Aktuelle Versorgungssituation allergischer Atemwegserkrankungen und Ausblick zur allergenspezifischen Immuntherapie in Österreich

AUTOR

UNIV.-PROF. DR. BERNHARD **SCHWARZ**

CO-AUTOREN

UNIV.-PROF. DR. REINHART **JARISCH**

PROF. DR. ALFRED **RADNER**

DR. ERWIN **REBHANDL**

DR. RUDOLF **SCHMITZBERGER**

MIT FREUNDLICHER UNTERSTÜTZUNG VON

IMPRESSUM

Herausgeber und Medieninhaber: PERI Consulting GmbH, Lazarettgasse 19/OG4, 1090 Wien, Tel.: 01/9081146-0, E-Mail: office@periconsulting.at | Für den Inhalt verantwortlich: Autor: Univ.-Prof. Dr. Bernhard Schwarz, Karl Landsteiner Institut für Gesundheitsökonomie, Zentrum für Public Health der MUW, Co-Autoren: Univ.-Prof. Dr. Reinhart Jarisch, FAZ Floridsdorfer Allergiezentrum GmbH, Prof. Dr. Alfred Radner, Österreichische Gesellschaft für Medizinrecht, Dr. Erwin Rebhandl, OÖ Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Dr. Rudolf Schmitzberger, Kinder- und Jugendheilkunde, 1050 Wien | Gestaltung und Produktion: Welldone Werbung und PR GmbH | Grafik: Katharina Harringer | Lektorat: Sylvia Schlacher | Druck: Service-4-you GmbH, 1220 Wien

Erstellt mit finanzieller Unterstützung der Firma ALK-Abelló Linz

Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind jedoch gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.

Version, Juni 2019

INHALT

Abkürzungsverzeichnis 04

Management Summary 05

1. Entstehung und Epidemiologie allergischer Atemwegserkrankungen 06

2. Krankheitslast und Lebensqualität 08

3. Allergische Rhinokonjunktivitis und allergisches Asthma 11

4. Versorgungssituation und Behandlungspfade in Österreich 13

4.1 Exkurs: Neue Allergenbelastung in der EU und Österreich – Ragweed 14

5. Diagnosestellung 16

6. Möglichkeiten und Grenzen der Allergiebehandlung 17

6.1 Allergenkarenz 17
6.2 Pharmakotherapie 17
6.3 Allergenspezifische Immuntherapie (AIT oder SIT) 18
6.4 Klinische Beurteilung der Wirksamkeit der allergenspezifischen Immuntherapie 20
6.5 Formen der spezifischen Immuntherapie 24

7. Zulassungs- und Erstattungsverfahren in Österreich 26

8. Haftungsrechtliche Besonderheiten der allergenspezifischen Immuntherapie in Österreich 28

9. Situation in Deutschland: die Therapieallergene-Verordnung (TAV) 30

9.1 Exkurs: aktuelle internationale Entwicklungen 30

10. Lösungsvorschlag und Ausblick 32

Literaturverzeichnis 33

Abbildungsverzeichnis 38

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AIT	Allergen-Immuntherapie
AR	Allergische Rhinitis
ARC	Allergische Rhinokonjunktivitis
ASF	Allergie-Screening-Fragebogen
AA	Allergisches Asthma
AGES	Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (Österreich)
AMG	Arzneimittelgesetz
ECRHS	European Community Respiratory Health Survey
EM(E)A	European Medicines Agency; Europäische Arzneimittelagentur
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HVB Soz.Vers.	Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger
NPP	Patientenindividuelle AIT-Präparate
SIT	Spezifische Immuntherapie
SPT	Skin-Prick-Test
SCIT	Subkutane Immuntherapie
SLIT	Sublinguale Immuntherapie
SLIT-D	Sublinguale Drops (Tropfen)
SLIT-T	Sublinguale Tabletten
SVA	Sozialversicherungsanstalt der gewerblichen Wirtschaft
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
m	Meter
Mio.	Million
OTC	Over-the-Counter (nicht verschreibungs- aber apothekenpflichtige Arzneimittel)
TAV	Therapieallergene-Verordnung (Deutschland)

MANAGEMENT SUMMARY

Inhalationsallergien wie die allergische Rhinokonjunktivitis betreffen heute rund ein Viertel der österreichischen Bevölkerung. Trotz der hohen und teils weiter steigenden Erkrankungsraten und massiven patientenindividuellen Lebensqualitätseinschränkungen werden Atemwegsallergien in ihren gesellschaftlichen sowie ökonomischen Auswirkungen von der breiten Öffentlichkeit, aber auch medizinisch-therapeutischen Fachkreisen und befassten Behörden oftmals unterschätzt.

Eine frühzeitige Diagnosestellung und Einleitung adäquater Behandlungsstrategien, die von Allergenvermeidung, saisonaler Symptombehandlung bis zu längerfristiger kausaler Allergiebehandlung (mittels spezifischer Immuntherapie) reichen, sind essenziell. Einerseits um die teils massiv eingeschränkte Lebensqualität der Patienten wieder steigern zu können, anderseits um das Entstehen von Co-Morbiditäten, die sich im Verlauf der Allergie entwickeln können (wie das allergische Asthma oder die Ausweitung des Allergenspektrums auf zusätzliche Allergieauslöser), zu vermeiden.

Die allergenspezifische Immuntherapie ist bis heute die einzige kausale Behandlungsoption für Allergiker mit IgE-Antikörper vermittelten Inhalationsallergien. Einige ausgewählte Immuntherapie-Präparate haben studienseitig belegt, dass sie auch das Potential haben, die Entstehung von allergischem Asthma zu verhindern bzw. die Asthma-Krankheitslast signifikant zu reduzieren.

Bei den zur Verfügung stehenden Immuntherapie-Präparaten kann zwischen Fertigarzneimittel und Individualrezepturen unterschieden werden. In Österreich werden bis heute Präparate zur allergenspezifischen Immuntherapie vorrangig als Individualrezeptur („Named-Patient-Product“) gemäß der spezifischen Verordnung für „De- oder Hyposensibilisierung“ nach § 7a Arzneimittelgesetz (AMG) im Rahmen einer Qualitätszulassung zugelassen und vom Hauptverband der Sozialversicherung (HVB Soz.Vers.) über das gesondert für diese Therapieform eingeführte Erstattungskennzeichen „DS“ (Desensibilisierungspräparat) erstattet. Ein Studiennachweis zur Sicherheit und Wirksamkeit bzw. Nachweis eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses ist bei Individual-Rezepturen keine Voraussetzung für Zulassung bzw. Erstattung.

In Österreich ist davon auszugehen, dass kalkulatorisch (Stand Mai 2019) in etwa jeder zweite Immuntherapie-Patient (exklusive Insektengift-Therapien!) auf ein Präparat ohne studienseitig belegten Sicherheits- oder Wirksamkeitsnachweis von Fachärzten initial eingestellt wird.

Es zeichnet sich ab, dass die mit der Therapieallergene-Verordnung (TAV) im Jahre 2008 in Deutschland vorgeschriebene Studienevidenz und die mittlerweile von den Firmen publizierten Dosisfindungs- und Wirksamkeitsergebnisse zukünftig auch hierzulande das Zulassungs- (AGES) und Erstattungssystem (HVB Soz.Vers.) nachhaltig prägen werden. Eine Harmonisierung im Bereich der Therapieallergene zur spezifischen Immuntherapie wurde vom deutschen Paul-Ehrlich-Institut und der österreichischen Zulassungsbehörde AGES Anfang des Jahres 2019 in Aussicht gestellt.

Ziel der vorliegenden Publikation ist, Allgemeinmedizinern und Fachärzten sowie gesundheitspolitischen Akteuren detaillierte Hintergrundinformation zur Einschätzung der aktuellen Versorgungssituation von allergischen Patienten mit Präparaten zur allergenspezifischen Immuntherapie in Österreich zu geben.

1. ENTSTEHUNG UND EPIDEMIOLOGIE ALLERGISCHER ATEMWEGSERKRANKUNGEN

Allergische Atemwegserkrankungen wie der klassische Heuschnupfen (Allergische Rhinitis, AR), bei Beteiligung der Augen (Allergische Rhinokonjunktivitis, ARC) und das allergische Asthma (AA) gehören dem Formenkreis der IgE-Antikörper vermittelten Sofort-Typ-Reaktion an und beschreiben jeweils ein organspezifisches Entzündungsgeschehen. Bei Erstkontakt mit einem Allergen, zum Beispiel Gräserpollen, wird das Immunsystem unbeabsichtigt auf ein Molekül sensibilisiert, das keine Gefahr für den Körper darstellt *[Larsen et al., 2016]*. Die immunologische Reaktion umfasst T-Zellen, Zytokin-Signale, Immunglobulin, Antikörperproduktion der Klasse E (IgE), Mastzellen, Basophile, Eosinophile und Entzündungsmediatoren. Bei wiederholter Exposition gegenüber dem Allergen reagiert das Immunsystem sofort und löst eine Entzündungskaskade aus, die die oberen Atemwege (blockierte, rinnende, juckende Nase, Niesen) und/oder unteren Atemwege (Bronchialobstruktion, Husten, Giemen) oder Augen (Rötung, Juckreiz, Tränenfluss, Chemosis als Konjunktiva-Schwellung) betreffen kann *[Fiocchi et al., 2011; EAACI, 2015; Larsen et al., 2016]*. Zu den häufigsten Auslösern zählen Inhalationsallergene der Pollen, Hausstaubmilben, Schimmelpilze, und Tierhaare. Allergien sind heute die häufigste chronische Erkrankung in Österreich, noch vor rheumatischen Erkrankungen und Diabetes.

Angaben zur Prävalenz der allergischen Atemwegserkrankungen bewegen sich in Europa heute im Mittel über alle Altersgruppen bei 20–30 % der Bevölkerung, gegenwärtig leiden damit rund 113 Mio. Europäer an allergischer Rhinitis und 68 Mio. an allergischem Asthma *[Valovirta, 2012]*.

In Österreich leiden rund 1,75 Mio. Menschen an einer Allergie, Frauen (27 %) etwas häufiger als Männer (22 %) *[Statistik Austria, Österreichische Gesundheitsbefragung 2017]*.

Untersuchungen an 500 Schülern in Salzburg zeigten bei 25 % eine klinisch manifeste Allergie. Bei weiteren 28 % liegt eine Sensibilisierung durch Nachweis von Immunglobulin

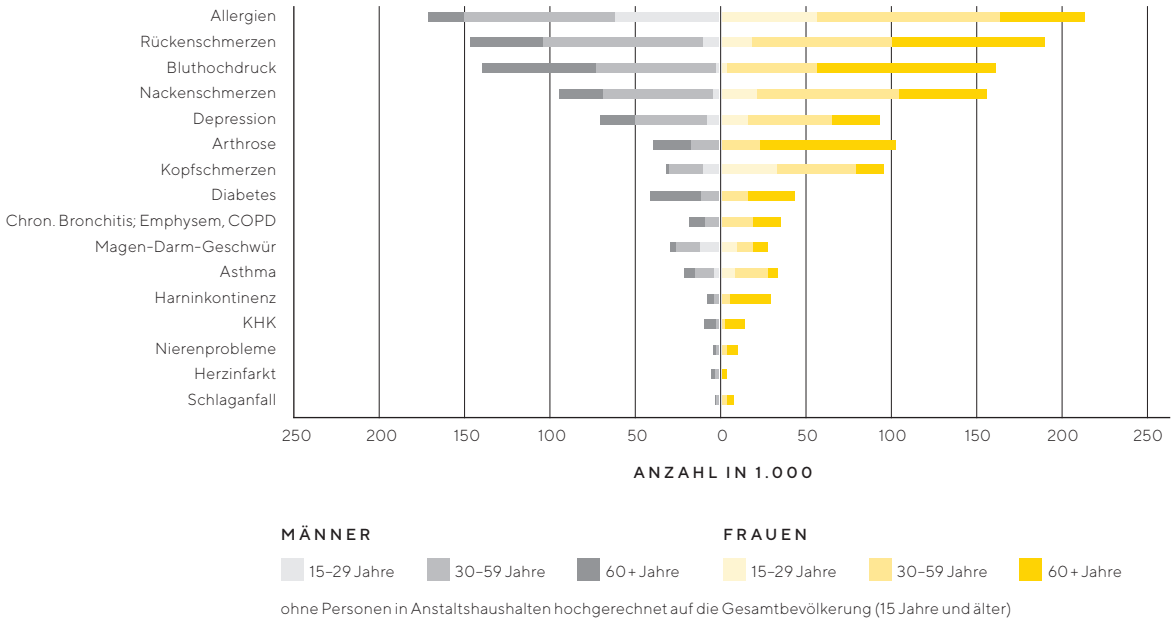
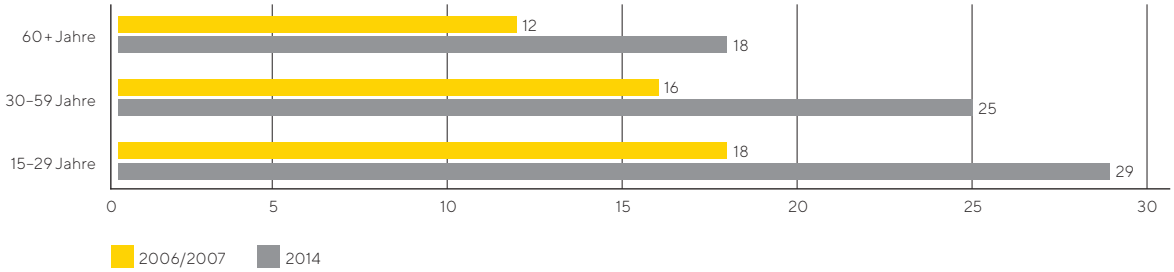


Abbildung 1: Ausgewählte chronische Krankheiten/Gesundheitsprobleme nach Altersgruppen und Geschlecht [in Anlehnung an Statistik Austria, 2017]

E(IgE)-Antikörpern vor, diese Kinder stehen praktisch im „Wartezimmer der Allergie“ *[Stemeseder et al., 2017]*. Die österreichische Sozialversicherung der gewerblichen Wirtschaft (SVA) hat die Dringlichkeit erkannt und es sich zum Ziel gemacht, Präventionsmaßnahmen auch bei Allergien zu setzen und bietet mit dem „Junior Check“ eine jährliche Gesundheitsvorsorge an, welcher auch die Anamnese der Allergien beinhaltet *[Sozialversicherung der Gewerblichen Wirtschaft, Stand 2019]*.

Der aus dem Jahr 2016 stammende Österreichische Gesundheitsbericht in der Graphik unterhalb zeigt, dass mittlerweile 24 % der Österreicher ab 15 Jahren durch irgendeine Form von Allergie beeinträchtigt sind. Die 15- bis 59-jährige Bevölkerung leidet häufiger an Allergien (25–29 %) als die ab 60-jährige (18 %). Ein Anstieg an Allergien ist aber in allen Altersgruppen erkennbar *[Statistik Austria, Österreichische Gesundheitsbefragung 2017]*. *Siehe Abbildung 1 und 2.*



* ohne allergisches Asthma
ohne Personen in Anstaltshaushalten hochgerechnet auf die Gesamtbevölkerung (15 Jahre und älter)

Abbildung 2: Allergien in Wien nach Altersgruppen [in Anlehnung an Statistik Austria, 2017]

2. KRANKHEITSLAST UND LEBENSQUALITÄT

Der in breiten Gesellschaftsbereichen oftmals bagatellisierte Heuschnupfen wird häufig unterschätzt. Der Einfluss auf die Lebensqualität, auf schulische Leistungen und das soziale, berufliche Umfeld von Patienten aller Altersgruppen ist erheblich *[Flood, 2012]*. So weisen in einer Untersuchung 79 % der Patienten mit allergischer Rhinitis darauf hin, dass Ihre Allergie-Symptomatik erheblichen Einfluss auf Ihre schulisch-beruflichen Leistungen hat *[Canonica et al., 2007a*] und an bis zu 38 Tagen pro Jahr im Durchschnitt die Produktivität durch moderate bis schwerwiegende Rhinitis-Symptome beeinträchtigt ist *[Price et al., 2015]*. Asthma und Heuschnupfen verursachen somit jährlich europaweit mehr als 100 Mio. Fehltage in der Schule und Krankenstandstage *[Nolting et al., 2003]*.

Europäische Umfragen zeigen auf, dass AR-Symptome das Schlafverhalten der Patienten beeinflussen, von Schwierigkeiten beim Einschlafen, gestörtem Schlaf bis zu nicht ausgeruhtem Gefühl beim Erwachen *[Canonica et al., 2007a; Valovirta, 2008]*. Die persistierende AR (primär durch Hausstaubmilbe verursacht) verursacht häufiger Schlafstörungen als die intermittierende AR. *Siehe Abbildung 3.*

AR ist eine Erkrankung, die viele Aspekte des Lebens beeinflussen kann. Die „Patient Voice Allergy Umfrage“ analysierte Daten von AR-Patienten (hauptsächlich ausgelöst durch Pollen) in 11 europäischen Ländern *[Valovirta et al., 2008]*. Die Daten zeigen, dass die Mehrheit der Befragten (76 %) während einer oder zwei Pollenflügen desselben Jahres eine AR-Symptomatik aufweisen *[Valovirta et al., 2008]*. *Siehe Abbildung 4.* Die Studie zeigt auch auf, dass viele Patienten bereits eine lange Vorgeschichte von Symptomen haben, bzw. diese 24 % der AR-Patienten schon ihr Leben lang begleiten *[Valovirta et al., 2008]*.

Die reduzierte Schlafqualität und damit Tagesmüdigkeit sowie Konzentrationsschwierigkeiten sind die von Patienten am häufigsten angegebenen Ursachen für die gefühlte Herabsetzung ihrer Lebensqualität *[Klimek et al., 2013]*. Im Europäischen Programm für Allergieerkrankungen berichtet ein hoher Anteil von Patienten mit AR (79 %), dass ihre AR-Symptome während eines 7-tägigen Rückblicks einen erheblichen Einfluss auf ihre Arbeits-/Schulleistung hatten *[Canonica et al., 2007a]*. In einer Fall-Kontroll-Studie an Schülern im Alter von 15–17 Jahren wurde der Zusammenhang zwischen AR und schlechten Schulleistungen untersucht *[Walker et al., 2007]*. In der Studie hatte die Schülergruppe mit bis zu zwei Grad schlechteren Noten eine fast 1,5-fach höhere Wahrscheinlichkeit, dass Sie im Sommersemester AR-Symptome hatten, im Vergleich zur Gruppe, deren Noten unverändert oder verbessert waren *[Walker et al., 2007]*.

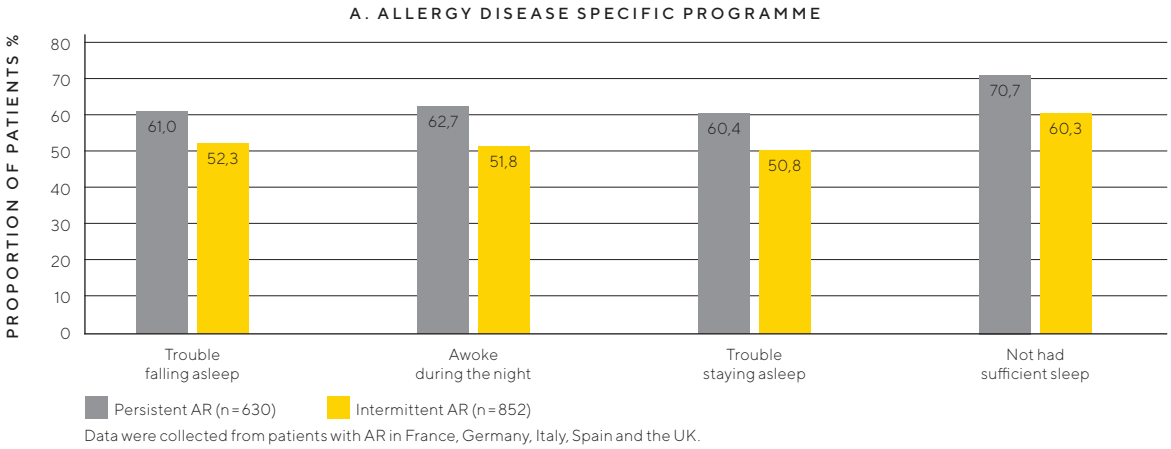


Abbildung 3: Auswirkungen der allergischen Rhinitis auf die Schlafqualität [in Anlehnung an Valovirta, 2008]

SURVEY OF AR IN EUROPE — THE PATIENT VOICE ALLERGY SURVEY [VALOVIRTA ET AL., 2008]

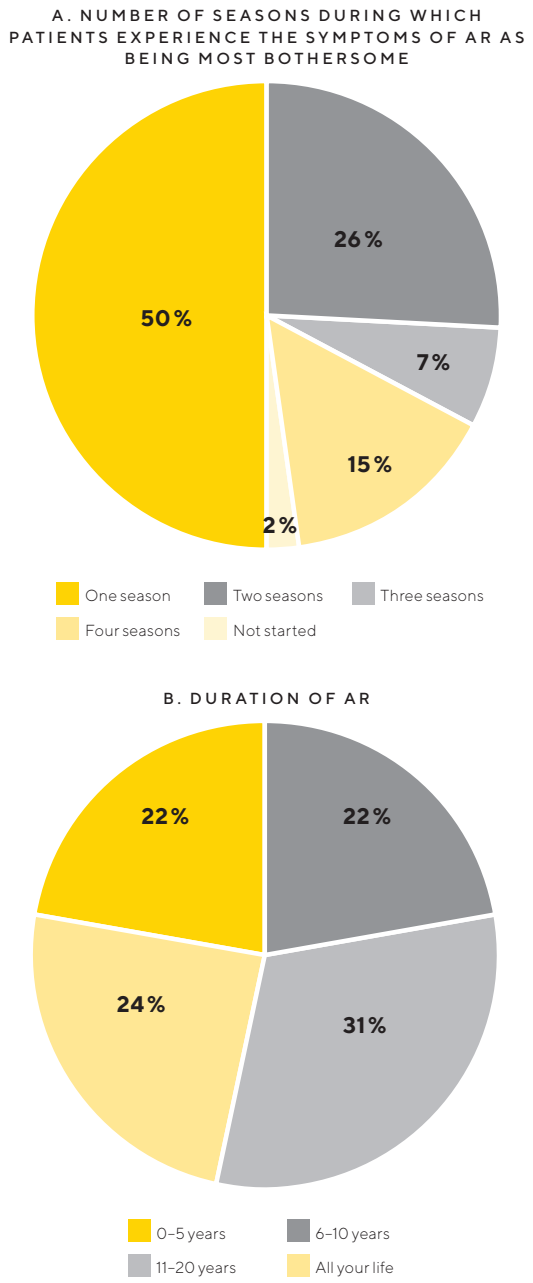


Abbildung 4: Umfrage zur AR in Europa – eine Patient-Voice-Allergy-Umfrage [in Anlehnung an Valovirta et al., 2008]

Eltern von Kindern mit Allergien berichten von einer 30%igen Verringerung der Produktivität ihrer Kinder in der Schule *[Meltzer et al., 2009]* und eine Querschnittsstudie mit AR-Patienten (34,7 % mit mittelschwerer/schwerer AR, ausgelöst durch Unkrautpollen) zeigte, dass Personen mit mittelschwerer/schwerer AR eine höhere Wahrscheinlichkeit für Arbeitsfehltage haben als Patienten mit leichter AR *[Price et al., 2015]*. *Siehe Abbildung 5.*

Der rechte Teil der Abbildung zeigt für Patienten mit moderat-schwerer AR eine dreifach höhere Wahrscheinlichkeit eine Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität von > 50 % zu erfahren, im Vergleich zur Gruppe von Personen mit leichter AR (32,8 % bzw. 12,2 %; OR = 3,52 [95 % CI: 2,10, 6,13]; p < 0,0001) *[Price et al., 2015]*.

IMPACT OF SAR ON WORKPLACE PRODUCTIVITY

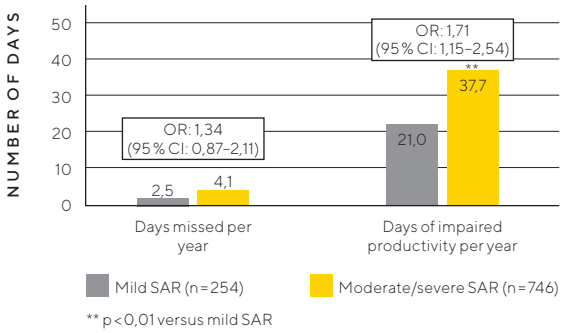


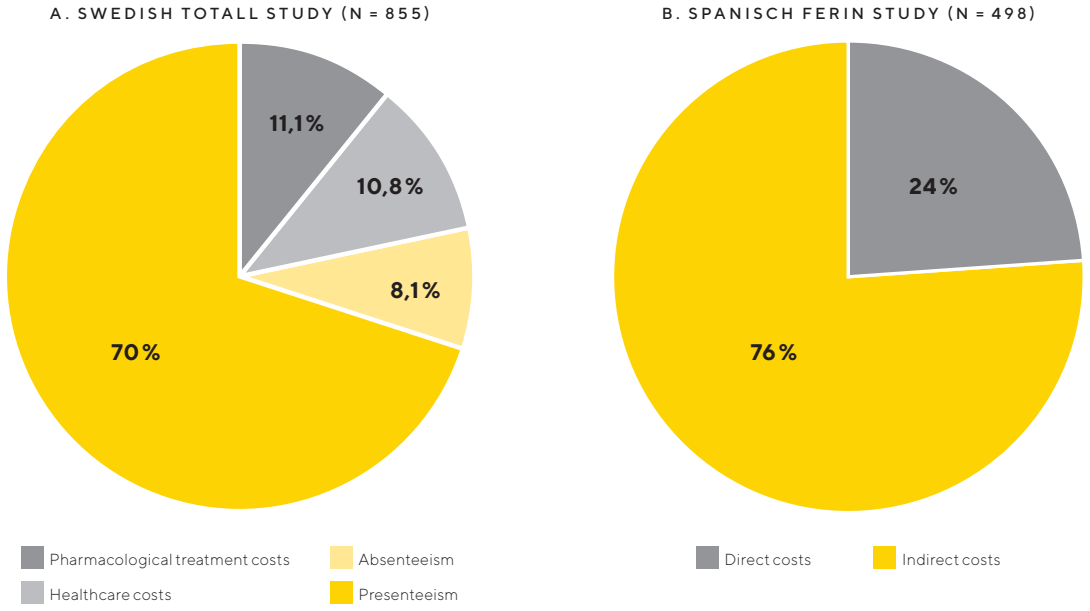
Abbildung 5: Einfluss einer leichten bzw. mittelschweren/schweren allergischen Rhinitis auf Arbeitsfehltage und Arbeitsproduktivität [in Anlehnung an Price et al., 2015]

Im Zuge der ökonomischen Evaluierung von Medikamenten (auch der Allergen-Immuntherapie, AIT), die zwecks Kostenübernahme einen Erstattungsantrag beim Hauptverband des österreichischen Sozialversicherungsträgers stellen, werden aktuell ausschließlich die direkten Medikamenten- und Behandlungskosten für die anschließend Preis-/Erstattungsfestlegung herangezogen. Gerade aber bei der allergischen Rhinitis kommt es zu erheblichen, zusätzlichen indirekten Kostenanteilen (Anmerkung: durch die Allgemeinheit getragen und im Falle von allergischem Asthma nochmals erheblich höher), vor allem durch Produktivitätsverluste (Absentismus und Präsentismus). In der schwedischen TOTALL-Studie

und spanischen FERIN-Studie ist errechnet worden, dass die indirekten Kosten bei AR 3,6-mal höhere Kosten verursachen als die direkten medizinischen/therapeutischen Kosten und diese umso höher sind, umso schwerer der Erkrankungsgrad des Betroffenen ist *[Colás et al., 2017; Cardell et al., 2016]. Siehe Abbildung 6.*

Für Österreich liegen leider keine vergleichbaren pharma-ökonomischen Studien vor.

CONTRIBUTIONS OF DIRECT AND INDIRECT COSTS TO THE TOTAL COST OF AR IN SCHWEDEN AND SPAIN



The Swedish TOTALL study costs for 2014 and the Spanish FERIN study expressed costs for 2010.
TOTALL = TOTal costs of ALLergic rhinitis in Sweden

Abbildung 6: Direkte und indirekte Kosten durch allergische Rhinitis [in Anlehnung an Colás et al., 2017; Cardell et al., 2016]

3. ALLERGISCHE RHINOKONJUNKTIVITIS UND ALLERGISCHES ASTHMA

AR ist die häufigste Form nicht-infektiöser Rhinitis und definiert sich durch verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Niesen und nasalem Juckreiz als Folge einer IgE-mediierten Entzündung der nasalen Mukosa. Risikofaktoren sind unter anderem eine atopische Familienanamnese, erhöhtes Serum-IgE vor dem sechsten Lebensjahr sowie höherer sozioökonomischer Status. Gehäufte Exposition führt zu einer Verringerung der Reizschwelle für die Auslösung der allergischen Reaktion.

Klinisch unterscheidet man entsprechend den ARIA Guidelines die intermittierende und persistierende Rhinitis mit jeweiligen Schwereformen (leicht/mittel/schwer). Weitere Formen sind die vernale (Frühlings-) Form, die atopische und die Kontaktlinsen-induzierte *[Brozek et al., 2010]*.

Der Begriff „allergischer Marsch", auch „Etagenwechsel" oder „one airway, one disease" beschreibt die Beobachtung, dass allergische Erkrankungen (vor allem bei Kindern) von den oberen Atemwegen in die unteren Atemwege fortschreiten können *[Larsen et al., 2016]*.

Beginnend mit Ekzemen und Lebensmittelallergien im Säuglingsalter haben die Betroffenen ein erhöhtes Risiko, neue allergische Sensibilisierungen und AR zu entwickeln *[Høst, 2002]*. Wenn ein Kind mit allergischer Rhinokonjunktivitis (ARC) das Alter von 7 Jahren erreicht, ist die Wahrscheinlichkeit, dass es AA entwickelt, dreimal höher im Vergleich zur nicht an Allergie erkrankten Gruppe. Im weiteren Lebensverlauf hat diese Patientengruppe ein umso höheres Risiko zusätzliche Allergen-Sensibilisierungen zu entwickeln *[Larsen et al., 2016]*. *Siehe Abbildung 7.*

AR und AA haben gemeinsame Elemente der Pathologie und Pathophysiologie und treten damit häufig beim selben Patient auf. Bis zu 30 % der Patienten mit AR haben auch Asthma, und mehr als 70 % der Patienten mit Asthma haben eine allergische Rhinitis. Die European Lung Foundation geht sogar noch weiter und beschreibt, dass rund 40 % der Patienten mit allergischer Rhinitis im Laufe ihres Lebens auch Asthmasymptome entwickeln *[European Lung Foundation, 2011]*.

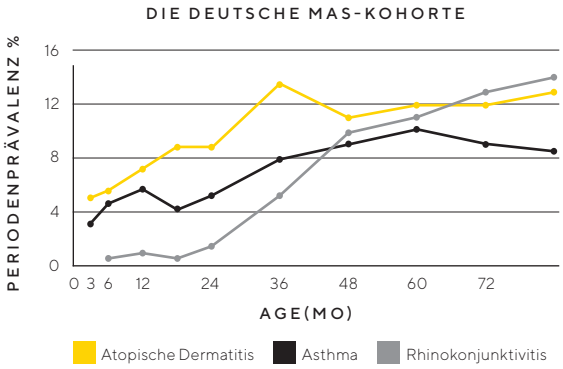


Abbildung 7: Die deutsche MAS-Kohorte [in Anlehnung an Valovirta, 2012]

Es ist gut dokumentiert, dass AR ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von Asthma ist *[Guerra et al., 2002; Polosa et al., 2005; Shaaban et al., 2008]* und es gibt Hinweise darauf, dass das Vorhandensein von AR die Asthmakontrolle beeinträchtigen kann *[Magnan et al., 2008]*. So belegt eine Studie aus Frankreich, die die Co-Morbidität von AR und AA evaluiert hat, dass Patienten mit moderater bis schwerer AR mit einem viel höheren Anteil von Patienten mit sehr schlechter Asthmakontrolle assoziiert waren, als bei Vorhandensein leichter AR (91 % bzw. 9 %) *[Belhassen et al., 2017]*.

AR ist damit ein prädisponierender Faktor für AA *[Shaaban et al., 2008]*. *Siehe Abbildung 8.*

In Österreich geht man von einer Asthma-Prävalenz in der Höhe von durchschnittlich 4,3 % aus.

LAND	VERBREITUNG	LITERATURNACHWEIS
Österreich	4,3 %	Statistik Austria (2006/2007)

Abbildung 9: Die Verbreitung von Asthma in den unterschiedlichen Ländern [in Anlehnung an Valovirta, 2012]

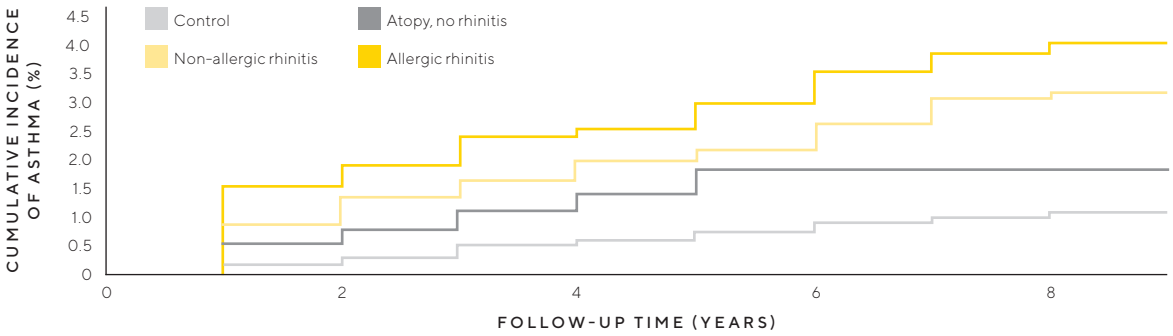


Abbildung 8: Allergische Rhinitis und kumulative Asthma-Inzidenz [in Anlehnung an Shaaban et al., 2008]

Mit Rhinitis geht auch die allergische Konjunktivitis einher, typischerweise sind beide Augen betroffen, eine einseitige pollenassoziierte Konjunktivitis gibt es nicht. Bei chronischer AR bzw. ARC persistieren die Symptome über das gesamte Jahr, selten leiden Pollenallergiker nur unter einer Konjunktivitis ohne Rhinitis *[Wantke et al., 2013]*.
International ergaben Studien wie z. B. der European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) sehr starke Häufigkeitsunterschiede von Asthmasymptomen. So variierte die 3–12 Monatsprävalenz zwischen den Ländern zwischen 4 % und 32 %, mit den höchsten Werten in englischsprachigen Ländern (England, Neuseeland, Australien und Irland unter den Top 5) *[Janson et al., 2001]*.

Allgemein kann man festhalten, dass die Konzeption „ein Atemweg, eine Krankheit" zu einer Veränderung hinsichtlich der Diagnose und der Therapie von Atemwegsallergien geführt hat, indem bei Patienten mit allergischer Rhinitis und Asthma ein ganzheitlicher und einheitlicher Ansatz eingeführt wurde *[Valovirta, 2012]*.
Das Präventions- und Kosteneinsparungspotential ist erheblich: In Finnland konnten mit einem Asthma-Disease-Managementprogramm über die Jahre 1994–2004 neben massiven Verbesserungen der Morbidität und Mortalität auch die Kosten der Asthmabehandlung von vorhergesagten € 500 Mio. auf € 230 Mio. gesenkt werden *[Haahtela et al., 2006]*.

4. VERSORGUNGSSITUATION UND BEHANDLUNGSPFADE IN ÖSTERREICH

Eine Analyse der Online-Facharztsuche (www.netdoktor.at/facharztsuche), als einzige in Österreich öffentlich einsehbare Übersicht von extramuralen Facharztpraxen mit allergologischem Zusatzangebot, ergibt 607 registrierte Facharztpraxen vor allem in den Bereichen HNO, Pädiatrie, Dermatologie und Pulmologie. Die Online-Facharztsuche gibt pro Arztpraxis auch das jeweilige Spektrum an angebotener Allergie-Diagnostik sowie praktizierte Formen der allergenspezifischen Immuntherapien wieder *[Netdoktor, registrierte Arztpraxen – Stand 27/03/2019]*. Hochgerechnet würden unter Berücksichtigung der erhobenen 16,4%igen AR-Prävalenz und einer Bevölkerung von 8,8 Mio. (Statistik Austria 2019) kalkulatorisch 1.760 Allergiker auf eine Facharztpraxis kommen. Es ist davon auszugehen, dass für rund 20 % der diagnostizierten Allergiker aufgrund der Schwere und zeitlichen Länge der bestehenden Symptomatik, sowie der damit einhergehenden Lebensqualitätseinschränkungen, eine spezifische Immuntherapie indiziert ist. Die bereits heute auch von Patienten als problematisch wahrgenommene Versorgungssituation wird sich in den nächsten 5–10 Jahren signifikant intensivieren, da bis zum Jahr 2029 gemäß den Zahlen des HVB Soz.Vers. beinahe die Hälfte aller Ärzte im niedergelassenen Bereich im Pensionsalter sein werden *[HVB Soz.Vers. 2019]*.

LAND	PREVALENCE	LITERATURVERZEICHNIS
Österreich	16,4 %	Erhebung zur Gesundheit der Atemwegsorgane in der Europäischen Gemeinschaft

Abbildung 10: Die Häufigkeit der allergischen Rhinitis in den unterschiedlichen Ländern/Österreich [in Anlehnung an Valovirta, 2012]

Im österreichischen Allergiebericht wird bereits im Jahr 2006 angegeben, dass bei nahezu einem Drittel der selbst berichteten Allergiker noch nie eine ärztliche Allergiediagnostik durchgeführt wurde und es bis zu 6–9 Jahre zur fachgerechten Diagnostik dauert *[Dorner et al., 2006]*. Bei Hausstaubmilben-Allergikern ist das Bild ebenso ernüchternd: trotz der oftmals als schwer beeinträchtigend empfundenen Symptome und einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von mehr als 14 Jahren nehmen nur rund 13 % der Betroffenen eine AIT in Anspruch *[Chivato et al., 2012]*. Sogar bei der potenziell lebensbedrohlichen Indikation der Bienen- und/oder Wespengiftallergie sind es nur 15,2 % der indizierten Patienten, bei denen eine Subkutan-Therapie in Österreich zum Einsatz kommt *[Bokanovic et al., 2015]*.

ERFAHRUNGSBOX PROF. DR. JARISCH, DR. SCHMITZBERGER UND DR. REBHANDL

Die Ursachen der Minderversorgung sind vielfältig und die jahrelangen Erfahrungen im Floridsdorfer Allergiezentrum, der pädiatrischen Facharztpraxis und allgemeinmedizinischen Praxis (Univ.-Prof. Dr. Jarisch, Dr. Schmitzberger, Dr. Rebhandl) zeigen, dass es oftmals die Angst vor SCIT-Injektionen, der mit mehrmaligen Arztbesuchen einhergehende Zeitaufwand (AIT-Therapiedauer im Regelfall 3 Jahre), die vor allem im ländlichen Bereich geringe Zahl an AIT durchführenden Arztpraxen und daher lange Anfahrtswege, die Angst vor Nebenwirkungen, aber auch in Patientenkreisen diskutierte Nicht-Wirksamkeit einer AIT, sowie der finanzielle Selbstbehalt der Patienten sind, die enorme Zugangsbarrieren zu einer fachgerechten Diagnostik und Therapie darstellen.

ERFAHRUNGSBOX PROF. DR. JARISCH

Angst vor schwerwiegenden Nebenwirkungen wäre eine weitere Möglichkeit. Aber die Antihistaminika-Prämedikation der letzten Jahrzehnte hat gezeigt, dass Nebenwirkungen relevanter Art nicht mehr vorkommen. Auch bezüglich der SLIT-Tabletten kann die Antihistaminika-Prämedikation das Risiko eines OAS (orales Allergiesyndrom) in der Anfangsphase der erstmaligen Einnahmen weitgehend unterdrücken.

Aus der Sicht des behandelnden Arztes ist die Honorierung der AIT im Vergleich zum Aufwand wie die teils aufwändige Anamnese und Diagnostik, das 30-minütige Patienten-Monitoring nach AIT-Applikation, das regelmäßige Training des Praxisteams im Falle von Anaphylaxie unattraktiv. Neue Therapieoptionen mit den Sublingual-Tabletten (derzeit für Gräser und Hausstaubmilbe kassenfrei verordenbar, ein Antrag auf

Erstattung für Ragweed- und Baumpollen-Allergene soll gemäß Angaben der Firma ALK im Verlauf der Jahre 2019/20 folgen) schaffen Potentiale für effizientere Praxismanagement-Abläufe. Nach erstmaliger Gabe der Sublingual-Tabletten unter ärztlicher Kontrolle ist nur mehr eine dreimonatige Kontrolle durch den Arzt erforderlich. Zwecks Adhärenz-/Persistenz-Sicherstellung können aber je nach patientenindividueller Abwägung durch den behandelnden Arzt auch kürzere Intervalle von Vorteil sein.

Wichtig sind die frühe Diagnosestellung und die rechtzeitige Einleitung adäquater Behandlungsstrategien. Wie bereits im Jahr 2012 im Rahmen des ÖGAM-Konsensuspaper festgehalten, besitzen Allgemeinmediziner eine Schlüsselfunktion im Management allergischer Erkrankungen, da sie die Betroffenen, bei Kindern häufig in gemeinschaftlicher Zusammenarbeit mit Pädiatern und bei Erwachsenen mit anderen allergologisch versierten Fachärzten, frühzeitig identifizieren und die adäquaten diagnostischen und therapeutischen Schritte gemeinsam initiieren können *[Horvatits et al., 2012]. Siehe Abbildung 11.*

Der im Rahmen des ÖGAM-Konsensuspaper vorgeschlagene Behandlungspfad für Patienten mit allergischen Atemwegserkrankungen ist aus Sicht der Autoren nach wie vor gültig. Der in der folgenden Übersicht angeführte Allergie-Screening-Fragebogen (ASF) ist online unter www.allergiefragebogen.at zu finden.

4.1 Exkurs: Neue Allergenbelastung in der EU und Österreich — Ragweed

Die zuvor beschriebene Versorgungssituation wird darüber hinaus durch eine Vielzahl exogener Faktoren beeinflusst, zum Beispiel den jeweiligen Klimabedingungen und (urbanen) Luftqualitäten, der jeweiligen Topografie (z. B. signifikante Reduktion von mehr als 90 % Hausstaubmilben ab 1.000 m Seehöhe, siehe dazu Vervloet, 1982). In Österreich ebenso relevant ist die messbare Zunahme an Allergenbelastungen und das Aufkommen von neuen Allergenen wie Ragweed (Ambrosia artemisiifolia) vor allem in Niederösterreich, Wien, dem Burgenland, der Steiermark und Teilen Kärntens. *Siehe Abbildung 12.*

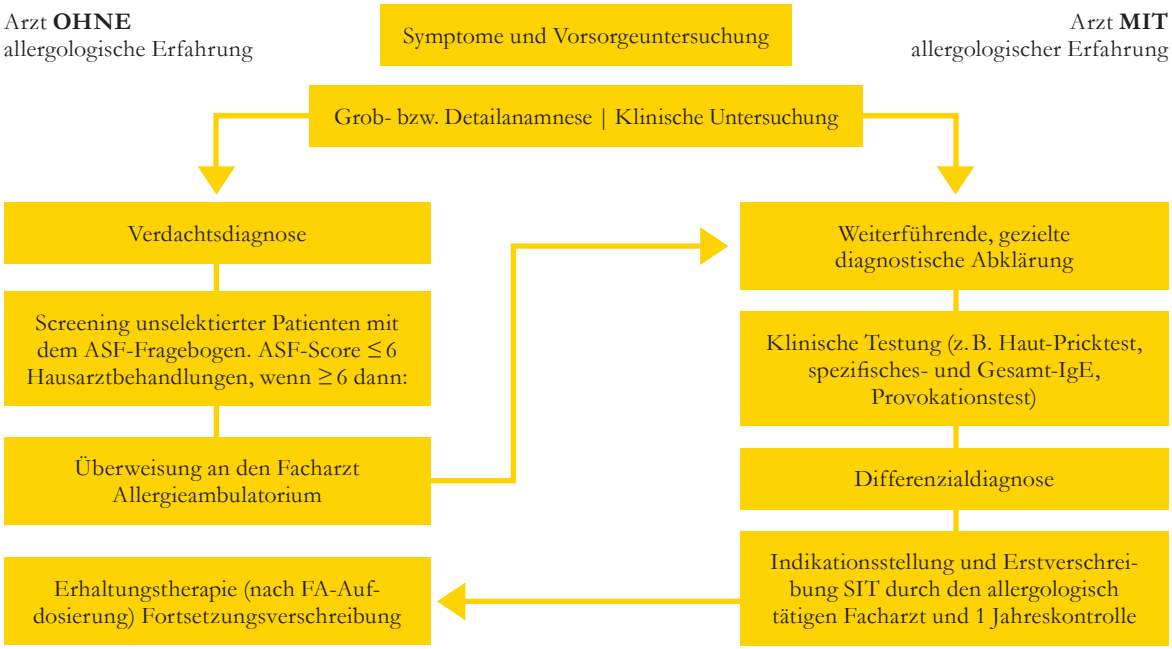
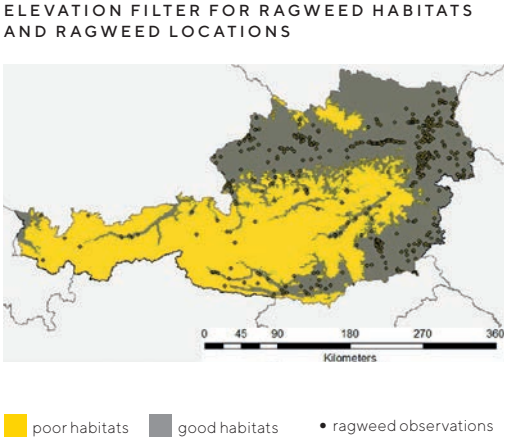


Abbildung 11: Diagnostischer Algorithmus: Früherkennung und kausale Therapie allergischer Erkrankungen in der allgemeinmedizinischen Praxis [in Anlehnung an Horvatits et al., 2012]



Elevation filter for Austria and geo-referenced recordings of Ambrosia growing locations in Austria. Habitats were classified grey (prone of being infected by ragweed), or yellow (less suitable for ragweed growth). The highest mean annual ragweed pollen concentrations were generally recorded in the East (e.g., Vienna), whilst very low pollen indexes were found in the West of Austria. This is reflected by the density of possible growth habitats of Ambrosia, with the highest densities being situated in Eastern parts of Austria. Map adapted from G. Karrer et al. Science of the Total Environment 523 (2015) 120–128 121.

Abbildung 12: Verbreitung von Ragweed in Österreich [in Anlehnung an Karrer et al., 2015]

Die EU-finanzierte Forschungsinitiative unter dem Namen „ATOPICA“ (unter Ägide der Medizinischen Universität Wien, Dr. Michelle Epstein) widmete sich dem Thema der Ambrosia-Verbreitung und hat aufgezeigt, dass es zu einer signifikanten Zunahme an Ragweed kommen wird. Die folgende Abbildung zeigt im Szenario A (nahe Zukunft bis Jahr 2030) bzw. Szenario B (fernere Zukunft, Jahr 2050–2070) das vermehrte Übergreifen von Ambrosia artemisiifolia (Ragweed) innerhalb Europas unter Berücksichtigung von Klimaveränderungen, Landnutzungsverhalten und Pflanzenvielfalt auf jeweils lokaler Ebene *[Storkey et al., 2014]*. *Siehe Abbildung 13.*

Die Auswirkungen des „Allergen-Übergriffs“ sind in den Prognosen zur zukünftigen Sensibilisierungsrate der Bevölkerung abzulesen. Die Sensibilisierungsraten werden sich europaweit von 33 auf 77 Mio. Bewohner mehr als verdoppeln, dabei werden Deutschland, Frankreich und Polen überproportionale Wachstumsraten zeigen. Nicht zuletzt sind intensivierte Pollenkonzentrationen und eine zeitlich längere Pollensaison zu erwarten *[Lake et al., 2012]*. Aber auch bei den in Österreich ubiquitär vorkommenden Allergenen wie Birkenpollen ist der durch die Klimaveränderung ausgelöste Pflanzenstress zu erkennen. In der Stadt haben Birken heute eine viel höhere Allergenexpression als in ländlicheren Reinluft-Arealen.

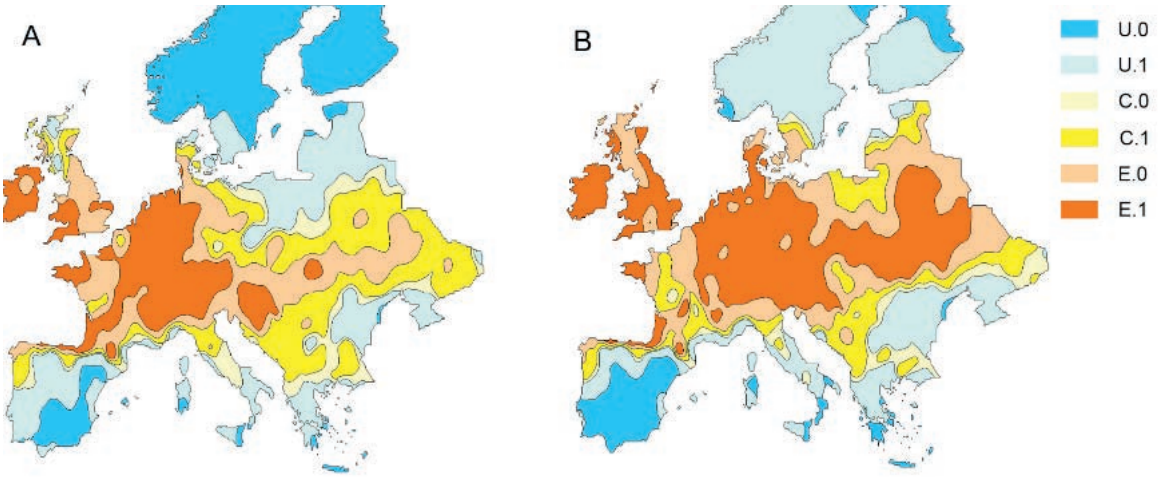


Abbildung 13: Zunahme an Allergenbelastungen und Aufkommen von neuen Allergenen aufgrund von Klimaerwärmung [Storkey et al., 2014]

5. DIAGNOSESTELLUNG

Die korrekte Diagnosestellung beginnt mit einer umfassenden Anamnese und Statuserhebung, diese umfasst die Exposition gegenüber potenziellen Allergieauslösern hinsichtlich Art und Menge sowie den betreffenden Zeitraum. Wichtig ist die Feststellung eines zeitlichen Zusammenhanges zwischen Exposition und Symptomen. Nach der Anamnese erfolgt eine eingehende klinische Untersuchung. Danach schließen in-vivo und in-vitro Laboruntersuchungen an, eine Beurteilung der medizinischen Tests ohne Kenntnisse der anamnestischen Faktoren und der Expositionen des Patienten kann in die Irre führen *[Sanchez-Borges et al., 2011]*.

Der Skin-Prick-Test (SPT) stellt seit Jahrzehnten den Standard der in-vivo Testung dar (Applikation von Allergen-Lösungen am volaren Unterarm oder am oberen Rücken mit einer Pricklanzette, begleitet von einer Histamin-Applikation zur Referenzierung). Im Zusammenhang mit den anamnestischen Informationen erlauben sie gute Hinweise auf potenzielle Allergieauslöser.

Zusätzlich können in bestimmten Ausgangssituationen organspezifische Provokationstests durchgeführt werden. Die Durchführung der Testungen darf nur von entsprechend geschulten Ärzten mit Erfahrung im Notfallmanagement durchgeführt werden und sollte nur nach eingehender Nutzen-Risiko Bewertung erfolgen.

In-vitro Testungen umfassen die Laborkontrolle von Blutparametern wie Eosinophilen-Zahl, IgE-Titer sowie die molekulare Allergiediagnostik (IgE-Bestimmung gegen einzelne rekombinant hergestellte Allergenkomponenten). Die molekulare Diagnostik ist heute eine wichtige Komponente für die Indikationsstellung einer AIT und dient darüber hinaus der Abklärung von Polysensibilisierungen, unklarer Symptomatik (Kreuzallergien) und unzureichendem Ansprechen auf die Immuntherapie. Die Bestimmung von IgE-Antikörper alleine führt in 50 % der Messungen zu einer klinisch nicht relevanten Diagnose.

6. MÖGLICHKEITEN UND GRENZEN DER ALLERGIEBEHANDLUNG

Allergenkarenz, die rein symptomatisch wirksame Pharmakotherapie sowie die kausale AIT sind die bedeutendsten Möglichkeiten der Allergiebehandlung. Für IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien stehen bis heute keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) dazu: „IgE-mediated food allergy is an important cause of acute anaphylaxis and anaphylaxis-related death but no established treatment is available so far“ *[European Medicines Agency, 2006]*. *Siehe Abbildung 14*.

6.1 Allergenkarenz

Unter Allergenkarenz wird das Meiden des Allergieauslösers verstanden, bei windgetragenen Pollen ist dies so gut wie unmöglich, eher möglich bei Hausstaubmilben- oder Tierhaarallergenen. Trotz Heterogenität in den Studienergebnissen zeigen einzelne Studien auf, dass eine radikale Expositionsvermeidung bei Asthmatikern nicht nur eine klinische Remission zur Folge hat, sondern auch die bronchiale Hyperreagibilität signifikant zu senken vermag *[Platts-Mills et al., 1982; Boner et al., 1993; Platts-Mills, 2004]*. Wissenschaftliche Studien zu Encasings kamen aber immer zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen *[Moon et al., 1999; Terreehorst et al., 2003; Ghazala et al., 2004; Brehler & Kniest, 2006]*.

Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) empfiehlt (Update 2014) milbenallergendichte Matratzenüberzüge nicht zur Primärprävention bzw. Reduktion der Exposition gegenüber Hausstaubmilbenallergenen (Empfehlungsgrad B) *[Schäfer et al., 2014]*. Eine Kombination aus Akariziden und Encasings führte zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, allerdings waren in diese Placebo-kontrollierte Studie nur 29 Patienten eingeschlossen *[Incorvaia et al., 2008]*. Auch die Studienergebnisse zum Einsatz von Luftreinigungsgeräten sind nicht einheitlich *[Reisman et al., 1990; Antonicelli et al., 1991]*. Fast alle o.g. Studien, die in einen Cochrane Review zu primärpräventiven Maßnahmen *[Sheikh et al., 2010]* eingeschlossen wurden, waren relativ klein und methodisch nicht den heutigen Standards entsprechend konzipiert. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Akarizide zur Symptomreduktion beitragen, eine Kombination aus Akariziden, Encasings und anderen Vermeidungsstrategien jedoch am vielversprechendsten erscheint *[Sheikh et al., 2010; Nurmatov et al., 2012]*.

6.2 Pharmakotherapie

Die ARIA-Richtlinien empfehlen die Verwendung von oralen oder intranasalen H1-Antihistaminika der zweiten Generation (ohne Sedierung) zur Behandlung der Symptome von AR *[Bousquet et al., 2008]*. Antihistaminika in Kombination mit einem INCS (inhalatives Kortikoid) oder einem LTRA (Leukotrienrezeptor-Antagonist) werden in Fällen empfohlen, in denen die Symptome mäßig stark sind *[Bousquet et al., 2008]*. *Siehe Abbildung 15*.

Abbildung 14: Grundpfeiler der Therapie allergischer Erkrankung [in Anlehnung an Horvatits et al., 2012]

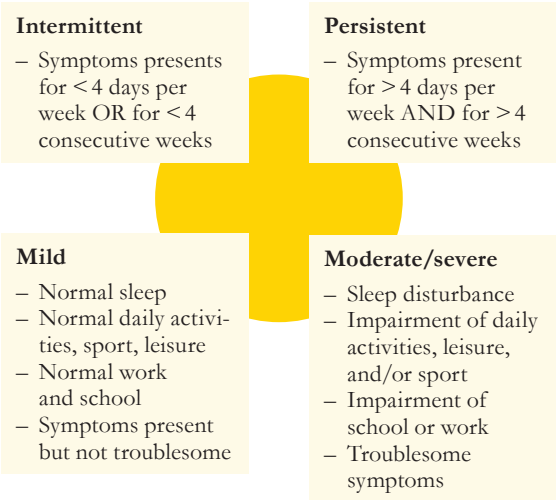


Abbildung 15: Klassifikation der allergischen Rhinitis gemäß ARIA Guidelines [in Anlehnung an Bousquet et al., 2008]

Hochrechnungen gehen davon aus, dass mehr als zwei Drittel der österreichischen Rhinokonjunktivitis-Patienten mit kurzfristig wirksamen Pharmakotherapien als systemisch wie lokal applizierte Antihistaminika (H1-Rezeptorenblocker), inhalative Beta-2-Agonisten, Leukotrienrezeptor-Antagonisten sowie Glukokortikoiden behandelt werden. Symptomatika stehen auch als nicht verschreibungspflichtige, apothekenpflichtige Over-the-counter-Präparate (OTC) zur Verfügung, die Ursachen der Allergie bleiben dabei aber unbehandelt.

Manche Autoren empfehlen als Erstlinientherapie Antihistaminika, die aber das grundsätzlich oftmals vordergründige Symptom der nasalen Obstruktion nicht beeinflussen. So werden orale Antihistaminika in den US-amerikanischen „Clinical Practice Guidelines“ zwar zur Therapie der allergischen Rhinitis empfohlen, aber v. a. wenn Juck- und Niesreiz im Vordergrund stehen *[Seidman et al., 2015]*. Von einer Therapie mit nasalen Antihistaminika wird bei perennialer allergischer Rhinitis, ausgelöst zum Beispiel durch Hausstaubmilben in den ARIA-Leitlinien abgeraten [Brozek et al., 2010]. Ebenso sollte, bis auf wenige intendierte Einzelfälle, von der Verwendung sedierender Antihistaminika der ersten Generation Abstand genommen werden *[Wantke et al., 2013]*.

In einem Vergleich bisher publizierter Metaanalysen von randomisierten DBPC-kontrollierten SCIT-Studien mit solchen einer ausschließlichen Pharmakotherapie zur Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis konnte nachgewiesen werden, dass die SCIT bereits im ersten Behandlungsjahr zu einer mindestens so starken Reduktion der allergischen Symptome führt wie die (rein symptomatische) medikamentöse Behandlung *[Matricardi et al., 2011]*.

Darüber hinaus zeigt sich, dass bei den eher „traditionellen“ Symptomen wie laufende/blockierte Nase und Niesen 35–44 % der Patienten angeben, dass die verwendeten Symptomatika weniger als einen moderaten oder höher wirksamen Effekt haben *[Valovirta et al. 2008]*. Der Anteil der Patienten, die berichten, dass die Allergie-Pharmakotherapie die meisten oder alle mittelschweren oder schweren AR-Symptome lindert, beträgt 70 % bzw. 65 %. Diese Werte deuten darauf hin, dass die Allergie-Pharmakotherapie für viele Patienten ausreichend ist, andererseits ein beträchtlicher Anteil der Allergiker trotz Symptomatika-Einsatz weiterhin Symptome aufweist *[Shedden, 2005]*.

Anzumerken bleibt, dass ein allergischer Patient AR-Symptome als Folge einer Immunantwort entwickelt, wenn er dem entsprechenden Allergen ausgesetzt ist. Die Änderung der Reaktion eines Patienten auf eine Allergenbelastung durch Induktion einer immunologischen Toleranz kann zu einer nachhaltigen Symptomlinderung nach Abschluss der Behandlung führen *[Larsen et al., 2016]*. Die immunologische Toleranz hat den potenziellen Vorteil, dass sie das Fortschreiten zu neuen klinischen Manifestationen (z. B. Asthma) verhindert *[Jutel et al., 2015]*. Dieses Potential hat aber nur die allergenspezifische Immuntherapie.

6.3 Allergenspezifische Immuntherapie (AIT oder SIT)

Das Grundkonzept der kausalen Immuntherapie ist mittlerweile seit rund 100 Jahren be-

kannt. Die ersten DBPC-kontrollierten Studien mit Pollenextrakten wurden von Frankland und Augustin als Grundlage für die weitere Entwicklung der Allergen-Immuntherapie im Jahr 1954 publiziert *[Frankland et al., 1954]*. Obwohl bis heute nicht vollständig verstanden, beruht das grundlegende Wirkprinzip der kausal wirksamen Immuntherapie in der regelmäßigen Gabe des allergieauslösenden Allergens. Dies bewirkt, „spezifische blockierende Antikörper (vor allem IgG4, die die Bindung der IgE-Allergenkomplexe an die B-Zellen und dendritische Zellen verhindern), toleranz-induzierende Zellen (Treg) und Botenstoffe (z. B. IL-10, TGF-b) zu aktivieren, die eine weitere Verstärkung der durch Allergene ausgelösten Immunantwort (Aktivierung von Effektorzellen wie Mastzellen) verhindern, die spezifische Immunantwort blockieren und die Entzündungsreaktion im Gewebe dämpfen“ *[Pfaar et al., 2014]*. Die Folge ist, dass allergische Reaktionen nicht mehr auftreten oder, wenn doch, weniger häufig oder weniger schwerwiegend sind *[Larsen et al., 2016]*.

Die EAACI-Richtlinien empfehlen AIT als die einzige derzeit verfügbare Behandlung, die auf die zugrunde liegende Pathophysiologie abzielt, die eine krankheitsmodifizierende Wirkung haben kann *[Roberts et al., 2018]*. Es gibt darüber hinaus eine Fülle an Nachweisen, dass AIT auch die Schwere der AR-Symptome und die Notwendigkeit einer Pharmakotherapie reduziert *[Calderon et al., 2007; Dhami et al., 2017]*.

Die AIT wird für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer AR bei Patienten empfohlen, die nicht auf die Pharmakotherapie angesprochen haben (unkontrollierte Symptome), aber auch, um die Entwicklung von Asthma zu verhindern *[Bousquet et al., 2008]*. Aufgrund ihrer krankheitsmodifizierenden Effekte hat die AIT das Potential, eine langfristige Remission zu erzielen *[Frew et al., 2006]*. Bereits 1998 wurde die AIT von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als einziger Behandlungsansatz anerkannt, der an der Ursache der Allergie angreift und den natürlichen Verlauf der Erkrankung verändert *[Bousquet et al., 1998]*.

Die EAACI-Richtlinien empfehlen ein Minimum von 3 Jahren Therapiedauer der AIT, um eine langfristige Wirksamkeit nach Beendigung der Behandlung zu erreichen *[Roberts et al., 2018]*. Eine Übersicht von doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) hat gezeigt, dass eine Immuntherapiebehandlung für Zeiträume von weniger als 3 Jahren mit einem Rückfall der Symptome ein Jahr nach Beendigung der Behandlung verbunden sein kann *[Penagos et al., 2018]*. So beruhen auch die meisten Studien zur spezifischen Immuntherapie auf einer dreijährigen Therapiedauer. Stelmach konnte zeigen, dass bei allergischen, asthmatischen Kindern eine dreijährige AIT im Vergleich mit einer fünfjährigen Immuntherapie keinen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit während der anschließenden Nachbeobachtungsphase nach Beendigung der Therapie aufweist *[Stelmach et al., 2012]*.

Die AIT kann nach klarer Diagnose und Anamnese bei mittel- bis schwerer Symptomatik begonnen werden, vor allem wenn Symptomatika keine ausreichende Symptomlinderung bewirken. Wichtige Gründe für einen frühen Therapiebeginn im Kindes- und Jugendalter sind vor allem sekundärpräventive Aspekte, insbesondere die Reduktion von Neusensibilisierungen und ein vermindertes Asthmarisiko. Zudem werden eine kürzere Erkrankungsdauer und ein jüngeres Patientenalter mit einer besseren Wirksamkeit der AIT in Zusammenhang gebracht *[Pfaar et al., 2014]*.

Grundsätzlich scheinen monosensibilisierte und polysensibilisierte Personen gleichermaßen von einer AIT zu profitieren *[Calderon et al., 2012]*. Die Erkenntnisse zu Wirksamkeit und immunologischen Effekten der AIT basieren allerdings überwiegend auf Studien, bei denen eine Monotherapie mit einem Allergenextrakt durchgeführt wurde. Unterschiedliche (nicht

homologe) Allergengruppen sollten heute überhaupt nur mehr dann in eine zur Therapie verwendeten Allergenpräparation gemischt werden, wenn der Einsatz einer solchen Mischung durch Daten aus klinischen Studien gestützt wird *[Pfaar et al., 2014]*.

Neben der kausalen Allergiebehandlung sind heute interessante, weitere Aspekte zu diskutieren. So zeigen Wick und Mitarbeiter in der „Army-Studie“ und „Bruneck-Studie“ *[Knoflach et al., 2005]* eine Odds-Ratio für Allergiker für Artheriosklerose von 1,8, bei 40jährigen eine Odds-Ratio von 3,8. Dies bedeutet, dass eine zielgerichtete Behandlung von Allergikern nicht nur die allergischen Symptome, sondern auch das Artherioskleroserisiko senken kann.

6.4 Klinische Beurteilung der Wirksamkeit der allergenspezifischen Immuntherapie

Prinzipiell wird der klinische Erfolg der AIT mittels primärer (Symptomreduktion an Nase und Augen unter Berücksichtigung der jeweils eingenommenen Begleitmedikation) und sekundärer Zielparameter (meist Lebensqualität und immunologische Parameter wie IgE und IgG4) gemessen. Die World Allergy Organization (WAO) hat als einheitlichen Bewertungsstandard für die Wirksamkeit von Immuntherapie-Präparaten (sowohl SCIT- als auch SLIT-Tropfen/-Tabletten) die auf Basis von DBPC-kontrollierten Phase-III-Studien errechnete Kombination des subjektiv erfassten Symptom-Scores (anhand (elektronischen) Allergietagebuchs) unter gleichzeitiger Angabe des Verbrauches von Bedarfsmedikation definiert *[Canonica et al., 2007]*. Die Berücksichtigung der Begleitmedikation soll eine Verfälschung der Aussage über die Höhe des Rückgangs der Symptome während der AIT bzw. Pollensaison bei gleichzeitiger Einnahme von antiallergischen Medikamenten vorbeugen *[Klimek et al., 2013]*. Im WAO-Konsensus ist hierzu festgehalten, dass die Wirksamkeit der AIT in Anbetracht der möglichen Nebenwirkungen und Kosten der Therapie nicht unter der einer Pharmakotherapie bzw. eines Antihistaminikums liegen soll. Es wurde eine Schwelle von 20 % im kombinierten Symptom- und Medikamentenscore über Placebo als akzeptables Therapieergebnis definiert *[Canonica et al., 2007]*.

Um die klinisch relevante Wirksamkeit eines allergenspezifischen Immuntherapie-Präparates zu beurteilen, hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) eine vierstufige Skalierung vorgeschlagen. In der ersten Stufe soll anhand von Kurzzeit-Studien die Wirksamkeit während einer erfassten Pollen-Saison nach Therapiebeginn belegt werden. Wirksamkeitsstudien, die zwecks Erfüllung der Vorschriften zur Therapieallergene-Verordnung in Deutschland mit zum Teil seit Jahrzehnten marktgängigen AIT-Präparaten aktuell durchgeführt wurden, zeigen auf, dass einige Präparate (auch nach signifikanter Erhöhung der Dosis über die marktgängige Dosis hinaus) keine ausreichende Wirksamkeit und daher die erste EMA-Stufe nicht erreichen konnten. *Siehe Abbildung 16.*

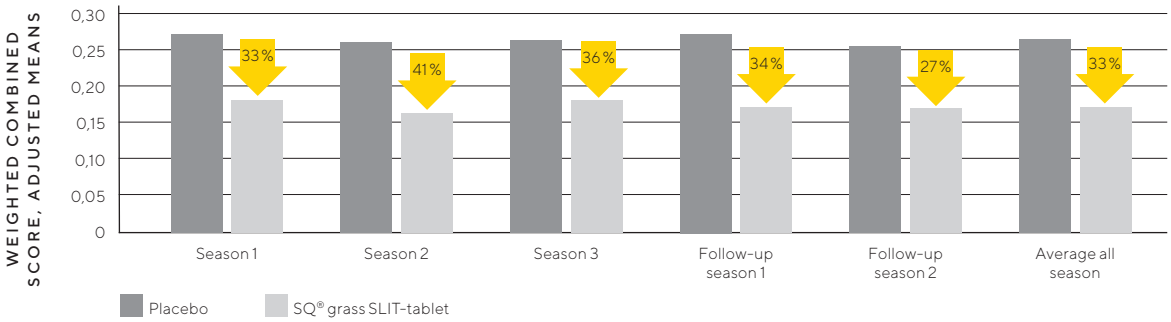
European Medicines Agency
Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

GUIDELINE ON THE CLINICAL DEVELOPMENT OF PRODUCTS FOR SPECIFIC IMMUNOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES

1. Treatment of allergic symptoms: Short term clinical trials conducted to show efficacy in the first pollen season after start of specific immunotherapy or to show efficacy in perennial allergies after some month of treatment.
2. Sustained clinical effect: Maintenance of significant and clinically relevant efficacy during two to three treatment years.
3. **Long-term efficacy and disease modifying effect: Sustained significant and clinically relevant efficacy in post treatment years.**
4. Curing allergy: Sustained absence of allergic symptoms in post treatment years.

Abbildung 16: EMA Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases [in Anlehnung an European Medicines Agency, 2006]

EFFECT OF GRASS AIT ON COMBINED SYMPTOM AND MEDICATION SCORES, IN ADULTS, DURING A 3-YEAR TREATMENT COURSE, AND TWO FOLLOW-UP GRASS POLLEN SEASONS



A total of 238 patients completed the 5-year study (SQ® grass SLIT-tablet, n = 135; placebo, n = 103 | p < 0,01 for SQ® grass SLIT-tablet versus placebo for all years | Data presented as percentages are the relative differences between grass AIT and placebo | AIT = allergy immunotherapy; SLIT = sublingual immunotherapy

Abbildung 17: Effekt der AIT mit GRAZAX® auf Symptome und benötigte Medikation gemäß Rhinoconjunctivitis Combined Score (RCS) [in Anlehnung an Durham et al., 2012]

Nur für eine limitierte Anzahl an AIT-Präparaten wurde der Studiennachweis für die zweite bzw. dritte EMA-Stufe, definiert als klinisch relevanter Effekt während zwei bis drei Therapiejahren bzw. eine nach AIT-Behandlungsende hinausgehende Langzeitwirkung in den Folgejahren, erbracht.
Ein Beispiel für ein AIT-Präparat, das den Nachweis für EMA-Stufe 1–3 erbracht hat, ist die Gräsertablette GRAZAX®. Es ist die klinisch relevante Wirksamkeit über drei Therapiejahre und über das Therapieende hinaus zwei weitere Beobachtungsjahre für Erwachsene als auch Kinder ab 5 Jahre (GAP-Studie) belegt *[Durham et al., 2012; Valovirta et al., 2018]*. Diese Ergebnisse deuten auf eine kausale Veränderung der zugrunde liegenden allergischen bzw. immunologischen Reaktionslage hin *[Durham et al., 2012; Valovirta et al., 2018]*. *Siehe Abbildung 17.*

Das von der EMA definierte Ziel jeglichen Ausbleibens von klinischen Symptomen nach dem Behandlungsende, damit „Allergie-Heilung", ist mit den aktuellen Präparaten (noch) nicht realisierbar (vierte Stufe) *[European Medicines Agency 2008: 7]*.

Ein weiterer Aspekt der AIT ist die erzielbare Reduktion der Begleit- oder Asthmamedikation während aber vor allem auch nach Therapieende. *Siehe Abbildung 18.*

ERFAHRUNGSBOX DR. SCHMITZBERGER:

Die Wirkung der AIT setzt früh ein. Meine Praxiserfahrung deckt sich mit einer Studie an Kindern mit allergischer Rhinokonjunktivitis (Gräserpollen), die die signifikante Überlegenheit einer hoch dosierten SLIT-Tablette im Vergleich zu Placebo bereits nach wenigen Monaten gezeigt hat [Wahn et al., 2012].

Vorsicht ist geboten beim „gedanklichen" Übertrag der studienseitig für ein Allergen belegten Sicherheit bzw. Wirksamkeit auf die weiteren Allergene, d.h. ein Wirksamkeitsbeleg für Gräser bedeutet nicht gleichzeitig, dass das Präparat auch als Hausstaubmilben-Extrakt wirksam ist. So muss natürlich auch jede SLIT-Tablette mit dem jeweiligen Allergen im Rahmen eines europäischen Zulassungsverfahrens die Sicherheits- und Wirksamkeitsbelege erbringen. Die Vielzahl an Präparaten, die in Österreich eine Zulassung haben, zeigt einen heterogenen Grad an klinischer Dokumentation. Dieser reicht von „keine einzige DBPC-kontrollierte Studie" bis hin zu mehreren tausenden eingeschlossenen Studienteilnehmer in DPBC-kontrollierten Phase I–IV Studien. In diesem Kontext beschreiben die Autoren der deutschsprachigen Leitlinie, dass nur zugelassene Allergenpräparate mit dokumentierter Wirksamkeit und Sicherheit oder im Rahmen der TAV verkehrsfähige Präparate, die bereits in klinischen

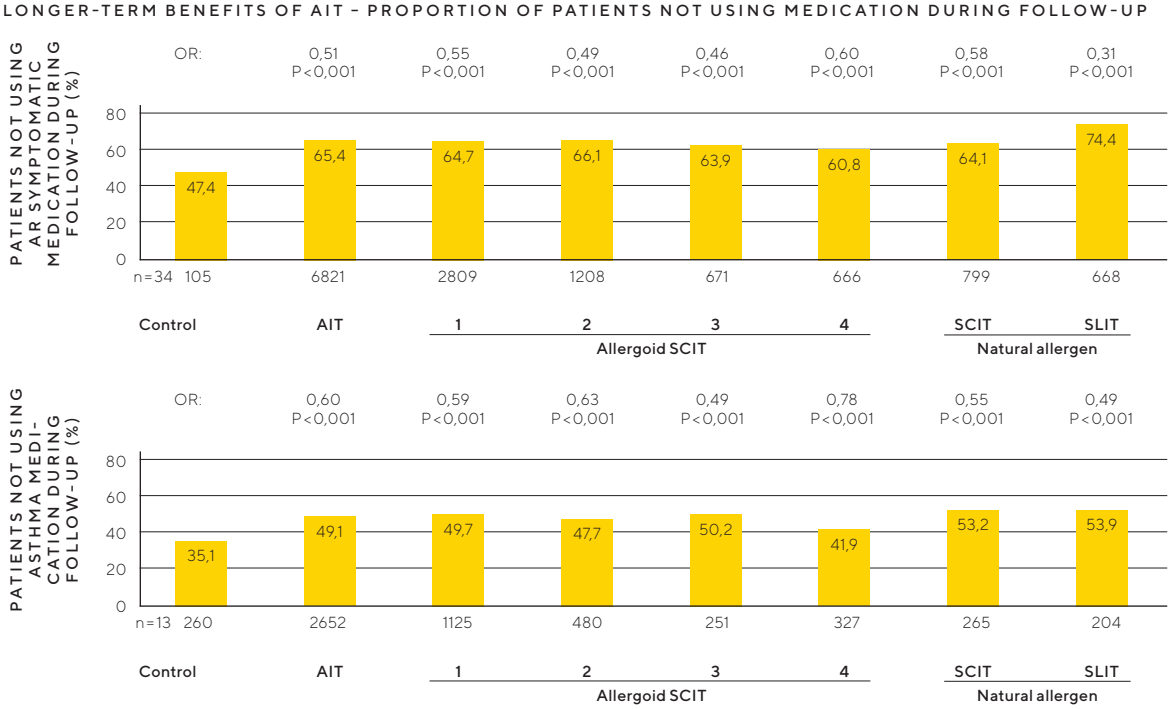


Abbildung 18: Anteile der Patienten, die nach Ende der AIT keine Arzneimittel gegen allergische Rhinitis bzw. Asthma einnahmen [in Anlehnung an Wahn et al., 2019].

Studien nach Standards der WAO oder EMA eine Wirksamkeit und Sicherheit dokumentiert haben, bevorzugt eingesetzt werden *[Pfaar et al., 2014]*. Es empfiehlt sich daher die Beurteilung der Einzelpräparate nach klar definierten Kriterien.
Es verbietet sich aber auch eine verallgemeinernde Übertragung der Wirksamkeit von Einzelpräparaten auf alle Präparate einer Applikationsform als „Klasseneffekt". Metaanalysen belegen zwar prinzipiell die Wirksamkeit von SCIT und SLIT-Tabletten (Tropfen) für bestimmte Allergene und Altersgruppen. Eine abschließende, direkte Vergleichbarkeit der Therapieformen SCIT vs. SLIT-Tropfen/-Tabletten untereinander ist bis heute nur eingeschränkt möglich. Nur wenige, methodisch zumeist unzureichende Head-to-Head-Studien existieren, darüber hinaus hatten generell AIT-Studien lange Zeit zu geringe Patienten-Fallzahlen aufgewiesen und wurden nicht in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Evidence-Based-Medicine (EBM) durchgeführt. Mit dem zur Jahrhundertwende begonnenen Studienprogramm zu den Allergie-Immuntherapie-Tabletten hat sich dies aber grundlegend geändert und es kann damit belegt werden, dass für die primären Atemwegs-Allergene der Frühblüher, der Gräser und Hausstaubmilbe genügend große Fallzahlen für randomisierte doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien akquiriert werden können.

Auf der Internetseite der DGAKI (www.dgaki.de/Leitlinien/s2k-Leitlinie-sit) finden sich Tabellen mit einer Präparate-spezifischen Darstellung der in Deutschland sowie in der Schweiz und Österreich auf dem Markt befindlichen AIT-Produkte. *Siehe Abbildung 19.*

In der untenstehenden Übersicht finden sich die in der deutschsprachigen SIT-Leitlinie angeführten, in Deutschland verfügbaren Allergenextrakte *[Pfaar et al., 2014]*. *Siehe Abbildung 20.* Allergoid-Tabletten („Lais") sind in Österreich im Jahr 2018 erstmals zugelassen worden, stehen aber zum Zeitpunkt der Drucklegung nicht zur erstattungsfähigen Verordnung zur Verfügung.

Präparate zur spez. Immuntherapie (D, 12-2018)

Anzahl der Studien (Stand 12-2018) in der Indikation *Allergische Rhinitis/Rhinokonjunktivitis mit/ohne allergischem Asthma bronchiale* und Zulassungsjahr[a] je Produkt[b] (li. Zeilen) und Allergenquelle (re. Spalten). Die tabellarisch dargestellte Beurteilung[c,d] beruht auf modifizierten Kriterien (nicht zulassungsrelevant) der World Allergy Organization (WAO) [Canonica W et al, Allergy 2007;62(3):317-24]:

1) Standardisierter Allergenextrakt und Dosis
2) Randomisiertes, doppelblindes, Plazebo-kontrolliertes Studiendesign
3) Angabe eines Symptom-Medikationsscores und/oder beider Einzelscores
4) Angaben zur statistischen Auswertung, statistisch signifikantes Ergebnis
5) Die Wirksamkeit des Verum liegt mindestens 20% über Plazebo

[a] Maßgeblich sind die im Jahr der Zulassung vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) geforderten Kriterien, z.T. abweichend von aktuellen Anforderungen.

[b] Einzelne Produkte zeigen eine Wirksamkeit in Studien, die den gelisteten Kriterien nicht genügen, jedoch zur klinischen Dokumentation beitragen.

[c] Studien mit geringer Fallzahl sind in ihrer Aussagekraft bezüglich der klinischen Wirksamkeit eingeschränkt.

[d] **Tabelle als Entscheidungsgrundlage zur Verordnungs- oder Erstattungsfähigkeit i. S. einer Positiv- oder Negativliste ungeeignet.**

		Anzahl der Gräserstudien (davon Kinderstudien)	PEI - Zulassung erfolgt	Anzahl Frühblüher-/Birke-Studien (davon Kinderstudien)	PEI - Zulassung erfolgt	Anzahl Milbenstudien (davon Kinderstudien)	PEI - Zulassung erfolgt
Allergoide SCIT Allergene							
Acaroid®	Allergopharma					0	
Allergovit®	Allergopharma	2	1992	1	1992		
Clustoid®	ROXALL	1		0		0	
Depigoid®	LETI Pharma	1		1		2	2004
Depiquick®	LETI Pharma	1		0			
Pollinex quattro®	Bencard	2		1			
Purethal®	HAL Allergie	1	1993	1	1989	0	
Roxoid®	ROXALL	0		0		0	
TA t.o.p.	Bencard	0	1976	0	1995		
Nicht modifizierte SCIT Allergene							
ALK-depot SQ®	ALK-Abelló	4 (1)	1990	2	1990	0	1990
ALK start SQ® (früher ALK 7®)	ALK-Abelló	0	1994	1	1997		
Novo-Helisen® depot	Allergopharma					1(1)	1992
Tyro Milbe	Bencard					0	
Allergoide SLIT Allergene							
LAIS®	Lofarma	1		0		0	
Nicht modifizierte SLIT Allergene							
Acarizax®	ALK-Abelló					2 (1)	2015
Grazax®	ALK-Abelló	8 (4)	2006				
Oralair®	Stallergenes Greer	4 (1)	2008				
Oralvac® Compact	Bencard	0		0		0	
SLITone PLUS®	ALK-Abelló	0		0		0	
SLITone ULTRA®	ALK-Abelló	0		0		0	
Staloral®	Stallergenes Greer			2	2005		
Sublivac® FIX	HAL Allergie	0		1	2018	0	
Sulgen®	ROXALL	0		0		0	

zusätzliche Information: **siehe Einzelstudien (Tabellen)**

Präparat wird mit diesem Allergen in Deutschland (D) nicht angeboten

JJJJ Präparat ist mit diesem Allergen in D zugelassen (Jahr)

Präparat ist mit diesem Allergen in D nicht zugelassen

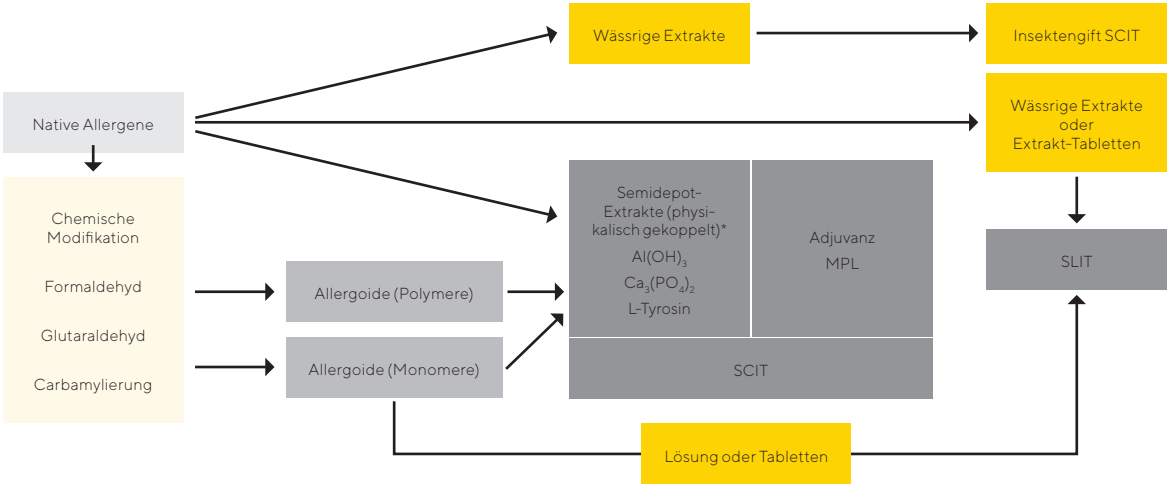
Abbildung 19: Übersicht zu Präparaten zur (allergen-)spezifischen Immuntherapie (AIT, Hyposensibilisierung) [Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, 2018]

Carbamylierungs-Allergene („Depigoid“) sind seit Anfang 2019 im österreichischen Warenverzeichnis mit dem Kassenstatus „DS-Kennzeichen = kassenfreie Verordnung“ gelistet. Anfang 2019 verfügen in Österreich die Firmen Allergopharma, ALK, Bencard, HAL, LETI, Lofarma und Stallergenes über Zulassungen von AIT-Präparaten. Von den insgesamt 20 AIT-Präparaten haben 4 Präparate (ACARIZAX®, GRAZAX®, ORALAIR®, Alutard SQ Biene/Wespe) ein vollständiges Europa-Zulassungsverfahren durchlaufen und sind damit in Österreich als Fertigarzneimittel zugelassen. AIT-Präparate sind in Österreich über das vom HVB vergebene Sonderkassen-Zeichen „DS“ erstattungsfähig.

Wichtig für die Indikationsstellung einer AIT sind der Nachweis einer IgE-vermittelten, klinisch relevanten Allergie durch einen Hauttest und Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper. Gilt die Allergie als gesichert, sollte zu einem möglichst frühen Zeitpunkt mit der AIT begonnen werden, um einer Sensibilisierung gegenüber weiteren Allergenen vorzubeugen und eine Organmanifestation zu verhindern *[Des Roches et al., 1997]*. Dadurch kann bei Patienten mit allergischer Rhinitis die Entwicklung von Asthma verzögert bzw. gänzlich vermieden werden. Die AIT ist am wirksamsten, wenn die Allergie erst kurz besteht und die Anzahl der Allergene relativ gering ist *[Bousquet et al., 1998]*. Darüber hinaus besteht der klinische Nachweis für einige wenige ausgewählte AIT-Präparate, dass bei durchgeführter Immuntherapie der Entstehung von neuen Sensibilisierungen entgegengewirkt werden kann *[Pajno et al., 2001]*. Durch den erzielbaren Langzeiteffekt über das Therapieende hinaus (bei der subkutanen Therapie für zehn Jahre für das Präparat Alutard SQ® dokumentiert, wie ebenso für die Gräsertablette GRAZAX® im Rahmen der Fachinformation für zwei Jahre zugelassen) ist ein solcher Therapieansatz auch aus ökonomischer Sicht deutlich weniger kostenintensiv als eine pharmakologische Standardtherapie [Schadlich et al., 2000]. Daneben haben alt bewährte Produkte wie z. B. Alutard SQ von ALK *[Haugaard et al., 1997; Möller et al., 2002; Niggemann et al., 2006; Pajno et al., 2001]* und Sublivac von HAL *[EU Clinical Trails Register, 2010; EU Clinical Trails Register, 2011; EU Clinical Trails Register, 2013; EU Clinical Trails Register, 2014]* weiterhin einen qualitativ und klinisch belegten Stellenwert.

6.5 Formen der spezifischen Immuntherapie

Wie in der deutschsprachigen SIT-Leitlinie (S2k) beschrieben, „verursachen die allergische Rhinitis



*wirkt auch als Adjuvanz | $Al(OH)_3$, Aluminiumhydroxid; $Ca_3(PO_4)_2$, Kalziumphosphat; MPL, Monophosphoryl lipid A

Abbildung 20: Verfügbare Allergenextrakte zur AIT [in Anlehnung an Pfaar et al., 2014]

und ihre Folgeerkrankungen (wie Asthma bronchiale) volkswirtschaftlich enorme direkte und indirekte Kosten. Entsprechend werden die Therapieoptionen, insbesondere der AIT, sozioökonomisch anhand von Kosten-Nutzen- und Kosten-Effektivitäts-Analysen beurteilt. Die AIT ist auf längere Dauer betrachtet im Vergleich zur Pharmakotherapie bei allergischer Rhinitis und allergischem Asthma deutlich kosteneffektiver …“ *[Pfaar et al., 2014]*.

Der österreichische AIT-Markt (gemessen am €-Verordnungsvolumen) strukturiert sich mit rund 50 % für die subkutane Injektionstherapie und weiteren 50 % für SLIT-Tropfen bzw. Gräser-/Hausstaubmilbentabletten. In Österreich wurde im Jahr 2006 mit GRAZAX® erstmals eine SLIT-Tablette eingeführt, gefolgt von ORALAIR® und im Jahr 2017 wurde die Hausstaubmilben-Tablette mit dem Handelsnamen ACARIZAX®, die neben allergischer Rhinokonjunktivitis auch erstmals zur kausalen Behandlung des allergischen Asthmas zugelassen ist, zur kassenfreien Verschreibung (Initialverordnung Facharzt, Weiterverordnung Allgemeinmediziner) in den Markt gebracht.

Ein Meilenstein in der Geschichte der spezifischen Immuntherapie ist mit der erstmaligen Integration der Hausstaubmilben-Tablette in den Therapie-Algorithmus der GINA-Guidelines erfolgt. *Siehe Abbildung 21.*

Ein Antrag zur Erstattung von zwei neuen tablettenbasierten Immuntherapien mit Indikation der allergischen Rhinokonjunktivitis, ausgelöst durch Ragweed- bzw. Baumpollen, wird gemäß der Firma ALK-Abelló Linz im Jahr 2019/20 beim HVB Soz.Vers. eingebracht.

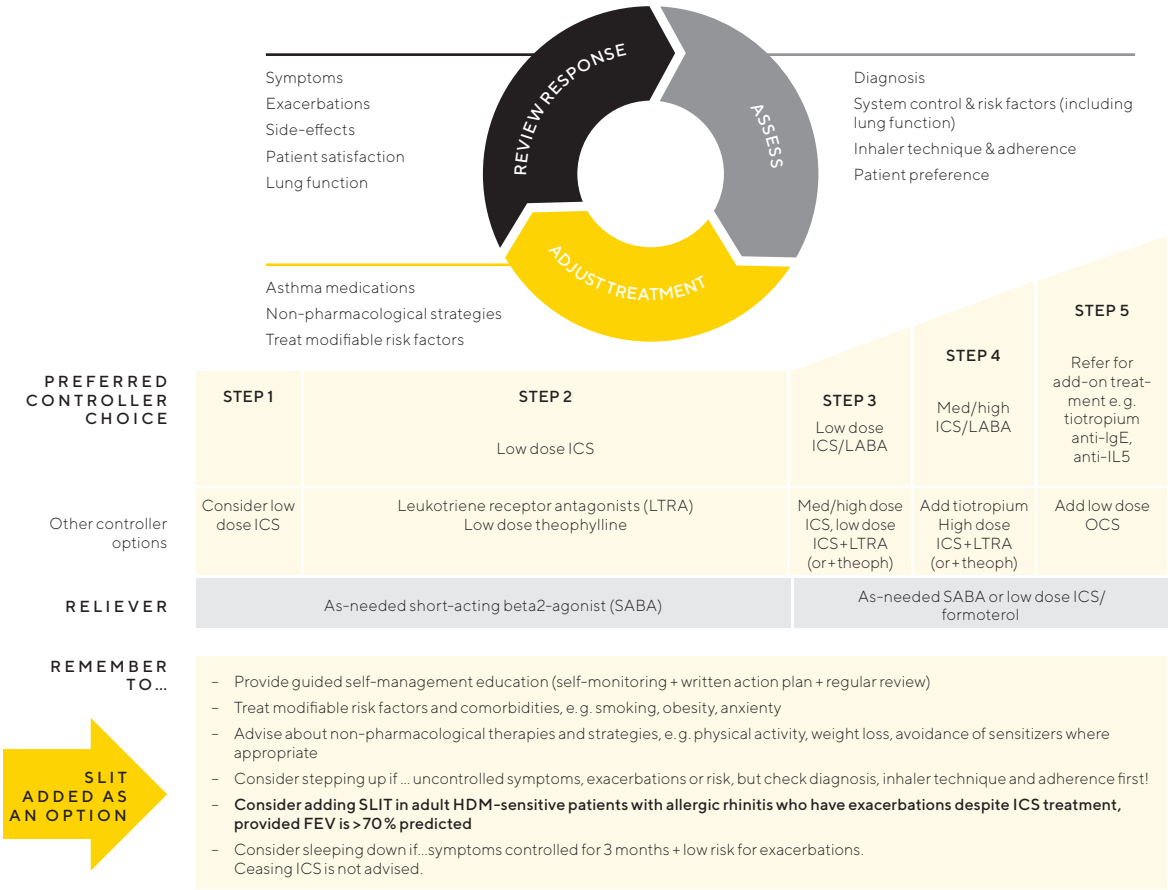


Abbildung 21: Therapie-Algorithmus der Global Initiative for Asthma [in Anlehnung an GINA 2018, Box 7]

7. ZULASSUNGS- UND ERSTATTUNGSVERFAHREN IN ÖSTERREICH

Die rechtliche Basis für die Zulassung von Arzneimitteln in Österreich bildet das AMG. Besondere Regelungen und Verweise für Immuntherapeutika zur „Desensibilisierung", die von denen übriger Arzneimittel deutlich abweichen, sind in § 7a AMG zu finden. Damit sind alle in Österreich derzeit verfügbaren SCIT-Präparate (bis auf Alutard SQ® Bienen-/Wespengift, wurde Anfang 2018 durch das europäische MRP-Verfahren als Arzneimittelspezialität registriert) und SLIT-Tropfenpräparate nicht als „klassische" Arzneimittelspezialität zugelassen, sondern werden als „patientenindividuelle Magistralrezeptur" geführt. Dies ist historisch bedingt, da Allergenmischungen lange Zeit für jeden Patienten individuell angefertigt wurden, zum Beispiel wurden Gräser- mit Frühblüher- und Katzenallergenen gemischt. Aus diesem Grund gibt es für derartige *„Arzneimittel, die Antigene oder Halbantigene enthalten und der Erkennung von spezifischen Abwehr- und Schutzstoffen, der Desensibilisierung oder der Hyposensibilisierung dienen"*, gemäß § 7a AMG ein vereinfachtes Zulassungsverfahren, die sogenannte Qualitätszulassung. Das bedeutet, dass im Gegensatz zu klassischen Arzneimitteln kein Wirksamkeits- oder Sicherheitsnachweis, d.h. kein klinisches Studienprogramm Phase I–III, erbracht werden muss. Lediglich das *„Herstellungsverfahren einschließlich der chemisch pharmazeutischen Dokumentation"* muss von der AGES als zuständige Behörde bewilligt werden.

Die Unterscheidung in Arzneimittel mit Zulassung aufgrund erbrachten Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweises einerseits und den individuell angefertigten, nur über die Herstellqualität zugelassenen Desensibilisierungsprodukten andererseits, findet sich auch im Erstattungssystem wieder. Der HVB Soz.Vers. gibt den Erstattungskodex (EKO) heraus, in den jene Arzneispezialitäten aufzunehmen sind, die *„nach den Erfahrungen im In- und Ausland und nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft eine therapeutische Wirkung und einen Nutzen für Patienten"* annehmen lassen. Individuell angefertigte SCIT- und SLIT-Tropfenpräparate verfügen über keinen Wirksamkeitsnachweis, weshalb sie unter der Kategorie Arzneimittel mit offensichtlich nicht ausreichendem Nachweis einer therapeutischen Wirkung auf der sogenannten Negativliste angeführt sind und folglich von der Aufnahme in den EKO ausgeschlossen bleiben.

Um den derzeit insgesamt 14 AIT-Präparaten, die in Österreich als „patientenindividuelle Rezeptur" zugelassen sind, eine Erstattung zu ermöglichen, wurde diesen über ein in der No-Box eingeführtes Sonderkennzeichen „DS" (DS steht für Desensibilisierung, ein „alter" Begriff der Allergologie) die Erstattung von der sozialen Krankenversicherung ermöglicht. Dieses Kassenzeichen wird nach Preiseinigung mit der Industrie vom Hauptverband ohne ein vorheriges, formal definiertes Verfahren vergeben. Produkte mit dem DS-Kennzeichen gelten als „frei verschreibbar durch Fachärzte für Kinderheilkunde, Pulmologie, HNO, Dermatologie" und können somit von diesen Facharztgruppen jederzeit auf Kosten der sozialen Krankenversicherung verschrieben und abgegeben werden. Unter dem DS-Kennzeichen werden derzeit rund 80 % des gesamten AIT-Verordnungsvolumens in Österreich erstattet. *Siehe Abbildung 22.*

3	Arzneimittel mit offensichtliche nicht ausreichendem Nachwei einer therapeutischen Wirkung	Insbesondere: Homöopatthika, Arzneimittel zur Bachblütentherapie, Arzneimittel zur Wärmetherapie, Umstimmungsmittel, Arzneimittel zur Aromatherapie, Anthroposphika, niedrigdosierte Venenmittel, Nootropika, niedrigdosierteMagnesiumarzneimittel, Organ- und Zelltherapie, Immunstimulantien, apothekeneigene Arzneispezialitäten mit einer Zulassung gemäß § 17 AMG, Arzneimittel mit einer Zulassung gemäß § 17a AMG, Badezusätze, Medizinalweine und weinhaltige Zubereitungen	Gemäß § 31 Abs. 3Z 12 ASVG sind nur Arzneispezialitäten erstattungsfähig, die nach den Erfahrungen im In- und Ausland und nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft eine therapeutische Wirkung und einen Nutzen für Patienten im Sinne der Ziele der Krankenbehandlung (§ 133 Abs. 2 ASVG) annehmen lassen. Daraus ergibt sich, dass Arzneimittel mit offensichtlich nicht ausreichendem Nachweis einer therapeutischen Wirkung im Allgemeinen nicht zur Krankenbehandlung im Sinne des § 133 Abs. 2 ASVG geeignet sind.

Abbildung 22: § 31 Abs. 3 Z12 ASVG

Die Kosten für die Verschreibung von vollzugelassenen, klassischen Arzneimittel werden andererseits in der Regel erst nach Durchlaufen eines komplexen Erstattungsverfahrens von den Sozialversicherungen übernommen. Basis ist § 31 Abs. 3 (12) des ASVG, die Durchführung ist in der VO-EKO (Verfahrensordnung zur Aufnahme in den Erstattungskodex) geregelt.

Diesen Prozess durchlaufen haben bis heute GRAZAX® (Gräsertablette Firma ALK-Abelló), ORALAIR® (Gräsertablette Firma Stallergenes) und ACARIZAX® (Hausstaubmilben-Tablette Firma ALK-Abelló). Ein Zulassungs- bzw. Erstattungsantrag für die beiden SLIT-Tabletten Ragweed und Frühblüher (beide Firma ALK-Abelló) werden 2019/20 gestellt.

8. HAFTUNGSRECHTLICHE BESONDERHEITEN DER ALLERGENSPEZIFISCHEN IMMUNTHERAPIE IN ÖSTERREICH

Die Rahmenbedingungen bei der Diagnosestellung und Behandlung von Allergien ist ein sehr sensibler Teil des Medizinrechts.

Allergien sind wegen der Gleichartigkeit der Symptome mit anderen Krankheitsbildern nicht immer leicht zu differenzieren, da deren Ursachen von vielschichtigen Komponenten begleitet werden, die wiederum von den spezifischen persönlichen Konstellationen der Patienten modifiziert werden.

Auch treten immer wieder neue Erscheinungsbilder auf, die für den behandelnden Arzt in jedem Fall eine neue, besondere Herausforderung darstellen. In kaum einem anderen medizinischen Fachgebiet ist die ärztliche Kunst und Intuition so gefragt und gefordert. Entsprechend hoch sind die hier an die Abwägung therapeutischer Alternativen und Pflichten zur Aufklärung zu legenden Standards.

Da die am Markt befindlichen Medikamente mit ihren Indikationen sowohl sehr weit verbreitete, aber auch nur selten auftretende Allergien abdecken, ist es der Kunst des Arztes überlassen, auf Wirkstoffe und Spezialitäten zurückzugreifen, die seiner Meinung nach einen Erfolg erhoffen lassen. In vielen Bereichen wird dem Arzt nichts anderes übrigbleiben, als die Ansprechbarkeit von bestimmten Wirkstoffen auszuloten, die nur eine schwache Evidenz aufweisen oder gar im Off-Label-Use Verfahren eingesetzt werden.

Vielfach aber stehen zur Behandlung bestimmter Allergien einerseits zugelassene Arzneimittel mit dokumentiertem Wirknachweis zur Verfügung, andererseits auch individuell hergestellte Rezepturen. Diese Rezepturen können vielfach keine mit Fertigarzneimitteln vergleichbare Evidenz zur Wirksamkeit belegen. Für die Auswahl der konkreten Therapie ist der Arzt primär an den Stand der jeweiligen anerkannten medizinischen Wissenschaften gebunden.

In diesem Kontext empfiehlt die Europäische Akademie für Allergie und klinische Immunologie (EAACI), beim Management der AR die klinische Praxis auf die Verwendung von hochwertigen, standardisierten AIT-Produkten mit gutem Wirksamkeitsnachweis zu beschränken „(...) da viele verfügbare Produkte nicht durch ausreichende Wirksamkeitsnachweise gestützt werden (...)“ *[Muraro et al., 2018; Bonertz et al., 2018; Jutel et al., 2015]*. Tatsächlich werden viele der derzeit verfügbaren Allergieprodukte nicht rigoros in robusten klinischen Studienprogrammen bewertet, so dass die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für diese Produkte begrenzt sind. Patientenindividuelle AIT-Präparate (NPPs) werden sinngemäß auf der Grundlage einer individuellen Verschreibung hergestellt *[Kaul et al., 2011]* und daher nicht in groß angelegten prospektiven klinischen Studien bewertet.

Einer der Kernaussagen der Publikation möchten sich die Autoren dieses White-Papers anschließen, nämlich *„Stehen in einem Mitgliedstaat zugelassene Produkte zur Behandlung bestimmter Allergien gegen eine bestimmte Allergenquelle zur Verfügung, wird die Anwendbarkeit von NPPs für die selbe aktive Allergensubstanz und dieselbe Indikation nicht als angemessen erachtet.”*

Aus diesem Grund ist es vor allem aus haftungsrechtlicher Sicht für den verschreibenden Arzt in solchen Konstellationen geboten, jedenfalls auf klinisch klar dokumentierte Produkte zurückzugreifen, falls solche zur Behandlung eines konkreten Patienten zur Verfügung stehen und dort einen Behandlungserfolg erwarten lassen. In diesem Fall wäre der Rückgriff auf eine individuell und bloß auf ihre Herstellungsstandards geprüften Individualrezepturen unzulässig.

Gerade im Bereich der seltenen Allergene stehen oftmals keine zugelassenen Fertigarzneimittel zur Verfügung. In diesem Bereich muss aus faktischem Zwang auf individuelle Rezepturen zurückgegriffen werden, die keine adäquate Evi-

denz aufweisen, oder sogar ein Einsatz außerhalb der Zulassung erwogen werden. Wie bei jeder Anwendung von Off-Label-Use ist hier eine besondere Aufklärungspflicht des Arztes gegenüber dem Patienten gegeben.

Es empfiehlt sich dabei für den Arzt umso mehr, im Rahmen einer exakten Dokumentation sicherzustellen, dass der Patient eingehend über alle in Frage kommenden therapeutischen Alternativen aufgeklärt wurde, diese Aufklärung auch verstanden hat und mit der Behandlung einverstanden ist. Dies ist vor allem wegen der gerade auf diesem Gebiet einer längerfristigen, sich über drei bis fünf Jahre erstreckenden Behandlung wichtigen Compliance erforderlich und insbesondere auch, um allfälligen Haftungsansprüchen des Patienten von vornherein die Grundlage zu entziehen.

9. SITUATION IN DEUTSCHLAND: DIE THERAPIEALLERGENE-VERORDNUNG (TAV)

Bereits am 14. November 2008 wurde in Deutschland die TAV in Kraft gesetzt. Deren Ziel ist es sicherzustellen, dass auch für bestimmte, individuell hergestellte Therapieallergene die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit belegt und in einem Zulassungsverfahren überprüft werden. Weil die geforderte klinische Prüfung nur für solche Allergene möglich ist, von denen eine ausreichend große Zahl an Patienten betroffen ist, wurde der Wirkungsbereich der TAV auf weit verbreitete Allergien beschränkt. Alle anderen nicht im Anhang der TAV genannten (häufigen) Allergene stehen weiterhin für eine Verordnung auf Basis einer individuellen Rezeptur zur Verfügung. Zusätzlich wurde eine ausgedehnte Übergangsfrist normiert, um die geforderten Wirksamkeitsprüfungen durchführen zu können.

Aufgrund der TAV wurde in Deutschland eine Reihe von klinischen Prüfungen durchgeführt, deren Ergebnis bedenklich erscheint: schon die Phase-II-(Dosisfindungs-)Studien haben dazu geführt, dass die aktuell verwendeten Dosierungen bis über den Faktor 5 erhöht werden mussten, um überhaupt entsprechende Phase-III-(Wirksamkeits-)Studien beginnen zu können. Es dauerte bis zum Jahr 2018, als im August die ersten Therapieallergene, die gemäß der TAV überprüft worden waren, in Deutschland eine Zulassung erhielten, nämlich zur Behandlung von Allergien gegen Pollen von Birke und weiteren frühblühenden Bäumen *[Paul-Ehrlich-Institut, 2018]*.

Ebenfalls im Jahr 2018 wurde festgehalten, dass seitens des PEI keine Chargenfreigabe für unwirksame Produkte mehr erfolgen wird. Auf diesem Wege wird die Inverkehrbringung solcher Produkte in Deutschland verhindert; paradoxer Weise ist allerdings nicht auszuschließen, dass diese nachgewiesen unwirksamen Produkte dann in anderen Ländern der EU, darunter auch Österreich, in Verkehr gebracht und an Patienten angewendet werden.

Als Zwischenergebnis des gesamten TAV-Prozesses ist festzuhalten, dass sich die Evidenz in Richtung mangelnder Wirksamkeit bei einem Großteil der aktuell verwendeten Individualrezepturen verdichtet hat.

9.1 Exkurs: aktuelle internationale Entwicklungen

Am 14. Jänner 2019 war ein Team des österreichischen Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) zu Gast am Paul-Ehrlich-Institut (PEI), um bei der Regulierung von Arzneimitteln zur Diagnose und Immuntherapie von Allergien zukünftig enger zusammenzuarbeiten. Es wurde eine weitere intensive Zusammenarbeit vereinbart, um gemeinsam zu einer optimalen Versorgung der Patienten mit hochwertigen Test- und Therapieallergenen beizutragen. Somit ist diese Zusammenarbeit eine direkte Auswirkung der deutschen TAV in Österreich.

Im Oktober 2018 hat sich auch das spanische Gesundheitsministerium mit der Frage der Wirksamkeit von Therapieallergenen befasst und eine öffentliche Konsultation eingeleitet *[https://www.diariofarma.com/2018/10/03/la-aemps-lanza-una-consulta-para-regular-la-produccion-de-alergenos; 28.1.2019]*. Ziel ist es zu vermeiden, dass *„Allergene für dieselbe Indikation, jedoch mit unterschiedlichen Garantien für Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit auf dem spanischen Markt verfügbar“* sind.

Auch die EMA hat das Thema „Wirksamkeitsnachweis für Therapieallergene“ aufgegriffen und ein „Concept paper on a guideline for allergen products development in small populations“ veröffentlicht *[European Medicines Agency, 2018]*.

In der rezenten Publikation des EU-Organs der Coordination-Group for Mutual Recognition mit dem Titel „Recommendations on common regulatory approaches for allergen products“ wird festgehalten, dass historisch bedingt in einigen Mitgliedsstaaten die Mehrzahl der Al-

lergenprodukte als bona fide Bestellung ohne eine Genehmigung für das Inverkehrbringen (MA) gemäß Artikel 5 der Richtlinie 2001/83/EG als Arzneimittel zur Verwendung durch einen einzelnen Patienten vertrieben werden (name-patient-product = NPP). Während für neue Produkte ein Zulassungsbescheid und ein vollständiges Dossier erforderlich sind, gibt es für die Mehrzahl der NPP´s keine Dokumentation oder unabhängige Bewertung in Bezug auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit.

10. LÖSUNGSVORSCHLAG UND AUSBLICK

Die bisher gewonnenen Erkenntnisse zur mangelnden Wirksamkeit von denjenigen Therapieallergenen, die sich auf eine lediglich gemäß § 7a AMG erteilte Zulassung stützen können, setzen Zulassungs- und Erstattungsbehörden auch in Österreich unter Zugzwang. Die weitere Anwendung solcher Produkte ohne Wirkungsnachweis oder – noch schlimmer: mit bestehendem Nachweis der Nicht-Wirkung ist weder aus medizinischer noch aus ökonomischer Sicht zu rechtfertigen, sofern therapeutische Alternativen in Form von Arzneimitteln mit klar erbrachtem Wirksamkeitsnachweis verfügbar sind. Doch nicht nur die Behörden sollten dieser Problematik mehr Aufmerksamkeit schenken, auch für die verschreibenden Ärzte könnten sich (haftungs-)rechtliche Implikationen ergeben.

Auch der Rechtsrahmen ist anzupassen, insbesondere der § 7a AMG ist in seiner derzeitigen Form nicht mehr haltbar. Hier ist der Gesetzgeber gefordert, eine klare Rangfolge einzuführen und das Privileg eines erleichterten Verfahrens der „Herstellungszulassung" für Neuzulassungen nur noch jenen seltenen Allergenen zu eröffnen, für die entsprechende klinische Prüfungen faktisch unmöglich sind. Allen derzeit nach §7a AMG zugelassenen Produkten für häufige Allergien sollte in einer Übergangszeit die Möglichkeit eröffnet werden, Wirksamkeitsnachweise beizubringen, um diese Zulassung aufrechterhalten zu können. Negative Evidenz, also klar fehlgeschlagene Studien, sollte zur Aberkennung der Zulassung führen.

Die Erstattungsbehörden und insbesondere der Hauptverband führen schon jetzt neben pharmakologischen und medizinisch-therapeutischen Bewertungen eigenständige ökonomische Evaluationen durch, um die Fragen der Erstattung und des Preises im Sinne der Versicherten und Patienten zu klären. Hier herrscht eine weit höhere Freiheit und Flexibilität, auf aktuelle Erkenntnisse im In- und Ausland – wie es auch in § 31 Abs. 3 Z 12 ASVG normiert ist – zu reagieren.

Ebenso rasch wie das DS-Kennzeichen zur regelmäßigen Erstattung von gemäß §7a AMG zugelassenen Produkten im Jahr 2005 mit einfachem Schreiben eingeführt wurde, kann es nun wieder abgeschafft oder mit Unterkategorien versehen werden, um den aktuellen Stand an verfügbarer Evidenz abzubilden.

Jedenfalls sofort einfließen sollten die Erfahrungen im In- und Ausland und der aktuelle Stand der Wissenschaft in die Preisbildung für die Erstattung neuer und bestehender Produkte. Fehlgeschlagene Studien, veränderte Dosierungsregime, die Unterscheidung zwischen Zulassungen auf Basis erbrachten Wirksamkeitsnachweises versus bloß zugelassener Herstellungsprozesse müssen unmittelbare Auswirkungen auf die Erstattungspreise haben. Es ist auch nicht akzeptabel, dass die Verfügbarkeit und Anwendung von Produkten mit belegter Wirksamkeit eingeschränkt werden, weil wirkungslose Produkte zu tiefe Preisbenchmarks setzen.

Die kritische Befassung mit individuell rezeptierten Therapieallergenen durch das PEI geht auf das Jahr 2005 zurück; 2008 wurde die TAV in Kraft gesetzt mit Übergangsfristen, die bis in das Jahr 2018 reichen und auch noch weiter erstreckt wurden. Die nunmehr geschaffene Evidenz wird auch in anderen Ländern dazu führen, dass eine kritischere Auseinandersetzung mit Therapieallergen-Produkten erfolgt, für die therapeutische Alternativen mit bewiesener Wirksamkeit verfügbar sind. Dies wird zu einer weiteren Reduktion der verfügbaren Produkte und einer stärkeren Beachtung verfügbarer Evidenz bei der Behandlung allergischer Erkrankungen führen.

LITERATURVERZEICHNIS

Antonicelli L, Bilo MB, Pucci S, et al. Efficacy of an air-cleaning device equipped with a high efficiency particulate air filter in house dust mite respiratory allergy. Allergy 1991;46(8):594–600

Belhassen M, Demoly P, Bloch-Morot E, et al. Costs of perennial allergic rhinitis and allergic asthma increase with severity and poor disease control. Allergy 2017;72(6):948–958

Brehler R, Kniest F. Encasing study in mite-allergic patients. One-year, double-blind, placebo and environment-controlled investigation. Allergy & Clinical Immunology International 2006;18:15–19

Bokanovic D, Schwarz I, Laipold K, et al. Adherence to venom immunotherapy: when do we lose patients? Allergy 2015;70(Suppl 101):313

Boner AL, Peroni D, Sette L, et al. Effects of allergen exposure-avoidance on inflammation in asthmatic children. Allergy 1993; 48(17 Suppl):119–123; discussion 124

Bonertz A, Roberts, GC, Hoefnagel H, et al. Challenges in the implementation of EAACI guidelines on allergen immunotherapy: a global perspective on the regulation of allergen products. Allergy 2018; 73 (1):64–76

Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. J Allergy Clin Immunol 1998;102(4 Pt 1):558–62

Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. World Health Organization (WHO), GA(2)LEN, AllerGen. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. Allergy 2008;63(86 Suppl):8–160

Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol 2010;126(3):466–476

Calderon MA, Cox L, Casale TB, et al. Multiple-allergen and singleallergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. J Allergy Clin Immunol 2012;129:929–934

Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis (Review). Cochrane Database Syst Rev 2007;1:CD001936.

Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, et al. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. Allergy 2007a;(62 Suppl 85):17–25

Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. Allergy 2007b;62(3):317–324

Cardell LO, Olsson P, Andersson M, et al. TOTALL: high cost of allergic rhinitis – a national Swedish population-based questionnaire study. NPJ Prim Care Respir Med 2016;26:15082

Chivato T, Valovirta E, Dahl R, et al. Allergy, living and learning: diagnosis and treatment of allergic respiratory diseases in Europe. J Investig Allergol Clin Immunol 2012;22(3):168–179

CMDh/399/2019, Public consultation https://www.hma.eu/90.html (abgerufen am 24. 5. 2019) April 2019

Colás C, Brosa M, Antón E, et al. Rhinoconjunctivitis Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology, Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study. Allergy 2017;72(6):959–966

Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. J Allergy Clin Immunol 1997;99(4):450–453

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie: SIT-Produkte – Studien u. Zulassung (2018), unter: http://www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit/sit-produkte-studien-zulassung/ (abgerufen am 11. 03. 2019)

Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2017;72(11):1597–1631

Dorner T, Rieder A, Lawrence K, et al. Österreichischer Allergiebericht. Herausgegeben vom Verein Altern mit Zukunft. Wien, Juni 2006

Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. J Allergy Clin Immunol 2012;129(3):717–725

European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. 2015

EU Clinical Trials Register. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine safety, tolerability and the optimal effective dose of SUBLIVAC FIX Phleum pratense in patients with allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis caused by grass pollen. EudraCT-Nummer: 2010-021235-13

EU Clinical Trials Register. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine safety, tolerability and the optimal effective dose of SUBLIVAC FIX Birch in patients with allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis caused by birch pollen. EudraCT-Nummer: 2011-004550-25

EU Clinical Trials Register. A randomized, double-blind, placebo-controlled (DBPC), parallel group study to assess the clinical efficacy and safety of SUBLIVAC FIX Birch immunotherapy in patients suffering from allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis caused by birch pollen. EudraCT-Nummer: 2013-005550-30

EU Clinical Trials Register. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine tolerability and safety of different dosages of SUBLIVAC FIX Mite mixture in patients with allergic rhinitis / rhinoconjunctivitis caused by house dust mites. EudraCT-Nummer: 2014-002047-18

European Medicines Agency: Concept paper on a Guideline for allergen products development in moderate to low-sized study populations (2018), unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-guideline-allergen-products-development-moderate-low-sized-study-populations_en.pdf (abgerufen am 11. 03. 2019).

European Medicines Agency: Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases (2006), unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases_en.pdf (abgerufen am 11. 03. 2019).

Fiocchi F & Fox AT. Preventing progression of allergic rhinitis: the role of specific immunotherapy. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2011;96(3):91–100, 2011

Flood B: Vorwort. In: EFA – Buch zu Atemwegsallergien (2012), unter: http://www.efanet.org/images/2013/05/efa_buch-deutsch_FINAL.pdf (abgerufen am 11. 03. 2019)

Frankland AW, Augustin R. Prophylaxis of summer hay-fever and asthma: a controlled trial comparing crude grass-pollen extracts with the isolated main protein component. Lancet 1954;266(6821):1055–1057

Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, et al. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. The Journal of allergy and clinical immunology 2006;117(2):319–325

Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. J Allergy Clin Immunol 2002;109(3):419–425

Ghazala L, Schmid F, Helbling A, et al. Efficacy of house dust mite allergy (Wirksamkeit von hausstaubmilben- und allergendichten Encasings bei Patienten mit Hausstaubmilbenallergie). Allerologie 2004;27:26–34

Haugaard L. A Dose-Response Study of Immunotherapy in Asthmatics: 6-Year Follow-up. Allergy 1997;52(Suppl 37):162

Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. Thorax 2006;61(8):663–670

Horvatits T, Dachs C, Dorninger U, et al. ÖGAM Konsensus, Früherkennung und kausale Therapie allergischer Erkrankungen in der allgemeinmedizinischen Praxis, 2. Auflage, 2012

Høst A. Frequency of cow`s milk allergy in childhood. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89(6) (Suppl 1):33–37

https://www.diariofarma.com/2018/10/03/la-aemps-lanza-una-consulta-para-regular-la-produccion-de-alergenos; 28. 1. 2019

Incorvaia C, Yacoub MR, Rapetti R, et al. Do environmental measures improve quality of life in mite-induced allergic rhinitis? It J Allergy Clin Immunol 2008;18:18–21

Janson C, Anto J, Burney P, et al. European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? Eur Respir J 2001;18(3):596–611

Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2015;136(3):556–568

Karrer G, Skjøth CA, Sikoparija B, et al. Ragweed (Ambrosia) pollen source inventory for Austria. Sci Total Environ 2015;523:120–128

Kaul S, S. May S, Lüttkopf D, Vieths S. Regulatory environment for allergen-specific immunotherapy. Allergy 2011;66(6):753–764

Klimek L, Bergmann K, Walliczek U, et al. Verfahren zur klinischen Beurteilung der Wirksamkeit einer allergenspezifischen Immuntherapie – aktuelle Trends und neue Entwicklungen; Allergologie 2013; 36:267–274

Knoflach M, Kiechl S, Mayr A, et al. Allergic rhinitis, asthma, and atherosclerosis in the Bruneck and ARMY studies. Arch Intern Med 2005;165(21):2521–2526

Lake I, Jones NR, Agnew M, et al. Climate change and future pollen allergy in Europe: Environmental health perspectives: http/www.ehponline.org, March 2017 https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/EHP173

Larsen JN, Broge L, Jacobi H. Allergy immunotherapy: the future of allergy treatment. Drug Discov Today 2016;21(1):26–37

Magnan A, Meunier JP, Saugnac C, et al. Frequency and impact of allergic rhinitis in asthma patients in everyday general medical practice: a French observational cross-sectional study. Allergy 2008;63(3) 292–298

Matricardi PM, Kuna P, Panetta V, et al. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. The Journal of allergy and clinical immunology 2011;128(4):791–799.e796

Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery MJ, et al. Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey. J Allergy Clin Immunol 2009;124(3 Suppl):43–70

Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). J Allergy Clin Immunol 2002;109(2):251–256

Moon JS, Choi SO. Environmental controls in reducing house dust mites and nasal symptoms in patients with allergy. Yonsei Medical Journal 1999;40(3):238–43

Muraro A, Roberts G, Halken S, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: executive statement. Allergy 2018;73(4):739–743

Netdoktor: Arztsuche, unter: https://arztsuche.netdoktor.at/ (abgerufen am 11. 3. 2019)

Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. Allergy 2006;61(7):855–859

Nolting HD, Schiffhorst G, Lobermeyer K. Patientenkarrieren und Behandlungsverläufe vor Beginn einer spezifischen Immuntherapie (SIT) bei Patienten mit allergischer Atemwegserkrankung. Allergo J 2003;12:521–528

Nurmatov U, van Schayck CP, Hurwitz B, et al. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: an updated Cochrane systematic review. Allergy 2012;67(2):158–165

Pajno GB, Barberio G, De Luca F, et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. Clin Exp Allergy 2001;31(9):1392–1397

Paul-Ehrlich-Institut: Therapieallergene-Verordnung trägt Früchte (2018), unter: https://www.pei.de/DE/infos/presse/pressemitteilungen/2018/13-therapieallergene-verordnung-traegt-fruechte.html?nn=3250580 (abgerufen am 11. 03. 2019)

Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Leitlinie zur allergenspezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Allergo J Int 2014;23:282

Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchell EB, et al. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance 1982;2(8300):675–678

Platts-Mills TA. Allergen avoidance. The Journal of allergy and clinical immunology 2004;113(3):388–391

Polosa R, Al-Delaimy WK, Russo C, et al. Greater risk of incident asthma cases in adults with allergic rhinitis and effect of allergen immunotherapy: a retrospective cohort study. Respir Res 2005;6:153

Price D, Scadding G, Ryan D, et al. The hidden burden of adult allergic rhinitis: UK healthcare resource utilisation survey. Clinical and translational allergy 2015;5:39

Reisman RE, Mauriello PM, Davis GB, et al. A double-blind study of the effectiveness of a high-efficiency particulate air (HEPA) filter in the treatment of patients with perennial allergic rhinitis and asthma. The Journal of allergy and clinical immunology 1990;85(6):1050–1057

Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 2018;73(4):765–798

Sanchez-Borges M, Ivancevich JC, Pérez NR, et al. Section 4.1. Diagnosis and Identification of Causative Allergens. WAO White Book on Allergy, Milwaukee, USA 2011

Schadlich PK, Brecht JG. Economic evaluation of specific immunotherapy versus symptomatic treatment of allergic rhinitis in Germany. PharmacoEconomics 2000;17(1):37–52

Schäfer T, Bauer CP, Beyer K, et al. S3-Leitlinie Allergieprävention – Update 2014. Allergo J Int 2014; 23:186

Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2015; 152(1 Suppl):1–43

Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. Lancet 2008;372(9643):1049–1057

Shedden A. Impact of nasal congestion on quality of life and work productivity in allergic rhinitis: findings from a large online survey. Treat Respir Med 2005;4(6):439–446

Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, et al. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2010;(7):CD001563

Sozialversicherungsanstalt der gewerblichen Wirtschaft: Gesundheits-Check Junior (ohne Datum), unter: https://www.svagw.at/cdscontent/?contentid=10007.767929&portal=svaportal&viewmode=content (abgerufen am 11. 03. 2019)

Statistik Austria: Österreichischer Gesundheitsbericht 2016 (2017), unter: https://goeg.at/sites/default/files/2018-01/gesundheitsbericht2016.pdf (abgerufen am 11. 03. 2019)

Stelmach I, Sobocińska A, Majak P, et al. Comparison of the long-term efficacy of 3- and 5-year house dust mite allergen immunotherapy. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2012;109(4):274–278

Stemeseder T, Klinglmayr E, Moser S, et al. Cross-sectional study on allergic sensitization of Austrian adolescents using molecule-based IgE profiling. Allergy 2017;72(5):754–763

Storkey J, Stratonovitch P, Chapman DS, et al. A process-based approach to predicting the effect of climate change on the distribution of an invasive allergenic plant in Europe: PLoS One 2014;9(2):e88156

Terreehorst I, Hak E, Oosting AJ, et al. Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis. New Eng J of Med 2003;349(3):237–46

Valovirta E, Myrseth SE, Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8(1):1–9

Valovirta E: Einleitung. In: EFA – Buch zu Atemwegsallergien (2012), unter: http://www.efanet.org/images/2013/05/efa_buch-deutsch_FINAL.pdf (abgerufen am 11. 03. 2019)

Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, et al. GAP investigators, "Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. J Allergy Clin Immunol 2018;141(2):529–538

Vervloet D, Penaud A, Razzouk H, et al. Altitude and house dust mites. J Allergy Clin Immunol 1982;69(3):290-292

Wahn U, Klimek L, Ploszczuk A, et al. High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: a double-blind, placebo-controlled study. J Allergy Clin Immunol 2012;130(4):886–93.e5

Wahn U, Bachert C, Heinrich J, et al. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. Allergy 2019;74(3):594–604

Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, et al. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. J Allergy Clin Immunol 2007;120(2):381–387

Wantke F, Niederberger-Leppin V. Allergische Rhinitis. CliniCum pneumo 2013(4):6–10

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: Ausgewählte chronische Krankheiten/Gesundheitsprobleme nach Altersgruppen und Geschlecht *[Statistik Austria, 2017]*, Seite 6

ABBILDUNG 2: Allergien in Wien nach Altersgruppen *[Statistik Austria, 2017]*, Seite 7

ABBILDUNG 3: Auswirkungen der allergischen Rhinitis auf die Schlafqualität *[Canonica et al., 2007a; Valovirta, 2008]*, Seite 8

ABBILDUNG 4: Jahreszeitlicher Verlauf und Dauer der allergischen Rhinitis *[Valovirta et al., 2008]*, Seite 9

ABBILDUNG 5: Einfluss einer leichten bzw. mittelschweren/schweren allergischen Rhinitis auf Arbeitsfehltage und Arbeitsproduktivität *[Price et al., 2015]*, Seite 9

ABBILDUNG 6: Direkte und indirekte Kosten durch allergische Rhinitis *[Colás et al., 2017; Cardell et al., 2016]*, Seite 10

ABBILDUNG 7: Die deutsche MAS-Kohorte *[Valovirta, 2012]*, Seite 11

ABBILDUNG 8: Allergische Rhinitis und kumulative Asthma-Inzidenz *[Shaaban et al., 2008]*, Seite 12

ABBILDUNG 9: Die Verbreitung von Asthma in den unterschiedlichen Ländern *[Valovirta, 2012]*, Seite 11

ABBILDUNG 10: Die Häufigkeit der allergischen Rhinitis in den unterschiedlichen Ländern/Österreich *[Valovirta, 2012]*, Seite 13

ABBILDUNG 11: Diagnostischer Algorithmus: Früherkennung und kausale Therapie allergischer Erkrankungen in der allgemeinmedizinischen Praxis *[Horvatits et al., 2012]*, Seite 14

ABBILDUNG 12: Verbreitung von Ragweed in Österreich *[mod. nach Karrer et al., 2015]*, Seite 15

ABBILDUNG 13: Zunahme an Allergenbelastungen und Aufkommen von neuen Allergenen aufgrund von Klimaerwärmung *[Storkey et al., 2014]*, Seite 15

ABBILDUNG 14: Grundpfeiler der Therapie allergischer Erkrankung *[Horvatits et al., 2012]*, Seite 17

ABBILDUNG 15: Klassifikation der allergischen Rhinitis gemäß ARIA Guidelines *[Bousquet et al., 2008]*, Seite 18

ABBILDUNG 16: EMA Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases *[European Medicines Agency, 2006]* Seite 20

ABBILDUNG 17: Effekt der AIT mit GRAZAX® auf Symptome und benötigte Medikation gemäß Rhinoconjunctivitis Combined Score (RCS) *[Durham et al., 2012]* Seite 21

ABBILDUNG 18: Anteile der Patienten, die nach Ende der AIT keine Arzneimittel gegen allergische Rhinitits bzw. Asthma einnahmen *[Wahn et al., 2019]*., Seite 22

ABBILDUNG 19: Übersicht zu Präparaten zur (allergen-)spezifischen Immuntherapie (AIT, Hyposensibilisierung) *[Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, 2018]*, Seite 23

ABBILDUNG 20: Verfügbare Allergenextrakte zur AIT *[Pfaar et al., 2014]*, Seite 24

ABBILDUNG 21: Therapie-Algorithmus der Global Initiative for Asthma GINA 2018, Box 7, Seite 25

ABBILDUNG 22: § 31 Abs. 3 Z12 ASVG, Seite 26