Bei Verwendung des Gräserallergoids zeigte sich eine signifikante Abnahme des mittleren BH-Grades im Sinne einer geringeren bronchialen Hyperreagibilität. Anders als bei den Gräserpatienten ließ sich bei den Frühblüherallergikern bezüglich der BHR in Form des mittleren BH-Grades bei Beurteilung der gesamten Therapiedauer jedoch keine signifikante Verringerung nachweisen. Im Verlauf der Beobachtungsperiode war bei den Frühblüherpatienten statt eines anfänglichen starken Abfalls wie bei den Gräserpatienten ein Anstieg des mittleren BH-Grades bereits nach SCIT 1 zu verzeichnen, der allerdings auch in nicht vergleichbarem Maße ausgeglichen wurde. Eine Reduktion zurück bis zum Ausgangswert wurde nach SCIT 2 erreicht. Der unterschiedliche Verlauf der BH-Grade von Gräser- und Frühblüherallergikern könnte verschiedene Ursachen haben: Unter anderem könnte er durch eine bessere Wirkung der SCIT für Gräserallergene als für Frühblüherallergene zustande kommen.

Auch der Verlauf anderer Parameter könnte die These der Überlegenheit einer SCIT gegen Gräserallergene stützen: Etwa bezüglich der LQ-Scores fand in der Gruppe der Gräserallergiker eine stärkere Reduktion statt als in der der Frühblüherpatienten.

Bisherige Untersuchungen zur Wirksamkeit von Pollinex Quattro® ergaben sowohl für die Anwendung des Gräser- als auch der Frühblüherallergene eine gute klinische Effektivität im Sinne einer Symptomreduktion und eines verringerten Medikamentengebrauchs (Gawchik, et al., 2009), was gegen die Vermutung einer generell geringeren Wirksamkeit spricht.

Bezüglich der Wirksamkeit auf die BHR bei der SCIT mit Pollinex Quattro® liegen hierbei bisher jedoch weniger Ergebnisse vor: Eine Untersuchung zur Hausstaubmilben-SCIT unter Verwendung eines anderen Medikaments an Erwachsenen ergab bei unspezifischer Provokation durch Methacholin einen Anstieg von PD<sub>20</sub> nach dem ersten Therapiejahr sowohl in der Therapie-, als auch in der Placebogruppe, die im zweiten und dritten Therapiejahr konstant blieb (Blumberga, et al., 2011). Andere Studien zur spezifischen Immuntherapie beschreiben für verschiedene Allergene neben einer signifikanten Reduktion der asthmatischen Symptome und Medikation auch eine Verbesserung der bronchialen Hyperreagibilität. Dabei wurde jedoch vor allem signifikant die allergen-spezifische BHR, weniger aber auch die unspezifische gesenkt. (Abramson, et al., 2010)

Die positive Beeinflussung der SCIT im Hinblick auf Reduktion asthmatischer und rhinokonjunktivaler Symptome, sowie antiasthmatischer Medikamente und auf die Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu herkömmlicher Therapie oder Placebo wurde für verschiedene Allergene bereits in mehreren Studien belegt. Hierbei erwies sich besonders die SIT mit Therapie gegen ein einzelnes Allergen als effektiv (Erekosima, et al., 2013). Ebenso gibt es placebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie für Mischungen verschiedener Allergene bei Kindern mit allergischem Asthma, die keine signifikanten Unterschiede in der Reduktion des Medikamentenverbrauchs, der Symptome oder der unspezifischen BHR feststellten. Die BHR sank hierbei in Placebo- und Behandlungsgruppe in ähnlichem Umfang (Adkinson, et al., 1997).

Eine Rolle könnte auch für meine Ergebnisse also unter anderem die Mischung der Textur für die Frühblüherpatienten aus verschiedenen Allergenen (Birke, Hasel, Erle) spielen. Denkbar wären dementsprechend eindeutiger Ergebnisse bei der Anwendung der Textur 100% Birke. Ein Vergleich der Wirksamkeit beider Produkte könnte hierbei Ansatzpunkt weiterer Untersuchungen sein.

Ein geringeres Ansprechen der BHR auf die SCIT bei den Frühblüherpatienten könnte auch in anderen Ursachen begründet sein: Im Rahmen der ersten Methacholinprovokation war bei den Frühblüherallergikern ein etwas niedrigerer mittlerer BH-Grad im Sinne einer geringeren BHR evaluiert worden als bei den Gräserallergikern. Die Patienten mit einer durchschnittlich schwereren BHR sprachen demnach besser an als die mit geringerer. Es wäre also auch denkbar, dass eine schwerwiegendere klinische Symptomatik zu Beginn der Therapie zu einem besseren Ansprechen führt als eine mildere Symptomatik, zumal sich ein ähnlicher Effekt in unseren Untersuchungen auch für andere Parameter, wie den Verlauf der Symptomscores bezüglich der retrospektiven Symptomevaluation vor Therapiebeginn und der LQ-Scores abzeichnete (siehe unten: Abschnitt „Verlauf der klinischen Parameter“).

Eine Untersuchung zur klinischen Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie mit MPL-Anreicherung innerhalb eines Therapiejahres ergab ebenfalls Anhaltspunkte für einen besonderen Benefit bei Patienten mit langer Erkrankungsdauer und schweren Symptomen (DuBuske, et al., 2011).

### **Auswirkung von Alter und Geschlecht**

Nicht nur zwischen, sondern auch innerhalb der beiden allergenspezifischen Gruppen wurde ein unterschiedliches Therapieansprechen beobachtet:

Innerhalb der Frühblühergruppe unterschieden sich die Geschlechter nicht wie in der Gräsergruppe hauptsächlich im zeitlich versetzten Eintreten der Effekte, sondern vor allem in deren Ausprägung: Obwohl beide Geschlechter nach SCIT 1 eine Erhöhung des mittleren BH-Grades erfuhren, war diese bei den Jungen nur minimal, bei den Mädchen hingegen sehr stark ausgeprägt. Bei beiden schloss sich daraufhin eine Abnahme der Werte an, wobei die Gruppe der Mädchen ihr Ausgangsniveau nicht wieder erreichte, während die Jungen am Ende einen geringfügig niedrigeren Mittelwert im Vergleich zum Therapiebeginn verzeichneten. Denkbar als Ursache für diesen Verlauf wäre, dass Jungen von einer SCIT gegen Frühblüher bezüglich der BHR mehr profitieren als Mädchen, was in der aktuellen Untersuchung bei der geringen Fallzahl allerdings nicht zu verifizieren war. Ein ähnlicher, wenn auch nicht genauso stark ausgeprägter Effekt ließ sich für die Frühblüherpatienten bei Trennung der Altersgruppen beobachten: Dabei wurde für jüngere Patienten eine stärkere Zunahme des mittleren BH-Grades und ein langsamerer Abfall desgleichen beobachtet. Bezüglich der Endwerte glichen sich die Altersgruppen jedoch wieder an, sodass keine der Gruppen am Ende eindeutig bessere Ergebnisse erzielte.

Eine etwas stärkere Absenkung des mittleren BH-Grades ließ sich für die Jungen auch in der Gruppe der Gräserallergiker aufzeigen, wobei die Differenz allerdings geringer ausgeprägt war.

Die getrennte Betrachtung der Geschlechter in der Gräsergruppe erbringt für die Mädchen neben dem ersten Abfall nach SCIT 1 einen früheren und stärkeren Abfall des mittleren BH-Grades von vor zu nach SCIT 2, der allerdings mit einem leichten Wiederanstieg verbunden war. Die Jungen erreichten diesen Abfall in geringerem Ausmaß und später im Verlauf (erst vor SCIT 3). In dem Ausgangs- und Endwert, und damit im letztendlich erzielten Effekt der Therapie unterschieden sich beide Geschlechter allerdings kaum. Analog dazu kam es auch bezüglich der Altersgruppen zu einem ähnlichen Verhalten: Hierbei zeigten die jüngeren Patienten die frühere Abnahme des mittleren BH-Grades bei ähnlichen Ausgangs- und Endwerten. Auch bezüglich der Provokationsdosis ließ sich für die Mädchen und jüngeren Pati-

enten innerhalb der Gräsergruppe ein früherer Wiederanstieg beobachten. Diese Ergebnisse könnten auf einen früheren Wirkeintritt der Gräser-SCIT bei Mädchen oder jüngeren Patienten hindeuten. Der Effekt könnte allerdings ebenso durch einen höheren Anteil an Mädchen unter den jüngeren Patienten vorgetäuscht werden. Anhand der Frühblüher-Daten lässt sich ein vergleichbarer Effekt nicht darstellen, was jedoch nicht zur vorzeitigen Ablehnung der These führen sollte, da für die Frühblüherpatienten auch insgesamt keine signifikante Verringerung des mittleren BH-Grades nachgewiesen werden konnte und dadurch eine Vorhersage für das Verhalten der Untergruppen bezüglich eines positiven Effektes kaum zu treffen ist. Aufgrund der geringen Fallzahl sind zu dieser Hypothese letztlich keine zuverlässigen Aussagen zu treffen. Sie könnte jedoch als Ansatzpunkt weiterer Untersuchungen angesehen werden.

Auch anhand der Provokationsdosis ließ sich in beiden Allergoidgruppen feststellen, dass innerhalb der drei Therapiejahre bei Jungen und bei älteren Patienten eine Zunahme zu verzeichnen war, wohingegen Mädchen und die Jüngeren eine Abnahme bzw. nur eine minimale Zunahme der mittleren Provokationsdosis zeigten, was ebenfalls mit einem geringeren Ansprechen der BHR dieser Gruppen auf eine SCIT zu vereinbaren wäre. Studienergebnisse liefern Hinweise auf eine häufigere und auch schwerere bronchiale Hyperreagibilität bei Mädchen. (Collins, et al., 2011) Der Risikofaktor des weiblichen Geschlechts könnte demnach auch zu einem geringeren Ansprechen der BHR auf eine SCIT führen. Hervorzuheben ist hierbei jedoch, dass die subjektive Verbesserung der Lebensqualität dennoch durch beide Geschlechter ähnlich beurteilt wurde. Auch die Zunahme von R5 im Sinne einer stärkeren Symptomatik der festgestellten BHR ist in der Gräsergruppe vor allem bei Mädchen, in der Frühblühergruppe hingegen vor allem bei Jungen nachzuweisen, sodass sich hier kein prinzipiell unterschiedliches Verhalten bei den Geschlechtern ableiten lässt.

Eine Analyse von Patientendaten im Zusammenhang mit einer SCIT durch Pollinex Quattro ergab bezüglich der Altersunterscheidung (über/unter 12 Jahre) keine Unterschiede in Erfolg oder Verträglichkeit der Therapie in beiden Gruppen, wobei die Effektivität und Verträglichkeit sich bei den jüngeren Patienten nach dem ersten Therapiejahr niedriger darstellte als bei den älteren. Auch der Vergleich zur Anwendung bei Erwachsenen ergab eine ähnliche Wirksamkeit und Verträglichkeit im Rahmen einer dreijährigen Beobachtung (Rosewich, et al., 2010). Ein grundlegender Unterschied in der Wirksamkeit bezüglich einzelner Untergruppen (Allergoid, Alter oder Geschlecht) wäre demnach nicht anzunehmen.

Letztendlich ist eine Verifizierung der genannten Effekte wegen der kleinen Fallzahl nicht zuverlässig möglich, sodass weitere, gezieltere Untersuchungen zu diesem Zweck notwendig wären. Weitere Vergleichsstudien beider Texturen, besonders im Hinblick auf die unspezifische bronchiale Hyperreagibilität, könnten zur Klärung dieses Sachverhaltes beitragen.

Anhand der beschriebenen Daten erscheint es möglich, Patienten zu identifizieren, bei denen bezüglich der BHR ein erhöhtes Risiko für ein geringeres Ansprechen im Rahmen einer präseasonalen SCIT besteht: Dazu gehören nach den vorliegenden Daten die Patienten mit Sensibilisierung gegen Frühblüherallergene, weibliche und jüngere Patienten, sowie Patienten mit vergleichsweise milde ausgeprägter Symptomatik bei Therapiebeginn.

### **Wirksamkeit anderer Therapieformen**

Die hier erhobenen Ergebnisse zeigen den Verlauf der BHR lediglich für eine Therapieform der SCIT. Fraglich ist, ob andere Therapieregime, etwa in Form anderer Präparate, der Behandlung einer anderen Altersklasse oder gar eine medikamentöse Therapie ohne SCIT zu einem anderen Verlauf der BHR führen.

Denkbar wäre in diesem Zusammenhang eine Aggravation der BHR ohne Intervention, so dass ein stabiler BH-Grad im Rahmen einer SCIT bereits als Erfolg zu werten wäre. Eine Untersuchung zum natürlichen Verlauf der BHR bei Jugendlichen zwischen dem 10. und 16. Lebensjahr in Norwegen ergab bei 517 untersuchten Patienten für den Großteil einen stabilen BHR-Grad. Die Mehrheit derer, bei denen sich die BHR dennoch änderte, verzeichnete jedoch eine Abnahme der Schwere (Riiser, et al., 2012). Diese Ergebnisse würden also gegen eine Aggravation im natürlichen Verlauf ohne Therapie sprechen. Es finden sich in der Literatur jedoch auch Ergebnisse, die dennoch mit einem protektiven Effekt der SCIT (auch bei gleichbleibendem BH-Grad) vereinbar wären: So z.B. in einer placebokontrollierte Studie zur spezifischen Immuntherapie bei Gräserallergikern, bei der nach einer Behandlungsdauer von zwei Jahren ein saisonal gleichbleibender Schweregrad der bronchialen Hyperreagibilität in Rahmen der Methacholinprovokation gemessen an der PD20 festgestellt werden konnte, wohingegen in der Placebogruppe während der Pollensaison eine deutliche Verringerung der PD20 zu verzeichnen war (Walker, et al., 2001).

Zur Durchführung einer spezifischen subcutanen Immuntherapie stehen prinzipiell verschiedene Präparatgruppen zur Auswahl, die sich auch in der applizierten Dosis und dem Verabreichungsschema unterscheiden. Hier stellt sich also die Frage, ob und wie andere Therapieformen zu einem besseren Ansprechen der BHR auf SCIT beitragen könnten:

Gut dokumentiert ist die Wirksamkeit einer perennialen SCIT mit Allergenextrakt in Depotform unter Adsorption von Aluminiumhydroxid, jedoch ohne Verwendung eines zusätzlichen Adjuvans (Alutard SQ®). Hierbei konnte nach dreijähriger Anwendung bei Kindern mit allergischer Rhinitis das Risiko für die Entstehung, sowie die Progression von allergischem Asthma auch bei Langzeitbeobachtung nach 10 Jahren deutlich reduziert werden. Auch ein

besseres Ergebnis im Methacholintest war bei der therapierten Patientengruppe zu verzeichnen. (Möller, et al., 2002) Diese Therapieform ist jedoch mit einer erhöhten Anzahl an Arztbesuchen und Injektionen verbunden, was insbesondere bei Kindern eine zusätzliche Belastung darstellt.

Auch innerhalb der Kurzzeittherapien gibt es unterschiedliche Behandlungsansätze: Je nach Präparat unterschieden sich Injektionsanzahl und Dosierung.

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer verkürzten SIT wurde unter anderem bei Kindern mit Asthma bronchiale und Hausstaubmilbenallergie getestet. Die Anzahl der Injektionen war hierbei dieselbe, jedoch einmal in 6 und einmal in 14 Wochen. Im Vergleich mit klassischer SCIT wurden die immunologischen Veränderungen hierbei schneller herbeigeführt bei dennoch vergleichbarer Verträglichkeit. Eine generelle Wirksamkeit auch bei einer geringeren Anzahl an Injektionen ist für die SCIT also belegt. Eine Aussage über die klinische Wirksamkeit wird hierbei jedoch nicht getroffen, sodass dieser Effekt im Hinblick auf die hier erfassten Daten sicher interessant wäre und ein Ansatzpunkt weiterer Untersuchungen sein könnte. (Schubert, et al., 2009)

Daten zur klinischen Wirksamkeit einer Kurzzeit-SCIT beschäftigen sich bisher meist lediglich mit den allergischen Symptomen oder immunologischer Veränderungen, nicht jedoch der BHR. Die Anwendung einer Kurzzeit- Immuntherapie mit Frühblühermischung (ALK 7) ohne MPL ergab im Vergleich mit der Placebogruppe einen signifikant geringeren Anstieg nasaler, bronchialer, sowie der Gesamtsymptome. Das verwendete Präparat wurde hierbei in sieben präseasonalen Injektionen verabreicht. (Balda, et al., 1998) Auch für die Anwendung eines Gräserallergoids (Präparat Allergovit®), ohne Adjuvans in Form von MPL zeigen Studien eine Senkung des Symptom- und Medikationsscores im Vergleich zur Placebogruppe, sowie einen Anstieg des IgG1 und IgG4 und eine Verbesserung im konjunktivalen Provokationstest, sowie der subjektiven Lebensqualität bei guter Verträglichkeit. Mit eingeschlossen wurden hier ebenfalls Patienten mit Asthma bronchiale (GINA I oder II).(Corrigan, et al., 2005) Beide Studien berücksichtigen jedoch nicht die Entwicklung der BHR.

Ein direkter Vergleich immunologischer Veränderungen bei Birkenpollenallergikern ergab für eine perenniale SIT mit ALK SQ Depot® im Vergleich zur Kurzzeittherapie mit Pollinex Quattro® für beide Therapieformen eine signifikante Zunahme der supprimierenden Wirkung der regulatorischen T-Zellen auf periphere CD4+ T-Zellen im Laufe der SIT. Auch eine Abnahme der Symptome und des Medikamentenverbrauchs trat bei beiden Gruppen auf. (Hack, 2012)

Eine prinzipiell geringere Wirksamkeit der Kurzzeittherapie gegenüber einer perennialen ist anhand der aktuellen Studienlage also nicht anzunehmen. Dennoch wurde im Rahmen unse-

rer Untersuchungen für einige Patienten eine geringere Besserung der BHR festgestellt. Die direkte Vergleichbarkeit der Präparate für eine SCIT ist aufgrund der uneinheitlichen Dosisangaben der Hersteller beschränkt. Fraglich ist, ob eine etwas erhöhte Gesamtdosis in Form höherer Einzeldosen oder eine größere Anzahl der verabreichten Injektionen im Rahmen einer Kurzzeittherapie zu einem besseren Ansprechen auf die BHR führen könnte. Denkbar wäre hier auch ein weiterer Therapiezyklus oder die Zugabe weiterer Wirkstoffe zur Steigerung der Wirksamkeit.

Neuere Untersuchungen beurteilen den Erfolg einer SCIT unter Zugabe eines monoklonalen Anti-IgE-Wirkstoffes (Omalizumab) während der Pollensaison. Eine Untersuchung diesbezüglich wurde bei Kindern und Jugendlichen mit allergischer Rhinitis für Birken- und Gräserpollen durchgeführt. Der Vergleich von Patienten, die nur mit SCIT behandelt wurden und Patienten, denen zusätzlich Omalizumab verabreicht wurde, zeigte dabei eine stärkere Reduktion der allergischen Symptomatik für beide Allergengruppen. (Kuehr, et al., 2002) Bei den Patienten mit Gräser-Therapie war die Reduktion hierbei stärker ausgeprägt als bei der Birke-Therapie. Für Patienten mit Asthma bronchiale gibt es hierzu bisher keine Daten. Jedoch könnte sich, entsprechend der vorliegenden Daten, auch die Kombination der SCIT mit Anti-IgE bei Hochrisikopatienten als hilfreich erweisen. Analog dazu wäre auch eine Kombination verschiedener Verabreichungsformen denkbar: z.B. einer SCIT in Kombination mit einer SLIT.

## **Therapiedurchführung**

Zum Erreichen einer optimalen Wirksamkeit stellt sich neben der Wahl des Präparates auch die Frage der Anwendung: etwa nach einer optimalen Therapiedauer bzw. Dosierung. Die Betrachtung der Gesamttherapiedauer lieferte hier neben den verschiedenen Effekten bezüglich einzelner Gruppierungen auch eine Beurteilung der chronologischen Entwicklung der einzelnen Parameter. Der Verlauf der BH-Grade, aber auch der klinischen Symptomscores könnten, zumindest im Bezug auf die von uns erhobenen Daten den Vorteil bzw. die Notwendigkeit einer Fortführung der präseasonalen Immuntherapie über mehrere Jahre untermauern.

Auffällig ist dabei besonders der Kurvenverlauf des mittleren BH-Grades in der Beobachtungsperiode: So zeigte sich in der Gräsergruppe bereits nach der ersten SCIT eine deutliche Abnahme dieses Wertes, die jedoch im Folgejahr vor SCIT 2 mit einem Wiederanstieg des Wertes, allerdings auf ein etwas niedrigeres Niveau, verbunden war. Nach SCIT 2 war ein solcher Wiederanstieg hingegen nicht zu verzeichnen. Auch bei den Frühblüherpatienten kam es bereits nach der ersten SCIT zu einem deutlichen Anstieg des mittleren BH-Grades,

der sich im folgenden Jahr zwar rückläufig zeigte, allerdings ohne das Ausgangsniveau wieder herzustellen. Eine Beendigung der Therapie nach dem ersten Jahr hätte innerhalb unserer Beobachtungen im Folgejahr zu einem lediglich konstanten, in der Frühblühergruppe sogar zu einem erhöhten mittleren BH-Grad geführt. Als entscheidender Punkt ist hierbei hervorzuheben, dass nach dem zweiten Therapiezyklus im Folgejahr kein weiterer Anstieg des mittleren BH-Grades, sondern im Gegenteil ein weiterer Abfall auch im therapiefreien Intervall (bis vor der nächsten SCIT) aufgezeigt werden konnte. Diese Beobachtung könnte ein wichtiger Aspekt bei der Planung einer optimalen Therapiedauer für die SCIT sein. Unklar bleibt dabei jedoch, ob in unserem Fall die vorübergehende Erhöhung dabei sicher auf die SCIT zurückzuführen ist, oder im Sinne einer Progression der Erkrankung auch spontan eingetreten wäre. Es wäre ebenso möglich, dass die anschließende Verbesserung lediglich eine Erholung von der iatrogen herbeigeführten Verschlechterung und keinen tatsächlichen Therapieeffekt darstellt.

Auch der Verlauf des mittleren Gesamtscores während des Pollenfluges für die Frühblüher- sowie Gräserpatienten wäre mit einer besseren Effektivität bei längerer Therapiedauer vereinbar: Nach dem zweiten Therapiejahr war vorerst noch ein etwa gleichbleibender Gesamtscore dokumentiert worden, der sich ebenfalls erst nach dem dritten Therapiejahr, wenn auch nicht signifikant, absenkte.

Effekte, wie ein Symptomreduktion und ein geringerer Medikamentengebrauch sind bereits als früh einsetzende Wirkung einer SIT nach der ersten Saison beschrieben. (Frew, et al., 2006) Eine Untersuchung zur Wirksamkeit einer präseasonalen Therapie unter Verwendung von Pollinex Quattro erbrachte bereits nach vier Injektionen für Gräser- und Frühblüherallergiker eine signifikante Reduktion des Haut-Prick-Tests, erhöhte das allergenspezifische IgG-Level und reduzierte den saisonalen IgE-Anstieg. Bei Kindern und Jugendlichen führte die Therapie zu einer signifikanten Reduktion des globalen Symptom- und Medikationsscores im Vergleich zur Vorsaison. (McCormack, et al., 2006)

Mehrere Untersuchungen ergaben darüber hinaus einen Vorteil bei Therapiefortsetzung über das erste Jahr hinaus:

Der Vergleich immunologischer Veränderungen bei Birkenpollenallergikern ergab für eine Kurzzeittherapie mit Pollinex Quattro® bei präseasonaler Therapie anders als bei der perennalen SIT im behandlungsfreien Intervall einen Rückgang der induzierten und angestrebten immunologischen Veränderungen. Eine Induktion solcher Effekte ist demnach grundsätzlich bei beiden Therapieformen möglich. Bei der präseasonalen Anwendung ist jedoch zur Aufrechterhaltung dieser Effekte über die Therapiedauer hinaus eine Wiederholung der Behandlung notwendig. (Hack, 2012) Eine wiederholte Behandlung mit Pollinex Quattro® führte bei

Kindern und Jugendlichen auch klinisch zu einer weiteren Verbesserung der allergischen Symptomatik und einer Verringerung des Medikamentengebrauchs bei guter Verträglichkeit der SCIT im Verlauf. (Rosewich, et al., 2010) Auch für die präseasonale SCIT durch andere Medikamente konnten im dritten Therapiejahr eine weitere Symptomreduktion, Verbesserung der Lebensqualität und ein verringerter Medikamentengebrauch nachgewiesen werden. (Williams, et al., 2007) Für die spezifischen Immuntherapie mit Pollinex® Quattro bei Kindern und Jugendlichen mit Gräserallergie (unter Einschluss des Asthmagrades I-II) wurde in einer Studie nach dem ersten Therapiezyklus lediglich eine schwache Besserung der klinischen Situation erreicht. Ein schneller Antikörperanstieg im zweiten und dritten Therapiejahr wies dabei auf immunologisches Priming im Zuge der Behandlung hin. (Rosewich, et al., 2010)

Es finden sich Hinweise, dass bezüglich der unspezifischen BHR erst eine Anwendung der Therapie über das erste Jahr hinaus überhaupt eine Beeinflussung ermöglicht: Für eine spezifische Immuntherapie gegen Hausstaubmilben wurde eine Abnahme der BHR bei unspezifischer Provokation mit Methacholin nach 18 Monaten der Therapie beschrieben, während die allergenspezifische BHR bereits nach sechs Monaten abgenommen hatte (Pichler C., et al., 1997).

Diese Ergebnisse stützen die oben formulierte These eines Vorteils der längeren Therapiefortsetzung und sind daher mit den Beobachtungen meiner Untersuchung gut vereinbar.

Fraglich bleibt, ob eine Erhöhung der verabreichten Dosis in Form der SUs oder einer weiteren Fortsetzung der SCIT auch über drei Therapiejahre hinaus zu einer verbesserten Wirksamkeit auf die BHR, besonders bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ein geringeres Therapieansprechen, führen könnte. In unserer, sowie anderen Untersuchungen zu Pollinex® Quattro wurde stets die empfohlene Gesamtdosis von 5100 SU pro Zyklus verabreicht. Eine höhere Dosierung ist im Rahmen perennialer Therapie üblich. Als zulässige Höchstdosis gibt der Hersteller Bencard® Allergy 2000 SU an. Für eine Modifizierung dieser Dosierung oder eine Erweiterung durch zusätzliche Injektionen wären vorab weitere Untersuchungen und Empfehlungen des Herstellers notwendig.

### **Verlauf der klinischen Parameter**

Obwohl ins unserer Untersuchung hauptsächlich die Effekte der SCIT auf die bronchiale Hyperreagibilität dargestellt werden sollten, werden im Folgenden auch die darüber hinaus erhobenen klinischen Verlaufparameter ergänzend zur Beurteilung des umfassenden Therapieerfolges näher betrachtet: Der Effekt der durchgeführten SCIT zeigt sich hierbei teilweise heterogen: Signifikante Ergebnisse konnten lediglich für einzelne Parameter erhoben werden: eine Abnahme der BH-Grade in der Gräsergruppe, den mittleren Augenscore in der

Frühblühergruppe und in beiden für die deutliche Reduktion der LQ-Scores. Eine globale Besserung der klinisch dokumentierten Symptome konnte nicht erreicht werden.

Andere Studien erbrachten hinsichtlich der Besserung der klinischen Symptome eine deutlichere Verbesserung: Die Evaluation klinischer Symptome unter Verwendung einer Pollenexpositions-kammer mit unmittelbarer Dokumentation der Symptome erbrachte im Hinblick auf die Besserung klinischer Parameter eine deutliche Überlegenheit der MPL-assoziierten SCIT gegenüber Placebo. (Patel, et al., 2013) Für Gräserallergiker erbrachte eine Studie, die allerdings nicht klar auf Kinder und Jugendliche begrenzt war, für eine Immuntherapie bereits nach einem Jahr eine deutliche Verbesserung der allergischen Symptomschwere gegenüber der Placebogruppe (DuBuske, et al., 2011). Eine frühere Untersuchung zu einer solchen Behandlung bei Kindern und Jugendlichen bestätigte auch in dieser Kohorte eine gute klinische Wirksamkeit anhand von Symptom scores und Medikamentengebrauch, aber auch in objektivierbaren Tests, wie Prick-Test oder IgG- bzw. IgE-Bestimmungen. (Drachenberg, et al., 2003)

Eine mögliche Ursache für die vergleichsweise geringe Besserung der klinischen Symptome (Augen, Nase, Lunge) während des Pollenfluges, entgegen der Ergebnisse anderer Studien zur SCIT, könnte eine Besserung der Symptome außerhalb des Dokumentationszeitraumes darstellen (Siehe Fehleranalyse). Außerdem ist besonders für die Gräserallergiker, die insgesamt nur eine eher schwache Besserung der Symptom scores zeigten, die wesentlich höhere Pollenbelastung im Jahr 2011 zum Jahr 2010 zu berücksichtigen, was bei gleichbleibender Symptomstärke dennoch auf eine Verbesserung des klinischen Zustandes in den letzten beiden Therapie-jahren hinweisen könnte. Im Gegensatz dazu könnte die signifikante Reduktion des mittleren Augenscores in der Frühblühergruppe auch mit bedingt sein durch die schwächere Gesamtbelastung durch Pollen im Vergleich 2010 zu 2011. Anders als bei den Gräserpatienten blieb dabei jedoch der durchschnittliche Nasen- und Lungenscore nahezu konstant. Die Veränderung machte sich also fast ausschließlich in Form eines geringeren Augenscores bemerkbar. Ein möglicher Zusammenhang ist dabei in der Basisevaluation der Symptome vor Therapiebeginn 2008 zu finden (siehe Tabelle 14 auf Seite 38): Demnach bejahte unter den Frühblüherpatienten ein größerer Anteil das Vorhandensein konjunktivaler und bronchialer Symptome, während in der Gräsergruppe ein größerer Anteil nasale Symptome in Form von Heuschnupfen angegeben hatte. Analog dazu ließ sich bei den Frühblüherpatienten innerhalb des dritten Jahres im Vergleich zur Gräsergruppe eine stärkere Absenkung des mittleren Augen- und Lungenscores evaluieren, bei den Gräsern hingegen eine stärkere Absenkung des durchschnittlichen nasalen Symptom scores. Außer der Verringerung des mittleren Augenscores in der Frühblühergruppe war jedoch keine dieser Veränderungen statistisch signifikant. Eine ähnliche Beobachtung wurde bezüglich der BH-Grade

und LQ-Scores festgestellt und könnte damit ebenfalls zu der Vermutung beitragen, dass Patienten, die bezüglich eines Merkmals eine stärkere Ausprägung aufweisen, stärker von einer SCIT profitieren. Denkbar wäre allerdings auch ungenaue Dokumentation des Symptomverlaufs während der Pollensaison (siehe auch Fehleranalyse): Möglicherweise wurden die Symptome mit steigender Erwartungshaltung im Verlauf der SCIT etwa strenger beurteilt als zu Beginn.

In unseren Ergebnissen konnte die starke Verbesserung der LQ- Scores nicht in gleichem Maße auf den Verlauf der BHR übertragen werden: In der Frühblühergruppe ließ der Verlauf der BH-Grade dabei eine bessere Wirksamkeit der SCIT bei Jungen vermuten. Die stärkere Reduktion des LQ-Scores hingegen fand bei den Mädchen statt. Ein subjektiver Benefit scheint also, besonders im Hinblick auf die Ergebnisse der Frühblüherpatienten auch unabhängig von einer Besserung der BHR möglich zu sein.

Die hier aufgeführten Beobachtungen könnten demnach Ansatzpunkt für ein risikoadaptiertes Vorgehen bei SCIT sein: Möglich wäre z.B. abweichend vom jetzigen Standard eine personalisierte Therapie in Form unterschiedlicher Präparate oder Dosierungen, etwa in Form einer höheren Dosierung oder einer verlängerten Therapiedauer. Denkbar wäre eine Steigerung der Wirksamkeit auch durch Zugabe weiterer Medikamente, etwa einem Anti-IgE (siehe oben). Nach diesem Vorgehen sollte Patienten mit erhöhtem Risiko für ein geringeres Ansprechen außerdem vorzugsweise eine Therapie gegen lediglich ein Allergen, nicht jedoch in Kombination verabreicht werden, da diese Form ebenfalls mit einem geringeren Therapieerfolg verknüpft sein könnte.

## **Verträglichkeit**

Im Rahmen der Behandlung wurden um ein Vielfaches häufiger Begleitreaktionen der Injektionen angegeben als in Vergleichsstudien. So ergab eine Metaanalyse zur SCIT nur bei einem von 16 Patienten eine lokale Nebenwirkung, bei einem von neun eine systemische. Eine Studie zur spezifischen Immuntherapie bei Kindern mit Pollinex Quattro ergab auch für die Behandlung einer Hausstaubmilbensensibilisierung ein häufigeres Auftreten lokaler Reaktionen, wie Rötung, Schwellung und Schmerz bei ca. 30% aller Injektionen. Systemische Reaktionen kamen lediglich nach der ersten Injektion in Form einer lokalen Urtikaria und einer milden Anaphylaxie vor. (Rosewich, et al., 2010) Eine weitere Untersuchung zur spezifischen Immuntherapie mit MPL-Anreicherung für Gräserallergiker über ein Jahr erbrachte ebenfalls eine höhere Rate an Nebenwirkungen: Am häufigsten wurden dabei im Vergleich zur Placebogruppe, ähnlich wie in unseren Beobachtungen, Schmerz (32%), Juckreiz (30%), Schwellung (25%) und Rötung (19%) der Injektionsstelle angegeben, während sich bezüg-

lich systemischer Nebenwirkungen keine Unterschiede zur Placebogruppe feststellen ließen. Insgesamt gaben 70,2% der Patienten bei mindestens einer Injektion eine milde bis moderate Reaktion an (DuBuske, et al., 2011). Während die häufigsten beschriebenen systemischen Nebenwirkungen in meiner Untersuchung leichte Konjunktivitis und Rhinitis waren, wurden in einer Metaanalyse zur SCIT als häufigste systemische Nebenwirkung respiratorische Symptome angegeben (Erekosima, et al., 2013). Ein häufigeres Auftreten lokaler Reaktionen oder eine veränderte Manifestation im Rahmen systemischer Effekte unter Zusatz von MPL ist zwar auch mit unseren Ergebnissen vereinbar, der direkte Vergleich im Rahmen einer Untersuchung mit und ohne Verwendung von MPL erbrachte diesbezüglich jedoch keinen Unterschied in der Medikamentenverträglichkeit. (Patel, et al., 2013) Die insgesamt sehr inhomogene Darstellung der Nebenwirkungen unter MPL-assoziiierter Therapie lassen daher am ehesten eine uneinheitliche Dokumentation vermuten.

### **Evaluation des Asthmaschweregrades**

Im Rahmen der dargestellten Ergebnisse konnte außerdem ein gewisses Schema in der Reaktion auf die Provokation durch Methacholin beobachtet werden: Das mittlere FEV<sub>1</sub> lag trotz anfänglich niedrigerer Werte bei den Frühblühern innerhalb der SCIT 3 für die Mädchen und für die älteren Patienten stets höher als für die männlichen und die jüngeren Teilnehmer. Deutlich höher zeigte sich auch der mittlere R5-Wert für die älteren Patienten (außer nach SCIT 2) und bis vor SCIT 3 auch für die Mädchen. Diese Beobachtung deckt sich in einem gewissen Maße mit der bei den Gräserpatienten, nach der die jüngeren Patienten ein niedrigeres FEV<sub>1</sub>, die älteren ein höheres R5 aufwiesen. Diese Daten legen also nahe, dass jüngere Patienten bei unspezifischer bronchialer Provokation mittels Methacholin eher mit einem Abfall von FEV<sub>1</sub> reagieren, während ältere Patienten eher einen Anstieg von R5 zeigen. Ein solches Verhalten wäre mit den Ergebnissen beider Gruppen vereinbar. Ein stärkerer Anstieg von R5 würde hierbei für eine stärkere Symptomatik der dokumentierten BHR sprechen. Da in gängigen Studien zur Methacholinprovokation die Entwicklung von R5 selten Berücksichtigung findet, ist eine weitere Verifizierung dieses Effekts jedoch kaum möglich.

Ein weiter Aspekt bei der Einordnung der erhobenen Ergebnisse liegt in der Bewertung des Stellenwertes der Methacholinprovokation zur Beurteilung des Erfolges einer spezifischen Immuntherapie.

Einerseits ist die unspezifische bronchiale Provokation mit Methacholin ein Repräsentant für die unspezifische BHR, die einen wesentlichen Indikator für ein Fortschreiten des Asthma bronchiale darstellt, andererseits könnte eine Beurteilung der spezifischen BHR insgesamt besser mit dem Therapieerfolg korrelieren: Bei einer SCIT durch Pollinex Quattro bei Kindern

mit Hausstaubmilbensensibilisierung zeigte der Erfolg innerhalb eines Therapiejahres einen deutlichen Zusammenhang mit Erhöhung der bronchialen Toleranz gegen Allergenprovokation, der der Evaluation der Blutparameter überlegen war (Rosewich, et al., 2013). Die BHR bei Kindern gemessen an der Methacholinprovokation zeigt sich allerdings als Hauptrisikofaktor zur Entwicklung von Asthma bronchiale in der Jugend. (Riiser, et al., 2012) Die BHR gilt dabei als Ausdruck entscheidender Krankheitsprozesse, wie genetischer Prädisposition, Atemwegsentszündung und des damit einhergehenden Remodeling. Zur variablen Komponente der BHR wird dabei die Atemwegsentszündung gezählt wohingegen die konstante Komponente vor allem durch strukturelle Umwandlungsprozesse bestimmt wird. Eine entscheidende Rolle spielt die spezifische Immuntherapie vor allem bei der Behandlung der konstanten Komponente, da diese den übrigen gängigen Therapiemethoden kaum zugänglich ist. (Covar, 2007)

Die Unterscheidung der Provokationsformen liegt in der indirekten Freisetzung von Mediatoren durch Allergene, die zu einer Atemwegsverengung führen, während pharmakologische Substanzen wie Methacholin direkt zu einer Verengung der Atemwege führen (O'Byrne, 2009). Direkte Testverfahren zur Erfassung der BHR (Methacholin) sind dabei sensitiver, aber weniger spezifisch als indirekte, z.B. durch Adenosin 5'-Monophosphat (AMP) (Cockcroft, 2010). Bei Kindern mit allergischem Asthma zeichnete die AMP-Reaktion eine Atemwegsentszündung besser ab. Die Einschätzung der bronchialen Hyperreagibilität wurde durch beide Verfahren gut erfasst, wobei die Reaktion auf Methacholin eine Abhängigkeit vom BMI der Kinder zeigte. (Kang, et al., 2012).

Zudem ist die bronchiale Provokation durch Methacholin auch durch Einfluss einiger externer Faktoren anfällig für Störungen (siehe Fehleranalyse) und durch unterschiedliche Formulierung von Trennwerten nicht ohne weiteres vergleichbar.

Die Erhebung der unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität scheint zum einen wegen der Limitationen durch die Erhebungsmethode (Methacholinprovokation) und zum anderen wegen der hier dokumentierten Verbesserung der Lebensqualität unabhängig vom Verlauf der BH-Grade, zur globalen Beurteilung des Therapieerfolges nach SCIT nicht uneingeschränkt geeignet. Dennoch hat sie als Instrument zur Evaluation eines der Hauptrisikofaktoren des Asthmas bronchiale einen hohen Stellenwert.

## 4.2. Limitationen der Studie

In unseren Untersuchungen ergaben sich bedingt durch die klinische Ausrichtung und die freiwillige Teilnahme von Kindern und Jugendlichen natürliche Grenzen, die bei der Interpre-

tation der Ergebnisse mit einbezogen werden müssen: Die oben getroffenen Beobachtungen haben stets nur einen deskriptiven Charakter, sodass sie lediglich gewisse Veränderungen und deren Ausmaß darstellen können. Aussagen über Kausalitäten können dabei nicht getroffen werden.

Obwohl für die Untersuchung zu Beginn eine große Anzahl an betroffenen Kindern und Jugendlichen zur Teilnahme in Betracht kam, konnte durch die oben genannten Auswahlkriterien von Beginn an leider nur eine vergleichsweise kleine Population bei den Beobachtungen berücksichtigt werden. Nach den oben beschriebenen Dropouts, die bei einer dreijährigen Untersuchung mit Kindern unvermeidbar ist, sind die Ergebnisse der Studie nur als Trend darzustellen, bei dem eine weitere Untersuchung in einer größeren Population sicher sinnvoll wäre.

Da die Untersuchungen vor allem aus ethischen Bedenken zudem ohne Kontrollgruppe durchgeführt wurden, können die Ergebnisse, zu denen sie kommen, letztlich nicht sicher auf die Wirkungen des angewendeten Medikaments zurückgeführt werden. Der Verzicht auf eine Kontrollgruppe macht dabei einen direkten Vergleich mit dem natürlichen Verlauf der BHR unmöglich. Die Möglichkeit einer weiteren Aggravation der BHR ohne Teilnahme an der SCIT ist dabei genauso denkbar wie eine spontane Verbesserung der BH-Grade, die nicht auf die Wirksamkeit der Therapie zurückzuführen ist. Meine Untersuchung ist daher vielmehr als eine Erfolgskontrolle im klinischen Alltag einzuordnen: Sie bietet dabei die Chance, das alltägliche Vorgehen bei einer anerkannten Therapie, die in Kinderarztpraxen sehr häufig durchgeführt wird, unter natürlichen Bedingungen zu bewerten und die Auswirkungen, die diese auf die Entwicklung der Erkrankung hat, festzuhalten.

Die zeitliche Begrenzung auf die drei Jahre der Therapie schränkt dabei auch die Erfassung der entsprechenden Parameter ein: So kann ein mögliches Auftreten von Effekten im Anschluss an die Therapie nicht erfasst werden. Entsprechendes gilt für die Veränderung der Symptomscores: Eine Verbesserung oder Verschlechterung kann aus den Fragebögen nur im Vergleich zum ersten Therapiejahr 2009 nachvollzogen werden. Vor Beginn der Therapie 2007 war keine Evaluation eines Ausgangsbefundes vor Therapie in Form eines Symptomkalenders erhoben worden, sodass ein Vergleich der Symptomstärke stets nur mit der nach dem ersten Therapiejahr, nicht jedoch vor Therapiebeginn möglich ist. Als mögliche Ursache für die vergleichsweise geringe Besserung der klinischen Symptome (Augen, Nase, Lunge) während des Pollenfluges entgegen der Ergebnisse anderer Studien zur SCIT kommt also eine mögliche Besserung bereits innerhalb des ersten Therapiejahres außerhalb der Dokumentation dar. Denkbar wäre, dass eine nicht dokumentierte Besserung bereits nach dem ersten Therapiezyklus eingetreten war, während in den anschließenden Zyklen nur noch

geringere Effekte stattgefunden haben. Eine solche These wäre auch mit der im Gegensatz stehenden starken Verbesserung der LQ-Scores vereinbar.

Denkbar wäre in diesem Zusammenhang auch, dass die evaluierten Parameter erst zu einem späteren Zeitpunkt eine Verbesserung zeigen, z.B. im ersten Jahr nach Beendigung der Immuntherapie. Ein Langzeiteffekt der SCIT über eine dreijährige Therapie hinaus konnte für klinische Parameter, wie den rhinokonjunktivalen Symptom- und Medikamentenscore, sowie die Lebensqualität auch ein Jahr nach Beendigung der Therapie verglichen mit der Placebogruppe, nachgewiesen werden. In dieser Konstellation war jedoch auch bereits während der Therapiephase eine stetige Verbesserung zu verzeichnen gewesen. (Durham, et al., 2010) Da ein größerer Zeitraum in unseren Untersuchungen keine Berücksichtigung findet, kann eine mögliche nachträgliche Verbesserung durch Induktion immunologischer Effekte keine Berücksichtigung finden.

Eine Studie zur Langzeitwirkung der SCIT mit Pollinex quattro® beschreibt nach einer Patientenbefragung im Zeitraum von einem bis fünf Jahre nach Therapieende für 11% der Befragten eine Verschlechterung des Zustandes seit Therapieende. (Hoffmann, 2008) Eine nachträglich weitere Verbesserung wurde hierbei leider jedoch nicht erfasst.

Eine Vergleichbarkeit mit anderen aktuellen Studien zur Beeinflussung unspezifischer bronchialer Hyperreagibilität ist durch die Verwendung eines zusätzlichen Parameters eingeschränkt. Während die meisten Untersuchungen als Kriterium zur Einstufung der BHR lediglich die PD 20 berücksichtigen, wurde bei unseren Messungen aus oben erläuterten Gründen zusätzlich der Anstieg von R5 als positives Testergebnis gewertet. Die Verwendung nur eines Testparameters hätte möglicherweise zu einer anderen Entwicklung der BH-Grade geführt, was zu einer nur bedingten Vergleichbarkeit der Ergebnisse führt.

### 4.3. Fehleranalyse

Da die teilnehmenden Kinder und Jugendlichen an einer ernstzunehmenden Erkrankung litten, war es selbstverständlich notwendig, die individuelle Therapie durch Medikamente während des gesamten Beobachtungszeitraumes beizubehalten. Dieser Umstand machte allerdings die intra- sowie auch die interindividuelle Vergleichbarkeit sehr schwierig: Innerhalb der beobachteten drei Jahre wurden Medikationen neu verordnet, abgesetzt oder auch ausgetauscht. Obwohl die jeweiligen Absetzfristen vor der Methacholinprovokation stets eingehalten wurden, ist schwer zu beurteilen, inwiefern die jeweilige Dauertherapie dennoch einen Effekt auf die Messergebnisse oder die Dokumentation klinischer Parameter hatte. Studien zur bronchialen Hyperreagibilität zeigten, dass unter anderem auch eine höhere Do-

sis an inhalativen Corticosteroiden zu einem Anstieg der  $PD_{20}$  abhängig von der Anzahl eosinophiler Zellen in der Atemwegswand und zu einem verminderten Remodeling führen kann (Sont, et al., 1999).

Besonderer Aufmerksamkeit bedürfen auch die Patienten, die durch das Bestehen mehrerer Allergien bereits an einer Hyposensibilisierungstherapie teilgenommen hatten oder parallel zur aktuellen Untersuchung auch mit anderen als den hier erfassten Antigenlösungen behandelt wurden. Denkbar wäre hierbei etwa ein besseres Ansprechen auf eine Folgetherapie durch ein günstigeres Verhältnis von Th1 zu Th2-Zellen als Ergebnis der Vorbehandlung oder aber eine Beeinflussung des Gesamtzustandes durch die stärkere Beanspruchung des Immunsystems und damit eine negative Beeinflussung der Messergebnisse. Da besonders bei Kindern, die schon früh an allergischem Asthma erkranken oft mehrere Allergien bestehen, kommt diesem Aspekt bei der Bewertung der spezifischen Immuntherapie im Kindesalter besondere Bedeutung zu.

Zu berücksichtigen sind jedoch nicht nur die Kinder mit multiplen Allergien, die mehrere Hyposensibilisierungstherapien erhalten haben, sondern vor allem auch diejenigen, bei denen zusätzlich zur behandelten Sensibilisierung noch weitere, unbehandelte Überempfindlichkeiten bestehen. Besonders perenniale Allergene, wie Hausstaubmilbe könnten dabei zu einer negativen Beeinflussung des Messergebnisses auch außerhalb des Pollenfluges führen. Denkbar wäre auch eine allergische Reaktion z.B. auf Pflanzen und Sträucher, die, sofern der betreffende Patient am Tag der Messung damit in Kontakt geraten ist, das Messergebnis ebenfalls ungünstig beeinflussen könnte. Zwar wurden andere Allergien oder vorherige Hyposensibilisierungstherapie in der Auswertung berücksichtigt, dennoch ist der Effekt, der diesem Umstand geschuldet, kaum abzuschätzen.

Zudem zeigt sich die Methacholinprovokation von zusätzlichen externen Faktoren abhängig, die die Genauigkeit der Messergebnisse einschränken. Solche Interferenzen sind unter anderem beschrieben für die Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel, wie Cola, Schokolade oder anderer koffeinhaltiger Lebensmittel, die die erhobene bronchiale Hyperreagibilität abschwächen können. Auch passives Mitrauchen, Aussetzung zu berufsbezogenen Allergenen, Atemwegsinfektionen, Kontakt zu spezifischen Antigenen oder auch starke körperliche oder bronchiale Beanspruchung können zu einem abweichenden Ergebnis führen (Wanger, et al., 2001). Zur Minimierung dieser Effekte wurde die Messung bei Krankheit verschoben und die Patienten wurden gebeten, am Tag der Messung keinen Sport zu treiben. Eine mögliche Beeinflussung durch andere Aspekte ist aber dennoch bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Einfluss auf das Testergebnis könnte auch die Inhalation der applizierten Substanzen innerhalb der Messung haben. Zur vollständigen Inhalation der vernebelten Substanz ist auf langsame, gleichmäßige und tiefe Atemzüge zu achten. Bei abweichendem Atemverhalten, das z.B. durch Husten bei starker lokaler Methacholinreizung auftrat, kam es sehr selten zu Abweichungen in der inhalierten Dosis. Auch Abweichungen in den regulären Impfabständen könnten neben den Ergebnissen der Methacholinprovokationen auch auf die Verträglichkeit des Medikaments oder die Effektivität der Therapie einwirken. Diese Terminabweichungen wurden hierbei zusehends häufiger: Hielten 2009 unter den Gräserpatienten nur zehn von 22 Patienten die optimale Terminabstände nicht ein, so waren es unter den Frühblüherallergikern 2010 bereits ein sehr großer Anteil mit 12 von 17 und im letzten Zyklus der Gräserdesensibilisierung 2010 waren es 16 von 22.

Auch die Patientendokumentation ist in der hier beschriebenen Untersuchung sicher kritisch zu betrachten. Die Eltern wurden zwar durch telefonische Rücksprache vor und während des zu beobachtenden Zeitraumes gebeten, das Führen des Symptomkalenders täglich und kontinuierlich durchzuführen, doch obwohl die meisten Tabellen sehr ausführlich und präzise ausgefüllt wurden, ist eine Kontrolle bei dieser Form der Datenerhebung dennoch nicht möglich. Somit sind auch nachträgliche und damit ungenaue Eintragungen in den Kalendern denkbar. Außerdem wurde die Tagebuchdokumentation nur teilweise durch die Eltern, teilweise jedoch auch durch die Kinder selbst durchgeführt, wobei eine unterschiedliche Bewertung der Symptomstärke möglich ist.

## 5. Zusammenfassung

Im Rahmen einer prospektiven offenen Verlaufsbeobachtung wurden zwischen 2009 und 2011 insgesamt 39 Kinder und Jugendliche in zwei Gruppen unter Therapie mit einer präseasonalen spezifischen subcutanen Immuntherapie bezüglich ihrer bronchialen Hyperreagibilität und anderer klinischer Verlaufparameter untersucht. Zur Beurteilung des gesamten Therapieverlaufes wurden zusätzlich retrospektive Daten der ersten Therapiejahre aus den Unterlagen zweier Kinder- und Jugendarztpraxen ausgewertet. Die Evaluation der Parameter wurde durch unspezifische Provokation durch Methacholin, das Führen von Symptomkalendern und Fragebögen zur Einschränkung der Lebensqualität bewerkstelligt. Die Immuntherapie wurde dabei unter Verwendung von Pollinex® Quattro der Firma Ben-card® Allergie GmbH München in drei aufeinander folgenden Zyklen zu jeweils vier regulären Injektionen durchgeführt. Dabei fanden Gräser- und Frühblüherallergoide Verwendung. Ein Adjuvans in Form von Monophosphoryl Lipid A/AF (MPL®), einem detoxifiziertem Bestandteil aus Zellwandlipopolysacchariden des Bakteriums *Salmonella minnesota* stimuliert dabei vor allem die Th1-Immunantwort, um so ein günstigeres Th1/Th2-Verhältnis zu generieren.

Die Tabelle 62 zeigt die festgestellten signifikanten Veränderungen der entsprechenden Parameter bezüglich der Ausgangswerte vor Therapiebeginn unter Berücksichtigung aller Daten.

	vor SCIT1	nach SCIT3	p (t-Test)
<b>BH-Grad Gräser</b>			
Gesamt	2,2	1,7	0,0071
Männlich	2,3	1,7	0,0197
< 10 Jahre	2,1	1,7	0,0368
<b>LQ-Score Gräser</b>	8,2	4,6	< 0,0001
<b>FEV<sub>1</sub> Frühblüher</b>			
Weiblich	68,7	84,0	0,0298
> 10 Jahre	73,0	84,7	0,0172
<b>Augenscore Frühblüher</b>	1,0	0,6	0,0078
<b>LQ-Score Frühblüher</b>			
Gesamt	8,2	5,2	0,0008
Männlich	8,0	5,2	0,003

Tabelle 62: signifikante Veränderungen seit Therapiebeginn

Trotz häufiger auftretender hauptsächlich leichter Begleitreaktionen wurde die Verträglichkeit der Therapie durchschnittlich als gut bewertet.

Unter Berücksichtigung der gesamten Ergebnisse, zeigte sich bei Verwendung des Gräserallergoids eine signifikante Abnahme des mittleren BH-Grades im Sinne einer geringeren bronchialen Hyperreagibilität ( $p=0.0071$ ), während sich innerhalb der Frühblühergruppe diesbezüglich keine signifikante Veränderung ( $p=0.8264$ ) abzeichnete. Niedrigere mittlere BH-Grade wiesen in der Frühblühergruppe männliche und ältere Patienten auf. Auch innerhalb der Gräsergruppe zeigten männliche, wenn auch neben jüngeren Patienten eine signifikante Veränderung des Ausgangswertes.

Bezüglich der Symptomkalender war lediglich bezüglich des Augenscores unter den Frühblüherpatienten eine signifikante Abnahme zu verzeichnen ( $p=0.0078$ ). Im Gesamtsymptomscore ergab sich für beide Gruppen erst nach dem zweiten Therapiezyklus eine leichte, wenn auch nicht signifikante Abnahme bei geringerer Gesamtintensität des Pollenfluges innerhalb der Frühblühergruppe und trotz stärkerer Intensität innerhalb der Gräsergruppe.

Die deutlichste Veränderung wurde innerhalb beider Gruppen anhand der LQ-Scores dokumentiert: Die Einschränkung der Lebensqualität besserte sich in der Gräsergruppe im Beobachtungszeitraum von 2008 bis 2011 im Mittel um 3,6 Scorepunkte (44% des Vorwertes,  $p < 0.0001$ ), bei den Frühblüherallergikern immerhin um 3,0 Punkte (37% des Vorwertes,  $p = 0.0008$ ). In dieser Gruppe zeigte sich die Veränderung lediglich bei den männlichen Patienten signifikant. Beide Altersgruppen zeigten hierbei eine ähnlich starke Abnahme des Parameters.

Verglichen mit Präparaten zur perennialen SCIT, für die eine Reduktion der saisonalen Symptome, sowie eine Verbesserung der Ergebnisse anhand eines Methacholintest bereits beschrieben wurden, ist dies hiernach prinzipiell auch bei Anwendung einer präseasonalen SCIT möglich. (Möller, et al., 2002)

Für Patienten mit Sensibilisierung gegen Frühblüherallergene, weibliche und jüngere Patienten, sowie Patienten mit vergleichsweise milde ausgeprägter Symptomatik bei Therapiebeginn weisen die beschriebenen Daten auf das Risiko für ein geringeres Ansprechen bezüglich der BHR im Rahmen einer präseasonalen SCIT hin.

Dies könnte Ansatzpunkt für ein risikoadaptiertes Vorgehen bei Anwendung einer SCIT sein: Im Unterschied zur aktuellen Therapieempfehlung wäre bei diesen Patienten z.B. eine „personalisierte Therapie“ in Form unterschiedlicher Präparate oder Dosierungen denkbar. Günstig könnte sich hierbei z.B. eine höhere kumulative Dosis, etwa in Form einer höheren Einzeldosis bei guter Verträglichkeit oder eine verlängerte Therapiedauer erweisen. Denkbar wäre zur Steigerung der Wirksamkeit ebenfalls die Zugabe weiterer Wirkstoffe, etwa einem Anti-IgE, die Kombination mit einer SLIT, oder auch vorzugsweise eine Therapie gegen lediglich ein Allergen, anstatt der Kombination mehrerer Allergene.

Wegen der kleinen Fallzahlen wäre eine weitere Validierung der dargestellten Ergebnisse allerdings sinnvoll.

## Literaturverzeichnis

Aalberse, R., Stapel, S., Schuurman, J. und Rispens, T. 2009. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy*, S. 39(4):469.

Abramson, M., Puy, R. und Weiner, J. 2010. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, Aug.

Adkinson, N., Eggleston, P., Eney, D., Goldstein, E., Schuberth, K., Bacon, J., Hamilton, R., Weiss, M., Arshad, H., Meinert, C., Tonascia, J. und Wheeler, B. 1997. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med*, 30. Januar, pp. 336(5):324-31.

Akdis, C. und Akdis, M. 2009. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol.*, April, pp. 123(4):735-46.

Akdis, M., Verhagen, J., Taylor, A., Karamloo, F., Karagiannidis, C., Cramer, R., Thunberg, S., Deniz, G., Valenta, R., Fiebig, H., Kegel, C., Disch, R., Schmidt-Weber, C., Blaser, K. und Akdis, C. 2004. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med*, 7. Juni, pp. 199(11):1567-75.

American Thoracic Society. 1987. Standardization of spirometry, S. 1285-98.

Balda, B., Wolf, H., Baumgarten, C., Klimek, L., Rasp, G., Kunkel, G., Müller, S., Mann, W., Hauswald, B., Heppt, W., Przybilla, B., Amon, U., Bischoff, R., Becher, G., Hummel, S., Frosch, P., Rustemeyer, T., Jäger, L., Brehler, R., Luger, T und Schnitker, J. 1998. Tree-pollen allergy is efficiently treated by short-term immunotherapy (STI) with seven preseasonal injections of molecular standardized allergens. *Allergy*. August, S. 53(8):740-8.

Bellinghausen, I., Christmann, S., Enk, A., Knop, J., Metz, G. und Saloga, J. 1997. Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2- to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. *Eur J Immunol.*, S. 27.

Bencard®, Allergie. 2008. Fachinformation Pollinex Quattro®.

Blumberg, G., Groes, L. und Dahl, R. 2011. SQ-standardized house dust mite immunotherapy as an immunomodulatory treatment in patients with asthma. *Allergy*. Februar, S. 178-85.

Boudewijn, I., Telenga, E., van der Wiel, E., van der Molen, T., Schiphof, L., Ten Hacken, N., Postma, D. und van den Berge, M. 2013. Less small airway dysfunction in asymptomatic bronchial hyperresponsiveness than in asthma. *Allergy*. November.

Brown, R., Diemer, F., Mudge, B., Permutt, S., Scichilone, N. und Togias, A. 2001. High-resolution computed tomographic evaluation of airway distensibility and the effects of lung inflation on airway caliber in healthy subjects and individuals with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, S. 163(4):994.

Brown, R., Pearse, D., Pyrgos, G., Liu, M., Togias, A. und Permutt, S. 2006. The structural basis of airways hyperresponsiveness in asthma. *J Appl Physiol.*, S. 101(1):30.

- Calderon, M., Alves, B., Jacobson, M., Hurwitz, B., Sheik, A. und Durham, S. 2007. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. s.l. : Cochrane Database of systematic reviews.
- Cardinale, F., Giordano, P., Chinellato, I. und Tesse, R. 2013. Respiratory epithelial imbalances in asthma pathophysiology. *Allergy Asthma Proc.*, März/April, pp. 34(2):143-9.
- Cockcroft, D. 2010. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. August, S. 18-24.
- Cohn, L., Elias, J. und Chupp, G. 2004. Asthma: mechanism of disease persistence and progression. *Annual review of immunology*, 22, S. 789-815.
- Collins, R., Parsons, F., Deverell, M., Hollams, E., Holt, P. und Sly, P. 2011. Risk factors for bronchial hyperresponsiveness in teenagers differ with sex and atopic status. *J Allergy Clin Immunol*. August, S. 301-307.
- Corrigan, C., Kettner, J., Doerner, C., Cromwell, O. und Narkus, A. 2005. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy*. Juni, S. 60(6):801-7.
- Covar, R. 2007. Bronchoprovocation testing in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. November, pp. 633-49.
- D'Angelo, E., Prandi, E. und Milic-Emili, J. 1993. Dependence of maximal flow-volume curves on time course of preceding inspiration. *Appl Physiol.*, 75, S. 1155-1159.
- Drachenberg, K., Heinzkill, M., Urban, E. und Woroniecki, S. 2003. Efficacy and tolerability of short-term specific immunotherapy with pollen allergoids adjuvanted by monophosphoryl lipid A (MPL) for children and adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)*. September/Oktober, S. 31(5):270-7.
- Drachenberg, K., Wheeler, A., Stuebner, P. und Horak, F. 2001. A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four preseasonal injections. *Allergy*. Juni, S. 56(6):498-505.
- DuBuske, L., Frew, A., Horak, F., Keith, P., Corrigan, C., Aberer, W., Holdich, T. und von Weikersthal-Drachenberg, K. 2011. Ultrashort-specific immunotherapy successfully treats seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy Asthma Proc.*, Mai/Juni, pp. 32(3):239-47.
- Durham, S., Dahl, R., de Monchy, J., Rak, S., Scadding, G., Andersen, J., Riis, B., Colombo, G., Emminger, W. und Kapp, A. 2010. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol*. Januar, S. 131-8.
- Erekosima, N., Suarez-Cuervo, C., Ramanathan, M., Kim, J., Chelladurai, Y., Segal, J. und Lin, S. 2013. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: A systematic review. *Laryngoscope*. Juli.
- Frew, A., Powell, R., Corrigan, C. und Durham, S. 2006. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. Februar, S. 117(2):319-25.

- Frossard, N., Naline, E., Olgart Höglund, C., Georges, O. und Advenier, C. 2005. Nerve growth factor is released by IL-1 $\beta$  and induces hyperresponsiveness of the human isolated bronchus. *ERJ*. 1. Juli, S. Vol. 26 No. 1 15-20.
- Fujita, H., Soyka, M., Akdis, M. und Akdis, C. 2012. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy. Clin Transl Allergy*. 2012, 5. Januar, S. 2(1):2.
- Gavala, M., Bashir, H. und Gern, J. 2013. Virus/Allergen Interactions in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 10. März.
- Gawchik, S. und Saccar, C. 2009. Pollinex Quattro Tree: allergy vaccine. *Expert Opin Biol Ther*. März, S. 377-82.
- Gri, G., Piconese, S., Frossi, B., Manfroi, V., Merluzzi, S., Tripodo, C., Viola, A., Odom, S., Rivera, J., Colombo, M. und Pucillo, C. 2008. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. *Immunity*. 14. November, S. 29(5):771-81.
- Hack, C., 2012. *Ex vivo Isolation und Charakterisierung von CD4+ CD25+regulatorischen T-Zellen unter spezifischer Immuntherapie mit Pollinex Quattro® versus ALK SQ Depot® bei Typ I-Allergie auf Birkenpollenallergie*. Erlangen-Nürnberg : Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Medizinische Fakultät.
- Hafkamp-de Groen, E., Sonnenschein-van der Voort, A., Mackenbach, J., Duijts, L., Jaddoe, V., Moll, H., Hofman, A., de Jongste, J. und Raat, H. 2013. Socioeconomic and sociodemographic factors associated with asthma related outcomes in early childhood: the generation R study. *PLoS One*. 11. November.
- Hermann-Kunz, E. und Thierfelder, W. 2001. *Allergische Rhinitis und Senibilisierungsraten - Nimmt die Prävalenz wirklich zu?* Berlin: Springer-Verlag.
- Hoffmann, Ch. 2008. *Studie zur Langzeitwirkung subkutaner Immuntherapie bei Allergikern*. Jena : Friedrich-Schiller-Universität Jena, Medizinische Fakultät.
- Iglesias-Cadarso, A., Hernández-Weigand, P., Reaño, M., Pérez-Pimiento, A., Vargas-Núñez, JA und de la Torre, F. 2010. Risk factors for systemic reactions to allergen-specific subcutaneous immunotherapy. [Hrsg.] International Association of Asthmology and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 20(7), S. 621-622.
- Incorporation, SAS Institute. 2003. SAS-STAT, User's Guide. 9, Vol. 1 Cary : s.n..
- Ismaili, J., Rennesson, J., Aksoy, E., Vekemans, J., Vincart, B., Amraoui, Z., Van Laethem, F., Goldman, M. und Dubois, P. 2002. Monophosphoryl lipid A activates both human dendritic cells and T cells. *J Immunol*. 15. Januar, S. 168(2):926-32.
- Jacobsen, L., Wahn, U. und Bilo, M. 2012. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit - the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Clin Transl Allergy*, S. 2: 8.

Jonuleit, H., Schmitt, E., Schuler, G., Knop, J. und Enk, A. 2000. Induction of interleukin 10-producing, nonproliferating CD4(+) T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogeneic immature human dendritic cells. *J Exp Med*, S. 192:1213-22.

Jutel, M., Akdis, M., Budak, F., Aebischer-Casaulta, C., Wrzyszczyk, M., Blaser, K. und C.A., Akdis. 2003. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol*. Mai, S. 33(5):1205-14.

Kang, S., Kim, H., Seo, J., Kwon, J., Jung, Y., Song, Y. und Hong, S. 2012. Bronchial Hyperresponsiveness to Methacholine and AMP in Children With Atopic Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. November, S. 341-5.

Kleine-Tebbe, J., Bufe, A., Ebner, C., Eigenmann, P., Friedrichs, F., Fuchs, T., Huttegger, I., Jung, K., Klimek, L., Kopp, M., Lässig, W., Merk, H., Niggemann, B., Rabe, U., Saloga, J., Schmid-Grendelmeier, P., Sitter, H., Virchow, J.C., Wagenmann, M., Wedi, B. und Worm, M. 2009. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des ÄDA, der GPA, der ÖGAI und der SGAI*. 18. September.

Kornete, M. und Piccirillo, C. 2012. Functional crosstalk between dendritic cells and Foxp3(+) regulatory T cells in the maintenance of immune tolerance. *Front Immunol*. 22. Juni, S. 3:165.

Kroegel, C. 2002. *Asthma bronchiale: Pathogenetische Grundlagen, Diagnostik und Therapie*. 2. Auflage. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, S.3, S.191.

Kudo, M., Khalifeh, Soltani S., Sakuma, S., McKleroy, W., Lee, T., Woodruff, P., Lee, J., Huang, K., Chen, C., Arjomandi, M., Huang, X. und Atabai, K. 2013. Mfge8 suppresses airway hyperresponsiveness in asthma by regulating smooth muscle contraction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 8. Januar, S. 110(2):660-5.

Kuehr, J., Brauburger, J., Zielen, S., Schauer, U., Kamin, W., Von Berg, A., Leupold, W., Bergmann, K., Rolinck-Werninghaus, C., Gräve, M., Hulstsch, T. und Wahn, U. 2002. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. Februar, S. 109(2):274-80.

Lee, C., Link, H., Baluk, P., Homer, R., Chapoval, S., Bhandari, V., Kang, M., Cohn, L., Kim, Y., McDonald, D. und Elias, J. 2004. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces remodeling and enhances TH2-mediated sensitization and inflammation in the lung. *Nature Medicine*, 10, S. 1095-1103.

Martin, M. und Resch, K. 2009. *Immunologie*. Stuttgart : Eugen Ulmer.

McCormack, P. und Wagstaff, A. 2006. Ultra-short-course seasonal allergy vaccine (Pollinex Quattro). *Drugs*, S. 66(7):931-8.

Meiler, F., Klunker, S., Zimmermann, M., Akdis, C. und Akdis, M. 2008. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy*. November, S. 63(11):1455-63.

Moll, I. 2010. *Duale Reihe Dermatologie*. 7. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Möller, C., Dreborg, S., Ferdousi, H., Halken, S., Host, A. und Jacobsen, L. 2002. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol.*, S. 109(2):251-256.

National Heart, Lung, and Blood Institute. 2007. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma - Full Report. USA: U.S. Department of Health and Human Services, S. 12.

O'Byrne, P. 2009. Allergen-induced airway inflammation and its therapeutic intervention. *Allergy Asthma Immunol Res.* Oktober, S. 1(1):3-9.

Ott, H., Knopp, M. und Lange, L. 2014. *Kinderallegologie in Klinik und Praxis.* Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.

Patel, P., Holdich, T., Drachenberg, K. und Huber, B. 2013. Efficacy of a short course of specific immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis to ragweed pollen. *J Allergy Clin Immunol.*

Pichler C., Marquardsen, A., Sparholt, S., Löwenstein, H., Bircher, A., Bischof, M. und Pichler, W. 1997. Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy.* März, S. 52(3):274-83.

Pierkes, M., Bellinghausen, I., Hultsch, T., Metz, G., Knop, J. und Saloga, J. 1999. Decreased release of histamine and sulfidoleukotrienes by human peripheral blood leukocytes after wasp venom immunotherapy is partially due to induction of IL-10 and IFN-gamma production of T cells. *J Allergy Clin Immunol.* Februar, S. 103(2 Pt 1):326-32.

Pocock, S. 1983. *Clinical trials, a practical approach.* Chichester, New York : John Wiley & Sons, pp. 182, 186.

Riiser, A., Hovland, V., Carlsen, K., Mowinckel, P. und Lødrup Carlsen, K. 2012. Does bronchial hyperresponsiveness in childhood predict active asthma in adolescence. *Am J Respir Crit Care Med.* September, S. 493-500.

Riiser, A., Hovland, V., Mowinckel, P., Carlsen, K. und Carlsen, K. 2012. Bronchial hyperresponsiveness decreases through childhood. *Respir Med.* Februar, S. 215-22.

Rosewich, M., Arendt, S., El Moussaoui, S., Schulze, J., Schubert, R. und Zielen, S. 2013. Bronchial allergen provocation: A useful method to assess the efficacy of specific immunotherapy in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 11. April.

Rosewich, M., Schulze, J., Eickmeier, O., Telles, T., Rose, M., Schubert, R. und Zielen, S. 2010. Tolerance induction after specific immunotherapy with pollen allergoids adjuvanted by monophosphoryl lipid A in children. *Clin Exp Immunol.* Juni, S. 160(3):403-10.

Rosewich, M., Schulze, J., Fischer von Weikersthal-Drachenberg, K. und Zielen, S. 2010. Ultra-short course immunotherapy in children and adolescents during a 3-yr post-marketing surveillance study. *Pediatr Allergy Immunol.* Februar, S. 185-189.

- Sasaki, S., Tsuji, T., Hamajima, K., Fukushima, J., Ishii, N., Kaneko, T., Xin, K., Mohri, H., Aoki, I., Okubo, T., Nishioka, K. und Okuda, K. 1997. Monophosphoryl lipid A enhances both humoral and cell-mediated immune responses to DNA vaccination against human immunodeficiency virus type 1. *Infect Immun.* September, S. 65(9):3520-8.
- Schlaud, M., Atzpodien, K. und Thierfelder, W. 2007. Allergische Erkrankungen - Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt.* 5/6, S. 701-710.
- Schmoller, T. und Meyer, A. 2007. *Asthma - Mehr wissen, besser verstehen: Alles über Auslöser, Formen und die wirksamsten Therapien.* 1. Auflage. Stuttgart : TRIAS.
- Schubert, R., Eickmeier, O., Garn, H., Baer, P., Mueller, T., Schulze, J., Rose, M., Rosewich, M., Renz, H. und Zielen, S. 2009. Safety and immunogenicity of a cluster specific immunotherapy in children with bronchial asthma and mite allergy. *Int Arch Allergy Immunol.*, S. 148(3):251-60.
- Skloot, G., Permutt, S. und Togias, A. 1995. Airway hyperresponsiveness in asthma: a problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration. *J Clin Invest.*, S. 96(5):2393.
- Sont, J., Willems, L., Bel, E., van Krieken, J., Vandenbroucke, J. und Sterk, P. 1999. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* April, S. 1043-51.
- Sorichter, S. und Vogel, M. 2002. *Lungenfunktion kompakt.* Freiburg: IA-Verlag.
- Soyer, O, Akdis, M., Ring, J., Behrendt, H., Cramer, R., Lauener, R. und Akdis, C. 2013. Mechanisms of peripheral tolerance to allergens. *Allergy.* Februar, S. 68(2):161-70.
- Steiß, J. und Lindemann, H. 2007. Asthma bronchiale bei Kindern. [Hrsg.] Heidrun Lingner, Konrad Schultz und Friedrich-Wilhelm Schwarz. *Volkskrankheit Asthma/COPD - Bestandsaufnahme und Perspektiven.* Heidelberg: Springer Medizin, S. 79-90.
- Straub, R. 2006. *Lehrbuch der klinischen Pathophysiologie komplexer chronischer Erkrankungen, Band 2.* 1. Auflage. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht, S.103.
- Till, S., Francis, J., Nouri-Aria, K. und Durham, S. 2004. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* Juni, S. 113(6):1025-34.
- Van Schoor, J., Joos, G. und Pauwels, R. 2000. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. *Eur Respir J.*, S. 16:514-533.
- Vitoriano-Souza, J., Moreira, N., Teixeira-Carvalho, A., Carneiro, C., Siqueira, F., Vieira, P., Giunchetti, R., Moura, S., Fujiwara, R., Melo, M. und Reis, A. 2012. Cell Recruitment and Cytokines in Skin Mice Sensitized with the Vaccine Adjuvants: Saponin, Incomplete Freund's Adjuvant, and Monophosphoryl Lipid A. *PLoS One*, S. 7(7):e40745.
- Vogel, J. und Smidt, U. 1994. *Impuls-Oszillometrie - Analyse der Atemtechnik in Ambulanz und Klinik, Epidemiologie und experimenteller Forschung.* Frankfurt a.M., Moskau, Sennwald, Wien: pmi-Verl.-Gruppe4.

- Wachholz, P., Soni, N., Till, S. und Durham, S. 2003. Inhibition of allergen-IgE binding to B cells by IgG antibodies after grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* S. 112(5):915.
- Walker, S., Pajno, G., Lima, M., Wilson, D. und Durham, S. 2001. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* Januar, S. 107(1):87-93.
- Wanger, J., Blonshine, S., Foss, C., Mottram, C. und Ruppel, G. 2001. AARC Clinical Practice Guideline-Methacholine Challenge Testing: 2001 Revision & Update. *Respir Care.* Mai, S. 46(5):523–530.
- Whitehead, G., Wilson, R., Nakano, K., Burch, L., Nakano, H. und Cook, D. 2012. IL-35 production by inducible costimulator (ICOS)-positive regulatory T cells reverses established IL-17-dependent allergic airways disease. *J Allergy Clin Immunol.* Januar, S. 129(1):207-15.e1-5.
- Williams, A., Henzgen, M. und Rajakulasingam, K. 2007. Additional benefit of a third year of specific grass pollen allergoid immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* April, S. 123-6.
- Zeiger, R., Dawson, C. und Weiss, S. 1999. Relationships between duration of asthma and asthma severity among children in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *J Allergy Clin Immunol.* März, S. 103 (3 Pt 1): 371-3.

## Anhang A - Grunddaten Gräser

<b>Jungen</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	2.3 ± 0.8	1.8 ± 1.1	2.1 ± 0.9	2.1 ± 0.8	1.6 ± 1.0	1.7 ± 1.1
95%-KI für den Mittelw.	[1.9, 2.7]	[1.2, 2.4]	[1.7, 2.6]	[1.7, 2.6]	[1.1, 2.1]	[1.1, 2.3]
Median	2.5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
95%-KI für den Median	[2, 3]	[1, 3]	[2, 3]	[2, 3]	[1, 2]	[1, 3]
[Minimum, Max.]	[1, 3]	[0, 3]	[0, 3]	[0, 3]	[0, 3]	[0, 3]
N	16	16	16	16	16	16
<b>Differenz zu vor SCIT 1</b>						
Abnahme						8 (50%)
Keine Änderung						7 (44%)
Zunahme						1 ( 6%)
N						16 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.						-0.6 ± 1.0
t-Test						p=0.0197
Median						-0.5
Wilcoxon signed rank test						p=0.0313
<b>Mädchen</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	2.0 ± 1.1	1.7 ± 1.4	2.0 ± 0.9	1.2 ± 1.2	1.5 ± 1.1	1.7 ± 1.2
95%-KI für den Mittelw.	[0.9, 3.2]	[0.2, 3.1]	[1.1, 2.9]	[-0.1, 2.4]	[0.4, 2.6]	[0.4, 2.9]
Median	2.0	2.0	2.0	1.0	1.5	1.5
95%-KI für den Median	[1, 3]	[0, 3]	[1, 3]	[0, 3]	[0, 3]	[0, 3]
[Minimum, Max.]	[1, 3]	[0, 3]	[1, 3]	[0, 3]	[0, 3]	[0, 3]
N	6	6	6	6	6	6
<b>Differenz zu vor SCIT 1</b>						
Abnahme						2 (33%)
Keine Änderung						4 (67%)
Zunahme						-
N						6 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.						-0.3 ± 0.5
t-Test						p=0.1747
Median						0.0
Wilcoxon signed rank test						p=0.5000

Bronchiale Hyperreagibilität: 0=keine - 3=schwer

Tabelle 63: Bronchiale Hyperreagibilität nach Geschlecht (SCIT 1-3), Gräser

<b>Altersklasse 1 (=10 J.)</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	2.1 ± 0.9	1.9 ± 1.0	2.2 ± 0.8	1.6 ± 0.8	1.8 ± 1.0	1.7 ± 1.0
95%-KI für den Mittelw.	[1.5, 2.7]	[1.2, 2.6]	[1.6, 2.8]	[1.0, 2.2]	[1.1, 2.5]	[1.0, 2.4]
Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[1, 3] [1, 3]	[1, 3] [0, 3]	[1, 3] [1, 3]	[1, 2] [0, 3]	[1, 3] [0, 3]	[1, 3] [0, 3]
N	10	10	10	10	10	10
<b>Differenz zu vor SCIT 1</b>						
Abnahme						4 (40%)
Keine Änderung						6 (60%)
Zunahme						-
N						10 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.						-0.4 ± 0.5
t-Test						p=0.0368
Median						0.0
Wilcoxon signed rank test						p=0.1250
<b>Altersklasse 2 (&gt;10 J.)</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	2.3 ± 0.9	1.7 ± 1.3	2.0 ± 1.0	2.1 ± 1.1	1.4 ± 0.9	1.7 ± 1.2
95%-KI für den Mittelw.	[1.8, 2.9]	[0.8, 2.5]	[1.4, 2.6]	[1.4, 2.8]	[0.8, 2.0]	[0.9, 2.5]
Median	3.0	1.5	2.0	2.0	1.5	2.0
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[1, 3] [1, 3]	[0, 3] [0, 3]	[1, 3] [0, 3]	[2, 3] [0, 3]	[1, 2] [0, 3]	[0, 3] [0, 3]
N	12	12	12	12	12	12
<b>Differenz zu vor SCIT 1</b>						
Abnahme						6 (50%)
Keine Änderung						5 (42%)
Zunahme						1 ( 8%)
N						12 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.						-0.7 ± 1.1
t-Test						p=0.0544
Median						-0.5
Wilcoxon signed rank test						p=0.0938

Bronchiale Hyperreagibilität: 0=keine - 3=schwer

Tabelle 64: Bronchiale Hyperreagibilität nach Alter (SCIT 1-3), Gräser

Statistik	vor SCIT 1	nach SCIT 1	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
Mittelw. ± Std.abw.	0.24 ± 0.25	0.30 ± 0.27	0.23 ± 0.22	0.26 ± 0.24	0.31 ± 0.24	0.30 ± 0.25
95%-KI für den Mittelw.	[0.13, 0.34]	[0.18, 0.42]	[0.13, 0.33]	[0.16, 0.37]	[0.20, 0.42]	[0.19, 0.41]
Median	0.12	0.18	0.17	0.19	0.20	0.20
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[0.05, 0.38] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.64] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.20] [0.05, 0.65]	[0.07, 0.54] [0.05, 0.65]	[0.11, 0.62] [0.05, 0.65]	[0.08, 0.65] [0.05, 0.65]
N	22	22	22	22	22	22
<b><u>Differenz zu vor SCIT 1</u></b>						
Abnahme						2 ( 9%)
Keine Änderung						11 (50%)
Zunahme						9 (41%)
N						22 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.						0.06 ± 0.19
t-Test						p=0.1448
Median						0.00
Wilcoxon signed rank test						p=0.1055

Tabelle 65: PD Methacholin [mg] (SCIT 1-3), Gräser

<b>Jungen</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	0.19 ± 0.20	0.31 ± 0.27	0.22 ± 0.22	0.20 ± 0.19	0.32 ± 0.24	0.29 ± 0.24
95%-KI für den Mittelw.	[0.08, 0.30]	[0.17, 0.46]	[0.10, 0.33]	[0.10, 0.30]	[0.19, 0.45]	[0.16, 0.42]
Median	0.12	0.20	0.15	0.17	0.20	0.20
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[0.05, 0.20] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.20] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.20] [0.05, 0.65]	[0.14, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.08, 0.65] [0.05, 0.65]
N	16	16	16	16	16	16
<b><u>Differenz zu vor SCIT 1</u></b>						1 ( 6%)
Abnahme						7 (44%)
Keine Änderung						8 (50%)
Zunahme						16 (100%)
N						0.10 ± 0.19
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.0537
t-Test						0.01
Median						p=0.0391
Wilcoxon signed rank test						
<b>Mädchen</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	0.35 ± 0.33	0.26 ± 0.29	0.26 ± 0.24	0.43 ± 0.29	0.29 ± 0.26	0.31 ± 0.28
95%-KI für den Mittelw.	[0.01, 0.69]	[-0.04, 0.56]	[0.02, 0.51]	[0.13, 0.74]	[0.01, 0.57]	[0.02, 0.60]
Median	0.35	0.10	0.20	0.60	0.19	0.24
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]					
N	6	6	6	6	6	6
<b><u>Differenz zu vor SCIT 1</u></b>						1 (17%)
Abnahme						4 (67%)
Keine Änderung						1 (17%)
Zunahme						6 (100%)
N						-0.04 ± 0.17
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.6277
t-Test						0.00
Median						p=1.0000
Wilcoxon signed rank test						

Tabelle 66: PD Methacholin [mg] nach Geschlecht (SCIT 1-3), Gräser

<b>Altersklasse 1 (=10 J.)</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	0.27 ± 0.27	0.27 ± 0.26	0.23 ± 0.23	0.35 ± 0.24	0.29 ± 0.25	0.28 ± 0.22
95%-KI für den Mittelw.	[0.08, 0.47]	[0.09, 0.45]	[0.06, 0.40]	[0.17, 0.52]	[0.11, 0.47]	[0.13, 0.44]
Median	0.20	0.18	0.20	0.20	0.20	0.20
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.64] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.15, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]
N	10	10	10	10	10	10
<b>Differenz zu vor SCIT 1</b>						1 (10%)
Abnahme						5 (50%)
Keine Änderung						4 (40%)
Zunahme						10 (100%)
N						0.01 ± 0.15
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.8566
t-Test						0.00
Median						p=0.6250
Wilcoxon signed rank test						
<b>Altersklasse 2 (&gt;10 J.)</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	0.20 ± 0.23	0.32 ± 0.29	0.23 ± 0.22	0.19 ± 0.22	0.33 ± 0.25	0.31 ± 0.28
95%-KI für den Mittelw.	[0.05, 0.35]	[0.14, 0.51]	[0.09, 0.37]	[0.05, 0.33]	[0.17, 0.49]	[0.13, 0.48]
Median	0.05	0.21	0.15	0.09	0.26	0.18
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[0.05, 0.38] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.43] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.20] [0.05, 0.65]	[0.10, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]
N	12	12	12	12	12	12
<b>Differenz zu vor SCIT 1</b>						1 ( 8%)
Abnahme						6 (50%)
Keine Änderung						5 (42%)
Zunahme						12 (100%)
N						0.10 ± 0.21
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.1151
t-Test						0.00
Median						p=0.1563
Wilcoxon signed rank test						

Tabelle 67: PD Methacholin [mg] nach Alter (SCIT 1-3), Gräser

Statistik	vor SCIT 1	nach SCIT 1	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
Mittelw. ± Std.abw.	81.0 ± 13.0	78.0 ± 11.2	80.4 ± 9.1	80.6 ± 13.5	80.4 ± 10.5	78.4 ± 14.5
95%-KI für den Mittelw.	[75.2, 86.8]	[73.1, 83.0]	[76.4, 84.4]	[74.6, 86.6]	[75.7, 85.0]	[72.0, 84.8]
Median	79.3	78.1	80.1	81.4	82.9	80.2
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[75.5, 94.3] [58.2, 99.3]	[74.8, 85.1] [52.4, 98.2]	[74.6, 87.5] [64.0, 98.0]	[74.3, 89.0] [51.5, 108.9]	[72.8, 90.1] [59.0, 93.7]	[67.1, 91.7] [56.2, 96.1]
N	22	22	22	22	22	22
<b><u>Differenz zu vor SCIT 1</u></b>						
Abnahme						15 (68%)
Keine Änderung						-
Zunahme						7 (32%)
N						22 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.						-2.6 ± 14.2
t-Test						p=0.4042
Median						-2.9
Wilcoxon signed rank test						p=0.3500

Tabelle 68: FEV<sub>1</sub> [%] (SCIT 1-3), Gräser

<b>Jungen</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	80.1 ± 12.5	76.3 ± 11.7	79.6 ± 9.8	81.5 ± 14.6	80.8 ± 10.0	77.6 ± 14.6
95%-KI für den Mittelw.	[73.4, 86.7]	[70.1, 82.6]	[74.4, 84.9]	[73.7, 89.2]	[75.5, 86.2]	[69.8, 85.4]
Median	77.5	76.7	78.2	81.6	82.9	72.9
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[75.5, 94.3] [58.2, 98.6]	[69.1, 83.5] [52.4, 98.2]	[72.8, 87.8] [64.0, 98.0]	[74.3, 89.9] [51.5, 108.9]	[72.8, 90.6] [64.9, 93.7]	[64.8, 93.4] [58.1, 96.1]
N	16	16	16	16	16	16
<b><u>Differenz zu vor SCIT 1</u></b>						11 (69%)
Abnahme						-
Keine Änderung						5 (31%)
Zunahme						16 (100%)
N						-2.5 ± 15.0
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.5182
t-Test						-2.9
Median						p=0.4037
Wilcoxon signed rank test						
<b>Mädchen</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	83.4 ± 15.3	82.5 ± 9.2	82.4 ± 7.0	78.3 ± 10.9	79.2 ± 12.5	80.6 ± 15.2
95%-KI für den Mittelw.	[67.4, 99.5]	[72.9, 92.2]	[75.1, 89.7]	[66.9, 89.7]	[66.1, 92.3]	[64.7, 96.5]
Median	86.5	82.8	83.4	80.4	83.4	88.3
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[59.9, 99.3] [59.9, 99.3]	[67.1, 94.4] [67.1, 94.4]	[74.1, 91.2] [74.1, 91.2]	[64.5, 90.3] [64.5, 90.3]	[59.0, 93.5] [59.0, 93.5]	[56.2, 92.1] [56.2, 92.1]
N	6	6	6	6	6	6
<b><u>Differenz zu vor SCIT 1</u></b>						4 (67%)
Abnahme						-
Keine Änderung						2 (33%)
Zunahme						8 (100%)
N						-2.8 ± 13.0
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.6184
t-Test						-3.7
Median						p=0.6875
Wilcoxon signed rank test						

Tabelle 69: FEV<sub>1</sub> [%] nach Geschlecht (SCIT 1-3), Gräser

<b>Altersklasse 1 (=10 J.)</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	76.6 ± 9.6	75.6 ± 8.1	77.9 ± 8.2	72.7 ± 10.2	75.2 ± 8.9	71.6 ± 13.4
95%-KI für den Mittelw.	[69.7, 83.4]	[69.9, 81.4]	[72.0, 83.7]	[65.4, 80.1]	[68.9, 81.5]	[62.0, 81.2]
Median	75.7	78.1	78.2	75.8	74.5	69.1
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[71.3, 85.6] [58.2, 95.3]	[65.3, 80.5] [61.1, 87.9]	[69.6, 85.9] [64.0, 91.2]	[64.0, 84.4] [51.5, 84.8]	[65.8, 85.1] [64.9, 90.6]	[58.1, 89.3] [56.2, 91.7]
N	10	10	10	10	10	10
<b>Differenz zu vor SCIT 1</b>						7 (70%)
Abnahme						-
Keine Änderung						3 (30%)
Zunahme						10 (100%)
N						-5.0 ± 14.0
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.2904
t-Test						-9.5
Median						p=0.3223
Wilcoxon signed rank test						
<b>Altersklasse 2 (&gt;10 J.)</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	84.7 ± 14.7	80.0 ± 13.3	82.5 ± 9.5	87.2 ± 12.6	84.7 ± 10.0	84.1 ± 13.2
95%-KI für den Mittelw.	[75.3, 94.0]	[71.6, 88.5]	[76.4, 88.5]	[79.2, 95.1]	[78.3, 91.0]	[75.7, 92.5]
Median	91.8	80.1	84.9	89.0	87.1	91.6
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[65.2, 97.9] [59.9, 99.3]	[68.8, 91.9] [52.4, 98.2]	[74.1, 90.0] [67.1, 98.0]	[74.3, 97.4] [66.8, 108.9]	[82.0, 91.8] [59.0, 93.7]	[67.1, 93.4] [61.7, 96.1]
N	12	12	12	12	12	12
<b>Differenz zu vor SCIT 1</b>						8 (67%)
Abnahme						-
Keine Änderung						4 (33%)
Zunahme						12 (100%)
N						-0.6 ± 14.6
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.8948
t-Test						-2.1
Median						p=0.7334
Wilcoxon signed rank test						

Tabelle 70: FEV<sub>1</sub> [%] nach Alter (SCIT 1-3), Gräser

Statistik	vor SCIT 1	nach SCIT 1	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
Mittelw. ± Std.abw.	143.3 ± 24.8	136.1 ± 26.4	142.1 ± 20.9	137.2 ± 28.7	146.6 ± 22.4	144.6 ± 24.7
95%-KI für den Mittelw.	[132.3, 154.3]	[124.4, 147.7]	[132.8, 151.3]	[124.4, 149.9]	[136.7, 156.5]	[133.7, 155.6]
Median	142.0	139.8	144.8	140.0	147.8	143.3
95%-KI für den Median	[133.3, 150.0]	[117.0, 155.2]	[134.5, 153.3]	[118.9, 156.9]	[132.0, 164.1]	[127.4, 161.1]
[Minimum, Max.]	[89.1, 217.2]	[86.5, 196.8]	[102.6, 188.6]	[85.5, 195.0]	[105.4, 188.9]	[101.3, 208.6]
N	22	22	22	22	22	22
<b><u>Differenz zu vor SCIT 1</u></b>						
Abnahme						10 (45%)
Keine Änderung						-
Zunahme						12 (55%)
N						22 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.						1.3 ± 26.6
t-Test						p=0.8222
Median						1.3
Wilcoxon signed rank test						p=0.7897

Tabelle 71: R5 [%] (SCIT 1-3), Gräser

<b>Jungen</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	145.0 ± 28.5	132.6 ± 27.6	140.7 ± 23.7	135.8 ± 26.8	143.2 ± 18.7	140.4 ± 23.6
95%-KI für den Mittelw.	[129.9, 160.2]	[117.9, 147.4]	[128.1, 153.3]	[121.5, 150.1]	[133.3, 153.2]	[127.9, 153.0]
Median	140.8	133.2	143.1	140.0	147.4	131.9
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[133.3, 162.2] [89.1, 217.2]	[115.5, 150.0] [86.5, 196.8]	[129.1, 159.9] [102.6, 188.6]	[116.9, 157.6] [85.5, 187.5]	[130.5, 159.0] [105.4, 170.0]	[124.0, 161.4] [101.3, 190.6]
N	16	16	16	16	16	16
<b><u>Differenz zu vor SCIT 1</u></b>						9 (56%)
Abnahme						-
Keine Änderung						7 (44%)
Zunahme						16 (100%)
N						-4.6 ± 24.6
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.4676
t-Test						-2.5
Median						p=0.5966
Wilcoxon signed rank test						
<b>Mädchen</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	138.8 ± 10.4	145.2 ± 22.1	145.6 ± 11.8	140.7 ± 35.7	155.4 ± 30.3	155.7 ± 26.2
95%-KI für den Mittelw.	[127.9, 149.7]	[121.9, 168.4]	[133.2, 158.0]	[103.2, 178.2]	[123.7, 187.2]	[128.3, 183.2]
Median	143.1	153.8	146.0	142.2	160.1	147.2
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[125.7, 150.0] [125.7, 150.0]	[111.4, 166.7] [111.4, 166.7]	[129.9, 165.5] [129.9, 165.5]	[89.8, 195.0] [89.8, 195.0]	[111.1, 188.9] [111.1, 188.9]	[138.5, 208.6] [138.5, 208.6]
N	6	6	6	6	6	6
<b><u>Differenz zu vor SCIT 1</u></b>						1 (17%)
Abnahme						-
Keine Änderung						5 (83%)
Zunahme						6 (100%)
N						17.0 ± 27.4
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.1892
t-Test						12.0
Median						p=0.1563
Wilcoxon signed rank test						

Tabelle 72: R5 [%] nach Geschlecht (SCIT 1-3), Gräser

<b>Altersklasse 1 (=10 J.)</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	133.1 ± 16.9	128.2 ± 26.9	134.6 ± 16.4	128.9 ± 28.0	137.5 ± 24.5	143.0 ± 30.2
95%-KI für den Mittelw.	[121.0, 145.2]	[109.0, 147.5]	[122.9, 146.3]	[108.8, 148.9]	[120.0, 155.0]	[121.3, 164.6]
Median	136.3	122.9	140.4	134.7	138.8	135.1
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[125.7, 144.0] [89.1, 150.0]	[97.3, 156.4] [86.5, 161.0]	[109.4, 147.5] [102.7, 149.9]	[89.8, 156.9] [85.5, 157.8]	[111.1, 150.0] [105.4, 188.9]	[121.2, 167.3] [101.3, 208.6]
N	10	10	10	10	10	10
<b>Differenz zu vor SCIT 1</b>						5 (50%)
Abnahme						-
Keine Änderung						5 (50%)
Zunahme						10 (100%)
N						9.9 ± 26.5
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.2691
t-Test						5.3
Median						p=0.3750
Wilcoxon signed rank test						
<b>Altersklasse 2 (&gt;10 J.)</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	151.8 ± 27.6	142.6 ± 25.2	148.3 ± 22.9	144.1 ± 28.6	154.1 ± 18.1	146.0 ± 20.3
95%-KI für den Mittelw.	[134.3, 169.4]	[126.6, 158.6]	[133.8, 162.8]	[125.9, 162.2]	[142.6, 165.6]	[133.1, 158.9]
Median	144.8	146.1	150.9	146.9	153.6	145.3
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[125.8, 171.4] [116.0, 217.2]	[118.4, 155.2] [105.8, 196.8]	[129.9, 164.3] [102.6, 188.6]	[116.9, 158.1] [107.4, 195.0]	[146.7, 170.0] [123.3, 180.4]	[126.7, 161.1] [118.5, 190.6]
N	12	12	12	12	12	12
<b>Differenz zu vor SCIT 1</b>						5 (42%)
Abnahme						-
Keine Änderung						7 (58%)
Zunahme						12 (100%)
N						-5.9 ± 25.6
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.4442
t-Test						1.3
Median						p=0.6772
Wilcoxon signed rank test						

Tabelle 73: R5 [%] nach Alter (SCIT 1-3), Gräser

	<b>Statistik</b>	<b>Jahr 2008</b>	<b>Jahr 2011</b>
<b>Jungen</b>	Mittelw. ± Std.abw.	8.6 ± 1.8	4.9 ± 2.4
	95%-KI für den Mittelw.	[7.7, 9.6]	[3.6, 6.2]
	Median	9.0	6.0
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[7, 10] [5, 11]	[3, 7] [1, 8]
	N	16	16
	<b>Differenz</b>		<b>zu Jahr 2008</b>
	Abnahme		15 (94%)
	Keine Änderung		-
	Zunahme		1 (6%)
	N		16 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-3.8 ± 2.9	
t-Test		p=0.0001	
Median		-3.5	
Wilcoxon signed rank test		p=0.0005	
	<b>Statistik</b>	<b>Jahr 2008</b>	<b>Jahr 2011</b>
<b>Mädchen</b>	Mittelw. ± Std.abw.	7.0 ± 1.7	3.8 ± 2.2
	95%-KI für den Mittelw.	[5.2, 8.8]	[1.5, 6.2]
	Median	7.0	3.0
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[5, 10] [5, 10]	[2, 7] [2, 7]
	N	6	6
	<b>Differenz</b>		<b>zu Jahr 2008</b>
	Abnahme		5 (83%)
	Keine Änderung		1 (17%)
	Zunahme		-
	N		6 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-3.2 ± 1.9	
t-Test		p=0.0104	
Median		-3.5	
Wilcoxon signed rank test		p=0.0625	

LQ-Werte (Beeinträchtigung der Lebensqualität): 0=keine - 12=schwer

Tabelle 74: LQ nach Geschlecht, Gräser

	<b>Statistik</b>	<b>Jahr 2008</b>	<b>Jahr 2011</b>
<b>Altersklasse 1 (=10 Jahre)</b>	Mittelw. ± Std.abw.	8.2 ± 1.9	5.0 ± 2.6
	95%-KI für den Mittelw.	[6.9, 9.5]	[3.1, 6.9]
	Median	8.0	6.0
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[7, 10] [5, 11]	[1, 7] [1, 8]
	N	10	10
	<b>Differenz</b>		<b>zu Jahr 2008</b>
	Abnahme		8 (80%)
	Keine Änderung		1 (10%)
	Zunahme		1 (10%)
	N		10 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-3.2 ± 3.5	
t-Test		p=0.0184	
Median		-3.5	
Wilcoxon signed rank test		p=0.0234	
	<b>Statistik</b>	<b>Jahr2008</b>	<b>Jahr 2011</b>
<b>Altersklasse 2 (&gt;10 Jahre)</b>	Mittelw. ± Std.abw.	8.2 ± 2.0	4.3 ± 2.2
	95%-KI für den Mittelw.	[6.9, 9.4]	[2.9, 5.6]
	Median	8.5	3.5
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[6, 10] [5, 11]	[2, 7] [2, 8]
	N	12	12
	<b>Differenz</b>		<b>zu Jahr 2008</b>
	Abnahme		12 (100%)
	Keine Änderung		-
	Zunahme		-
	N		12 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-3.9 ± 1.7	
t-Test		p<0.0001	
Median		-3.5	
Wilcoxon signed rank test		p=0.0005	

LQ-Werte (Beeinträchtigung der Lebensqualität): 0=keine - 12=schwer

Tabelle 75: LQ nach Alter, Gräser

Tag	Datum	Pollen [Anzahl/Tag]		Mittlerer Gesamtscore <sup>1</sup>			Mittlerer Nasenscore <sup>2</sup>			Mittlerer Augenscore <sup>2</sup>			Mittlerer Lungenscore <sup>2</sup>		
		2009	2010	2009	2010	Diff. <sup>3</sup>	2009	2010	Diff. <sup>3</sup>	2009	2010	Diff. <sup>3</sup>	2009	2010	Diff. <sup>3</sup>
1	15.05.	2	4	1.1	0.5	0.5	0.7	0.3	0.3	0.4	0.1	0.2	0.0	0.1	-0.1
2	16.05.	0	0	1.0	0.7	0.2	0.5	0.3	0.1	0.5	0.2	0.3	0.0	0.2	-0.2
3	17.05.	6	0	0.6	0.8	-0.2	0.4	0.4	-0.1	0.2	0.2	0.0	0.0	0.2	-0.2
4	18.05.	6	0	1.2	0.8	0.3	0.6	0.3	0.3	0.4	0.2	0.2	0.1	0.3	-0.2
5	19.05.	4	0	1.3	1.0	0.3	0.6	0.4	0.2	0.5	0.4	0.1	0.2	0.2	0.0
6	20.05.	4	0	1.8	0.7	1.1	1.0	0.4	0.7	0.5	0.2	0.3	0.2	0.1	0.1
7	21.05.	22	0	2.0	1.2	1.0	1.0	0.7	0.5	0.7	0.4	0.3	0.2	0.1	0.1
8	22.05.	2	0	1.9	1.3	0.8	1.0	0.6	0.5	0.6	0.5	0.2	0.3	0.2	0.0
9	23.05.	26	0	2.1	1.9	0.3	1.2	0.8	0.4	0.7	0.7	0.0	0.2	0.3	-0.1
10	24.05.	14	0	2.2	2.1	0.1	1.2	1.0	0.3	0.7	0.9	-0.1	0.2	0.3	0.0
11	25.05.	-	4	2.5	2.3	0.2	1.5	1.0	0.5	0.7	0.9	-0.1	0.3	0.4	-0.2
12	26.05.	-	16	2.8	2.0	0.8	1.5	0.9	0.7	0.9	0.8	0.2	0.3	0.3	0.0
13	27.05.	8	0	2.7	2.1	0.7	1.4	1.0	0.4	0.8	0.7	0.1	0.5	0.3	0.1
14	28.05.	32	10	2.3	2.1	0.3	1.3	1.0	0.3	0.7	0.8	0.0	0.3	0.3	0.0
15	29.05.	16	8	2.6	1.7	0.9	1.4	0.9	0.4	0.8	0.5	0.3	0.4	0.3	0.1
16	30.05.	0	-	2.3	2.0	0.3	1.2	1.1	0.1	0.8	0.6	0.2	0.4	0.3	0.0
17	31.05.	56	0	2.3	2.0	0.3	1.3	1.0	0.3	0.8	0.7	0.2	0.2	0.4	-0.2
18	01.06.	92	0	2.5	2.5	0.0	1.4	1.2	0.2	0.8	1.0	0.0	0.2	0.4	-0.2
19	02.06.	88	0	3.0	2.3	0.6	1.5	1.1	0.3	1.1	0.7	0.3	0.4	0.4	-0.1
20	03.06.	64	0	3.0	2.6	0.3	1.5	1.3	0.1	1.1	1.0	0.2	0.4	0.3	0.0
21	04.06.	52	4	2.7	2.5	0.1	1.4	1.2	0.1	1.0	0.9	0.0	0.4	0.4	0.0
22	05.06.	18	28	2.4	2.8	-0.5	1.2	1.3	-0.2	0.8	1.1	-0.3	0.4	0.3	0.0
23	06.06.	4	40	2.4	3.1	-0.8	1.2	1.5	-0.4	0.8	1.2	-0.4	0.5	0.4	0.0
24	07.06.	8	8	2.4	2.9	-0.7	1.2	1.5	-0.3	0.8	1.1	-0.4	0.4	0.3	0.1
25	08.06.	16	24	2.0	2.9	-1.0	1.1	1.3	-0.3	0.7	1.2	-0.6	0.3	0.3	-0.1
26	09.06.	6	16	2.1	3.0	-1.0	1.1	1.3	-0.3	0.7	1.1	-0.5	0.3	0.5	-0.2
27	10.06.	18	8	2.1	2.7	-0.7	1.1	1.3	-0.2	0.8	1.0	-0.3	0.2	0.4	-0.3
28	11.06.	24	16	2.1	2.6	-0.7	1.2	1.3	-0.2	0.7	1.0	-0.4	0.2	0.3	-0.1
29	12.06.	12	10	2.6	2.8	-0.3	1.3	1.6	-0.3	1.0	1.0	-0.1	0.2	0.2	0.0
30	13.06.	28	4	2.5	2.8	-0.4	1.3	1.6	-0.3	0.9	1.0	-0.1	0.3	0.2	0.1
31	14.06.	16	2	2.3	2.3	-0.1	1.2	1.2	-0.1	0.9	0.7	0.0	0.2	0.3	-0.1
32	15.06.	6	0	2.4	2.1	0.1	1.3	1.0	0.3	0.8	0.7	0.0	0.2	0.4	-0.2
33	16.06.	0	0	2.1	2.1	-0.2	1.1	1.1	-0.1	0.7	0.7	0.0	0.2	0.3	0.0
34	17.06.	16	0	1.9	2.0	-0.2	1.1	1.0	0.0	0.6	0.7	-0.1	0.2	0.3	-0.1
35	18.06.	8	0	1.7	2.0	-0.3	0.9	1.2	-0.3	0.6	0.6	0.0	0.2	0.2	0.0
36	19.06.	8	0	1.5	1.8	-0.3	0.9	1.1	-0.2	0.4	0.5	-0.1	0.2	0.2	0.0
37	20.06.	4	0	1.2	1.7	-0.4	0.8	0.9	-0.1	0.4	0.7	-0.2	0.0	0.1	-0.1
38	21.06.	12	0	1.2	1.6	-0.3	0.8	0.9	0.0	0.3	0.6	-0.2	0.0	0.1	-0.1
39	22.06.	0	0	1.3	2.1	-0.8	0.8	1.1	-0.4	0.4	0.7	-0.3	0.2	0.3	-0.1
40	23.06.	2	0	1.4	2.0	-0.6	0.8	1.0	-0.3	0.4	0.7	-0.2	0.2	0.3	-0.1
41	24.06.	0	0	1.3	2.0	-0.7	0.7	1.0	-0.3	0.4	0.7	-0.3	0.2	0.3	-0.1
42	25.06.	0	0	1.3	1.9	-0.7	0.7	1.1	-0.4	0.4	0.6	-0.1	0.2	0.3	-0.1
43	26.06.	12	0	1.2	1.8	-0.7	0.8	1.1	-0.4	0.4	0.5	-0.1	0.1	0.2	-0.1
44	27.06.	4	0	1.0	1.8	-0.8	0.7	1.1	-0.5	0.3	0.5	-0.2	0.1	0.2	-0.1
45	28.06.	0	0	1.2	1.8	-0.6	0.8	1.0	-0.2	0.4	0.6	-0.2	0.1	0.3	-0.2
46	29.06.	6	0	1.3	1.5	-0.3	0.8	0.8	-0.1	0.4	0.4	0.0	0.1	0.3	-0.2
47	30.06.	18	0	1.4	1.5	-0.1	0.8	0.8	-0.1	0.4	0.4	0.1	0.1	0.3	-0.1

<sup>1</sup>Gesamtscore=Scoresumme (Nase, Augen, Lunge)

<sup>2</sup>Symptomscore (Beschwerden): 0=keine - 3=schwer

<sup>3</sup>Diff.=Mittelwert über die individuellen Score-Differenzen 2009-2010

Tabelle 76: Pollenbelastung und mittlerer Tagebuchscore, Gräser (2009-2010)

Tag	Datum	Pollen [Anzahl/Tag]		Mittlerer Gesamtscore <sup>1</sup>			Mittlerer Nasenscore <sup>2</sup>			Mittlerer Augenscore <sup>2</sup>			Mittlerer Lungenscore <sup>2</sup>		
		2010	2011	2010	2011	Diff. <sup>3</sup>	2010	2011	Diff. <sup>3</sup>	2010	2011	Diff. <sup>3</sup>	2010	2011	Diff. <sup>3</sup>
1	15.05.	4	2	0.5	1.1	-0.6	0.2	0.6	-0.4	0.1	0.4	-0.2	0.1	0.1	0.0
2	16.05.	0	0	0.7	1.1	-0.4	0.3	0.6	-0.3	0.2	0.4	-0.1	0.2	0.1	0.0
3	17.05.	0	2	0.8	1.1	-0.4	0.4	0.5	-0.1	0.2	0.5	-0.2	0.2	0.2	0.0
4	18.05.	0	6	0.8	1.2	-0.5	0.3	0.5	-0.3	0.2	0.5	-0.3	0.3	0.1	0.1
5	19.05.	0	8	1.0	1.8	-0.7	0.4	0.9	-0.5	0.5	0.5	-0.1	0.2	0.4	-0.1
6	20.05.	0	5	0.7	2.0	-1.3	0.4	1.1	-0.7	0.2	0.7	-0.5	0.1	0.2	-0.1
7	21.05.	0	6	1.2	2.4	-1.2	0.6	1.2	-0.6	0.4	0.9	-0.5	0.1	0.3	-0.1
8	22.05.	0	14	1.3	2.1	-0.9	0.5	1.2	-0.6	0.5	0.7	-0.2	0.2	0.3	0.0
9	23.05.	0	20	1.9	2.5	-0.6	0.8	1.4	-0.5	0.8	0.8	0.0	0.3	0.3	0.0
10	24.05.	0	24	2.2	2.3	-0.1	1.0	1.1	-0.1	0.9	0.9	0.0	0.3	0.3	0.0
11	25.05.	4	49	2.4	3.0	-0.6	1.0	1.5	-0.5	1.0	1.0	0.0	0.5	0.5	0.0
12	26.05.	16	26	2.1	3.3	-1.2	0.9	1.7	-0.8	0.8	1.2	-0.4	0.4	0.5	-0.1
13	27.05.	0	0	2.1	2.5	-0.3	1.0	1.2	-0.2	0.8	1.0	-0.2	0.4	0.3	0.0
14	28.05.	10	4	2.1	2.9	-0.7	1.0	1.3	-0.2	0.8	1.0	-0.2	0.3	0.5	-0.3
15	29.05.	8	12	1.6	2.5	-0.8	0.9	1.1	-0.2	0.5	0.9	-0.4	0.3	0.5	-0.2
16	30.05.	0	38	2.0	2.4	-0.4	1.0	1.2	-0.2	0.6	0.7	-0.1	0.4	0.5	-0.1
17	31.05.	0	36	2.1	2.4	-0.3	1.0	1.2	-0.2	0.7	0.6	0.0	0.4	0.5	-0.1
18	01.06.	0	0	2.6	2.1	0.5	1.2	0.9	0.3	1.0	0.9	0.1	0.4	0.4	0.0
19	02.06.	0	0	2.4	1.8	0.5	1.1	0.8	0.3	0.8	0.6	0.1	0.5	0.4	0.1
20	03.06.	0	7	2.6	2.2	0.4	1.3	0.9	0.4	1.0	0.7	0.3	0.4	0.6	-0.2
21	04.06.	4	31	2.5	2.0	0.5	1.1	1.0	0.2	1.0	0.5	0.4	0.4	0.5	0.0
22	05.06.	28	13	2.8	2.1	0.7	1.3	1.0	0.3	1.2	0.7	0.5	0.3	0.5	-0.1
23	06.06.	40	11	3.1	1.6	1.5	1.5	0.8	0.7	1.2	0.5	0.7	0.4	0.4	0.0
24	07.06.	8	6	3.0	1.6	1.4	1.5	0.6	0.8	1.2	0.5	0.7	0.3	0.5	-0.1
25	08.06.	24	18	3.0	1.1	1.8	1.3	0.5	0.8	1.3	0.4	0.9	0.4	0.2	0.1
26	09.06.	16	2	3.0	1.0	2.0	1.3	0.5	0.8	1.2	0.2	1.0	0.5	0.3	0.2
27	10.06.	8	2	2.8	1.1	1.7	1.2	0.5	0.7	1.1	0.2	0.9	0.5	0.4	0.1
28	11.06.	16	4	2.6	1.7	1.0	1.3	0.7	0.6	1.0	0.4	0.7	0.3	0.6	-0.3
29	12.06.	10	14	2.8	1.4	1.4	1.5	0.6	0.9	1.1	0.4	0.7	0.2	0.4	-0.2
30	13.06.	4	18	2.8	1.2	1.6	1.6	0.6	1.0	1.0	0.3	0.7	0.2	0.3	0.0
31	14.06.	2	4	2.3	1.1	1.2	1.2	0.6	0.6	0.8	0.2	0.5	0.3	0.2	0.1
32	15.06.	0	20	2.2	1.4	0.8	1.0	0.7	0.3	0.8	0.3	0.5	0.4	0.4	0.0
33	16.06.	0	8	2.2	1.3	0.9	1.1	0.6	0.5	0.7	0.4	0.4	0.3	0.3	0.0
34	17.06.	0	0	2.0	1.2	0.8	1.0	0.6	0.4	0.7	0.4	0.3	0.3	0.2	0.1
35	18.06.	0	0	2.0	1.1	0.9	1.2	0.5	0.6	0.6	0.4	0.2	0.2	0.2	0.0
36	19.06.	0	2	1.8	1.2	0.6	1.1	0.6	0.5	0.5	0.4	0.1	0.2	0.2	0.0
37	20.06.	0	8	1.7	1.2	0.5	0.9	0.6	0.2	0.7	0.4	0.3	0.1	0.2	0.0
38	21.06.	0	14	1.6	1.3	0.3	0.9	0.6	0.3	0.6	0.5	0.1	0.1	0.2	-0.1
39	22.06.	0	5	2.1	1.2	1.0	1.1	0.5	0.6	0.7	0.4	0.3	0.3	0.2	0.0
40	23.06.	0	0	2.0	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	0.7	0.2	0.5	0.3	0.2	0.1
41	24.06.	0	1	2.1	1.1	1.0	1.0	0.6	0.4	0.7	0.2	0.5	0.3	0.2	0.1
42	25.06.	0	14	2.0	1.2	0.7	1.1	0.8	0.3	0.6	0.3	0.3	0.3	0.2	0.1
43	26.06.	0	10	1.9	1.4	0.5	1.1	0.8	0.3	0.5	0.4	0.1	0.2	0.2	0.0
44	27.06.	0	24	1.9	1.1	0.7	1.1	0.7	0.4	0.5	0.2	0.3	0.2	0.2	0.0
45	28.06.	0	16	1.9	1.0	0.8	1.0	0.6	0.4	0.6	0.3	0.4	0.3	0.2	0.1
46	29.06.	0	12	1.5	0.8	0.7	0.8	0.4	0.4	0.5	0.2	0.2	0.3	0.2	0.1
47	30.06.	0	4	1.5	0.9	0.6	0.8	0.5	0.4	0.4	0.3	0.1	0.3	0.2	0.1

<sup>1</sup>Gesamtscore=Scoresumme (Nase, Augen, Lunge)

<sup>2</sup>Symptomscore (Beschwerden): 0=keine - 3=schwer

<sup>3</sup>Diff. =Mittelwert über die individuellen Score-Differenzen 2010-2011

Tabelle 77: Pollenbelastung und mittlere Tagebuch-Scores, Gräser (2010-2011)

## Anhang B – Grunddaten Frühblüher

Jungen	vor SCIT 1	nach SCIT 1	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
Mittelw. ± Std.abw.	2.0 ± 0.8	2.1 ± 0.7	1.8 ± 0.8	1.7 ± 1.1	1.7 ± 1.3	1.6 ± 1.0
95%-KI für den Mittelw.	[1.4, 2.6]	[1.6, 2.6]	[1.2, 2.4]	[0.9, 2.5]	[0.8, 2.6]	[0.9, 2.3]
Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.5
95%-KI für den Median	[1, 3]	[1, 3]	[1, 3]	[0, 3]	[0, 3]	[1, 3]
[Minimum, Max.]	[1, 3]	[1, 3]	[1, 3]	[0, 3]	[0, 3]	[0, 3]
N	10	10	10	10	10	10
<b>Differenz zu vor SCIT 1</b>						
Abnahme						6 (60%)
Keine Änderung						2 (20%)
Zunahme						2 (20%)
N						10 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.						-0.4 ± 1.2
t-Test						p=0.3092
Median						-1.0
Wilcoxon signed rank test						p=0.4375
Mädchen	vor SCIT 1	nach SCIT 1	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
Mittelw. ± Std.abw.	1.7 ± 0.8	2.7 ± 0.5	2.4 ± 0.5	2.3 ± 0.8	2.1 ± 0.7	2.1 ± 0.7
95%-KI für den Mittelw.	[1.0, 2.4]	[2.3, 3.2]	[1.9, 2.9]	[1.6, 3.0]	[1.5, 2.8]	[1.5, 2.8]
Median	2.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0
95%-KI für den Median	[1, 3]	[2, 3]	[2, 3]	[1, 3]	[1, 3]	[1, 2]
[Minimum, Max.]	[1, 3]	[2, 3]	[2, 3]	[1, 3]	[1, 3]	[1, 3]
N	7	7	7	7	7	7
<b>Differenz zu vor SCIT 1</b>						
Abnahme						1 (14%)
Keine Änderung						2 (29%)
Zunahme						4 (57%)
N						7 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.						0.4 ± 0.8
t-Test						p=0.1996
Median						1.0
Wilcoxon signed rank test						p=0.3750

Bronchiale Hyperreagibilität: 0=keine - 3=schwer

Tabelle 78: Bronchiale Hyperreagibilität nach Geschlecht (SCIT 1-3), Frühblüher

<b>Altersklasse 1 (=10 J.)</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	1.9 ± 0.8	2.5 ± 0.5	2.4 ± 0.7	2.3 ± 0.7	2.3 ± 0.5	2.0 ± 0.9
95%-KI für den Mittelw.	[1.2, 2.6]	[2.1, 3.0]	[1.8, 3.0]	[1.7, 2.8]	[1.9, 2.6]	[1.2, 2.8]
Median	2.0	2.5	2.5	2.0	2.0	2.0
95%-KI für den Median	[1, 3]	[2, 3]	[2, 3]	[2, 3]	[2, 3]	[1, 3]
[Minimum, Max.]	[1, 3]	[2, 3]	[1, 3]	[1, 3]	[2, 3]	[1, 3]
N	8	8	8	8	8	8
<b>Differenz zu vor SCIT 1</b>						3 (38%)
Abnahme						1 (13%)
Keine Änderung						4 (50%)
Zunahme						8 (100%)
N						0.1 ± 1.4
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.8018
t-Test						0.5
Median						p=0.9844
Wilcoxon signed rank test						
<b>Altersklasse 2 (&gt;10 J.)</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	1.9 ± 0.8	2.2 ± 0.8	1.8 ± 0.7	1.7 ± 1.1	1.6 ± 1.3	1.7 ± 0.9
95%-KI für den Mittelw.	[1.3, 2.5]	[1.6, 2.9]	[1.3, 2.3]	[0.8, 2.5]	[0.5, 2.6]	[1.0, 2.3]
Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
95%-KI für den Median	[1, 3]	[1, 3]	[1, 2]	[0, 3]	[0, 3]	[1, 2]
[Minimum, Max.]	[1, 3]	[1, 3]	[1, 3]	[0, 3]	[0, 3]	[1, 3]
N	9	9	9	9	9	9
<b>Differenz zu vor SCIT 1</b>						4 (44%)
Abnahme						3 (33%)
Keine Änderung						2 (22%)
Zunahme						9 (100%)
N						-0.2 ± 0.8
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.4468
t-Test						0.0
Median						p=0.6875
Wilcoxon signed rank test						

Bronchiale Hyperreagibilität: 0=keine - 3=schwer

Tabelle 79: Bronchiale Hyperreagibilität nach Alter (SCIT 1-3), Frühblüher

Statistik	vor SCIT 1	nach SCIT 1	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
Mittelw. ± Std.abw.	0.26 ± 0.22	0.17 ± 0.18	0.20 ± 0.19	0.24 ± 0.22	0.22 ± 0.21	0.27 ± 0.24
95%-KI für den Mittelw.	[0.14, 0.37]	[0.08, 0.27]	[0.11, 0.30]	[0.12, 0.35]	[0.11, 0.33]	[0.15, 0.39]
Median	0.20	0.16	0.14	0.20	0.16	0.20
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[0.11, 0.36] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.20] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.20] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.20] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.20] [0.05, 0.65]	[0.07, 0.40] [0.05, 0.65]
N	17	17	17	17	17	17
<b><u>Differenz zu vor SCIT 1</u></b>						
Abnahme						7 (41%)
Keine Änderung						3 (18%)
Zunahme						7 (41%)
N						17 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.						0.01 ± 0.32
t-Test						p=0.8568
Median						0.00
Wilcoxon signed rank test						p=0.8909

Tabelle 80: PD Methacholin [mg] (SCIT 1-3), Frühblüher

<b>Jungen</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	0.28 ± 0.24	0.23 ± 0.21	0.28 ± 0.22	0.29 ± 0.23	0.29 ± 0.26	0.33 ± 0.24
95%-KI für den Mittelw.	[0.11, 0.45]	[0.08, 0.38]	[0.12, 0.43]	[0.12, 0.46]	[0.10, 0.47]	[0.16, 0.51]
Median	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.27
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.58] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.62] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]
N	10	10	10	10	10	10
<b><u>Differenz zu vor SCIT 1</u></b>						
Abnahme						3 (30%)
Keine Änderung						1 (10%)
Zunahme						6 (60%)
N						10 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.						0.06 ± 0.34
t-Test						p=0.6060
Median						0.12
Wilcoxon signed rank test						p=0.5859
<b>Mädchen</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	0.23 ± 0.21	0.09 ± 0.07	0.10 ± 0.06	0.17 ± 0.20	0.14 ± 0.08	0.18 ± 0.21
95%-KI für den Mittelw.	[0.04, 0.43]	[0.03, 0.16]	[0.04, 0.15]	[-0.02, 0.35]	[0.06, 0.21]	[-0.01, 0.38]
Median	0.13	0.05	0.09	0.07	0.13	0.12
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.20] [0.05, 0.20]	[0.05, 0.20] [0.05, 0.20]	[0.05, 0.60] [0.05, 0.60]	[0.05, 0.28] [0.05, 0.28]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]
N	7	7	7	7	7	7
<b><u>Differenz zu vor SCIT 1</u></b>						
Abnahme						4 (57%)
Keine Änderung						2 (29%)
Zunahme						1 (14%)
N						7 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.						-0.05 ± 0.32
t-Test						p=0.7099
Median						-0.04
Wilcoxon signed rank test						p=0.5000

Tabelle 81: PD Methacholin [mg] nach Geschlecht (SCIT 1-3), Frühblüher

<b>Altersklasse 1 (=10 J.)</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	0.32 ± 0.28	0.12 ± 0.07	0.15 ± 0.13	0.18 ± 0.16	0.15 ± 0.07	0.23 ± 0.22
95%-KI für den Mittelw.	[0.09, 0.55]	[0.06, 0.18]	[0.05, 0.25]	[0.04, 0.32]	[0.09, 0.20]	[0.05, 0.41]
Median	0.20	0.11	0.13	0.17	0.18	0.16
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.20] [0.05, 0.20]	[0.05, 0.40] [0.05, 0.40]	[0.05, 0.55] [0.05, 0.55]	[0.05, 0.20] [0.05, 0.20]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]
N	8	8	8	8	8	8
<b>Differenz zu vor SCIT 1</b>						5 (63%)
Abnahme						-
Keine Änderung						3 (38%)
Zunahme						8 (100%)
N						-0.09 ± 0.39
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.5318
t-Test						-0.12
Median						p=0.5703
Wilcoxon signed rank test						
<b>Altersklasse 2 (&gt;10 J.)</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	0.20 ± 0.15	0.22 ± 0.23	0.25 ± 0.23	0.29 ± 0.26	0.29 ± 0.28	0.31 ± 0.26
95%-KI für den Mittelw.	[0.08, 0.32]	[0.05, 0.40]	[0.07, 0.43]	[0.09, 0.49]	[0.08, 0.51]	[0.11, 0.51]
Median	0.20	0.19	0.14	0.20	0.13	0.20
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[0.05, 0.36] [0.05, 0.51]	[0.05, 0.58] [0.05, 0.65]	[0.09, 0.62] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.05, 0.65] [0.05, 0.65]	[0.07, 0.65] [0.05, 0.65]
N	9	9	9	9	9	9
<b>Differenz zu vor SCIT 1</b>						2 (22%)
Abnahme						3 (33%)
Keine Änderung						4 (44%)
Zunahme						9 (100%)
N						0.11 ± 0.24
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.2140
t-Test						0.00
Median						p=0.3125
Wilcoxon signed rank test						

Tabelle 82: PD Methacholin [mg] nach Alter (SCIT 1-3), Frühblüher

Statistik	vor SCIT 1	nach SCIT 1	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
Mittelw. ± Std.abw.	72.2 ± 14.3	79.8 ± 13.5	70.8 ± 19.0	76.5 ± 14.3	83.6 ± 10.6	79.4 ± 15.1
95%-KI für den Mittelw.	[64.8, 79.5]	[72.8, 86.7]	[61.0, 80.6]	[69.2, 83.9]	[78.1, 89.0]	[71.6, 87.1]
Median	74.2	85.2	71.9	78.4	82.7	79.3
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[63.0, 78.0] [49.8, 97.1]	[66.0, 91.8] [55.7, 98.6]	[58.8, 85.0] [39.2, 99.6]	[64.2, 88.3] [54.3, 95.3]	[74.7, 91.2] [61.7, 97.9]	[72.8, 92.5] [50.4, 105.0]
N	17	17	17	17	17	17
<b><u>Differenz zu vor SCIT 1</u></b>						
Abnahme						4 (24%)
Keine Änderung						-
Zunahme						13 (76%)
N						17 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.						7.2 ± 15.2
t-Test						p=0.0699
Median						5.9
Wilcoxon signed rank test						p=0.0797

Tabelle 83: FEV<sub>1</sub> [%] (SCIT 1-3), Frühblüher

<b>Jungen</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. $\pm$ Std.abw.	74.6 $\pm$ 16.3	78.5 $\pm$ 14.2	71.7 $\pm$ 19.3	78.5 $\pm$ 14.9	82.9 $\pm$ 12.7	76.1 $\pm$ 15.4
95%-KI für den Mittelw.	[62.9, 86.3]	[68.4, 88.7]	[57.9, 85.5]	[67.8, 89.2]	[73.8, 92.0]	[65.1, 87.1]
Median	75.3	75.2	71.7	78.7	84.4	78.2
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[51.7, 93.2] [49.8, 97.1]	[63.7, 94.3] [63.4, 98.6]	[47.2, 94.5] [39.2, 99.6]	[61.0, 94.8] [54.3, 95.3]	[69.6, 97.9] [61.7, 97.9]	[55.7, 93.6] [50.4, 96.0]
N	10	10	10	10	10	10
<b><u>Differenz zu vor SCIT 1</u></b>						3 (30%)
Abnahme						-
Keine Änderung						7 (70%)
Zunahme						10 (100%)
N						1.5 $\pm$ 13.7
Mittelw. $\pm$ Std.abw.						p=0.7414
t-Test						2.9
Median						p=0.6250
Wilcoxon signed rank test						
<b>Mädchen</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. $\pm$ Std.abw.	68.7 $\pm$ 11.1	81.5 $\pm$ 13.3	69.5 $\pm$ 19.9	73.7 $\pm$ 13.9	84.6 $\pm$ 7.7	84.0 $\pm$ 14.5
95%-KI für den Mittelw.	[58.5, 79.0]	[69.2, 93.7]	[51.0, 87.9]	[60.8, 86.6]	[77.5, 91.6]	[70.6, 97.4]
Median	72.0	85.8	77.8	76.4	82.7	79.3
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[52.6, 83.0] [52.6, 83.0]	[55.7, 96.5] [55.7, 96.5]	[40.4, 89.5] [40.4, 89.5]	[54.9, 88.3] [54.9, 88.3]	[74.7, 97.3] [74.7, 97.3]	[63.8, 105.0] [63.8, 105.0]
N	7	7	7	7	7	7
<b><u>Differenz zu vor SCIT 1</u></b>						1 (14%)
Abnahme						-
Keine Änderung						6 (86%)
Zunahme						7 (100%)
N						15.3 $\pm$ 14.3
Mittelw. $\pm$ Std.abw.						p=0.0298
t-Test						20.5
Median						p=0.0469
Wilcoxon signed rank test						

Tabelle 84: FEV<sub>1</sub> [%] nach Geschlecht (SCIT 1-3), Frühblüher)

<b>Altersklasse 1 (=10 J.)</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	71.3 ± 10.3	76.2 ± 12.7	68.4 ± 17.0	72.8 ± 13.6	75.7 ± 8.0	73.4 ± 16.9
95%-KI für den Mittelw.	[62.7, 79.9]	[65.5, 86.8]	[54.3, 82.6]	[61.5, 84.2]	[69.0, 82.4]	[59.2, 87.5]
Median	74.6	73.2	71.7	74.6	74.5	75.2
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[63.0, 83.0] [49.8, 83.0]	[65.4, 96.5] [63.7, 96.5]	[47.2, 89.5] [39.2, 89.5]	[60.0, 91.0] [54.3, 91.0]	[69.6, 86.8] [61.7, 86.8]	[55.7, 105.0] [50.4, 105.0]
N	8	8	8	8	8	8
<b><u>Differenz zu vor SCIT 1</u></b>						3 (38%)
Abnahme						-
Keine Änderung						5 (63%)
Zunahme						8 (100%)
N						2.0 ± 17.7
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.7538
t-Test						3.9
Median						p=0.8438
Wilcoxon signed rank test						
<b>Altersklasse 2 (&gt;10 J.)</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	73.0 ± 17.7	82.9 ± 14.0	72.9 ± 21.4	79.8 ± 14.9	90.6 ± 7.2	84.7 ± 11.8
95%-KI für den Mittelw.	[59.3, 86.6]	[72.1, 93.7]	[56.4, 89.3]	[68.4, 91.2]	[85.1, 96.1]	[75.6, 93.7]
Median	72.0	85.8	83.9	84.3	91.2	90.1
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[52.6, 93.2] [51.7, 97.1]	[63.4, 91.8] [55.7, 98.6]	[48.6, 94.5] [40.4, 99.6]	[64.2, 94.8] [54.9, 95.3]	[81.6, 97.9] [78.7, 97.9]	[72.8, 96.0] [63.8, 96.7]
N	9	9	9	9	9	9
<b><u>Differenz zu vor SCIT 1</u></b>						1 (11%)
Abnahme						-
Keine Änderung						8 (89%)
Zunahme						9 (100%)
N						11.7 ± 11.7
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.0172
t-Test						18.7
Median						p=0.0273
Wilcoxon signed rank test						

Tabelle 85: FEV<sub>1</sub> [%] nach Alter (SCIT 1-3), Frühblüher

Statistik	vor SCIT 1	nach SCIT 1	vor SCIT 2	nach SCIT 2	vor SCIT 3	nach SCIT 3
Mittelw. ± Std.abw.	137.2 ± 31.8	143.1 ± 17.9	156.1 ± 20.7	150.4 ± 25.2	150.8 ± 26.6	148.1 ± 24.5
95%-KI für den Mittelw.	[120.9, 153.6]	[133.8, 152.3]	[145.5, 166.7]	[137.4, 163.3]	[137.1, 164.4]	[135.6, 160.7]
Median	143.5	146.2	150.0	145.5	152.1	148.7
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[112.9, 160.3] [56.3, 178.4]	[126.0, 154.8] [116.0, 171.4]	[142.2, 173.5] [124.3, 191.9]	[137.5, 161.5] [115.2, 222.6]	[132.4, 172.7] [85.3, 187.8]	[136.7, 161.7] [90.7, 200.0]
N	17	17	17	17	17	17
<b><u>Differenz zu vor SCIT 1</u></b>						
Abnahme						7 (41%)
Keine Änderung						-
Zunahme						10 (59%)
N						17 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.						10.9 ± 41.9
t-Test						p=0.2998
Median						15.3
Wilcoxon signed rank test						p=0.3529

Tabelle 86: R5 [%] (SCIT 1-3), Frühblüher

<b>Jungen</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	129.5 ± 21.0	137.0 ± 19.3	149.9 ± 19.2	142.4 ± 15.5	142.8 ± 28.4	148.2 ± 18.3
95%-KI für den Mittelw.	[114.5, 144.5]	[123.2, 150.8]	[136.2, 163.6]	[131.4, 153.5]	[122.5, 163.1]	[135.1, 161.2]
Median	136.2	135.0	144.8	139.8	141.6	149.0
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[109.1, 148.8] [94.7, 161.0]	[117.0, 154.8] [116.0, 171.4]	[131.0, 173.5] [124.3, 187.5]	[121.6, 161.5] [121.4, 168.4]	[122.5, 180.6] [85.3, 181.3]	[129.6, 166.7] [114.6, 172.5]
N	10	10	10	10	10	10
<b><u>Differenz zu vor SCIT 1</u></b>						3 (30%)
Abnahme						-
Keine Änderung						7 (70%)
Zunahme						10 (100%)
N						18.7 ± 34.2
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.1180
t-Test						18.3
Median						p=0.1602
Wilcoxon signed rank test						
<b>Mädchen</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	148.3 ± 42.3	151.7 ± 12.2	165.0 ± 20.7	161.7 ± 32.9	162.0 ± 20.7	148.0 ± 33.1
95%-KI für den Mittelw.	[109.3, 187.4]	[140.4, 163.0]	[145.9, 184.1]	[131.3, 192.1]	[142.9, 181.2]	[117.4, 178.6]
Median	160.3	151.7	162.2	156.5	162.1	148.7
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[56.3, 178.4] [56.3, 178.4]	[129.4, 166.7] [129.4, 166.7]	[136.1, 191.9] [136.1, 191.9]	[115.2, 222.6] [115.2, 222.6]	[128.6, 187.8] [128.6, 187.8]	[90.7, 200.0] [90.7, 200.0]
N	7	7	7	7	7	7
<b><u>Differenz zu vor SCIT 1</u></b>						4 (57%)
Abnahme						-
Keine Änderung						3 (43%)
Zunahme						7 (100%)
N						-0.3 ± 51.7
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.9887
t-Test						-17.7
Median						p=0.9375
Wilcoxon signed rank test						

Tabelle 87: R5 [%] nach Geschlecht (SCIT 1-3), Frühblüher

<b>Altersklasse 1 (=10 J.)</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	129.2 ± 20.9	135.1 ± 18.2	145.9 ± 10.2	151.6 ± 13.9	147.0 ± 19.2	144.9 ± 28.2
95%-KI für den Mittelw.	[111.7, 146.7]	[119.8, 150.3]	[137.4, 154.4]	[139.9, 163.2]	[130.9, 163.0]	[121.3, 168.5]
Median	136.2	127.7	143.3	148.6	148.9	154.2
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[112.8, 160.3] [94.7, 160.3]	[117.0, 166.7] [117.0, 166.7]	[140.0, 161.0] [131.0, 161.0]	[138.8, 173.2] [137.5, 173.2]	[128.6, 181.3] [122.5, 181.3]	[114.6, 172.5] [90.7, 172.5]
N	8	8	8	8	8	8
<b>Differenz zu vor SCIT 1</b>						2 (25%)
Abnahme						-
Keine Änderung						6 (75%)
Zunahme						8 (100%)
N						15.7 ± 45.3
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.3588
t-Test						19.8
Median						p=0.3828
Wilcoxon signed rank test						
<b>Altersklasse 2 (&gt;10 J.)</b>	<b>vor SCIT 1</b>	<b>nach SCIT 1</b>	<b>vor SCIT 2</b>	<b>nach SCIT 2</b>	<b>vor SCIT 3</b>	<b>nach SCIT 3</b>
Mittelw. ± Std.abw.	144.4 ± 38.9	150.2 ± 15.2	165.2 ± 23.8	149.3 ± 33.1	154.1 ± 32.7	151.0 ± 21.9
95%-KI für den Mittelw.	[114.5, 174.3]	[138.5, 161.9]	[146.9, 183.5]	[123.9, 174.8]	[129.0, 179.3]	[134.2, 167.8]
Median	157.1	151.7	173.5	145.5	162.1	148.0
95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[109.1, 174.5] [56.3, 178.4]	[144.7, 161.7] [116.0, 171.4]	[136.1, 187.5] [124.3, 191.9]	[121.4, 168.9] [115.2, 222.6]	[132.4, 181.8] [85.3, 187.8]	[133.3, 164.1] [129.6, 200.0]
N	9	9	9	9	9	9
<b>Differenz zu vor SCIT 1</b>						5 (56%)
Abnahme						-
Keine Änderung						4 (44%)
Zunahme						9 (100%)
N						6.6 ± 40.9
Mittelw. ± Std.abw.						p=0.6416
t-Test						-12.9
Median						p=0.9102
Wilcoxon signed rank test						

Tabelle 88: R5 [%] nach Alter (SCIT 1-3), Frühblüher

	<b>Statistik</b>	<b>Jahr 2008</b>	<b>Jahr 2011</b>
<b>Jungen</b>	Mittelw. ± Std.abw.	8.0 ± 2.2	5.2 ± 2.6
	95%-KI für den Mittelw.	[6.4, 9.6]	[3.4, 7.0]
	Median	7.0	5.0
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[6, 11] [6, 12]	[3, 8] [2, 10]
	N	10	10
	<b>Differenz</b>		<b>zu Jahr 2008</b>
	Abnahme		8 (80%)
	Keine Änderung		2 (20%)
	Zunahme		-
	N		10 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-2.8 ± 2.2	
t-Test		p=0.0030	
Median		-3.0	
Wilcoxon signed rank test		p=0.0078	
	<b>Statistik</b>	<b>Jahr 2008</b>	<b>Jahr 2011</b>
<b>Mädchen</b>	Mittelw. ± Std.abw.	8.6 ± 1.8	5.3 ± 4.4
	95%-KI für den Mittelw.	[6.9, 10.3]	[1.2, 9.3]
	Median	9.0	5.0
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[6, 10] [6, 10]	[1, 12] [1, 12]
	N	7	7
	<b>Differenz</b>		<b>zu Jahr 2008</b>
	Abnahme		5 (71%)
	Keine Änderung		-
	Zunahme		2 (29%)
	N		7 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-3.3 ± 4.1	
t-Test		p=0.0789	
Median		-4.0	
Wilcoxon signed rank test		p=0.1250	

LQ-Werte (Beeinträchtigung der Lebensqualität): 0=keine - 12=schwer

Tabelle 89: LQ nach Geschlecht, Frühblüher

	<b>Statistik</b>	<b>Jahr 2008</b>	<b>Jahr 2011</b>
<b>Altersklasse 1 (=10 Jahre)</b>	Mittelw. ± Std.abw.	7.9 ± 2.2	5.3 ± 2.6
	95%-KI für den Mittelw.	[6.0, 9.7]	[3.1, 7.4]
	Median	7.0	5.0
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[6, 12] [6, 12]	[2, 10] [2, 10]
	N	8	8
	<b>Differenz</b>		<b>zu Jahr 2008</b>
	Abnahme		6 (75%)
	Keine Änderung		2 (25%)
	Zunahme		-
	N		8 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-2.6 ± 2.9	
t-Test		p=0.0364	
Median		-1.0	
Wilcoxon signed rank test		p=0.0313	
	<b>Statistik</b>	<b>Jahr2008</b>	<b>Jahr 2011</b>
<b>Altersklasse 2 (&gt;10 Jahre)</b>	Mittelw. ± Std.abw.	8.6 ± 1.9	5.2 ± 4.0
	95%-KI für den Mittelw.	[7.1, 10.0]	[2.2, 8.3]
	Median	9.0	3.0
	95%-KI für den Median [Minimum, Max.]	[6, 10] [6, 11]	[1, 10] [1, 12]
	N	9	9
	<b>Differenz</b>		<b>zu Jahr 2008</b>
	Abnahme		7 (78%)
	Keine Änderung		-
	Zunahme		2 (22%)
	N		9 (100%)
Mittelw. ± Std.abw.		-3.3 ± 3.3	
t-Test		p=0.0158	
Median		-4.0	
Wilcoxon signed rank test		p=0.0156	

LQ-Werte (Beeinträchtigung der Lebensqualität): 0=keine - 12=schwer

Tabelle 90: LQ nach Alter, Frühblüher

Tag	Datum	Pollen [Anzahl/Tag]		Mittlerer Gesamtscore <sup>1</sup>			Mittlerer Nasenscore <sup>2</sup>			Mittlerer Augenscore <sup>2</sup>			Mittlerer Lungenscore <sup>2</sup>		
		2009	2010	2009	2010	Diff. <sup>3</sup>	2009	2010	Diff. <sup>3</sup>	2009	2010	Diff. <sup>3</sup>	2009	2010	Diff. <sup>3</sup>
1	01.04.	0	4	1.9	2.2	-0.6	0.8	0.8	-0.1	0.6	0.8	-0.4	0.5	0.5	-0.2
2	02.04.	0	0	2.2	2.7	-0.8	1.0	1.1	-0.2	0.6	1.1	-0.7	0.6	0.5	0.0
3	03.04.	12	8	2.1	2.2	-0.5	0.8	0.8	-0.1	0.7	0.9	-0.3	0.5	0.5	-0.1
4	04.04.	24	8	2.2	2.4	-0.5	0.8	1.1	-0.3	0.7	0.9	-0.3	0.6	0.4	0.1
5	05.04.	4	0	2.4	2.3	-0.3	1.1	1.0	0.0	0.7	0.9	-0.3	0.6	0.4	0.0
6	06.04.	8	8	2.7	2.6	-0.2	1.1	1.2	-0.1	1.0	0.9	0.0	0.6	0.6	-0.1
7	07.04.	12	56	2.9	2.9	-0.2	1.3	1.2	0.0	1.1	1.1	-0.2	0.6	0.6	-0.1
8	08.04.	112	112	3.3	3.2	-0.1	1.4	1.3	0.1	1.4	1.2	0.1	0.5	0.6	-0.2
9	09.04.	160	-	3.6	2.9	0.4	1.5	1.3	0.2	1.5	1.1	0.4	0.6	0.6	-0.2
10	10.04.	584	78	4.2	3.2	0.8	1.6	1.3	0.2	1.8	1.2	0.5	0.8	0.7	0.1
11	11.04.	1492	44	4.3	3.1	0.9	1.5	1.2	0.3	1.8	1.1	0.7	0.9	0.8	-0.1
12	12.04.	1240	12	4.4	3.2	1.0	1.6	1.3	0.3	1.8	1.2	0.6	0.9	0.7	0.2
13	13.04.	540	30	5.0	3.3	1.6	1.8	1.4	0.4	2.0	1.2	0.8	1.2	0.7	0.3
14	14.04.	204	8	4.5	3.1	1.3	1.7	1.2	0.5	1.7	1.1	0.6	1.1	0.8	0.2
15	15.04.	296	38	5.6	2.9	2.5	2.1	1.0	1.1	2.0	1.1	0.8	1.5	0.8	0.6
16	16.04.	576	234	5.4	3.2	2.1	1.9	1.1	0.8	2.0	1.3	0.7	1.5	0.8	0.6
17	17.04.	38	586	5.4	4.1	1.2	2.1	1.5	0.6	1.8	1.7	0.1	1.5	0.9	0.6
18	18.04.	8	296	5.6	4.3	1.2	2.2	1.7	0.4	2.0	1.7	0.2	1.4	0.8	0.5
19	19.04.	30	256	5.2	4.3	0.8	2.0	1.8	0.2	1.8	1.6	0.2	1.4	0.9	0.4
20	20.04.	32	804	5.2	4.6	0.4	1.9	1.8	0.1	1.6	1.7	-0.1	1.6	1.2	0.4
21	21.04.	56	344	4.9	4.4	0.3	1.7	1.6	0.1	1.7	1.6	0.1	1.5	1.2	0.2
22	22.04.	86	208	4.7	4.3	0.2	1.7	1.8	-0.1	1.6	1.4	0.1	1.3	1.1	0.1
23	23.04.	36	258	4.1	4.7	-0.8	1.6	1.7	-0.2	1.4	1.6	-0.3	1.1	1.4	-0.4
24	24.04.	8	584	4.3	4.7	-0.6	1.7	1.7	-0.1	1.5	1.5	-0.1	1.2	1.4	-0.4
25	25.04.	14	506	4.0	4.8	-0.9	1.5	1.8	-0.2	1.4	1.4	-0.2	1.1	1.6	-0.5
26	26.04.	38	654	3.6	4.9	-1.5	1.4	1.7	-0.2	1.1	1.5	-0.5	1.0	1.7	-0.8
27	27.04.	48	68	3.5	4.4	-1.2	1.2	1.6	-0.4	1.2	1.4	-0.3	1.1	1.4	-0.5
28	28.04.	14	172	3.4	4.6	-1.4	1.2	1.6	-0.4	1.0	1.4	-0.6	1.2	1.6	-0.4
29	29.04.	0	112	2.8	4.1	-1.5	1.0	1.5	-0.6	1.1	1.2	-0.2	0.8	1.4	-0.7
30	30.04.	0	168	2.6	3.7	-1.4	0.9	1.3	-0.4	0.8	1.1	-0.4	0.9	1.3	-0.6
31	01.05.	0	16	2.9	3.4	-0.8	1.1	1.3	-0.3	0.9	0.9	-0.1	0.9	1.1	-0.3
32	02.05.	4	4	2.8	3.2	-0.7	0.9	1.2	-0.3	0.9	0.8	0.0	0.9	1.2	-0.4
33	03.05.	0	8	2.5	2.9	-0.7	0.8	1.1	-0.3	1.0	0.8	0.1	0.7	1.0	-0.4
34	04.05.	4	0	2.5	2.2	0.0	0.9	0.9	-0.1	0.9	0.7	0.1	0.7	0.6	0.0
35	05.05.	0	8	1.8	1.9	-0.5	0.7	0.7	-0.1	0.6	0.7	-0.3	0.5	0.5	-0.1
36	06.05.	4	0	2.3	1.8	0.1	0.9	0.8	0.1	0.6	0.6	-0.1	0.7	0.4	0.1
37	07.05.	8	4	2.3	1.7	0.3	0.9	0.7	0.1	0.7	0.5	0.1	0.7	0.4	0.1
38	08.05.	6	8	2.1	1.6	0.2	0.9	0.7	0.2	0.6	0.4	0.1	0.6	0.4	0.0
39	09.05.	0	0	1.9	1.7	-0.1	0.9	0.7	0.1	0.5	0.6	-0.2	0.5	0.4	-0.1
40	10.05.	6	12	2.1	1.6	0.2	0.9	0.7	0.2	0.6	0.4	0.1	0.5	0.4	-0.1
41	11.05.	4	8	2.0	1.5	0.2	0.8	0.6	0.1	0.6	0.4	0.1	0.6	0.5	0.0
42	12.05.	0	4	1.8	1.6	-0.2	0.7	0.7	0.0	0.4	0.4	-0.2	0.6	0.5	0.0
43	13.05.	0	0	1.8	1.8	-0.3	0.7	0.8	-0.1	0.5	0.4	-0.1	0.5	0.6	-0.2
44	14.05.	0	0	1.9	1.7	-0.2	0.8	0.8	0.0	0.6	0.4	0.0	0.5	0.5	-0.2
45	15.05.	2	0	1.7	1.6	-0.3	0.7	0.8	-0.1	0.5	0.4	-0.1	0.5	0.4	-0.1

<sup>1</sup>Gesamtscore=Scoresumme (Nase, Augen, Lunge)  
<sup>2</sup>Symptomscore (Beschwerden): 0=keine - 3=schwer  
<sup>3</sup>Diff.=Mittelwert über die individuellen Score-Differenzen 2009-2010

Tabelle 91: Pollenbelastung mittlerer Tagebuch-Scores, Frühblüher (2009-2010)

Tag	Datum	Pollen [Anzahl/Tag]		Mittlerer Gesamtscore <sup>1</sup>			Mittlerer Nasenscore <sup>2</sup>			Mittlerer Augenscore <sup>2</sup>			Mittlerer Lungenscore <sup>2</sup>		
		2010	2011	2010	2011	Diff. <sup>3</sup>	2010	2011	Diff. <sup>3</sup>	2010	2011	Diff. <sup>3</sup>	2010	2011	Diff. <sup>3</sup>
1	01.04.	4	0	2.1	3.0	-0.9	0.8	1.4	-0.5	0.8	0.9	-0.1	0.5	0.8	-0.3
2	02.04.	0	4	2.5	3.1	-0.5	1.0	1.5	-0.5	1.1	0.8	0.2	0.5	0.7	-0.2
3	03.04.	8	58	2.2	3.5	-1.3	0.8	1.6	-0.8	0.9	1.2	-0.3	0.5	0.6	-0.2
4	04.04.	8	106	2.4	3.6	-1.2	1.1	1.6	-0.6	0.9	1.2	-0.3	0.4	0.8	-0.4
5	05.04.	0	48	2.3	4.1	-1.8	1.0	1.9	-0.9	0.9	1.3	-0.4	0.4	0.8	-0.4
6	06.04.	8	68	2.5	4.1	-1.6	1.1	1.9	-0.8	0.8	1.2	-0.4	0.5	1.0	-0.5
7	07.04.	56	306	2.9	4.4	-1.5	1.2	1.9	-0.6	1.1	1.3	-0.2	0.5	1.2	-0.6
8	08.04.	112	1020	3.2	4.1	-0.9	1.4	1.9	-0.5	1.2	1.2	0.1	0.6	1.0	-0.4
9	09.04.	-	496	2.9	4.2	-1.3	1.3	1.8	-0.5	1.1	1.4	-0.3	0.6	1.1	-0.5
10	10.04.	78	320	3.1	3.9	-0.8	1.2	1.8	-0.6	1.2	1.0	0.2	0.6	1.1	-0.4
11	11.04.	44	276	3.1	4.4	-1.3	1.2	1.8	-0.6	1.1	1.2	-0.2	0.8	1.4	-0.5
12	12.04.	12	380	3.1	3.9	-0.8	1.3	1.7	-0.4	1.2	1.1	0.1	0.6	1.1	-0.5
13	13.04.	30	56	3.3	3.8	-0.5	1.4	1.8	-0.4	1.2	0.9	0.3	0.7	1.1	-0.4
14	14.04.	8	48	3.1	4.1	-1.1	1.2	1.8	-0.5	1.1	1.1	-0.1	0.8	1.2	-0.5
15	15.04.	38	8	2.9	3.7	-0.8	1.0	1.6	-0.6	1.1	0.9	0.2	0.8	1.2	-0.4
16	16.04.	234	16	3.2	3.3	-0.1	1.1	1.5	-0.4	1.3	0.9	0.4	0.8	0.9	-0.2
17	17.04.	586	18	4.1	2.9	1.2	1.5	1.4	0.1	1.7	0.8	0.9	0.9	0.8	0.1
18	18.04.	296	18	4.2	2.8	1.5	1.7	1.4	0.4	1.7	0.8	0.9	0.8	0.6	0.2
19	19.04.	256	46	4.2	2.4	1.8	1.8	1.3	0.5	1.5	0.6	0.9	0.9	0.5	0.5
20	20.04.	804	53	4.5	2.4	2.2	1.8	1.3	0.5	1.6	0.6	1.0	1.1	0.4	0.7
21	21.04.	344	5	4.3	2.5	1.8	1.6	1.4	0.2	1.5	0.7	0.8	1.2	0.4	0.8
22	22.04.	208	0	4.2	2.5	1.7	1.8	1.3	0.5	1.4	0.6	0.8	1.1	0.6	0.5
23	23.04.	258	0	4.6	2.1	2.5	1.7	1.2	0.5	1.6	0.5	1.1	1.4	0.5	0.9
24	24.04.	584	0	4.6	1.6	2.9	1.7	0.9	0.8	1.5	0.4	1.1	1.4	0.4	1.1
25	25.04.	506	0	4.2	1.5	2.7	1.7	0.7	1.0	1.4	0.5	0.9	1.2	0.4	0.8
26	26.04.	654	8	4.3	2.4	1.9	1.6	1.1	0.5	1.4	0.8	0.6	1.3	0.6	0.7
27	27.04.	68	8	3.8	1.6	2.2	1.5	0.9	0.6	1.3	0.4	0.9	1.0	0.4	0.6
28	28.04.	172	10	4.0	1.5	2.5	1.5	0.8	0.7	1.4	0.4	1.0	1.1	0.4	0.8
29	29.04.	112	4	3.4	1.5	1.9	1.4	0.8	0.6	1.1	0.4	0.6	0.9	0.3	0.6
30	30.04.	168	12	3.1	1.5	1.5	1.2	0.9	0.3	0.9	0.4	0.6	0.9	0.2	0.6
31	01.05.	16	0	2.7	1.3	1.4	1.2	0.7	0.5	0.8	0.2	0.6	0.6	0.4	0.3
32	02.05.	4	2	2.6	1.3	1.4	1.2	0.8	0.4	0.8	0.2	0.5	0.7	0.3	0.4
33	03.05.	8	0	2.3	1.5	0.8	1.0	0.9	0.1	0.8	0.3	0.5	0.5	0.4	0.2
34	04.05.	0	1	1.9	1.6	0.3	0.8	0.9	-0.1	0.6	0.2	0.4	0.5	0.5	0.0
35	05.05.	8	0	1.7	1.4	0.4	0.6	0.8	-0.1	0.6	0.2	0.5	0.4	0.4	0.0
36	06.05.	0	1	1.5	1.3	0.2	0.7	0.8	-0.1	0.5	0.2	0.3	0.3	0.3	0.0
37	07.05.	4	0	1.4	1.2	0.2	0.6	0.6	0.0	0.4	0.3	0.1	0.4	0.3	0.1
38	08.05.	8	1	1.4	1.1	0.4	0.6	0.5	0.1	0.4	0.3	0.1	0.4	0.3	0.1
39	09.05.	0	-	1.4	1.1	0.4	0.6	0.5	0.1	0.5	0.4	0.1	0.3	0.2	0.1
40	10.05.	12	0	1.5	0.8	0.6	0.6	0.4	0.2	0.4	0.2	0.2	0.4	0.3	0.2
41	11.05.	8	0	1.5	0.9	0.6	0.6	0.4	0.2	0.4	0.2	0.2	0.5	0.3	0.3
42	12.05.	4	0	1.5	1.1	0.4	0.6	0.5	0.1	0.4	0.3	0.1	0.5	0.3	0.3
43	13.05.	0	0	1.6	0.9	0.6	0.7	0.5	0.2	0.4	0.2	0.2	0.5	0.2	0.3
44	14.05.	0	0	1.5	1.1	0.4	0.7	0.5	0.2	0.4	0.3	0.1	0.4	0.3	0.2
45	15.05.	0	0	1.5	0.9	0.6	0.8	0.5	0.3	0.4	0.2	0.2	0.4	0.3	0.2

<sup>1</sup>Gesamtscore=Scoresumme (Nase, Augen, Lunge)  
<sup>2</sup>Symptomscore (Beschwerden): 0=keine - 3=schwer  
<sup>3</sup>Diff.=Mittelwert über die individuellen Score-Differenzen 2010-2011

Tabelle 92: Pollenbelastung und mittlere Tagebuch-Scores, Frühblüher (2010-2011)

# Danksagung

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. S. Eber für die Überlassung des interessanten Themas, und für die vielen wertvollen Anregungen im Rahmen der Ausarbeitung dieser Dissertation danken.

Ein besonderer Dank gilt zudem Herrn Dr. med. R. Erdl für seine engagierte Betreuung. Durch seine hohe Fachkompetenz und langjährige Erfahrung hat Herr Dr. Erdl einen sehr großen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit beigesteuert.

Den Drs. Erdl & Hultsch danke ich für die Möglichkeit, die für diese Arbeit erforderlichen Untersuchungen in ihrer Praxis durchführen zu dürfen. Dem gesamten Team der Kinder- und Jugendarztpraxis möchte ich für die vielfältigen Hilfestellungen bei der Erhebung der Daten danken.

Unerlässlich für das Gelingen dieser Arbeit war auch die Bereitschaft der Eltern und Kinder zur Teilnahme an den notwendigen Untersuchungen und Dokumentationen. Ich möchte besonders Ihnen für das Vertrauen und den mitunter enormen persönlichen Einsatz danken!

Frau S. Queck einen herzlichen Dank für die gute Zusammenarbeit.

Für die Unterstützung besonders von Herrn Dr. Pfeiffer der Firma Bencard® Allergie GmbH München, die mir für die statistische Auswertung der erhobenen Daten Herrn H. Lorenz zur Seite gestellt hat, möchte ich mich ebenso herzlich bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich auch meiner Familie danken: Meinen Eltern dafür, dass sie mir stets ermöglicht haben, meine Träume zu verwirklichen, meiner Schwester für die Einbringung ihrer statistischen Kenntnisse und nicht zuletzt bei meinem Ehemann für seinen unermüdlichen Glauben an mich und die liebevolle Unterstützung. Sie alle standen mir stets mit Rat und Tat zur Seite und haben somit wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.