



universität  
wien

# Diplomarbeit

Titel der Diplomarbeit

Vergleich eines für allergische Rhinitis spezifischen mit einem  
generischen Verfahren zur Erfassung gesundheitsbezogener  
Lebensqualität

Verfasserin

Denise Hollaus

angestrebter akademischer Grad

Magister der Naturwissenschaften (Mag. rer. nat.)

Wien, im September 2008

Matrikelnummer:	0103728
Studienkennzahl lt. Studienblatt:	A 298
Studienrichtung lt. Studienblatt:	Psychologie
Betreuer:	Prof. Dr. Reinhold Jagsch



# Vorwort

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, durch die die Ausführung meiner Diplomarbeit ermöglicht wurde. Ein herzliches Dankeschön an die Vienna Challenge Chamber zum einen für das Ermöglichen der Verwendung der Daten für meine Arbeit und zum anderen für die stetige Unterstützung dabei, den Glauben daran, eine Betreuung von universitärer Seite her zu finden, nicht zu verlieren. Dies führt mich dazu, meinen Dank an Prof. Dr. Reinhold Jagsch auszusprechen, der nicht nur von Anfang an der Betreuung dieses Themas offen gegenüber stand, sondern diese auch stets mit prompter Hilfestellung wahrgenommen hat.

Dann möchte ich mich auch noch bei meinen flexiblen und fleißigen Korrekturleserinnen für die seelische, rechtschreib- und beistrich-technische Unterstützung bedanken.

Ein ganz besonderes Dankeschön geht an meine Mitstreiterin und Vertreterin des Mottos „Wir machen etwas aus der Lebensqualität“ für all ihre Unterstützung.

Meiner Familie und meinem Freund danke ich für beständigen Rückhalt während meiner gesamten Studienzeit.



# Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>I Theoretischer Teil</b>	<b>3</b>
<b>1 Die allergische Immunreaktion</b>	<b>5</b>
1.1 Definition . . . . .	5
1.1.1 Typen allergischer Reaktionen . . . . .	5
1.2 Begriffsklärung . . . . .	7
1.2.1 Das Immunsystem . . . . .	8
1.2.2 Immunglobuline . . . . .	8
1.2.3 Antigene und Allergene . . . . .	9
1.2.4 Atopie . . . . .	10
1.2.5 Sensibilisierung . . . . .	10
1.2.6 Anaphylaxie . . . . .	10
1.3 Epidemiologie und Ätiologie . . . . .	10
<b>2 Allergische Rhinitis (AR)</b>	<b>13</b>
2.1 Definition und Klassifikation . . . . .	13
2.2 Symptomatik . . . . .	14
2.3 Diagnostik . . . . .	15
2.3.1 Hauttests . . . . .	16
2.3.2 Serologische Tests . . . . .	16
2.4 Therapie . . . . .	17
2.4.1 Allergenkarrenz . . . . .	17
2.4.2 Pharmakotherapie . . . . .	18
2.4.3 Allergenspezifische Immuntherapie . . . . .	19
2.5 Epidemiologie . . . . .	20
2.6 Komorbidität . . . . .	21

<b>3</b>	<b>Lebensqualität</b>	<b>23</b>
3.1	Entwicklung des Begriffs der Lebensqualität . . . . .	23
3.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität . . . . .	24
3.3	Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität . . . . .	25
3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und allergische Rhinitis . . . . .	26
3.4.1	Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität bei allergischer Rhinitis . . . . .	27
3.5	Zur Bedeutung der Lebensqualitätsmessung in klinischen Prüfungen . .	28
<b>4</b>	<b>Klinische Prüfungen in der Vienna Challenge Chamber (VCC)</b>	<b>29</b>
4.1	Zur Durchführung klinischer Prüfungen . . . . .	29
4.2	Klinische Prüfungen in Bezug auf allergische Rhinitis . . . . .	31
4.3	Die Vienna Challenge Chamber (VCC) . . . . .	32
4.3.1	Die Allergen-Provokationskammer . . . . .	32
4.3.2	Wirksamkeitsüberprüfung getesteter Medikation . . . . .	33
4.3.3	Ablauf einer Provokationssitzung . . . . .	35
4.3.4	Lebensqualitätsmessung in der VCC . . . . .	36
<b>II</b>	<b>Empirischer Teil</b>	<b>37</b>
<b>5</b>	<b>Methodisches Vorgehen</b>	<b>39</b>
5.1	Studiendesign . . . . .	39
5.1.1	Messzeitpunkte der Lebensqualität . . . . .	42
5.1.2	Intendierte Stichprobe . . . . .	43
5.2	In- und Exklusionskriterien . . . . .	44
5.2.1	Inklusionskriterien . . . . .	44
5.2.2	Exklusionskriterien . . . . .	45
5.3	Erhebungsinstrumente . . . . .	46
5.3.1	Short Form-36 Health Survey (SF-36) . . . . .	46
5.3.2	Allergen Challenge Chamber – Allergic Rhinitis Quality of Life Questionnaire (ACC-ARQoL) . . . . .	48
5.4	Fragestellungen und Hypothesen . . . . .	49
5.5	Auswertungsverfahren . . . . .	51
5.5.1	Faktorenanalyse . . . . .	51
5.5.2	Reliabilitätsanalyse . . . . .	52
5.5.3	t-Test für abhängige Stichproben . . . . .	52
5.5.4	Einfache Varianzanalyse . . . . .	52

5.5.5	Kruskal-Wallis-Test . . . . .	52
5.5.6	Vergleich der relativen Validität . . . . .	52
5.5.7	Korrelationen . . . . .	53
<b>6</b>	<b>Ergebnisdarstellung</b>	<b>55</b>
6.1	Stichprobenbeschreibung . . . . .	55
6.2	Psychometrische Analyse des ACC-ARQoL – Ergebnisse der 1. Fragestellung . . . . .	56
6.2.1	Bestimmung der Faktoren . . . . .	56
6.2.2	Bestimmung der Änderungssensitivität . . . . .	57
6.2.3	Prüfung der Reliabilität . . . . .	58
6.3	Hypothesenprüfung . . . . .	59
6.3.1	Ergebnisse der 2. Fragestellung . . . . .	59
6.3.2	Ergebnisse der 3. Fragestellung . . . . .	65
6.3.3	Ergebnisse der 4. Fragestellung . . . . .	66
6.3.4	Ergebnisse der 5. Fragestellung . . . . .	69
<b>7</b>	<b>Interpretation und Diskussion</b>	<b>71</b>
<b>8</b>	<b>Kritik und Ausblick</b>	<b>75</b>
	<b>Zusammenfassung</b>	<b>77</b>
	<b>Abstract</b>	<b>79</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>83</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>85</b>
	<b>Anhang</b>	<b>91</b>





# Einleitung

Health is a state of complete physical, mental and social well being,  
and not merely the absence of disease and infirmity.  
(Definition von Gesundheit, WHO, 1947)

Durch den großen medizinischen Fortschritt in den letzten Jahren ist es nicht nur möglich, diverse Krankheiten zu heilen, sondern auch Symptome schwerwiegender chronischer Erkrankungen soweit zu behandeln, dass Patienten trotz eines einschlägigen Erkrankungsbildes ein weitaus beschwerdefreieres Leben führen können, als es noch vor einigen Jahrzehnten denkbar war. Nun bringt dieser Fortschritt aber auch einige komplexe Fragen, wie zum Beispiel die nach der *Qualität des Lebens* mit sich.

Wie bereits im Jahre 1947 von der World Health Organization (WHO) formuliert, zeichnet sich der Zustand der Gesundheit nicht nur durch Abwesenheit einer Krankheit aus, sondern beinhaltet vielmehr Aspekte wie beispielsweise psychisches und soziales Umfeld. Der Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist also in unmittelbarer Verbindung mit der Medizin, umfasst aber gleichzeitig auch den Bereich der Psychologie in nicht zu unterschätzendem Maße. Lebensqualität an sich ist also keineswegs eine rein medizinische Angelegenheit und sollte von mehreren Perspektiven und dadurch auch Fachrichtungen betrachtet werden.

Ein sehr brisantes Beispiel für chronische Krankheitsbilder, die im Zusammenhang mit gesundheitsbezogener Lebensqualität stehen, sind allergologische Erkrankungen. Diese haben vor allem in den westlichen Ländern stark zugenommen und betreffen immer größere Teile der Weltbevölkerung und somit auch deren Lebensqualität. Hierbei zählen die Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis zu den häufigsten immunologischen Krankheitsbildern, wie etwa die allergische Rhinitis, eine chronische Atemwegserkrankung, die durch Inhalationsallergene ausgelöst wird und bereits etwa 17% aller Österreicher betrifft. Ein erschwerender Faktor dieser Erkrankung ist die Tatsache, dass es nahezu unmöglich ist, den auslösenden Allergenen auszuweichen, wie dies zum Beispiel bei Nahrungsmittelallergien der Fall ist. Eine hinzukommende Erschwerung ist die Vielzahl an Symptomen, die mit dieser Krankheit einhergehen und somit zu

einer starken Einschränkung des subjektiven Wohlbefindens führen. Deshalb zeichnet sich eine neue Tendenz in der Testung von Medikamenten gegen Allergien ab, die nicht nur auf eine reine Symptombehandlung und -linderung, sondern auch auf die Erhebung des subjektiven Befindens abzielt. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit einer Studie in Bezug auf gesundheitsbezogene Lebensqualität im Rahmen einer klinischen Prüfung eines Medikamentes gegen allergische Rhinitis, was ein Beispiel für die Verbindung von Psychologie und Medizin auf dem Gebiet der Gesundheitsforschung darstellt. Diese Arbeit betrachtet die obig genannte in der Vienna Challenge Chamber durchgeführte Studie insofern in erster Linie von einem psychologischen Standpunkt aus, als sie einen Vergleich zweier Messinstrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingebettet in eine klinische Prüfung zum Thema hat.

Für mich als Mitarbeiterin der Vienna Challenge Chamber und Psychologie-Diplomandin bot diese Arbeit nicht nur eine willkommene Vertiefung meines Studiums auf einem meiner Interessensgebiete, sondern brachte mir auch Freude im zwischenmenschlichen Kontakt mit den Probanden, die der Studie gegenüber offen waren.

Rückblickend hoffe ich, mit meiner Arbeit auf das eine oder andere offene Ohr zu stoßen, sei es das eines einzelnen Lesers, der in irgendeiner Weise mit dem Thema vertraut ist – Psychologe, Arzt oder Patient –, oder das einer breiteren Öffentlichkeit im ganz allgemeinen Sinne, und so als Student etwas zur Weiterentwicklung dieses Gebietes beitragen zu können.

An dieser Stelle sei noch erwähnt, dass in der vorliegenden Arbeit verwendete Bezeichnungen wie beispielsweise Proband oder Teilnehmer immer für beide Geschlechter gleichermaßen gelten.

# Teil I

## Theoretischer Teil



# Kapitel 1

## Die allergische Immunreaktion

Allergische Erkrankungen zählen zu den häufigsten und am stärksten zunehmenden Krankheitsbildern der heutigen Zeit, dementsprechend groß ist auch die medizinische und soziale Bedeutung dieser Erkrankungen und ebenso unerschöpflich die dazu angebotene Fachliteratur. Nach einer Definition des Begriffs Allergie und der Beschreibung der Einteilung verschiedener Typen allergischer Reaktionen, wie sie nach Coombs und Gell (1963) erfolgt, wird ein für das Verständnis der weiteren Arbeit relevanter Auszug an Erklärungen und Begriffen aus dem Fachgebiet der Allergologie dargeboten. Anschließend folgt ein Überblick über Epidemiologie und Ätiologie allergischer Erkrankungen.

### 1.1 Definition

Der Begriff *Allergie* wurde erstmals 1906 von dem Kinderarzt Clemens von Pirquet definiert und in die medizinische Fachliteratur aufgenommen. Pirquet verstand darunter in zeitlicher, quantitativer und qualitativer Hinsicht eine Veränderung der Reaktionsfähigkeit des Organismus, die sich gleichermaßen als Steigerung sowie Verminderung zeigt (Huber, 2006). Heute bezeichnet man als Allergie eine erworbene spezifische Änderung der Reaktionsfähigkeit des Immunsystems im Sinne einer überschießenden, krankmachenden spezifischen Immunantwort auf körperfremde, normalerweise unschädliche Substanzen. Diese Immunantworten sind für Betroffene schädlich und führen zu unterschiedlichen Krankheitsbildern (Grevers & Röcken, 2001; Pschyrembel, 2007).

#### 1.1.1 Typen allergischer Reaktionen

Nach Coombs und Gell (1963) werden allergische Reaktionen nach den ihnen zugrunde liegenden immunologischen Mechanismen in vier Typen unterteilt. Die Typen I–III zäh-

len zu den humoralen antikörpervermittelten allergischen Reaktionen, Typ IV hingegen wird als zellvermittelte allergische Reaktion bezeichnet.

Die folgende Darstellung soll einen kleinen Überblick über die vier Reaktionstypen liefern, ohne sich dabei in der Komplexität der jeweiligen Prozesse zu verlieren. Es sollen Auslöser und die daraus resultierenden Krankheitsbilder aufgezeigt und ein kurzer Abriss über die dahinter ablaufenden Prozesse gegeben werden. Für eine ausführlichere Darstellung der jeweiligen Mechanismen sei auf die für diese Zusammenstellung verwendete Literatur verwiesen (Forth, Henschler & Rummel, 2005; Grevers & Röcken, 2001; Müller, 2006; Pschyrembel, 2007; Saloga, Klimek, Buhl, Mann & Knop, 2006).

### **Allergische Reaktion des Typs I – Soforttyp**

Die allergische Reaktion des Typs I wird auch als Anaphylaktischer Typ oder Soforttyp bezeichnet. Es ist eine durch IgE-Antikörper ausgelöste Reaktion, die unmittelbar nach dem Kontakt mit dem Allergen erfolgt. Dafür typische Allergenquellen sind zum Beispiel Pollen, Tierhaare, Hausstaubmilben, Nahrungsmittel und Insektengifte.

Das Allergen bindet sich an spezifische sensibilisierte IgE-Antikörper, die sich an der Oberfläche von Mastzellen oder basophilen Granulozyten befinden. Diese Zellen sind in der Lage, reichlich Botenstoffe zu speichern beziehungsweise diese rasch zu produzieren. Binden mehrere IgE-Moleküle aneinander, so bildet sich durch Brücken zwischen den Molekülen eine Vernetzung. Dies führt zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histaminen, Leukotrienen und Prostaglandinen.

Dies kann zu allergisch bedingten Krankheitsbildern wie Rhinitis, Konjunktivitis, Asthma und Urtikaria bis hin zur Anaphylaxie führen.

Das Risiko, eine Allergie des Typs I zu entwickeln, wird durch die Atopieneigung, die Häufigkeit und Intensität der Allergenexposition sowie durch die Allergenpotenz der betreffenden Substanz und die aktuelle Abwehrlage der Körpergrenzflächen bestimmt.

### **Allergische Reaktion des Typs II – Zytotoxischer Typ**

Beim Zytotoxischen Typ kommt es zu einer Interaktion von zellgebundenen Antigenen (zum Beispiel Arzneimittel oder Blutgruppenantigene) mit spezifischen IgG- und eventuell auch mit IgM-Antikörpern. Dabei kommt es zunächst zu einer Schädigung der Zellmembran, wodurch eine Aktivierung von Komplementkaskaden und die Ausschüttung toxischer Substanzen bewirkt wird, was schließlich zur Auflösung körpereigener Zellen führt.

Typ-II-Reaktionen zeigen sich vor allem in Folge von Unverträglichkeiten bestimmter Medikamente, dies kann sich in Form von allergisch bedingten hämolytischen Anämi-

en, Thrombozytopenien oder auch Agranulozytosen äußern. Diese Art der allergischen Reaktion kann auch bei einer hyperakuten Abstoßung von Organtransplantaten beobachtet werden. Die Reaktionszeit kann sich von wenigen Minuten bis zu 12 Stunden nach Kontakt mit dem betreffenden Allergen erstrecken.

### **Allergische Reaktion des Typs III – Immunkomplextyp**

Bei der als Arthus-Typ bezeichneten Reaktion sind die verursachenden IgG-Antikörper gegen lösliche Antigene gerichtet. Diese können durch injizierte Seren als freigesetzte Komponenten von Krankheitserregern oder durch wiederholtes Inhalieren von Schimmelpilz- oder Heustaubkomponenten in den Körper gelangen.

Diese Reaktion führt zur Bildung von IgG- oder IgM-Komplexen, die sich in verschiedenen Geweben ablagern, was durch eine Reihe von bestimmten Prozessen zu einer Freisetzung gewebsschädigender Enzyme führt. Nach einer Latenzzeit von bis zu zehn Tagen kann es in Folge dessen zu einer akuten Immunkomplexreaktion kommen. Zu den klinischen Bildern dieser allergischen Reaktion zählen unter anderem die Serumkrankheit, die allergische Vaskulitis, die exogen-allergische Alveolitis und die allergische bronchopulmonale Aspergillose.

### **Allergische Reaktion des Typs IV – Verzögerter Typ**

Bei dieser auch als Tuberkulintyp bezeichneten Reaktionsform kommt es zur Bildung von Zytokinen durch sensibilisierte T-Zellen, was eine Entzündung und Zellanalyse hervorruft. Zu den auslösenden Faktoren zählen Metallionen, Konservierungsstoffe und mykobakterielle Proteine (Tuberkulin, Lepromin).

Typ-IV-Reaktionen manifestieren sich typischerweise 24–72 Stunden nach Kontakt mit dem Allergen. Klinische Formen sind kontaktallergische Ekzeme, pseudolymphomartige Rötung und Schwellung, aber auch die verzögerte Graft-versus-Host-Reaktion, die in Folge einer allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation auftreten kann.

## **1.2 Begriffsklärung**

Im folgenden Abschnitt werden Begriffe, die für ein grundlegendes Verständnis von Allergien und daher für die vorliegende Arbeit von Bedeutung sind, kurz erläutert.

### 1.2.1 Das Immunsystem

Das Immunsystem ist ein komplexes funktionelles System, das durch die Abwehr körperfremder Substanzen (Antigene) und durch eine kontinuierliche Elimination anormaler Körperzellen zur Erhaltung der Integrität des Körpers dient (Pschyrembel, 2007).

Um seine Aufgabe, den Körper vor potenziell gefährlichen Stoffen wie Toxinen und Krankheitserregern zu schützen, erfüllen zu können, muss das Immunsystem in der Lage sein, zwischen gefährlichen und ungefährlichen sowie zwischen körpereigenen und körperfremden Stoffen zu unterscheiden. Ein intaktes Immunsystem reagiert nicht gegen körpereigene Strukturen, sondern nur gegen spezifische körperfremde Antigene (Ammon & Hunnius, 2004).

Grob gesprochen wird zwischen angeborener (nicht adaptiver) und erworbener (adaptiver) Immunität unterschieden. Zwischen diesen beiden Immunsystemen besteht eine starke wechselseitige Beziehung. Die angeborene Immunität, die sich aus den verschiedenen Barrierefunktionen der Gewebe zusammensetzt, umfasst ein Spektrum an Abwehrfunktionen, ohne dass dabei eine antigenspezifische Erkennung erfolgt. Sie stellt eine erste Verteidigungslinie gegen potentiell schädliche Eindringlinge dar. Übersteigt die Anzahl der in den Körper eindringenden Keime einen kritischen Wert, können diese durch die angeborene Immunantwort nicht mehr bewältigt werden, und es kommt zur Indikation einer adaptiven Immunantwort. Diese zeichnet sich durch eine spezifische Erkennung von Antigenen und durch ihr immunologisches Gedächtnis für das Antigen aus. Das immunologische Gedächtnis gewährleistet bei erneutem Kontakt mit dem gleichen Antigen eine erheblich schnellere und verstärkte Immunantwort. Daneben stellt auch die Verhinderung von Autoimmunreaktionen durch die Fähigkeit der Unterscheidung von körpereigenen und körperfremden Molekülen eine wichtige Funktion der adaptiven Immunität dar. Gelingt diese Unterscheidung nicht, kann es zu einer überschießenden Immunreaktion gegen körpereigene Gewebsstrukturen kommen, was in schweren Fällen zu einer Autoimmunerkrankung führen kann. Allergien resultieren aus einer pathogenen überschießenden Reaktion des adaptiven Immunsystems gegen nicht infektiöse, körperfremde, normalerweise jedoch unschädliche Substanzen aus der Natur (Grevers & Röcken, 2001; Saloga et al., 2006; Saloga & Reske-Kunz, 1999).

### 1.2.2 Immunglobuline

Immunglobuline sind Antikörper bestehend aus Molekülen, die von Plasmazellen hergestellt werden. Abgegeben an das Blut oder andere Körperflüssigkeiten dienen sie der Abwehr von Infektionen. Sie werden in fünf Klassen eingeteilt, die durch Buchstaben gekennzeichnet sind: IgG, IgM, IgA, IgE, IgI. Von besonderer Bedeutung für allergische



Erkrankungen ist das IgE. Dies ist gemeinsam mit den Mastzellen für viele allergische Erkrankungen verantwortlich (Holgate, Church & Kapp, 1996).

### 1.2.3 Antigene und Allergene

Bei Antigenen handelt es sich um Substanzen (vor allem Proteine und Glykoproteine), die von den Zellen des adaptiven Immunsystems erkannt werden und eine spezifische Immunantwort auslösen. Ruft ein Antigen eine allergische Reaktion hervor, so wird es als Allergen bezeichnet. Allergene sind somit körperfremde Substanzen, die eine Typ-I- oder Typ-IV-Reaktion auslösen können. Die Sensibilisierungspotenz von Allergenen wird durch die Kombination der allergenen Determinanten und ihren chemischen Aufbau bestimmt, wobei bestimmte Charakteristika eine allergische Wirkung scheinbar erleichtern. Die allergische Wirkung wird zum einen durch die Fähigkeit, physiologische Schranken des Körpers zu überwinden, um in den Körper zu gelangen, zum anderen durch Faktoren wie niedriges Molekulargewicht, gute Löslichkeit, hohe Stabilität sowie geringes natürliches Vorkommen, begünstigt (Grevers & Röcken, 2001; Jäger, 2000; Müller, 2006).

Aufgrund einer unbegrenzten Anzahl an potenziellen Allergenen, kann eine vollständige Aufzählung nicht erfolgen. Grob gesprochen kann eine Einteilung in Inhalations-, Nahrungsmittel- und Kontaktallergene erfolgen, wie sie nachfolgend kurz dargestellt wird (Saloga et al., 2006).

Als Inhalationsallergene werden jene Allergene bezeichnet, die durch Einatmen zu einer Sofortreaktion bei sensibilisierten Personen führen. Dazu zählen beispielsweise Baum-, Kräuter- und Gräserpollen sowie Milben-, Tier- und Pilzallergene.

Als Nahrungsmittelallergene werden jene Moleküle bezeichnet, die nach oraler Aufnahme eine allergische Sofortreaktion bei sensibilisierten Personen auslösen. Hier erfolgt eine Einteilung in unterschiedliche Klassen. Zum einen gibt es die so genannten klassischen oder vollständigen Nahrungsmittelallergene, die sich durch eine Sensibilisierung auszeichnen, wie zum Beispiel Kuhmilch, Hühnerei, Erdnuss, Fisch und Garnelen. Zum anderen werden so genannte unvollständige Nahrungsmittelallergene beschrieben, bei denen es zwar durch den Verzehr zur Entwicklung von Symptomen kommt, jedoch keine spezifische Sensibilisierung nachweisbar ist. Dabei handelt es sich zumeist um pollenassoziierte Nahrungsmittelallergene wie frisches Obst, Gemüse und Nüsse.

Kontaktallergene sind Haptene, die bei Kontakt mit einer sensibilisierten Person ein allergisches Kontaktekzem auslösen. Dies können beispielsweise verschiedene Metalle, Pflanzen, textile Stoffe, Duftstoffe, Gummiinhaltsstoffe, Kunststoffe, Lacke,

Desinfektions- und Konservierungsmittel sowie Salbengrundlagen und Medikamente sein.

#### 1.2.4 Atopie

Der Begriff Atopie beschreibt die erbliche Disposition eines Menschen, Allergien des Soforttyps zu entwickeln. Atopische Krankheitsbilder wie allergisches Asthma bronchiale, allergische Rhinitis, Rhinokonjunktivitis oder atopische Ekzeme (Neurodermitis) zeichnen sich zumeist durch einen erhöhten Gesamt-IgE-Spiegel im Plasma aus (Johansson et al., 2001; Saloga et al., 2006).

#### 1.2.5 Sensibilisierung

Bevor es zur Entwicklung von allergischen Symptomen in Bezug auf ein bestimmtes Allergen kommen kann, findet eine so genannte Sensibilisierung gegenüber dem betreffenden Allergen statt. Dabei kommt es zu einer ersten Bildung von allergenspezifischen IgE-Antikörpern. Jeder allergischen Reaktion geht somit eine Sensibilisierung voraus. Ist eine Sensibilisierung erfolgt, kommt es bei jedem weiteren Kontakt mit dem Allergen zum Auftreten von allergischen Symptomen (Müller, 2006).

#### 1.2.6 Anaphylaxie

Der Anaphylaktische Schock ist eine schwere systemische allergische Reaktion im Rahmen IgE-vermittelter Allergien, durch die jedes Organsystem betroffen sein kann. Ausmaß und Art der Reaktion sind von Grad der Sensibilisierung, Menge und Art der Allergene abhängig. Hypotonie, Bronchospasmus und Larynxödem können dabei lebensbedrohliche Reaktionen darstellen (Müller, 2006).

### 1.3 Epidemiologie und Ätiologie

Allergische Erkrankungen werden als Epidemie des 21. Jahrhunderts bezeichnet. Zählt man unterschiedliche Erscheinungsformen zusammen, ist mit einer stets steigenden Tendenz zur Zeit mehr als ein Viertel der westlichen Weltbevölkerung von Allergien betroffen (Saloga et al., 2006).

Die in der Literatur zu findenden Angaben zu Prävalenzen allergischer Erkrankungen weisen jedoch eine große Schwankungsbreite auf. Die unterschiedlichen Angaben sind einerseits auf starke geographische Unterschiede bezüglich Vorkommen einzelner allergischer Erkrankungen, andererseits auf verschiedentliche Erhebungsmethoden und

Definitionen zurückzuführen. Einstimmig hingegen wird von einer Zunahme der Prävalenz von Allergien über den Zeitraum der letzten 20 Jahre hinweg berichtet.

Einige epidemiologische Studien zusammenfassend, lässt sich die Prävalenz allergischer Erkrankungen in der Bevölkerung von Industriestaaten mit etwa 25–30% angeben. Dabei zählen die Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis zu den häufigsten. So leiden 10–20% an einer allergischen Rhinitis, 10–15% sind von Neurodermitis und Urtikaria betroffen und 5–10% entwickeln allergisches Asthma bronchiale. Von Nahrungsmittelallergien sind ca. 2% der Bevölkerung betroffen und die Prävalenz von Insektengiftallergien liegt bei 1–5% (Charpin, Sibbald, Weeke & Wuthrich, 1996; Werfel & Kapp, 2004).

Laut Dorner et al. (2006) zählen Gräserpollen, Hausstaubmilben, Katzenhaare, Schimmelpilze und Birkenpollen zu jenen Allergenen, die in der österreichischen Bevölkerung am häufigsten einen positiven Hauttest ergeben. Bei selbstberichteten Daten werden am häufigsten Pollen (10,8%), Tiere und Medikamente (jeweils 6,6%), Hausstaubmilben (6,3%), Chemikalien und Metalle (jeweils 5,0%) und Kosmetika (4,0%) genannt. Ähnliches spiegeln auch Daten österreichischer Gesundenuntersuchungen wider.

Viele Prävalenzstudien im allergologischen Bereich beschäftigen sich speziell mit den atopischen Krankheitsformen. So auch die *International Study on Asthma and Allergy in Children*<sup>1</sup> (ISAAC), die das Auftreten bestimmter Allergien in Abhängigkeit der geographischen Lage deutlich macht. Ergebnisse der ISAAC-Studie geben für Neuseeland, England, Australien, Irland und Kanada mit einer Jahresprävalenz von 25–40% das häufigste Vorkommen von Asthma an. In Europa ist nach Großbritannien und Irland die Prävalenz mit 13–20% auch in Malta, Finnland, Deutschland, Frankreich und Schweden sehr hoch. In Österreich beträgt die Prävalenz der berichteten Asthmasymptome 12% und liegt damit etwa in der Mitte der an der Studie teilnehmenden Länder. In Georgien, Rumänien, Albanien sowie in Griechenland, China, Indien und Indonesien liegt die Prävalenz sogar unter 5%. In Bezug auf das Vorkommen anderer Allergieformen zeigt sich eine geographische Übereinstimmung. Das bedeutet, dass bei hohen Prävalenzraten von Asthma bronchiale Kinder auch häufiger über Symptome von allergischer Rhinitis und atopischem Ekzem berichten (Dorner et al., 2006; Koch, 1998).

Allergische Krankheiten kommen im Allgemeinen bei Patienten jeden Alters vor, zumeist beginnen sie bereits in der frühen Kindheit. Manifestation und beteiligte Allergene sind dabei stark altersabhängig. In der frühen Kindheit zählen Nahrungsmittelallergien

---

<sup>1</sup>Weltweit wurden über 460 000 Kinder im Alter von 13 und 14 Jahren anhand standardisierter Fragebögen bezüglich des Auftretens von Symptomen von allergischem Asthma bronchiale, allergischer Rhinokonjunktivitis und atopischem Ekzem innerhalb des letzten Jahres befragt.

zu den häufigsten Ursachen allergischer Erkrankungen, bis zu einem Alter von zehn Jahren ist jedoch sehr oft eine Spontanheilung von Allergien zu beobachten. Weisen Kinder bereits sehr früh allergische Symptome auf, haben sie zumeist auch später noch eine Neigung, weitere allergische Erkrankungen zu entwickeln, wobei sich mit zunehmendem Alter zumeist auch die Art der Allergie ändert. Bei älteren Kindern überwiegen durch Inhalationsallergene hervorgerufene Allergien. Bei Jugendlichen und Erwachsenen treten Allergien am häufigsten in Form von Kontaktekzemen auf. Medikamentenallergien gehen mit der Häufigkeit der Verwendung einher, weshalb eher ältere Personen betroffen sind. Insektengiftallergien kommen in jedem Lebensabschnitt ähnlich häufig vor (Rebhandl, 2006).

# Kapitel 2

## Allergische Rhinitis (AR)

Die Allergische Rhinitis (auch Rhinitis allergica, Rhinopathia allergica, allergische Rhinopathie, umgangssprachlich allergischer Schnupfen, speziell für pollenbedingte allergische Rhinitis auch Heuschnupfen, Pollinose oder allergische Rhinokonjunktivitis bei Mitbeteiligung der Augen genannt) ist eine Erkrankung des atopischen Formenkreises und zählt zu den am häufigsten vorkommenden immunologischen Erkrankungen.

In diesem Kapitel erfolgt nach der Definition und Klassifikation eine Beschreibung der Symptomatik von AR. Anschließend werden diagnostische Möglichkeiten und derzeit übliche Therapiemethoden kurz vorgestellt. Zum Abschluss werden in diesem Kapitel Angaben zu Epidemiologie und Komorbiditäten von AR gemacht.

### 2.1 Definition und Klassifikation

Die AR ist eine chronische Erkrankung der oberen Atemwege, die sich in einer Vielzahl unterschiedlicher Symptome äußert und auch mit anderen Erkrankungen wie beispielsweise Asthma bronchiale, Nahrungsmittelallergien, atopischen Ekzemen und Sinusitis einhergehen kann. Meist beginnt die Erkrankung bereits in der frühen Kindheit und hat oft sehr starke Auswirkungen auf das Sozialleben, die schulische Leistungsfähigkeit und die Arbeitsproduktivität der Betroffenen (Jones, Carney & Davis, 1998; Müller, 2006; Rudack, Sachse & Jörg, 2003).

Klinisch wird sie definiert als eine allergische Entzündung der Nasenschleimhaut, die durch IgE-vermittelte Sofortreaktionen des Immunsystems nach direktem Kontakt von Inhalationsallergenen mit der Schleimhaut auftritt (Grevers & Röcken, 2001).

Bislang wurde eine AR in Abhängigkeit davon, ob es jahreszeitlich bedingt oder das gesamte Jahr über zu Symptomen kommt, in eine saisonale allergische (SAR) und eine perenniale allergische Rhinitis (PAR) unterteilt. Als Auslöser für die SAR sind

vor allem Pollenallergene von Erle, Hasel, Birke, Gräsern, Roggen, Beifuß und Wege-  
 rich von Bedeutung, die nur zu bestimmten Zeiten des Jahres vorkommen. Stärke und  
 Dauer der jeweiligen Symptome sind vom jeweiligen Allergenspektrum abhängig. Die  
 PAR hingegen tritt durch Kontakt mit Allergenen, die ganzjährig vorherrschen können,  
 wie Hausstaubmilben beziehungsweise deren Ausscheidungen, Tierhaare oder Schim-  
 melpilzsporen, auf.

Da jedoch sowohl saisonale Allergene in manchen Gebieten auch ganzjährig be-  
 ziehungsweise über viele Monate des Jahres vorkommen können, als auch perenniale  
 Allergene durchaus saisonale Schwankungen zeigen können, wurde von der Arbeits-  
 gruppe für Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma<sup>1</sup> (ARIA) im Jahr 2001 eine  
 neue Klassifikation veröffentlicht. Nach dieser Klassifikation erfolgt die Einteilung von  
 AR in Abhängigkeit des Schweregrades und der Dauer der Beschwerden in eine inter-  
 mittierende oder persistierende Rhinitis (Bousquet, Cauwenberge & Khaltaev, 2001).

Nach ICD-10 wird die AR dem Kapitel der *Krankheiten des Atmungssystems*  
 (J00–J99) und der Gruppe *Sonstige Krankheiten der oberen Atemwege* (J30–J39)  
 zugeteilt. Die Klassifikation erfolgt in saisonale beziehungsweise perenniale Rhinitis,  
 wobei die durch Pollen ausgelöste Rhinitis einen eigenen Punkt darstellt (vergleiche  
 Tabelle 2.1).

Klassifikation nach ICD-10	
<b>J30.1</b>	Allergische Rhinopathie durch Pollen
<b>J30.2</b>	Sonstige saisonale allergische Rhinopathie
<b>J30.3</b>	Sonstige allergische Rhinopathie (ganzjährig bestehend)
<b>J30.4</b>	Allergische Rhinopathie, nicht näher bezeichnet

Tabelle 2.1: ICD-10-Klassifikation: Allergische Rhinitis.

## 2.2 Symptomatik

Zu den primären Symptomen der AR zählen:

- wässrige Hypersekretion (Rhinorrhoe)
- nasale Obstruktion

<sup>1</sup>Die ARIA-Arbeitsgruppe ist eine Initiative in Zusammenarbeit mit der Weltgesundheitsorganisa-  
 tion (WHO).

- Juckreiz der Nase
- Niesattacken
- Postnasal Drip (Hyposmie und Sekretfluss in den Rachen)
- pharyngitische Beschwerden (Brennen und Jucken im Rachen)
- Brennen und Jucken der Augen
- Anstieg der Körpertemperatur

Häufig wird von Betroffenen auch über Müdigkeit, Kopfschmerzen, verminderten Antrieb, Konzentrationsschwäche und Schlafstörungen geklagt. Aus dieser Vielzahl an Beschwerden resultiert oft eine Einschränkung der Lebensqualität erkrankter Personen. Daher werden von der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) wie auch von der ARIA-Arbeitsgruppe Einschränkungen der Lebensqualität zur Definition des Schweregrades der Verlaufsform herangezogen. Unterschieden wird dabei zwischen einer leichten, mäßigen oder schweren AR, wobei man bereits von einer mäßigen bis schweren Form spricht, wenn neben den allgemeinen Symptomen auch mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft:

- Beeinträchtigung des Schlafes
- Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten (auch Freizeit oder Sport)
- Beeinträchtigung in der Schule oder am Arbeitsplatz

(Bousquet et al., 2001; Cauwenberge et al., 2000; Pohl, Maier & Vetter, 2006).

## 2.3 Diagnostik

In erster Linie muss eine AR von anderen nicht allergischen Formen der Rhinitis abgegrenzt werden. Dies sollte in Zusammenarbeit mit einem Facharzt erfolgen und beinhaltet neben einer genauen Anamnese eine Untersuchung von Hals, Nasen und Ohren sowie eine Röntgenaufnahme der Nasennebenhöhlen, wenn Symptome schon über einen längeren Zeitraum auftreten. Außerdem sollten Patienten, die unter AR leiden, auch immer hinsichtlich einer Erkrankung an Asthma bronchiale untersucht werden.

Sind andere Ursachen der nasalen Symptomatik auszuschließen, kann eine allergologische Untersuchung mittels Haut- und Bluttest Aufschluss über das auslösende Allergen geben.

### 2.3.1 Hauttests

Hauttestungen stellen ein wesentliches diagnostisches Verfahren zur Identifizierung von Allergie auslösenden Allergenen dar. Zur Diagnose von AR kommen zum Nachweis von allergischen Sofortreaktionen auf Inhalationsallergene der Prick- und der Intrakutantest infrage. Der Intrakutantest wird in der Regel nur dann durchgeführt, wenn trotz negativen oder fraglich positiven Pricktests die Anamnese deutliche Hinweise auf eine Sensibilisierung ergibt. Standardmäßig wird jedoch nur der Pricktest eingesetzt, weshalb im Folgenden die Durchführung dieses näher beschrieben wird.

Bei der Durchführung eines Pricktests werden zunächst kleine Tropfen von verschiedenen Allergenlösungen zumeist auf der Innenseite des Unterarms aufgebracht. Anschließend wird durch diese Tropfen mit einer Pricklanzette schräg in die oberste Hautschicht eingestochen, sodass die Allergenlösung in die vitalen Abschnitte der Haut gelangen kann. Neben den Allergenlösungen wird immer auch eine Histaminlösung als Positiv- und eine NaCl-Lösung als Negativkontrolle mitaufgetragen. Nach etwa 15 bis 20 Minuten kann die Reaktion beurteilt werden. Eine positive Hautreaktion auf ein betreffendes Allergen zeigt sich, wenn sich um dieses eine Quaddel (kreisähnliche hellrote juckende ödemartige Erhabenheit der Haut) bildet, deren Durchmesser mindestens 3mm größer ist als die Quaddel der Negativkontrolle (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2003; Bachert, Lange & Virchow, 2005).

### 2.3.2 Serologische Tests

Der Nachweis einer Sensibilisierung kann auch *in vitro* durch die Bestimmung der gesamten oder spezifischen IgE-Antikörper im Serum erfolgen.

#### Gesamt-IgE im Serum

Die Messung des Gesamt-IgE im Blut ermöglicht die Ermittlung einer allergischen Prädisposition. Bei einem gesunden Menschen ist die IgE-Konzentration die geringste aller zirkulierenden Immunglobuline. Die Höhe des Gesamt-IgE ist aber nicht allergenspezifisch und wird neben bestimmten Erkrankungen auch durch eine Reihe anderer Faktoren, wie beispielsweise durch Alter und Geschlecht, beeinflusst. Dennoch stellt ein hoher IgE-Wert zumeist ein gutes Maß für den Schweregrad von Asthma und atopischer Dermatitis dar (Bachert et al., 2005).



### Spezifische IgE-Antikörper im Serum

Für eine Bestimmung von allergenspezifischen IgE-Werten wird der Radio-Allergo-Sorbens-Test (RAST) herangezogen. Die RAST-Analyse erlaubt eine Quantifizierung von IgE-Antikörpern im Blut. Die Ergebnisse werden in verschiedene so genannte RAST-Klassen eingeteilt. Je höher der RAST-Wert ist, desto stärker ist die Sensibilisierung. Sind keine spezifischen Antikörper nachweisbar, wird das Ergebnis der Klasse *Null* zugeordnet und als negativer RAST interpretiert. Ab Klasse *Drei* ist von starker Reaktion zu sprechen. Mit dieser Analyse können allerdings nur die im Serum zirkulierenden Antikörper, nicht hingegen die an Mastzellen gebundenen nachgewiesen werden. Somit muss ein negativer RAST-Befund nicht gleichbedeutend mit einer fehlenden Sensibilisierung sein. Umgekehrt zeigt ein Nachweis spezifischer IgE-Antikörper nicht unbedingt eine klinische Relevanz an, sondern kennzeichnet lediglich das Vorhandensein einer spezifischen Sensibilisierung, die auch symptomfrei verlaufen kann (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2003; Bachert et al., 2005).

Eine Diagnose sollte immer unter Einbeziehung eines Haut- und Blutbefundes erfolgen.

## 2.4 Therapie

Zu den primären Grundsätzen einer Therapie von AR zählt die Anweisung zur Meidung der Allergene sowie die Anwendung geeigneter Medikation zur Linderung der Symptome. Die zur Zeit verfügbaren pharmakotherapeutischen Möglichkeiten beinhalten je nach Wirkmechanismus systemische sowie topische Therapien (Day et al., 2006).

### 2.4.1 Allergenkarrenz

Die meisten Richtlinien für AR empfehlen eine Vermeidung spezifischer Allergene, eine so genannte Allergenkarrenz, da dies zu einer deutlichen Verbesserung der Symptome führt. Dazu müssen jedoch durch eine allergologische Diagnostik alle klinisch relevanten Sensibilisierungen festgestellt werden und die Möglichkeit zur Vermeidung dieser gegeben sein. Doch selbst nach erfolgreicher Identifizierung aller sensibilisierten Allergene ist eine Vermeidung des Kontaktes nicht immer vollständig möglich (Bousquet et al., 2001).

### 2.4.2 Pharmakotherapie

Gegenwärtig spricht man von fünf unterschiedlichen Therapiemethoden, die in Abhängigkeit der Stärke und Art der Symptome zur Behandlung von AR eingesetzt werden.

#### **Orale und intranasale Antihistaminika**

Antihistaminika wirken symptomlindernd, indem sie die Histaminrezeptoren an Nervenendigungen, Drüsen und Blutgefäßen der Nasenschleimhaut blockieren. Sie haben eine gute Wirkung auf nasale Symptome wie Rhinorrhoe und auf Nies- und Juckreiz der Nase sowie auf oft damit einhergehende allergische Augenbeschwerden. Bei der nasalen Obstruktion hingegen kann durch den Einsatz von Antihistaminika nur eine geringfügige Besserung der Symptome erzielt werden. Sie haben einen schnellen Wirkungseintritt und durch eine topische Anwendung können Nebenwirkungen minimiert werden, wobei die zweite Generation der Antihistaminika keinen oder nur noch einen geringen sedierenden Nebeneffekt aufweist (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2003; Day et al., 2006).

#### **Cromone**

Cromone sind zwar gut verträglich und weisen kaum Nebenwirkungen auf, zeigen aber auch nur eine geringe Wirkung. Sie werden intranasal angewandt und nur bei sehr schwacher, aber beständiger AR eingesetzt. Sie kommen auch zur Behandlung von Asthma und unterstützend zu anderen Therapien bei AR sowie zur Behandlung von Symptomen in der Schwangerschaft zur Anwendung (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2003; Bachert et al., 2005).

#### **Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten**

Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten werden vor allem in der Therapie von Asthma eingesetzt, wenn dieses neben einer AR auftritt. Leukotriene sind Mediatoren der allergischen Entzündung und an der übermäßigen Sekretion und der nasalen Obstruktion beteiligt. Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten können daher zur Linderung dieser Symptome beitragen (Meltzer et al., 2000).

#### **Intranasale und systemische Glukokortikosteroide**

Bislang erwiesen sich die Glukokortikosteroide als die wirksamsten Medikamente in der Therapie von AR. Die systemische Anwendung von Glukokortikosteroiden kann

allerdings eine Reihe von Nebenwirkungen mit sich bringen, wodurch eine langfristige Behandlung mit oralen Glukokortikosteroiden nicht empfehlenswert ist und daher nur als Anstoßtherapie in sehr schweren Fällen zum Einsatz kommt. Allerdings kann sogar mit einer intranasalen Anwendung von Glukokortikosteroiden eine Linderung aller nasalen Symptome erzielt werden. Intranasale Glukokortikosteroide werden zumeist sehr gut vertragen und sind auch als Dauertherapie einsetzbar. Durch ihren verzögerten Wirkungsbeginn eignen sich Glukokortikosteroide jedoch nicht zu einer sofortigen Symptombekämpfung, sondern setzen eine längerfristige Anwendung voraus. Somit stellt eine langfristige intranasale Anwendung von Glukokortikosteroiden die bislang wirksamste Behandlung von mittelgradiger bis schwerer AR dar. Ihre Wirksamkeit erwies sich auch besser als die der topischen Antihistaminika und der Cromone (Bousquet et al., 2001; Willsie, 2002).

### 2.4.3 Allergenspezifische Immuntherapie

Die spezifische Immuntherapie (SIT) oder Hyposensibilisierungsbehandlung ist neben der Allergenkenz die einzige kausale Therapieform in der Behandlung von AR. Ihre klinische Wirksamkeit konnte bereits durch zahlreiche Studien belegt werden. Die Durchführung erfolgt durch eine wiederholte Applikation von standardisierten Allergenextrakten mit dem Ziel, eine Allergentoleranz zu erreichen. Die bis heute am besten erprobte Art der Anwendung stellt die subkutane Applikation mit einer Therapiedauer von drei bis fünf Jahren dar. Mit der Behandlung wird auf eine spezifische Wirkung des Immunsystems abgezielt. Die allergische Reaktion soll in Richtung einer normalen Immunität gegen ein bestimmtes Allergen verschoben werden. Durch eine subkutane SIT kann ein Behandlungseffekt über mehrere Jahre erzielt werden, indem das Auftreten von neuen Sensibilisierungen verzögert oder sogar verhindert und eine Linderung der Symptome sowie eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird. Die besten Behandlungserfolge zeigen sich bei einer Anwendung nach erst kurzer Erkrankungsdauer und wenigen Sensibilisierungen. Da jedoch die Durchführung einer SIT auch die Gefahr systemischer allergischer Nebenwirkungen wie beispielsweise Urtikaria, Asthmaanfälle oder anaphylaktische Schockreaktionen mit sich bringt, muss eine SIT von Spezialisten indiziert beziehungsweise überwacht werden (Bachert et al., 2005; Bousquet, Lockey & Malling, 1998; Malling & Klimek, 1999).

## 2.5 Epidemiologie

Mit einer derzeitigen Lebenszeitprävalenz von über 20% – Tendenz steigend – stellt die AR eine der häufigsten allergischen Erkrankungen in der Bevölkerung westlicher Industrienationen dar. Über die Ursache der zunehmenden Prävalenz von AR wird heute kontrovers diskutiert. Oft wird die heute in westlichen Ländern geringere Stimulation des frühkindlichen Immunsystems – bedingt durch weniger Infektionen und Parasiten sowie durch eine Vielzahl an präventiven Impfungen – als Ursache für die bereits weite Verbreitung und stetige Zunahme allergischer Erkrankungen angeführt (Rudack et al., 2003).

Die Schätzungen zur Prävalenz von AR variieren wiederum in Abhängigkeit von Erhebungsmethoden und Arbeitsdefinitionen. Wesentliche Unterschiede ergeben sich beispielsweise daraus, ob Angaben zu Prävalenzen aus diagnostizierten Befunden oder aus selbstberichteten Symptomen resultieren.

In einem Workshop-Bericht der ARIA-Arbeitsgruppe wird berichtet, dass weltweit etwa 10–25% der Bevölkerung von AR betroffen sind, wobei noch eine wesentlich höhere Dunkelzahl vermutet wird, da AR oft nicht als Krankheit erkannt und demzufolge kein Arzt aufgesucht wird (Bousquet et al., 2001).

Eine Studie von Bauchau und Durham (2004) befasst sich mit diesem Problem und bestätigt, dass ein großer Prozentsatz von AR undiagnostiziert bleibt: Die zunächst in einer Zufallsstichprobe erfassten 9000 Befragten gaben zu 19% an, unter Symptomen von AR zu leiden, bei 13% von diesen lag bereits ein ärztlicher Befund vor. In einem zweiten Schritt wurden 725 der ursprünglich befragten Personen auf eine AR hin medizinisch untersucht. Dabei erhielten 411 Personen eine positive Diagnose, 45% von diesen erhielten zuvor noch keinen medizinisch positiven Befund für AR.

Das Institut für Sozialmedizin der Medizinischen Universität Wien spricht in einem 2006 herausgegebenen Allergiebericht für Österreich von AR als häufigster allergische Diagnose. Es gaben 17,2% der Männer und 16,9% der Frauen, die im Rahmen des Wiener Gesundheits- und Sozialsurvey<sup>2</sup> befragt wurden, an, unter AR zu leiden. Im European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)<sup>3</sup> wurde AR bei 16,4% der 20- bis 44-Jährigen registriert. Die häufigsten Allergene, die zu einer AR führen, sind Gräserpollen (63,2%), Katzenhaare (43,6%), Birkenpollen (35,9%) und Hausstaubmil-

---

<sup>2</sup>Der Wiener Gesundheits- und Sozialsurvey ist eine repräsentative Querschnitterhebung, die im Zeitraum von 1999–2001 im Auftrag der Stadt Wien an der Wiener Wohnbevölkerung ab einem Alter von 16 Jahren durchgeführt wurde.

<sup>3</sup>The European Community Respiratory Health Survey ist eine Studie, um das Ausmaß von allergischem Asthma, asthmaähnlichen Symptomen und allergischer Rhinitis in der EU zu erfassen.

ben (35,0%). Bei Asthmapatienten erweist sich eine umgekehrte Reihenfolge mit Katzen (40,0%) Hausstaubmilben (37,1%) und Gräserpollen (32,9%) (Dorner et al., 2006).

## 2.6 Komorbidität

In den von der ARIA-Arbeitsgruppe veröffentlichten Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von AR wird Asthma als die häufigste Begleiterkrankung von AR bezeichnet (Bousquet et al., 2001). Studien zeigen, dass in 15–40% der Fälle AR-Patienten auch gleichzeitig an allergischem Asthma leiden und umgekehrt über 70% der Asthmapatienten auch an einer AR (Bachert et al., 2005; Bugiani, Carosso & Migliore, 2005; Demoly, Crampette & Daures, 2003; Mygind & Scadding, 2000). Wichtig für die Vermeidung von Komorbiditäten sowie eines Übergangs von der AR zu einem allergischen Asthma ist eine frühe Diagnose und eine angepasste Behandlung der AR (Dorner et al., 2006).

Andere Erkrankungen, die mit AR einhergehen können, sind chronische Sinusitis, chronische Otitis media, Polyposis nasi, Infektionen der unteren Atemwege sowie Pharyngitis und Laryngitis.



# Kapitel 3

## Lebensqualität

Ausgehend von einer ursprünglich auf materielle, ökonomische und politische Aspekte beschränkte Bedeutung hat das Konzept der Lebensqualität heute in eine Vielzahl von Bereichen Einzug gehalten. Für diese Arbeit von zentraler Bedeutung ist der Begriff gesundheitsbezogene Lebensqualität. Demnach erfolgt in diesem Kapitel nach einer kurzen Einführung der Entwicklung des Begriffs Lebensqualität eine Fokussierung auf gesundheitsbezogene Lebensqualität. Beginnend mit einer Begriffsklärung werden nachfolgend Messmethoden der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Allgemeinen und speziell auf AR bezogen dargestellt. Am Ende dieses Kapitels wird auf die Bedeutung der Lebensqualitätsmessung bei der Durchführung von klinischen Prüfungen eingegangen.

### 3.1 Entwicklung des Begriffs der Lebensqualität

Der Begriff Lebensqualität findet seinen Ursprung in den Sozialwissenschaften. Dort bezieht sich Lebensqualität auf die von der Bevölkerung erlebte Zufriedenheit mit Lebensbedingungen in materieller, ökonomischer und politischer Hinsicht. Mittlerweile hat der Begriff Lebensqualität auch im Gesundheitsbereich Einzug gehalten und – im Gegensatz zu der stark materiellen und politischen Bedeutung des Begriffs im sozialwissenschaftlichen Kontext – ist Lebensqualität im medizinischen Sinne als individueller gesundheitsbezogener Aspekt zu verstehen (Schumacher, Klaiberg & Brähler, 2003). Der Trend, Lebensqualität verstärkt individuumsbezogen zu betrachten, ist in den letzten Jahrzehnten entstanden. Ein Schwerpunkt hat sich dabei in der so genannten *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* etabliert (Bullinger, 1994; Schumacher et al., 2003). Mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gewinnen jene Bereiche an Bedeutung, die medizinisch veränderbar sind. Vor allem aber rückt dabei die subjektive Wahrneh-

mung von Gesundheit aus der Perspektive der Betroffenen in den Vordergrund, die zwar auch ein zentraler Bestandteil der „allgemeinen“ Lebensqualität ist, hier jedoch auf den gesundheitsspezifischen Aspekt fokussiert wird.

## 3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Da in den letzten Jahrzehnten bei der Behandlung von chronischen und auch akuten Erkrankungen das psychische und soziale Wohlbefinden der Patienten neben körperlichen Faktoren mehr und mehr an Bedeutung gewonnen hat, hat auch die Präsenz des Begriffs gesundheitsbezogene Lebensqualität stark zugenommen. Von besonderer Wichtigkeit für die Hinwendung zu einer ganzheitlicheren Betrachtung in der Medizin – im Sinne einer Erweiterung um die psychosoziale Dimension – wird oftmals die 1947 von der WHO veröffentlichte und um soziale und psychische Aspekte des individuellen Wohlbefindens erweiterte Definition von Gesundheit angesehen. Wahrnehmung und Verbesserung des subjektiven Befindens zählten zwar schon immer zu den Zielen medizinischer Intervention. Neu ist das Bestreben, Lebensqualität messbar zu machen und sie explizit als ein Kriterium zur Bewertung medizinischen Handelns heranzuziehen (Bullinger, 1997).

Bullinger (1997) teilt die Entwicklung der Lebensqualitätsforschung in drei Phasen. Am Beginn stehen in den frühen Siebzigern des vorigen Jahrhunderts anfängliche konzeptuelle Überlegungen und die Bemühung um eine definitorische Klärung des Lebensqualitätskonzeptes. Anfang der 1980er-Jahre richtet sich der Fokus auf die Messung der Lebensqualität und die Entwicklung von entsprechenden Messinstrumenten. Seit den 1990er-Jahren steht die Anwendung der entwickelten Verfahren im Vordergrund, zuerst hauptsächlich im Rahmen von Untersuchungen verschiedener Patientenpopulationen und anschließend auch in klinischen Studien im Sinne eines zusätzlichen Bewertungsparameters zur Beurteilung von Therapiemaßnahmen. Gegenwärtig sprechen Bullinger, Siegrist und Ravens-Sieberer (2000) von einer vierten Phase der Lebensqualitätsforschung, in der es auf der einen Seite erneut um die Klärung von theoretischen und methodologischen Grundlagen geht, wobei auf der anderen Seite auch eine verstärkte Einbeziehung von Lebensqualität zur Evaluation, Qualitätssicherung und Planung von Leistungen der Gesundheitsversorgung zu beobachten ist.

Trotz eines deutlichen Forschungsinteresses und großer Einsatzmöglichkeiten ist bis dato keine allgemein gültige Definition von Lebensqualität zu verzeichnen. Laut Radoschewski (2000) ist das Fehlen einer allgemein akzeptierten und verbindlichen Definiti-



on von Lebensqualität sowie auch von gesundheitsbezogener Lebensqualität auf einen Mangel an theoretisch-konzeptioneller Arbeit zurückzuführen.

Dennoch lässt sich aus den unterschiedlichen Definitionen ein gemeinsamer Konsens darüber, was unter gesundheitsbezogener Lebensqualität zu verstehen ist, erkennen. Bullinger (2002) bezeichnet gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein multidimensionales Konstrukt, das die körperlichen, emotionalen, mentalen, sozialen und verhaltensbezogenen Aspekte des Befindens und der Funktionsfähigkeit der Patienten aus deren Sicht beschreibt.

Sie wird anderenorts als latentes Konstrukt, das nicht als feststehende Größe gesehen werden kann, sondern als ein änderungssensitives Phänomen betrachtet werden muss, verstanden. Bezogen auf die Operationalisierung bedeutet dies, dass indirekt über die Verwendung von Indikatoren darauf geschlossen werden muss (Najman & Levine, 1981).

### **3.3 Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität**

Mittlerweile sind zahlreiche Instrumente zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität entwickelt worden und im Einsatz – auch wenn laut Bullinger et al. (2000) nur wenige dieser Verfahren wissenschaftlichen Kriterien entsprechen.

Bei den Verfahren sind zwei unterschiedliche Ansätze zur Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität zu verzeichnen. Zum einen gibt es krankheitsübergreifende und zum anderen krankheitsspezifische Messinstrumente.

Krankheitsübergreifende Verfahren, auch generische Verfahren genannt, sind unabhängig vom jeweiligen Gesundheitszustand einsetzbar. Sie können zur Bestimmung des Einflusses verschiedener Krankheiten auf die Lebensqualität herangezogen werden und im Sinne des epidemiologischen Ansatzes einen Indikator für die subjektive Gesundheit von Populationen darstellen und somit unabhängig vom aktuellen Gesundheitszustand für verschiedene Forschungszwecke eine Vergleichsbasis schaffen (Bullinger & Kirchberger, 1998b; Keown, 2001). Mittlerweile gibt es eine Vielzahl an generischen Verfahren zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Als Beispiele seien hier der Short Form-36 Health Survey (SF-36) (Ware & Sherbourne, 1992) sowie das Nottingham Health Profile (NHP) (Hunt & McEwan, 1980) und die Fragebögen WHOQOL-100 und WHOQOL-BREF, die im Rahmen des World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) Projekts entstanden sind (WHO, 1998), genannt, die derzeit zu den international am häufigsten eingesetzten Verfahren zählen.

Krankheitsspezifische Messinstrumente hingegen zielen darauf ab, die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Populationen mit bestimmten Krankheitsbildern zu er-

fassen. Sie beziehen sich neben den spezifischen Krankheitsbildern auch auf die Besonderheiten der damit verbundenen Interventionsmaßnahmen. Hierzu wurden bereits zahlreiche Verfahren für die unterschiedlichsten Krankheitsbilder entwickelt. Einen umfassenden Überblick über deutschsprachige Verfahren zur Messung der Lebensqualität bieten Schumacher et al. (2003).

### 3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und allergische Rhinitis

Wie in Abschnitt 1.3 dargestellt, sind eine Vielzahl von Menschen von allergischen Erkrankungen betroffen. In Abhängigkeit von Art und Ausprägung der Allergie geht diese unter Umständen mit starken Einschränkungen und Belastungen einher. Die Vielfalt der Symptome (vergleiche Abschnitt 2.2) von AR macht deutlich, dass diese zu starken Einschränkungen täglicher Aktivitäten sowie zu Einbußen der psychischen, sozialen und physischen Funktionalität führen können.

Die Wichtigkeit der Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität in Zusammenhang mit dem Erkrankungsbild der AR machen internationale Richtlinien wie GINA (Global Initiative for Asthma) und ARIA deutlich, in denen gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein relevanter Parameter zur Beurteilung von Gesundheitsmaßnahmen sowie zur Wahl von geeigneten Behandlungsmethoden bezeichnet wird (Baiardini et al., 2008). Auch Day et al. (2006) kommen zu dem Schluss, dass eine optimale Behandlung von AR neben Aspekten wie einem schnellen Wirkungsbeginn und einer umfassenden Linderung aller Symptome auch zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen muss.

Zur Definition des Schweregrades von AR wird sowohl von der EAACI als auch von der ARIA-Arbeitsgruppe die Beeinträchtigung der Lebensqualität als Kriterium herangezogen (Bousquet et al., 2001; Cauwenberge et al., 2000). Eine Verbesserung der AR-Symptomatik sollte also mit einer Steigerung der Lebensqualität einhergehen. Es gibt eine Reihe an klinischen Parametern, die zur Beurteilung der nasalen Symptomatik herangezogen werden. Unterschiedliche Studien kommen jedoch zu dem Ergebnis, dass objektive Messungen und die Lebensqualität bei Patienten mit AR nur schlecht korrelieren (Juniper & Guyatt, 1991; Leynaert, Neukirch, Liard, Bousquet & Neukirch, 2000). Um also ein komplettes Bild des Gesundheitszustandes der Patienten zu bekommen, muss Lebensqualität miterhoben werden.

### 3.4.1 Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität bei allergischer Rhinitis

Zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität bei AR kommen sowohl generische als auch spezifische Instrumente zum Einsatz.

In zahlreichen Studien mit dem SF-36 konnte eine Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit AR im Vergleich zu Gesunden festgestellt werden (Bousquet et al., 1994; Bunnag et al., 2005). Auch andere generische Instrumente wie das Sickness Impact Profile (SIP) und das Nottingham Health Profile (NHP) zeigen Einschränkungen der Lebensqualität aufgrund von AR auf. Wie bereits unter Abschnitt 3.3 erläutert, liegt der Vorteil generischer Verfahren in der Vergleichbarkeit der Auswirkungen unterschiedlicher Erkrankungsbilder auf die Lebensqualität. Dieser Vorteil geht allerdings auf Kosten der Sensitivität im Hinblick auf spezifische Veränderungen einzelner Erkrankungen, die besser durch krankheitsspezifische Verfahren erfasst werden können (Baiardini et al., 2003). Aus der Notwendigkeit heraus, diese Unterschiede erfassen zu wollen, kam es zur Entwicklung von Verfahren zur Messung der Lebensqualität speziell für Patienten mit AR. Eines der ersten und bislang am häufigsten eingesetzten Verfahren ist der von Juniper und Guyatt (1991) entwickelte Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ). Der RQLQ wurde entwickelt, um die Beeinträchtigung von Patienten mit AR in ihren täglichen Aktivitäten zu messen. Ziel ist es auch, mithilfe dieses Messinstruments individuelle Veränderungen über die Zeit aufdecken zu können (Juniper & Guyatt, 1991). Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum einer Woche und sind auf einer siebenstufigen Skala zu beantworten. Die insgesamt 28 Fragen können den folgenden sieben Bereichen zugeordnet werden:

- Beeinträchtigung des Schlafes
- krankheitsspezifische Symptome der Augen
- krankheitsspezifische Symptome der Nase
- nicht-AR-spezifische Krankheitssymptome
- praktische Probleme in Zusammenhang mit der Erkrankung
- Beeinträchtigung bei alltäglichen Tätigkeiten
- emotionale Probleme

In der ursprünglichen Form des Tests müssen zusätzlich aus einer Liste von 29 typischen Alltagsaktivitäten (zum Beispiel Radfahren, Lesen, Einkaufen, Hausarbeit, Gartenarbeit) drei ausgewählt werden, in denen sich die betroffene Person in der vergangenen Woche durch die Allergiebeschwerden beeinträchtigt fühlte. Aufgrund von

ökonomischen Überlegungen und dem häufigen Einsatz in klinischen Studien, in denen eine vollständige Erfassung der Beeinträchtigung in alltäglichen Situationen nicht von primärem Interesse ist, kam es zur Entwicklung einer standardisierten Version (Standardised Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ(S)) ohne diese Auswahlfrage. Der RQLQ kann als Interview- oder als Selbstbeurteilungsbogen gewählt werden, und es existiert eine um die Hälfte verkürzte Version (MiniRQLQ), deren Items zu fünf Skalen zusammengefasst werden können (Juniper, 2000; Juniper & Guyatt, 1991).

Die Fragebögen verfügen über gute Skalenqualitäten, außerdem konnten Stabilität sowie Änderungssensitivität nachgewiesen werden (Juniper & Guyatt, 1991). Mittlerweile liegt eine Reihe von Übersetzungen des RQLQ vor, die weltweit auch in zahlreichen klinischen Studien zur Bewertung von Behandlungen von AR zum Einsatz kommen.

### 3.5 Zur Bedeutung der Lebensqualitätsmessung in klinischen Prüfungen

Wie eingangs in diesem Kapitel dargelegt, hat sich in den letzten Jahrzehnten bei der Bewertung medizinischer Behandlungsverfahren ein Paradigmenwechsel abgezeichnet. Neben Veränderungen der klinischen Symptomatik wird seitdem verstärkt auch die subjektive Einschätzung der Veränderung des Gesundheitszustandes durch den erkrankten Menschen selbst als Bewertungskriterium für Therapien herangezogen.

Eben dieser Paradigmenwechsel, die Erkenntnis, dass medizinische Zielvariablen nicht unbedingt mit der von den Probanden empfundenen Lebensqualität korrelieren, und das Vorliegen von Messinstrumenten mit guten psychometrischen Daten führen zu einer immer größer werdenden Nachfrage der Einbeziehung von Lebensqualität in klinische Studien. Auch Bullinger (1997) sieht neben der Erfassung der Lebensqualität bestimmter Patientengruppen ein wichtiges Ziel der Lebensqualitätsforschung darin, Lebensqualität als Zielkriterium in klinische Studien miteinzubeziehen.

Schwarz (2005) postuliert in einem Leitfaden für klinische Prüfungen von Arzneimitteln, dass die Einbindung der Erfassung von Lebensqualität in eine klinische Studie nur dann sinnvoll ist, wenn eine Erkrankung auch die Lebensqualität beeinflusst. Dies vorausgesetzt, stellt sich die Frage nach einem passenden Instrument zur Erfassung der Lebensqualität im Rahmen einer klinischen Studie. Bullinger (1997) betont die Wichtigkeit des Zusammenpassens der Fragestellung einer klinischen Studie mit dem Messinstrument. Weiters ist auf eine gute Einbettung in das Studiendesign und eine sachgemäße Durchführung der Lebensqualitätserhebung zu achten.

# Kapitel 4

## Klinische Prüfungen in der Vienna Challenge Chamber (VCC)

Die Durchführung der vorliegenden Arbeit erfolgt im Zuge einer klinischen Prüfung in der Vienna Challenge Chamber. Aus diesem Grund erfolgt eine kurze Einführung in den Bereich der Durchführung klinischer Prüfungen. Nach einer Klärung wichtiger Begriffe und Zusammenhänge klinische Prüfungen allgemein betreffend wird speziell auf klinische Prüfungen im Bereich der AR eingegangen. Anschließend erfolgt eine Vorstellung der Vienna Challenge Chamber, ihrer Allergen-Provokationskammer, der Methoden zur Bewertung getesteter Medikamente und schließlich des Ablaufs einer Provokationssitzung in der Provokationskammer. Der letzte Abschnitt liefert einen Überblick über die bisherigen Bemühungen, Lebensqualitätsmessungen in der Vienna Challenge Chamber durchzuführen.

### 4.1 Zur Durchführung klinischer Prüfungen

Klinische Prüfungen werden zur Untersuchung der therapeutischen Wirksamkeit, Sicherheit, Unbedenklichkeit und Darreichungsform von neuen Arzneistoffen oder von bekannten Arzneistoffen bei neuer Indikation durchgeführt. Im Sinne der Richtlinien des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union bezeichnet man als *klinische Prüfung* (Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union, 2001):

[...] jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, um klinische, pharmakologische und/oder sonstige pharmakodynamische Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen oder nachzuweisen und/oder jede Nebenwirkung von Prüfpräparaten festzustellen und/oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen,

mit dem Ziel, sich von deren Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit zu überzeugen. (S. 36)

Bei einem *Prüfpräparat* handelt es sich um eine pharmazeutische Form eines Wirkstoffes oder eines Placebos, die im Rahmen klinischer Prüfungen zum Einsatz kommen. Dies kann auch ein bereits zugelassenes Produkt sein, wenn es in einer anderen als der zugelassenen Form verwendet wird oder für die Behandlung eines nicht zugelassenen Anwendungsbereiches erprobt wird beziehungsweise um neue Informationen über die zugelassene Darreichungsform zu gewinnen (Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union, 2001).

Vor der Zulassung einer klinischen Prüfung des Prüfpräparates am Menschen müssen umfangreiche sicherheitspharmakologische, toxikologische und pharmakokinetische Tests durchgeführt werden. Dies passiert zumeist anhand von Tierstudien (Pschyrembel, 2007; Ammon & Hunnius, 2004).

Jede klinische Prüfung muss einen Leiter und einen genau definierten *Prüfplan* vorweisen können. Der Prüfplan definiert Zielsetzung, Planung, Organisation, Methodik, Ablauf und Qualitätssicherungsmaßnahmen sowie die wissenschaftliche, medizinische und ethische Begründung zur Durchführung der Studie. Die *Studienteilnehmer* sind all jene Personen, die das Prüfpräparat oder das Placebo anwenden. Entscheidend für eine Teilnahme an einer klinischen Prüfung ist eine so genannte *Einwilligung nach Aufklärung* (*Informed Consent Form – ICF*), die in schriftlicher Form vorliegen und von allen Studienteilnehmern unterschrieben und datiert werden muss (Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union, 2001).

Der rechtliche und ethische Rahmen für klinische Prüfungen am Menschen wird durch das Arzneimittelgesetz, die Arzneimittelprüfrichtlinien und die Richtlinien für gute klinische Praxis (Good Clinical Practice – GCP) festgelegt. In den GCP-Richtlinien werden international anerkannte ethische und wissenschaftliche Anforderungen an die Planung, Durchführung und Aufzeichnung sowie zur Berichterstattung klinischer Prüfungen am Menschen festgehalten. Durch die Einhaltung dieser Richtlinien sollen Rechte, Sicherheit und Wohlergehen der Studienteilnehmer geschützt und eine Glaubwürdigkeit von Ergebnissen gewährleistet werden (European Agency of the Evaluation of Medical Products, 2002). Erst nach Einholung der Zustimmung durch die jeweilige Ethikkommission kann eine klinische Prüfung starten. Die Ethikkommission bildet ein unabhängiges Gremium aus Personen des Gesundheitswesens sowie aus nichtmedizinischen Bereichen jenes Staates, in dem die klinische Prüfung durchgeführt wird. Die Aufgabe der Ethikkommission ist eine Beurteilung des Prüfplans, der Prüfer, der Angemessenheit der prüfenden Einrichtung sowie die Überprüfung der zur Aufklärung der

Studienteilnehmer vorliegenden Informationen (ICF) zum Schutz der Rechte der Sicherheit und des Wohlergehens der Studienteilnehmer (Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union, 2001).

Studienabläufe müssen unter standardisierten Bedingungen erfolgen und durch so genannte *Standard Operating Procedures (SOP)* genau dokumentiert sein. *Case Report Forms (CRF)* dienen dazu, alle erhobenen Daten standardisiert festzuhalten (Ammon & Hunnius, 2004).

## 4.2 Klinische Prüfungen in Bezug auf allergische Rhinitis

Das Angebot an Medikamenten zur Behandlung von AR ist in den vergangenen Jahren immer größer geworden. Dennoch können mit den bislang entwickelten Therapieformen noch nicht alle therapeutischen Ziele erfüllt werden. Dies bringt einerseits die Notwendigkeit mit sich, vorhandene Substanzen auf ihre Wirksamkeit zu untersuchen und mit neuen oder anderen zu vergleichen, um Therapiekonzepte und Anwendungsmodalitäten zu erarbeiten, andererseits werden stets neue Substanzen entwickelt, die ebenfalls auf ihre Wirksamkeit und Anwendungsmöglichkeiten geprüft werden müssen (Horak, 2003).

Um Aussagen über die Wirkung getesteter Substanzen tätigen zu können, ist eine Beobachtung von Allergieklienten, die dem betreffenden Allergen ausgesetzt werden, erforderlich. Im Fall der Gräserpollen ergeben sich daraus jedoch einige Schwierigkeiten. Abgesehen von dem saisonalen Vorkommen zeigen sich extreme Schwankungen des Allergengehaltes in der Luft sowohl regional als auch von Jahr zu Jahr sowie innerhalb einer Saison in derselben Region und selbst während eines Beobachtungstages (Jäger, 1990). Dennoch wurden mangels Alternativen Gräserpollenstudien lange Zeit im wahrsten Sinne des Wortes im Feld durchgeführt. Sehr große Patientenzahlen sowie lange und viele Beobachtungszeiträume sind notwendig, um auf diesem Weg brauchbares statistisches Material zur Bewertung von Medikamenten zu sammeln. Aufgrund von natürlichen Einflüssen wie beispielsweise Wetterbedingungen bleibt es auf Basis von Feldstudien nur eingeschränkt möglich, Aussagen über Wirkungseintritt, Wirkungsdauer sowie über Unterschiede der Wirksamkeit von Medikamenten zu treffen. Diese Punkte stellen aber wichtige Aspekte von AR-Medikamenten dar, da ein Wissen darüber Voraussetzung für einen zielgerechten Einsatz, angepasst an die jeweiligen Bedürfnisse des Patienten, ist (Day et al., 2006; Horak, 2003).

In den Jahren 1985 und 1986 wurde unter der Leitung von Universitätsprofessor Dr. Friedrich Horak in Wien erstmals eine so genannte Allergen-Provokationskammer

zur Durchführung klinischer Allergiestudien errichtet. Diese unter dem Namen "Wiener Provokationskammer" bekannt gewordene Einrichtung war Grundlage für die in der Folge 1992 im Wiener AKH erbaute Provokationskammer. Seit dem Jahr 2002 werden die klinischen Prüfungen in einem an das Allergiezentrum Wien West angeschlossenen Forschungsbereich – der *Vienna Challenge Chamber* – durchgeführt.

Schon Cartier et al. (1989) bezeichnen die Durchführung von klinischen Prüfungen in so genannten Allergen-Provokationskammern als „Goldenen Standard“ in der Allergieforschung.

### 4.3 Die Vienna Challenge Chamber (VCC)

Die VCC, heute die dritte Generation der Mitte der 1980er-Jahre entstandenen Allergen-Provokationskammern, ist nach wie vor eine weltweit einzigartige Einrichtung zur Durchführung klinischer Allergiestudien unter kontrollierten und reproduzierbaren Bedingungen. Ziel der in der VCC durchgeführten Studien sind Wirksamkeitsüberprüfungen von verschiedenen Allergiemedikamenten, die sich noch in der Zulassungsphase oder auch bereits schon auf dem Markt befinden; von der Verträglichkeit und generellen Wirksamkeit der getesteten Medikamente kann bereits ausgegangen werden.

#### 4.3.1 Die Allergen-Provokationskammer

Die *Provokationskammer* der VCC ist ein geschlossener Raum mit definierbaren klimatischen Bedingungen, in der umweltgetreue Situationen simuliert werden können. Luftfeuchtigkeit und Temperatur können, unabhängig von der Außentemperatur, genau geregelt werden. Das Allergen (zum Beispiel: Gräser- und Birkenpollen, Hausstaubmilben oder auch jedes andere pulverförmige Allergen) wird kontinuierlich durch ein Distributionssystem der Kammer zugeführt und darin gleichmäßig verteilt. Die Allergenkonzentration in der Kammer wird laufend bestimmt und bleibt während der gesamten Provokationszeit konstant. So können bis zu 22 allergische Patienten gleichzeitig unabhängig von äußeren Gegebenheiten (wie der Allergenkonzentration in der Luft oder der Jahreszeiten) unter möglichst natürlichen Bedingungen dem Allergen ausgesetzt werden. Mehr Details zu den technischen Daten des Distributionssystems und der Klimatisierung siehe Horak (2003).

Das Team der VCC setzt sich aus Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern aus den Fachrichtungen Medizin, Biologie, Psychologie und Technik zusammen.



### 4.3.2 Wirksamkeitsüberprüfung getesteter Medikation

Zur Bewertung von AR-Medikamenten werden in der klinischen Forschung und somit auch in der VCC *subjektive* sowie *objektive klinisch-somatische Zielkriterien* herangezogen (Vienna Challenge Chamber, 2007a).

#### Subjektive Bewertungskriterien

Die subjektive Beurteilung von Symptomen hinsichtlich Stärke und Häufigkeit wird durch die Probanden selbst vorgenommen, und stellt einen zentralen Parameter in der Bewertung getesteter AR-Medikamente dar.

#### Subjektive Symptombewertung durch die Probanden

Die Probanden werden angehalten, in regelmäßigen Abständen die Stärke folgender Symptome anzugeben:

1. Rinnende Nase
2. Blockierte Nase
3. Niesen
4. Juckende Nase
5. Juckreiz der Augen
6. Rötung der Augen
7. Tränenfluss
8. Hustenreiz
9. Juckreiz des Gaumens
10. Juckreiz der Ohren

Dies erfolgt auf einer vierstufigen Skala mit den Ausprägungen „keine“, „leicht“, „mäßig“ und „stark“ (Vienna Challenge Chamber, 2007a). In Abhängigkeit von den Anforderungen der jeweiligen Studie werden ein Gesamtwert *Total Symptom Complex (TSC)* oder aber auch nur ausgewählte Symptome zur Bewertung herangezogen. Sehr häufig werden die oben angeführten ersten vier Symptome zu einem so genannten *Total Nasal Symptom Score (TNSS)* zusammengefasst. Ein weiteres Beispiel ist der *Major Symptom Complex (MSC)*, zu dem alle Symptome mit Ausnahme der Augensymptome (Juckreiz der Augen, Rötung der Augen, Tränenfluss) gezählt werden (Day et al., 2006).

## Objektive klinisch-somatische Zielkriterien

Zur Ergänzung dieser subjektiven Angaben werden objektive Messungen herangezogen. Standardmäßig werden dabei objektive Befunde durch Spirometrie, Rhinomanometrie und die Messung des Gewichts des Nasensekrets erhoben. Abhängig vom Studiendesign können auch digitale nasale Endoskopie, nasale Lavage, nasales Scraping, EKG sowie Blut- und Harnuntersuchungen zur Anwendung kommen, auf die hier nicht näher eingegangen wird, da sie für diese Studie nicht relevant sind (Vienna Challenge Chamber, 2007a).

### Rhinomanometrie

Die Rhinomanometrie dient zur Objektivierung der nasalen Obstruktion. Sie stellt eine maßgebende Methode zur Messung der Blockade der Nase dar und kann somit Aufschluss über das Ausmaß der Behinderung der Nasenatmung geben. Als derzeitiger Standard zur Bestimmung des Nasenatemwiderstandes wird die *aktive anteriore Rhinomanometrie* angesehen, die eine Bestimmung des Nasenatemwegwiderstandes – für beide Nasenseiten getrennt – erlaubt. Dazu wird bei spontaner Atmung die Differenz des Drucks zwischen Nasenein- und -ausgang gemessen, indem eine Nasenöffnung mit einer Messsonde verschlossen wird, während durch die andere Nasenöffnung über eine Gesichtsmaske ein- und ausgeatmet wird (Hagemann, Bauer & Costabel, 2002).

### Spirometrie

Mit der Spirometrie lässt sich die Lungenfunktion prüfen, indem Lungen- und Atemvolumina gemessen werden. Dazu muss über ein Mundstück in ein Atemrohr geatmet werden, wobei die Nase verschlossen werden soll. Es werden die Kraft, mit der geatmet wird, und die Menge der geatmeten Luft gemessen und numerisch sowie graphisch dargestellt. Die jeweiligen Normwerte für die Kapazitäten sind von Körpergröße, Geschlecht und Alter abhängig. Folgende Werte können mittels Spirometrie gemessen werden (Miller et al., 2005):

1. Das **Atemzugvolumen (AZV)** sollte in etwa 500ml betragen und ist das Volumen, das bei einem Atemzug ein- und ausgeatmet wird.
2. Als **inspiratorisches Reservevolumen (IRV)** bezeichnet man das Volumen, das nach normaler Einatmung noch zusätzlich eingeatmet werden kann (etwa 3000ml).

3. Das **expiratorische Reservevolumen (ERV)** ist das Volumen, das nach normaler Ausatmung noch zusätzlich ausgeatmet werden kann (etwa 1700ml).
4. Unter der **inspiratorischen Kapazität (IC)** versteht man das Volumen, das nach normalem Ausatmen noch maximal eingeatmet werden kann (etwa 3500ml).
5. Der Wert für die **Vitalkapazität (VC)** setzt sich aus AZV, IRV und ERV zusammen und ist das Volumen, das nach maximaler Einatmung maximal ausgeatmet werden kann.
6. Die **forcierte expiratorische Vitalkapazität der ersten Sekunde (FEV1)** bezeichnet das Volumen, das nach maximal möglicher Einatmung während einer Sekunde ausgeatmet werden kann.
7. Der **Tiffeneau-Wert** errechnet sich aus dem Verhältnis von  $FEV1/VC \cdot 100$ .

### Messung der Nasensekretproduktion

Die nasale Sekretion wird anhand der relativen Gewichtszunahme der gebrauchten Taschentücher gemessen (Vienna Challenge Chamber, 2007a).

### 4.3.3 Ablauf einer Provokationssitzung

Während einer Provokationssitzung, die in der Regel zwischen zwei und acht Stunden dauert, können bis zu 22 Personen gleichzeitig den Gräserpollen ausgesetzt werden. Die Dauer einer Provokationssitzung hängt von den genauen Anforderungen der jeweiligen Studie ab. Unabhängig von der Länge einer Provokationssitzung folgt diese immer einem Standardablauf, der im Folgenden beschrieben wird.

Vor Beginn einer Provokationssitzung werden Basismessungen eines jeden Probanden vorgenommen. Dabei wird ein Ausgangswert der Rhinomanometrie bestimmt, ein Basis-FEV1 mittels Spirometrie gemessen und eine subjektive Bewertung der Symptome durch den Probanden selbst vorgenommen.

Im Verlauf einer Provokationssitzung werden im 30-Minuten-Takt Rhinomanometrie-Messungen an jedem Probanden durchgeführt und die Menge des nasalen Sekrets bestimmt, indem bis dahin verbrauchte Taschentücher abgesammelt und gewogen werden.

Die subjektive Symptombeurteilung der Probanden erfolgt während des ganzen Verlaufs in 15-minütigen Intervallen direkt über Touchscreens in der Provokationskammer. Der FEV1 der Probanden wird stündlich kontrolliert.

Die Messungen werden direkt in der Provokationskammer vorgenommen und die daraus erhaltenen Daten gehen für die weitere Verarbeitung automatisch in ein Datenbanksystem ein.

Weitere objektive und subjektive Messmethoden können in Abhängigkeit von den Anforderungen der jeweiligen Studienprotokolle implementiert werden (Vienna Challenge Chamber, 2007a).

#### 4.3.4 Lebensqualitätsmessung in der VCC

In den letzten Jahren hat sich auch auf dem Gebiet der Allergieforschung das Bemühen um das Einbeziehen subjektiver Faktoren verstärkt (Bousquet & Burtin, 1996). Das motiviert das Bestreben einer Einbeziehung subjektiver Faktoren im Sinne einer Lebensqualitätsmessung zur Bewertung von Medikamenten in der VCC. Derzeit liegt kein bekanntes Testverfahren zur Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität vor, das den Anforderungen der in der VCC durchgeführten Studien entspricht. Daher wurde der Weg gewählt, ein Verfahren eigens für die Anwendung in der VCC zu konstruieren. Ziel ist es, ein reliables, valides und standardisiertes psychologisches Messinstrument zu entwickeln, das – angepasst an die besonderen Rahmenbedingungen der VCC – standardmäßig zum Einsatz kommen kann.

Erste Bemühungen gehen auf das Jahr 2004 zurück, in dem erstmals eine Lebensqualitätsmessung in der VCC durchgeführt wurde. Dabei wurde ein von zwei Psychologen<sup>1</sup> zusammengestelltes Fragebogen- und Testinventar vorerst explorativ eingesetzt (Vienna Challenge Chamber, 2005). Aufbauend auf den Ergebnissen dieser Studie wurde ein Fragebogeninventar mit ausgewählten Items zusammengestellt. Dieses kam im Zuge einer Validierungsstudie der VCC im Sommer 2006 zum Einsatz. Aus den daraus gewonnenen Erkenntnissen und itemanalytischen Untersuchungen wurde das Fragebogeninventar, wie es in der vorliegenden Studie verwendet wird, zusammengestellt (Vienna Challenge Chamber, 2007b).

---

<sup>1</sup>Dr. Verena Zieglmayer, Dr. Bardia Monshi

Teil II

Empirischer Teil



# Kapitel 5

## Methodisches Vorgehen

Zunächst wird ein neu entwickelter Fragebogen (Allergen Challenge Chamber – Allergic Rhinitis Quality of Life Questionnaire: ACC-ARQoL) zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität bei AR-Patienten vorgestellt. Anschließend wird seine Differenzierungsfähigkeit hinsichtlich der Wirksamkeit verschiedener Dosierungen mit der eines generischen Verfahrens (Short Form – 36 Health Survey: SF-36) verglichen. Dies erfolgt im Zuge einer klinischen Prüfung in der VCC. In Abschnitt 5.1 werden Design und Ablauf der klinischen Prüfung dargelegt. Der Punkt 5.1.1 beschreibt die Erhebungszeitpunkte der Lebensqualität im Rahmen der klinischen Prüfung. Anschließend folgt die Beschreibung der intendierten Stichprobe und eine Auflistung der In- und Exklusionskriterien für die Studienteilnahme. Die zur Erhebung der Lebensqualität verwendeten Messinstrumente werden im Abschnitt 5.3 vorgestellt. Der Abschnitt 5.4 widmet sich der Darstellung der Fragestellungen und Hypothesen. Im letzten Abschnitt dieses Kapitels wird auf die zur Auswertung verwendeten Verfahren eingegangen.

### 5.1 Studiendesign

Diese Vier-Wege-Cross-over-Studie wurde randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert in einem unvollständigen Blockdesign durchgeführt. Es wurde die Dosis-Wirkungs-Kurve eines Prüfpräparats in vier verschiedenen Dosierungen ( $25\mu\text{g}$ ,  $50\mu\text{g}$ ,  $100\mu\text{g}$  und  $200\mu\text{g}$  pro Tag) im Vergleich mit einem Placebo bestimmt.

#### **Prüfpräparat: Flixonase-aquosum-Nasenspray**

Das Prüfpräparat ist bereits seit 1992 auf dem österreichischen Markt zugelassen und unter dem Namen Flixonase-aquosum-Nasenspray erhältlich. Der Zulassungsinhaber dieses Medikaments ist GlaxoSmithKline (gsk).

Flixonase ist ein intranasal angewandtes Medikament, das der Gruppe der Kortikoiden angehört. Der Wirkstoff Fluticasonpropionat ist ein potentes anti-inflammatorisch wirkendes Glukokortikoid. Es wird zur symptomatischen Behandlung von AR und den damit assoziierten Schmerzen und dem Druckgefühl im Bereich der Nasennebenhöhlen eingesetzt. Flixonase eignet sich nicht zur sofortigen Behandlung von akut auftretenden Krankheitszeichen der AR. Um eine Linderung der Symptome erzielen zu können, muss eine Behandlung durch Flixonase bereits einige Tage vor der Allergenexposition erfolgen. Die Dosierung wird im Normalfall mit einer einmal täglichen Anwendung von zwei Sprühstößen in jedes Nasenloch festgesetzt. Ein Sprühstoß (=100mg wässrige Suspension) enthält 50 $\mu$ g Fluticasonpropionat und 0,02mg Benzalkoniumchlorid. Zur Erzielung des vollen therapeutischen Effekts ist eine regelmäßige Anwendung erforderlich, wobei sich die maximale Wirkung erst nach 3–4 Tagen einstellt. Bei einer Behandlung sollte eine Dauer von vier Wochen nicht überschritten werden.

Für weitere klinische Angaben sowie Informationen zu pharmakologischen Eigenschaften und pharmazeutischen Angaben des Präparats wird an dieser Stelle auf den *Austria Codex* verwiesen (Austria Codex, 2007).

Die Bezeichnung Vier-Wege-Cross-over weist darauf hin, dass es vier Studienphasen gab, die von denselben Probanden durchlaufen wurden. Insgesamt wurden aber fünf unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten (in Form unterschiedlicher Dosierungen: 25 $\mu$ g, 50 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 200 $\mu$ g und Placebo) verglichen. Da die Studie in einem unvollständigen Blockdesign durchgeführt wurde, erhielt jeder der Studienteilnehmer nur vier der fünf Behandlungsmöglichkeiten. Es gab fünf verschiedene Behandlungsgruppen, die sich aus unterschiedlicher Kombination von vier der fünf Behandlungsmöglichkeiten zusammensetzen (vergleiche Tabelle 5.1). Die Zuteilung zu einer dieser fünf Behandlungsgruppen erfolgte randomisiert, also nach dem Zufallsprinzip. So sollten systematische Fehler oder Einflüsse vermieden werden. Die Studie ist doppelblind durchgeführt worden, was bedeutet, dass weder die Probanden noch der Studienleiter beziehungsweise die Studienmitarbeiter wussten, welche Behandlung in welcher der Phasen bei welcher Person angewendet wurde.

Das Screening für die Studie fand in der Zeit von 10.09.2007 bis 01.10.2007 statt. Während des Screeningprozesses wurde aufgrund der In- und Exklusionskriterien über die Aufnahme interessierter Teilnehmer in die Studie entschieden. Im Zuge dessen musste von den möglichen Teilnehmern ein so genannter Qualifikationslauf (Teil der Inklusionskriterien) absolviert werden: Während einer zweistündigen Pollenprovokation ist



Behandlungsgruppe	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
1	Placebo	25 $\mu$ g	50 $\mu$ g	100 $\mu$ g
2	200 $\mu$ g	Placebo	25 $\mu$ g	50 $\mu$ g
3	100 $\mu$ g	200 $\mu$ g	Placebo	25 $\mu$ g
4	50 $\mu$ g	100 $\mu$ g	200 $\mu$ g	Placebo
5	25 $\mu$ g	50 $\mu$ g	100 $\mu$ g	200 $\mu$ g

Tabelle 5.1: Behandlungsgruppen

getestet worden, ob die Probanden auch auf die verwendete Gräsermischung entsprechend reagieren.

Die aufgenommenen Probanden durchliefen anschließend vier Studienphasen, die sich über einen Zeitraum von 08.10.2007 bis 20.12.2007 erstreckten. Abbildung 5.1 zeigt schematisch den Ablauf der ersten beiden Phasen, die übrigen zwei Phasen folgen auf gleiche Art und Weise.

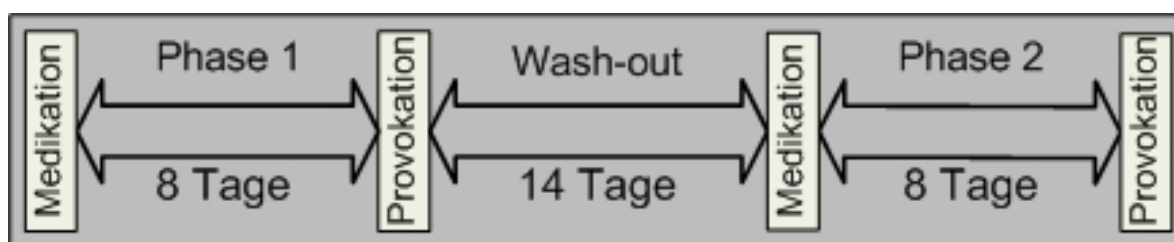


Abbildung 5.1: Ablaufschema der Studienphasen

Eine Studienphase bestand aus einer achttägigen Behandlung mit einer der vier Dosierungen oder dem Placebo einmal täglich und einer vierstündigen Pollenprovokation in der Pollenprovokationskammer der VCC am achten Tag. Nach einer zweiwöchigen *Wash-out-Phase* folgte die nächste Phase mit einer entsprechend anderen Dosierung beziehungsweise dem Placebo. Nach Beendigung der vier Studienphasen fand im Zeitraum von zwei bis vier Wochen nach der letzten Medikamenteneinnahme eine so genannte *Follow-Up-Untersuchung* statt.

## Medikation

Jede der vier Studienphasen begann mit dem ersten Tag der Medikation. An diesem Tag kamen die Studienteilnehmer in die VCC und erhielten das Medikament unter Anleitung des Studienpersonals. Bevor die Ausgabe des Medikaments erfolgte, wurden die Vitalzeichen (Puls und Blutdruck) überprüft sowie ein EKG und eine Blutabnahme

vorgenommen. Weibliche Studienteilnehmer mussten zusätzlich dazu einen Schwangerschaftstest durchführen.

Der Nasenspray musste von den Studienteilnehmern acht Tage lang angewendet werden. Datum und Uhrzeit sowie alle auftretenden Nebenwirkungen sollten dabei dokumentiert werden, ebenso die Einnahme anderer Medikamente, sofern diese zugelassen waren. Die Probanden sind während des Screenings darüber informiert worden, welche Medikamente während der Teilnahme an der Studie nicht eingenommen werden dürfen.

## **Provokation**

Am achten Tag der Behandlung fand die vierstündige Pollenprovokation in der Pollenprovokationskammer statt.

Nach Eintreffen im Studienzentrum erfolgte eine routinemäßige Überprüfung der Vitalzeichen, und anschließend fanden die Basismessungen der Symptombewertung, der Rhinomanometrie und der Spirometrie für die Pollenprovokation statt. Danach erfolgte die Anwendung des Prüfpräparats unter Aufsicht des Studienpersonals. Nach einer anschließenden einstündigen Wartezeit begann die vierstündige Pollenprovokation. Was den genauen Ablauf der Pollenprovokation sowie die dabei vorgenommenen Messungen betrifft, wird auf Abschnitt 4.3.3 verwiesen.

## **Wash-Out**

Den Abschluss einer Studienphase bildete jeweils eine 14-tägige Wash-out-Phase. In dieser Zeit wurde das angewandte Medikament wieder völlig vom Körper ausgeschieden.

## **Follow-Up**

In einem Zeitraum von 14–28 Tagen nach Beendigung der letzten Studienphase ist nochmals eine Abschlussuntersuchung der Probanden im Studienzentrum durchgeführt worden, um die Überprüfung des Gesundheitszustandes der Teilnehmer nach Beendigung der Studie zu gewährleisten.

### **5.1.1 Messzeitpunkte der Lebensqualität**

Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde mit dem SF-36 und dem ACC-ARQoL in Abstimmung mit dem Studiendesign der klinischen Studie durchgeführt. Eine Beschreibung der verwendeten Messinstrumente ist unter 5.3 zu finden.

Während der vier Studienphasen wurde zu vier Zeitpunkten eine Lebensqualitätsmessung vorgenommen. Diese erfolgte in jeder Studienphase zum selben Zeitpunkt und nach demselben Vorgabemodus am achten Tag während der vierstündigen Pollenprovokation in der Pollenprovokationskammer der VCC (siehe 5.1). Als Zeitpunkt der Vorgabe ist zwei Stunden nach Beginn der Pollenprovokation gewählt worden, da zu diesem Zeitpunkt davon ausgegangen werden kann, dass ein Plateau der Allergiesymptomatik bereits erreicht ist. Dies blieb für alle Studienphasen gleich. Die Probanden wurden aufgefordert, den SF-36 und den ACC-ARQoL direkt in der Pollenprovokationskammer auszufüllen. Die Reihenfolge der Vorgabe erfolgte dabei randomisiert, um eventuelle Reihenfolgeeffekte auszuschließen.

### 5.1.2 Intendierte Stichprobe

Die Stichprobe wurde aus dem Probandenpool der VCC entnommen. Dies sind Personen, die nachweislich an einer AR leiden. Für die Teilnahme an dieser Studie war eine Sensibilisierung gegen Gräserpollen erforderlich. Als Nachweis dafür musste ein positiver Allergietest (Haut- und Blutbefund) auf Gräserpollen vorliegen, der nicht älter als ein Jahr sein durfte. Außerdem wurden die Probanden über ihre bisherigen Allergiesymptome sowie über andere Krankheiten befragt. Als allgemeine Ausschlusskriterien für eine Teilnahme an Studien in der VCC gelten ständiges Asthma, schwere Herz-Kreislaufkrankungen, Epilepsie und Neigung zu allergischen Schockreaktionen. Zusätzlich mussten die für die Studie besonderen In- und Exklusionskriterien erfüllt sein. Mehr dazu siehe unter Abschnitt 5.2.

Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig. Vor Beginn musste eine schriftliche Zustimmung von jedem Probanden eingeholt werden. Zu diesem Zweck ist der Vordruck einer Einverständniserklärung aufgelegt, in der das Forschungsvorhaben genau dargestellt wird. Der Proband wurde aufgefordert, sich die Einverständniserklärung sorgfältig durchzulesen und eventuelle Unklarheiten mit dem Prüfarzt zu besprechen. Für die Durchführung der gesamten Studie erhielten die Studienteilnehmer eine Aufwandsentschädigung in der Höhe von 450 Euro. Bei vorzeitigem Ausscheiden aus der Studie wurde die Entschädigung anteilig auf Grundlage der wahrgenommenen Besuche ausbezahlt.

Laut Studienprotokoll mussten zumindest 60 Personen, die den Inklusions- beziehungsweise Exklusionskriterien entsprechen, in die Studie aufgenommen werden. Unter Berücksichtigung von Erfahrungswerten bezüglich der Ausfallsrate konnte man damit rechnen, dass zumindest 50 Personen die gesamte Studie durchlaufen.

## 5.2 In- und Exklusionskriterien

Im Folgenden werden die genauen In- und Exklusionskriterien für eine Teilnahme an der Studie dargelegt.

### 5.2.1 Inklusionskriterien

War der Studienteilnehmer gesund beziehungsweise litt er an keiner Krankheit, die zu einer Beeinflussung der Ergebnisse der Studie führen könnte, so kam es zur Überprüfung der nachfolgend aufgelisteten Kriterien, die alle für eine Aufnahme in die Studie erfüllt sein mussten.

- Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- Anwendung zuverlässiger Verhütungsmethoden bei gebärfähigen Studienteilnehmerinnen und negativer Schwangerschaftstest zu Beginn der Studie
- Nichtraucher seit mindestens 12 Monaten oder Gesamtkonsumation in „pack years“  $\leq 10$  (pack years =  $\frac{\text{Tagesverbrauch}}{20} \cdot \text{Raucherjahre}$ )
- Erreichen eines TNSS<sup>1</sup>-Symptomscores  $\geq 6$  nach zweistündigem Aufenthalt in der Pollenprovokationskammer während des Qualifikationslaufes<sup>2</sup>
- TNSS-Score vor Beginn des Qualifikationslaufes ist  $\leq 3$ , und keines der Symptome wird dabei als *mäßig* eingestuft.
- Teilnehmer ist in der Lage, einen vierstündigen Aufenthalt in der Pollenprovokationskammer zu absolvieren.
- Alle relevanten Messungen können vom Studienteilnehmer ausgeführt werden.
- Positiver Gräser-Prick-Test<sup>3</sup> (Durchmesser  $\geq 4\text{mm}$ ) innerhalb der letzten 12 Monate
- Positiver Gräser-RAST-Befund<sup>4</sup> (Klasse  $\geq 2$ ) innerhalb der letzten 12 Monate
- Teilnehmer ist in der Lage, die Einverständniserklärung zu verstehen und zu unterzeichnen, und ist compliant.
- Die Anwendung eines Nasensprays stellt kein Problem dar.

---

<sup>1</sup>Total Nasal Symptom Score (vgl. Abs. 4.3.2)

<sup>2</sup>zweistündige Sitzung in der Pollenprovokationskammer (vgl. Abs. 4.3.3)

<sup>3</sup>Hauttest zur Identifizierung von Allergenen (vgl. Abs. 2.3.1)

<sup>4</sup>Bluttest zur Bestimmung von allergenspezifischen IgE-Werten (vgl. Abs. 2.3.2)

### 5.2.2 Exklusionskriterien

Jeder Studienteilnehmer konnte während der gesamten Studie aufgrund von Ergebnissen der medizinischen Grund- beziehungsweise Studienuntersuchung für ungeeignet befunden und demnach aus der Studie ausgeschlossen werden.

Traf eines der nachfolgend aufgelisteten Kriterien zu, musste von vornherein eine Aufnahme in die Studie abgelehnt werden.

- Bekannte Unverträglichkeit gegenüber der Studienmedikation oder einer der darin enthaltenen Komponenten
- Beeinträchtigung der Teilnahme durch medizinische Vorgeschichte oder durch andere Allergien
- Infekt des Respirationstraktes, der mit Beta-Agonisten behandelt wird
- Einnahme von Salbutamol innerhalb der letzten acht Stunden vor der Pollenprovokation
- Blutdruck über 150/90
- Abnormitäten im EKG: QTc-Wert  $> 450$ msec, PQ-Intervall liegt nicht zwischen 120 und 200ms, QT-Messung nicht möglich
- Einnahme unerlaubter Medikamente
- Spirometrie: *Tiffeneau-Wert*<sup>5</sup>  $< 80$
- Nasale Deformitäten (wie Polypen, Septumdeviation oder auch häufiges Nasenbluten)
- Infektion mit Hepatitis B oder C
- HIV-Infektion
- Vorliegen einer psychischen Störung
- Schwangerschaft, Stillzeit oder geplante Schwangerschaft
- Keine Verwendung zuverlässiger Verhütungsmethoden
- Positiver Drogen- oder Alkoholtest

---

<sup>5</sup>Verhältnis von FEV1/VC · 100 (vgl. Abs. 4.3.2)

- Übermäßiger Drogen- oder Alkoholkonsum
- Teilnahme an einer klinischen Studie mit neuem molekularem Wirkstoff innerhalb des letzten Monats
- Teilnahme an mehr als vier klinischen Studien innerhalb des letzten Jahres
- Plasma- oder Blutspende im Zeitraum von vier Monaten vor oder nach der Studie

## 5.3 Erhebungsinstrumente

### 5.3.1 Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Entstanden ist der SF-36 in einem amerikanischen Forschungsprojekt in den 1960er-Jahren im Rahmen der Medical Outcome Study. Bis heute wurde er in über 50 Sprachen übersetzt und stellt international eines der meist verwendeten Verfahren zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar (Kirchberger, 2000; Ware, 2004; Ware & Sherbourne, 1992).

Der SF-36 ist ein generisches und daher krankheitsübergreifendes Verfahren zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Sicht der Betroffenen, das unabhängig vom jeweiligen Gesundheitszustand zur Untersuchung verschiedener Populationen herangezogen werden kann. Eine Einschränkung bezüglich der Anwendung besteht lediglich hinsichtlich der unteren Grenze des Alters, die mit 14 Jahren festgesetzt ist.

Der Fragebogen setzt sich aus 36 Items zusammen, die sich mit unterschiedlichen Themenbereichen befassen und zu acht Dimensionen zusammengefasst werden. Alle Items weisen geschlossenes Antwortformat auf, die Antwortkategorien jedoch variieren zwischen zwei- bis sechsstufigen Antwortskalen. Es ist mit einer durchschnittlichen Bearbeitungsdauer von zehn Minuten zu rechnen.

In der Standardversion des SF-36 beziehen sich die Fragen auf ein Zeitfenster von vier Wochen. Es gibt jedoch darüber hinaus eine so genannte Akutversion, die einen Zeitraum von einer Woche erfragt. Neben der Fragebogenform existieren auch noch eine Interview- und eine Fremdbeurteilungsform, die jeweils auch als eine aus 12 Items bestehende Kurzform (SF-12) vorliegt. Im Rahmen dieser Studie kam die Akutversion der Fragebogenform des SF-36 zum Einsatz.

Im Folgenden werden kurz die acht Dimensionen zur Erfassung der subjektiven Gesundheit, wie sie von Bullinger und Kirchberger (1998b) beschrieben werden, vorgestellt.

1. **Körperliche Funktionsfähigkeit** (10 Items)  
Anhand dieser Skala wird das Ausmaß der Beeinträchtigung körperlicher Aktivitäten, den täglichen Alltag betreffend, beschrieben.
2. **Körperliche Rollenfunktion** (4 Items)  
Mit diesen vier Items wird nach dem Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand alltägliche Aktivitäten beeinträchtigt, gefragt.
3. **Körperliche Schmerzen** (2 Items)  
Die Skala Körperliche Schmerzen erfasst Vorhandensein und Ausmaß von Schmerzen sowie den Einfluss dieser auf alltägliche Tätigkeiten.
4. **Allgemeine Gesundheitswahrnehmung** (5 Items)  
In dieser Dimension wird das subjektive Gesundheitserlebnis – einschließlich des aktuellen Gesundheitszustands und zukünftiger Erwartungen – und die Widerstandsfähigkeit gegenüber Krankheiten erfasst.
5. **Vitalität** (4 Items)  
Diese Dimension bezieht sich auf die erlebte Energie.
6. **Soziale Funktionsfähigkeit** (2 Items)  
Anhand dieser beiden Items wird die Beeinträchtigung normaler sozialer Aktivitäten aufgrund von emotionalen oder gesundheitlichen Problemen bestimmt.
7. **Emotionale Rollenfunktion** (3 Items)  
Die Skala der emotionalen Rollenfunktion erfasst mit ihren drei Items eine aus emotionalen Problemen resultierende Beeinträchtigung der Arbeit oder anderer alltäglicher Tätigkeiten.
8. **Psychisches Wohlbefinden** (5 Items)  
In dieser Skala wird mit fünf Items nach der allgemeinen psychischen Gesundheit einschließlich Depression, Angst, emotionaler Verhaltenskontrolle und allgemeiner positiver Gestimmtheit gefragt.

Die Beantwortung der Frage zur Einschätzung des aktuellen Gesundheitszustands im Vergleich zum vergangenen Jahr (beziehungsweise zur vergangenen Woche in der Akutversion) wird nicht in die Skalenberechnung miteinbezogen.

Die ersten vier Skalen können auch zu einer **körperlichen Summenskala** und die letzten vier zu einer **psychischen Summenskala** zusammengefasst werden (Bullinger & Kirchberger, 1998b).

## Psychometrische Daten

Die deutsche Version des SF-36 stammt von Bullinger, Kirchberger und Ware (1995) und wurde entsprechend dem Studienprotokoll der International Quality of Life Assessment Project Group (IQOLA) übersetzt (Aaronson et al., 1992). Die Normierung für die deutsche Version stammt aus einer für Deutschland repräsentativen Stichprobe von 2914 Personen. Die psychometrischen Daten der deutschen Version sind sowohl hinsichtlich konvergenter und diskriminanter Validität als auch der Reliabilität zufriedenstellend. Die Reliabilität (Cronbachs Alpha) liegt bei allen Subskalen (außer „Soziale Funktionsfähigkeit“ und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“) über dem Kriterium von 0,70 (Bullinger & Kirchberger, 1998a).

### Warum wurde der SF-36 gewählt?

Abgesehen von der Möglichkeit, mit dem SF-36 zugleich eine größere Gruppe von Patienten zu befragen, wurde dieser als generisches Instrument in erster Linie aus zwei Gründen gewählt. Zum einen kann auf eine große Anzahl an Studien zurückgriffen werden, die bereits mit dem SF-36 eine Population von AR-Patienten untersuchten. Zum anderen eignet sich die so genannte Akutversion, die einen Zeitraum von einer Woche erfasst, sehr gut für das vorliegende Studiendesign.

### 5.3.2 Allergen Challenge Chamber – Allergic Rhinitis Quality of Life Questionnaire (ACC-ARQoL)

Der ACC-ARQoL ist ein neu entwickeltes Verfahren zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität spezifisch für Patienten mit AR. Der Hauptgesichtspunkt der Entwicklung dieses neuen Instruments richtet sich auf die Erfassung der Lebensqualität unter akuter Pollenbelastung. Die bislang vorliegenden Verfahren beziehen sich stets auf einen längeren Zeitraum, der zumeist eine Woche umfasst. Einen weiteren wichtigen Punkt, der durch dieses Messinstrument erfüllt werden muss, stellt die Anpassung an die Studienabläufe in der VCC dar (vergleiche dazu Abschnitt 4.3). Dies erfordert vor allem Durchführungsökonomie hinsichtlich der Vorgabezeit und der Möglichkeit einer gleichzeitigen Anwendung an einer größeren Probandenzahl. Die bisherigen Schritte der Entwicklung des Verfahrens sind im Abschnitt 4.3.4 näher beschrieben.

Ziel ist, Beeinträchtigung durch Nasen- und Augensymptome sowie durch andere assoziierte Beschwerden in einer akuten Situation zu erfassen. Weiters werden das Ausmaß der Einschränkung in der körperlichen Belastbarkeit, der Konzentration, des Nachgehens von sozialen Kontakten, bei alltäglichen Tätigkeiten, durch Müdigkeit be-



ziehungsweise Abgeschlagenheit und die Beeinträchtigung des allgemeinen Wohlbefindens miteinbezogen.

Der Fragebogen setzt sich aus 18 Items zusammen, die auf einer siebenkategorialen unipolaren Likertskala zu beantworten sind. Hohe Werte bedeuten eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität (höchster erreichbarer Summenwert ist 108, niedrigster 0). Abbildung 5.2 zeigt beispielhaft ein Item aus dem Fragebogen.

<b>6.</b>								
Angenommen du würdest jetzt gleich <b>Freunde, Verwandte</b> oder <b>Bekannte treffen</b> . Wärsst du durch deine <b>momentanen Allergiebeschwerden</b> bei einem Treffen beeinträchtigt?								
Keine Beeinträchtigung	0	1	2	3	4	5	6	Sehr starke Beeinträchtigung

Abbildung 5.2: Itembeispiel aus dem ACC-ARQoL

Was Angaben zu den Gütekriterien und zu Ergebnissen der psychometrischen Analysen betrifft, sei an dieser Stelle auf Abschnitt 6.2 verwiesen.

## 5.4 Fragestellungen und Hypothesen

In dieser Arbeit erfolgt eine Darstellung der psychometrischen Daten des erstellten Fragebogens (ACC-ARQoL) auf Basis der Itemanalyse. Weiters soll der Frage nachgegangen werden, welches der beiden verwendeten Verfahren (SF-36 und ACC-ARQoL) zur Untersuchung der Lebensqualität im Rahmen klinischer Studien in der VCC besser geeignet erscheint. Dies erfolgt anhand dieser in der VCC durchgeführten Studie (vergleiche dazu Kapitel 5). Nachfolgend werden die Fragestellungen und die entsprechenden statistischen Hypothesen der vorliegenden Studie dargestellt.

**Fragestellung 1:** Wie fällt die psychometrische Analyse hinsichtlich Skalenqualität, Änderungssensitivität und Reliabilitäten des ACC-ARQoL aus?

**Fragestellung 2:** Unterscheiden sich die fünf Bedingungen (Placebo, 25 $\mu$ g, 50 $\mu$ g, 100 $\mu$ g und 200 $\mu$ g) hinsichtlich der Outcome-Variable gesundheitsbezogene Lebensqualität?

$H_0(2.1)$ : Es gibt zwischen den Bedingungen keine Unterschiede hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Skalen des SF-36).

$H_1(2.1)$ : Es gibt zwischen den Bedingungen Unterschiede hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Skalen des SF-36).

$H_0(2.2)$ : Es gibt keine Unterschiede hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Skalen des ACC-ARQoL) zwischen den fünf Bedingungen (Placebo,  $25\mu g$ ,  $50\mu g$ ,  $100\mu g$  und  $200\mu g$ ).

$H_1(2.2)$ : Es gibt Unterschiede hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Skalen des ACC-ARQoL) zwischen den fünf Bedingungen (Placebo,  $25\mu g$ ,  $50\mu g$ ,  $100\mu g$  und  $200\mu g$ ).

**Fragstellung 3:** Eignet sich einer der beiden Fragebögen (ACC-ARQoL oder SF-36) besser, um gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit AR zu erfassen?

$H_0(3)$ : Es besteht kein Unterschied zwischen SF-36 und ACC-ARQoL in der Differenzierungsfähigkeit zwischen den Bedingungen.

$H_1(3)$ : Es besteht ein Unterschied zwischen SF-36 und ACC-ARQoL in der Differenzierungsfähigkeit zwischen den Bedingungen.

**Fragstellung 4:** Gibt es Zusammenhänge zwischen den objektiven Messungen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität?

$H_0(4.1)$ : Es besteht kein Zusammenhang zwischen der nasalen Sekretion und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Skalen des SF-36).

$H_1(4.1)$ : Es besteht ein Zusammenhang zwischen der nasalen Sekretion und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Skalen des SF-36).

$H_0(4.2)$ : Es besteht kein Zusammenhang zwischen der nasalen Sekretion und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Skalen des ACC-ARQoL).

$H_1(4.2)$ : Es besteht ein Zusammenhang zwischen der nasalen Sekretion und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Skalen des ACC-ARQoL).

**Fragestellung 5:** Gibt es Zusammenhänge zwischen den subjektiven Messungen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität?

$H_0(5.1)$ : Es besteht kein Zusammenhang zwischen den subjektiven Symptombeurteilungen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Skalen des SF-36).

$H_1(5.1)$ : Es besteht ein Zusammenhang zwischen den subjektiven Symptombeurteilungen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Skalen des SF-36).

$H_0(5.2)$ : Es besteht kein Zusammenhang zwischen den subjektiven Symptombeurteilungen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Skalen des ACC-ARQoL).

$H_1(5.2)$ : Es besteht ein Zusammenhang zwischen den subjektiven Symptombeurteilungen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Skalen des ACC-ARQoL).

## 5.5 Auswertungsverfahren

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS 11.0 für Windows. Wenn die Voraussetzungen der Normalverteilung der Daten und Homogenität der Varianzen erfüllt werden konnten, wurden Gruppenvergleiche mittels parametrischer Verfahren durchgeführt. Konnten diese Voraussetzungen nicht erfüllt werden, wurde auf parameterfreie Verfahren zurückgegriffen. Dabei wurde stets zweiseitig getestet, mit einem Signifikanzniveau von 5%.

Die Normalverteilung wurde aufgrund des zentralen Grenzwertsatzes angenommen, wenn in der geprüften Gruppe  $n$  größer 30 war. Anderenfalls wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test zur Überprüfung auf Normalverteilung herangezogen. Die Homogenität der Varianzen wurde mittels Levene-Test geprüft.

Für die psychometrische Analyse des ACC-ARQoL kamen die Faktorenanalyse, die Reliabilitätsanalyse und zur Berechnung der Änderungssensitivität der t-Test für abhängige Stichproben zur Anwendung.

### 5.5.1 Faktorenanalyse

Mithilfe der Faktorenanalyse wurden die Variablen nach ihren Interkorrelationen zu Faktoren zusammengefasst. In dieser Arbeit kam sie zum Einsatz, um die manifesten

Variablen auf Basis der zugrundeliegenden latenten Variablen zu Faktoren zusammenzufassen. Auf Grundlage der Faktoren wurden die Skalenwerte gebildet.

### **5.5.2 Reliabilitätsanalyse**

Mit der Reliabilitätsanalyse wurde die Zusammenstellung der einzelnen Items des Fragebogens geprüft. Kriterien wie Trennschärfekoeffizient und Reliabilitätskoeffizient geben Aufschluss darüber, welche Items für das gesamte Verfahren brauchbar beziehungsweise unbrauchbar sind. Der Trennschärfekoeffizient ist der Korrelationskoeffizient zwischen einem Einzelitem und dem Gesamtwert des Verfahrens. Der Reliabilitätskoeffizient stellt das Maß der Genauigkeit, mit der ein bestimmtes Merkmal durch einen Test beziehungsweise Fragebogen erfasst werden kann, dar.

### **5.5.3 t-Test für abhängige Stichproben**

Der t-Test für abhängige Stichproben ist ein parametrisches Verfahren zur Prüfung von Mittelwertsunterschieden zweier abhängiger Stichproben, sofern die Voraussetzungen der Normalverteilung und Intervallskalierung der Daten erfüllt werden können.

### **5.5.4 Einfache Varianzanalyse**

Die einfache Varianzanalyse ermöglicht unter den Voraussetzungen Normalverteilung und Intervallskalierung der Daten sowie Homogenität der Varianzen die Untersuchung von Mittelwertsunterschieden bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben. Wird mittels Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied nachgewiesen, gilt es festzustellen, zwischen welchen Gruppen die Unterschiede im Einzelnen liegen. Zu diesem Zweck werden post-hoc-Tests mit Alphafehler-Korrektur nach Bonferroni durchgeführt.

### **5.5.5 Kruskal-Wallis-Test**

Der Kruskal-Wallis-Test ist ein parameterfreies Verfahren zur Untersuchung von Mittelwertsunterschieden bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben. Bei diesem Verfahren werden weder Normalverteilung der Daten noch Homogenität der Varianzen vorausgesetzt.

### **5.5.6 Vergleich der relativen Validität**

Die Methode der relativen Validität wurde gewählt, um den Vergleich der zwei Testverfahren vorzunehmen. Der F-Wert, der Kennwert der Varianzanalyse, bildet die Grund-

lage für die Berechnung der relativen Validität. Die relative Validität ergibt sich aus dem Verhältnis des niedrigsten F-Wertes aller untersuchten Skalen mit dem F-Wert der jeweiligen Skala. Die Skalen mit den höheren relativen Validitäten verfügen über eine bessere Differenzierungsfähigkeit (Mancuso, Peterson & Charlson, 2001).

### 5.5.7 Korrelationen

In Abhängigkeit der Skalierung wurde entweder die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson oder die Spearman-Rangkorrelation gerechnet, um lineare Zusammenhänge zwischen zwei Merkmalen zu untersuchen. Als Voraussetzung für die Pearson-Korrelation gilt eine Intervallskalierung der Variablen. Können diese Voraussetzungen nicht erfüllt werden, muss auf eine Rangkorrelation zurückgegriffen werden. Bei der Spearman-Rangkorrelation werden die Messwerte der Variablen gerangreicht, und anschließend wird über diese Messwerte eine normale Produkt-Moment-Korrelation gerechnet. Eine Signifikanz des errechneten Korrelationskoeffizienten bedeutet, dass dieser signifikant von Null abweicht. Die Interpretation des Korrelationskoeffizienten erfolgte nach Zöfel (2003) folgendermaßen: Ist der Betrag des Korrelationskoeffizienten kleiner als 0,20 wird die Korrelation als sehr gering angesehen. Bis 0,50 gilt sie als gering, bis 0,70 als mittel, bis 0,90 als hoch. Ist der Betrag größer als 0,90 besteht eine sehr hohe Korrelation. Zur Interpretation des Korrelationskoeffizienten wurde auch das Bestimmtheitsmaß (Quadrat des Korrelationskoeffizienten) herangezogen. Dieses gibt einen Hinweis darauf, wie viel Prozent der gesamten Varianz durch die untersuchte Beziehung erklärt werden kann.



# Kapitel 6

## Ergebnisdarstellung

Dieses Kapitel zeigt die durch die Untersuchung gewonnenen Ergebnisse. Einführend erfolgt eine deskriptive Beschreibung der untersuchten Stichprobe. Im nächsten Abschnitt werden die Ergebnisse der psychometrischen Testung des ACC-ARQoL beschrieben. Anschließend werden die Ergebnisse der Hypothesenprüfungen vorgestellt.

### 6.1 Stichprobenbeschreibung

Im Zeitraum von 10.09.2007 bis 01.10.2007 durchliefen insgesamt 66 Personen den kompletten Screeningprozess. Davon konnten sich sieben im Qualifikationslauf (vergleiche In- und Exklusionskriterien unter 5.2) nicht qualifizieren und schieden somit aus der Studie aus.

Die verbleibenden 59 Personen wurden randomisiert den Behandlungsgruppen für die Studienphasen zugeteilt. Ein Studienteilnehmer nahm nur an der ersten Studienphase teil, und ein weiterer schied in der zweiten Studienphase aus. Die restlichen Studienteilnehmer durchliefen alle Studienphasen, somit konnte die Studie am Ende mit 57 Probanden abgeschlossen werden.

Die verbleibende Gesamtstichprobe von  $N=57$  umfasste 28 Frauen (49,1%) und 29 Männer (50,9%). Das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug 27,5 Jahre ( $SD=5,5$ , Range 20–44 Jahre), wobei die Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 29,2 Jahren ( $SD=5,8$ , Range 21–44 Jahre) älter waren als die Männer mit einem Durchschnittsalter von 25,9 Jahren ( $SD=4,7$ , Range 20–38) ( $t=-2,354$ ,  $df=55$ ,  $p=0,022$ ).

In der Bestimmung von allergenspezifischen IgE-Werten mittels Radio-Allergo-Sorbens-Test wiesen die Probanden in Bezug auf Gräserpollen durchschnittlich einen RAST der Klasse *Vier* auf. Der Durchmesser der Quaddeln im PRICK-Test ergab durchschnittlich neun Millimeter. Neben der Sensibilisierung auf Gräser waren 50,9%

der Teilnehmer auch gegen Milben und 77,2% gegen Birkenpollen allergisch. Sowohl auf Birkenpollen als auch auf Milben waren 28% der Teilnehmer sensibilisiert.

Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte randomisiert. Es ergab sich eine gleichmäßige Aufteilung aller Dosierungen innerhalb jeder Studienphase sowie auch über alle Studienphasen gesamt betrachtet. Einen Überblick darüber soll Tabelle 6.1 geben.

Dosierung	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Gesamt	Prozent (gesamt)
Placebo	11	11	11	12	45	19,7
25 $\mu$ g	12	11	11	11	45	19,7
50 $\mu$ g	12	12	11	11	46	20,2
100 $\mu$ g	11	12	12	11	46	20,2
200 $\mu$ g	11	11	12	12	46	20,2

Tabelle 6.1: Aufteilung der Dosierungen über die Studienphasen

## 6.2 Psychometrische Analyse des ACC-ARQoL – Ergebnisse der 1. Fragestellung

Die erste Fragestellung befasste sich mit der psychometrischen Analyse des erstellten Fragebogens ACC-ARQoL hinsichtlich der Skalenqualitäten, der Änderungssensitivität und der Reliabilitäten.

### 6.2.1 Bestimmung der Faktoren

Die 18 Items des ACC-ARQoL wurden einer Faktorenanalyse unterzogen. Als Extraktionsmethode wurde die Hauptkomponentenanalyse mit Varimax-Rotation gewählt, als Kriterium zur Extraktion der Faktoren das Kaiser-Guttman-Kriterium. Es ergaben sich vier Eigenwerte größer als eins, was zur Extraktion von vier Faktoren führte. Der erste Faktor erklärt dabei 30,1% der Gesamtvarianz, der zweite 17,7%, der dritte 16,4% und der vierte 13,4%. Der durch die vier Faktoren erklärte Varianzanteil beträgt somit 77,6%.

Der erste Faktor fasst jene Items zusammen, die eine tägliche und allgemeine Beeinträchtigung nahelegen. Unter Berücksichtigung der Polung und der durchwegs positiven Korrelationskoeffizienten der Variablen weist hier ein hoher Faktorwert auf eine starke allgemeine Beeinträchtigung hin. Im zweiten Faktor sind jene Variablen enthalten, die eine Beeinträchtigung durch verschiedene Nasensymptome erfragen, der dritte Faktor ist durch hohe Ladungen im Bereich von assoziierten Symptomen gekennzeichnet. Auch



hier stehen hohe Faktorwerte für eine starke Beeinträchtigung in dem jeweiligen Bereich. Der vierte Faktor sammelt jene Items, die eine Beeinträchtigung durch Symptome der Augen anzeigen. Hohe Faktorwerte zeigen wiederum eine starke Beeinträchtigung durch Augensymptome an. Insgesamt zeigt sich, dass alle Variablen auf einem der extrahierten Faktoren sehr hoch laden und nur geringe Nebenladungen aufweisen.

Als Kurzbeschreibung für die Faktoren werden die Bezeichnungen Nasensymptome, Augensymptome, Sonstige Symptome und Allgemeine Beeinträchtigung gewählt.

Tabelle 6.2 fasst diese Ergebnisse zusammen.

Item	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4
<b>Nasensymptome</b>				
Niesreiz		0,739		
rinnende Nase		0,751		
juckende Nase		0,812		
verstopfte Nase		0,830		
<b>Augensymptome</b>				
juckende Augen				0,744
brennende Augen	0,337			0,837
tränenende Augen				0,840
<b>Sonstige Symptome</b>				
Hustenreiz			0,682	
Juckreiz Ohren			0,804	
Juckreiz Gaumen			0,882	
Juckreiz Rachen			0,898	
<b>Allgemeine Beeinträchtigung</b>				
soziale Kontakte	0,783			
alltägliche Tätigkeiten	0,805	0,335		
Wohlbefinden	0,824	0,360		
Müdigkeit	0,847			
Belastbarkeit	0,850	0,328		
Konzentration	0,866			
Abgeschlagenheit	0,878			

Tabelle 6.2: Ergebnisse der rotierten Komponentenmatrix (Varimax-Rotationsmethode); Nebenladungen  $\geq 0,30$  werden mitberücksichtigt

### 6.2.2 Bestimmung der Änderungssensitivität

Zur Bestimmung der Änderungssensitivität des ACC-ARQoL wurden all jene Personen ausgewählt, die sowohl das Placebo als auch die Medikation in höchster Dosierung ( $200\mu g$ ) erhalten hatten. Diese wurden herangezogen, da bei einer Dosierung von  $200\mu g$

eine Wirksamkeit des Medikaments nachgewiesen worden war (vergleiche Abschnitt 5.1) und deshalb davon ausgegangen werden konnte, dass es im Vergleich mit Placebo zu Unterschieden in der Beeinträchtigung der Lebensqualität kommt. Es sollte geprüft werden, ob diese Unterschiede auch mithilfe des ACC-ARQoL nachweisbar sind. Die Ergebnisse von  $n=34$  Personen, die diese beiden Bedingungen erfüllten, wurden im Sinne einer abhängigen Stichprobe verglichen. Unter der Placebo-Bedingung weisen die Probanden durchschnittlich höhere Skalenmittelwerte auf als unter der Bedingung  $200\mu g$ . In den Skalen Nasensymptome, Sonstige Symptome und Allgemeine Beeinträchtigung können signifikante Veränderungen nachgewiesen werden. Tabelle 6.3 gibt die Mittelwertsunterschiede in den vier Skalen und für den Gesamtwert wieder.

Skalen	MW(1)	SD(1)	MW(2)	SD(2)	t-Wert
Nasensymptome	13,38	6,12	10,44	5,45	3,21**
Augensymptome	3,82	3,34	3,38	3,30	0,67
Sonstige Symptome	4,85	5,08	3,06	4,11	2,16*
Allgemeine Beeinträchtigung	17,82	11,75	13,79	10,32	2,70**
Gesamtwert	39,88	20,83	30,68	17,39	3,57**

Tabelle 6.3: Skalenmittelwertsunterschiede zwischen Placebo(1) und  $200\mu g$ (2) bei  $n=34$  ausgewählten Probanden (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ )

### 6.2.3 Prüfung der Reliabilität

Insgesamt lassen sich gute bis sehr gute Reliabilitätsschätzungen sowohl für die einzelnen Skalen (bestehend jeweils aus dem Pool der Einzelitems) als auch für den gesamten Fragebogen aufzeigen. Die über die innere Konsistenz (Cronbachs Alpha) geschätzten Reliabilitäten liegen für die Skalen zwischen 0,87 und 0,95. Die höchste Reliabilitätsschätzung zeigt sich für die Skala Allgemeine Beeinträchtigung, die niedrigste für die Skala Nasensymptome. Dazwischen liegen die Skala Sonstige Symptome mit einer Reliabilität von 0,88 und die Skala Augensymptome mit einer Reliabilität von 0,90. Die Gesamtreliabilität liegt bei 0,94. Die Items weisen mittlere bis sehr hohe Itemtrennschärfen (0,5756 bis 0,8284) auf. Eine Streichung der Items mit geringer Trennschärfe würde eine Einbuße des Reliabilitätskoeffizienten bedeuten. Ein Überblick über die Reliabilitäten der einzelnen Skalen ist in Tabelle 6.4 zu finden.

Skala	Cronbachs Alpha
Nasensymptome	0,87
Augensymptome	0,90
Sonstige Symptome	0,88
Allgemeine Beeinträchtigung	0,95
Gesamt	0,94

Tabelle 6.4: Reliabilitätsschätzungen für Skalen und Gesamtwert

## 6.3 Hypothesenprüfung

### 6.3.1 Ergebnisse der 2. Fragestellung

Es wurde untersucht, ob es in Abhängigkeit von den Bedingungen (Placebo, 25 $\mu$ g, 50 $\mu$ g, 100 $\mu$ g und 200 $\mu$ g) einen Unterschied in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mit dem SF-36 beziehungsweise dem ACC-ARQoL) gibt.

### Dimensionen des SF-36

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die acht Dimensionen des SF-36 im Detail dargestellt. Einen Überblick über die einzelnen Mittelwerte dieser Dimensionen bietet Tabelle 6.7. Aufgrund besserer Übersichtlichkeit werden die Werte in der Tabelle als ganze gerundete Zahlen dargestellt. Hohe Werte im SF-36 zeigen eine hohe Lebensqualität an, und niedrige Werte weisen auf eine geringe Lebensqualität hin.

### Körperliche Funktionsfähigkeit

Bei dieser Dimension erreicht die Placebo-Gruppe mit einem Mittelwert von 90,89 (SD=16,87) den niedrigsten Wert. Bei einer Behandlung mit 25 $\mu$ g ergibt sich ein Mittelwert von 95,22 (SD=9,71). Die Anwendung von 50 $\mu$ g führt zu einem Mittelwert von 96,09 (SD=8,09) in dieser Skala. Mit einer Dosierung von 100 $\mu$ g des Medikaments ergibt sich in der Gruppe ein Mittelwert von 95,33 (SD=9,51), und bei der Anwendung der höchsten Dosierung (200 $\mu$ g) wird in der Skala Körperliche Funktionsfähigkeit ein Mittelwert von 94,02 (SD=11,58) erreicht. Die Voraussetzung der Homogenität der Varianzen für die Varianzanalyse war nicht erfüllt worden, weshalb mittels Kruskal-Wallis-Test getestet wurde. Dieser zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ( $\chi^2=3,867$ ; df=4; p=0,424).

### **Körperliche Rollenfunktion**

Den niedrigsten Mittelwert (MW=87,22; SD=26,45) in dieser Dimension weist wieder die Placebo-Gruppe auf. In der Gruppe, die mit 25 $\mu$ g behandelt worden ist, zeigt sich ein Skalenmittelwert von 88,89 (SD=25,87), mit einer Dosierung von 50 $\mu$ g erreichen die Probanden einen Mittelwert von 90,22 (SD=26,08). Die Anwendung von 100 $\mu$ g führt zu einem Mittelwert von 95,65 (SD=16,08), und mit 200 $\mu$ g wird ein Mittelwert von 94,57 (SD=16,59) erzielt. Auch in dieser Dimension ist die Voraussetzung der Homogenität der Varianzen nicht erfüllt worden. Die Testung mittels Kruskal-Wallis-Test ergibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ( $\chi^2=4,239$ ; df=4; p=0,375).

### **Körperliche Schmerzen**

Mit einem Mittelwert von 86,91 (SD=22,97) erreichen jene Probanden, die das Placebo erhalten haben, die niedrigsten Testwerte in der Dimension Körperliche Schmerzen, gefolgt von der Behandlungsgruppe mit 25 $\mu$ g und einem Mittelwert von 87,58 (SD=22,36). Die Behandlung mit der höchsten Dosierung (200 $\mu$ g) führt zu einem Mittelwert von 89,35 (SD=18,16) und die Behandlung mit 50 $\mu$ g zu einem Mittelwert von 89,78 (SD=22,36). Bei der Anwendung von einer Dosierung in der Höhe von 100 $\mu$ g werden in dieser Dimension durchschnittlich die höchsten Werte erreicht (MW=92,11; SD=14,52). Diese Unterschiede erweisen sich bei der Prüfung mittels Varianzanalyse als nicht signifikant (F=0,477; df=4; p=0,752).

### **Allgemeine Gesundheitswahrnehmung**

Die niedrigsten Testwerte in dieser Dimension werden von der Behandlungsgruppe der höchsten Dosierung (200 $\mu$ g) erzielt (MW=73,83; SD=17,91). Die höchsten Werte (MW=78,48; SD=16,18) zeigen die mit 100 $\mu$ g behandelten Probanden auf. Bei der Anwendung von 50 $\mu$ g ergibt sich ein Mittelwert von 74,20 (SD=18,11) und bei 25 $\mu$ g ein Mittelwert von 76,64 (SD=14,35). Auch diese Unterschiede zeigen sich bei der Prüfung mittels Varianzanalyse als nicht signifikant (F=0,563; df=4; p=0,690).

### **Vitalität**

In der Dimension Vitalität werden die niedrigsten Werte von jenen Probanden erreicht, die das Placebo erhalten haben (MW=56,22; SD=19,49). Bei einer Dosierung in der Höhe von 25 $\mu$ g erzielen die Teilnehmer einen Mittelwert von 59,67 (SD=18,51), bei einer Dosierung von 50 $\mu$ g einen Mittelwert von 58,95 (SD=19,10), bei einer Dosierung

von 100 $\mu$ g einen Mittelwert von 60,33 (SD=16,78) und bei einer Dosierung von 200 $\mu$ g einen Mittelwert von 59,57 (SD=16,46). Die Prüfung mittels Varianzanalyse ergibt keine signifikanten Unterschiede in dieser Dimension (F=0,353; df=4; p=0,842).

### **Soziale Funktionsfähigkeit**

Diejenigen, die das Placebo erhalten haben, erreichen auch in der Dimension Soziale Funktionsfähigkeit die niedrigsten Werte (MW=84,44; SD=22,00), gefolgt von der Behandlungsgruppe mit 25 $\mu$ g, die einen Mittelwert von 89,44 (SD=20,634) erreicht. In der Gruppe 50 $\mu$ g sowie in der Gruppe 200 $\mu$ g beträgt der Mittelwert 91,30 (SD=18,23; SD=13,14), in der Gruppe 100 $\mu$ g 91,58 (SD=17,69). Da die Voraussetzung der Homogenität der Varianzen nicht erfüllt worden ist, wurde mittels Kruskal-Wallis-Test geprüft. Dieser ergibt keine statistische Signifikanz der Unterschiede in dieser Dimension ( $\chi^2=4,908$ ; df=4; p=0,297).

### **Emotionale Rollenfunktion**

Der niedrigste Mittelwert in dieser Dimension wird von der Behandlungsgruppe mit 50 $\mu$ g erreicht (MW=85,51; SD=31,15), gefolgt von der Gruppe, die Placebo erhalten hat (MW=88,15; SD=26,74). Bei der höchsten Dosierung von 200 $\mu$ g geben die Teilnehmer durchschnittlich 89,86 Punkte (SD=25,21) an. Bei der geringsten Dosierung (25 $\mu$ g) zeigt sich mit 96,30 Punkten (SD=16,24) der höchste Mittelwert. Mit einer Dosierung von 100 $\mu$ g werden durchschnittlich 92,75 Punkte (SD=23,22) angegeben. Da sich die Varianzen in dieser Dimension nicht als homogen erwiesen hatten, wurde mittels Kruskal-Wallis-Test getestet. Dieser ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in dieser Dimension ( $\chi^2=5,033$ ; df=4; p=0,284).

### **Psychisches Wohlbefinden**

Mit einem Mittelwert von 76,69 (SD=14,95) für die Placebo-Gruppe und einem Mittelwert von 76,52 (SD=15,19) für die höchste Dosierung (200 $\mu$ g) erreichen diese beiden Behandlungsgruppen die geringsten Werte in der Dimension Psychisches Wohlbefinden. Die Gruppe 50 $\mu$ g erhält mit einem Mittelwert von 77,04 (SD=14,30) einen etwas höheren Wert, gefolgt von der Gruppe 100 $\mu$ g mit einem Mittelwert von 78,43 (SD=14,25). Die Gruppe der geringsten Dosierung (25 $\mu$ g) erreicht mit einem Mittelwert von 80,27 (SD=13,14) die höchsten Werte in dieser Dimension. Die Signifikanzprüfung dieser Unterschiede erfolgte mit der Varianzanalyse. Es kann keine Signifikanz nachgewiesen werden (F=0,543; df=4; p=0,704).

## Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Placebo-Gruppe in den Skalen Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Vitalität und Soziale Funktionsfähigkeit deskriptiv die niedrigsten Mittelwerte erreicht. In den Skalen Allgemeine Gesundheitswahrnehmung und Psychisches Wohlbefinden wird der niedrigste Skalenmittelwert von der Gruppe mit der höchsten Dosierung ( $200\mu g$ ) erreicht. Die höchsten Mittelwerte in den einzelnen Skalen werden in keiner der Skalen von der Placebo-Gruppe erreicht, sondern immer von einer Gruppe, die eine Dosierung erhalten hat. Dabei lässt sich allerdings kein Trend zu einer der Dosierungen erkennen.

Diese Mittelwertsunterschiede erreichen für keine der acht Dimensionen statistische Signifikanz. Die Hypothese  $H_0(2.1)$  wird somit beibehalten.

## Skalen des ACC-ARQoL

Der folgende Abschnitt legt die Ergebnisse der einzelnen Skalen sowie die des Gesamtwertes des ACC-ARQoL dar. Hohe Skalenwerte im ACC-ARQoL deuten auf eine starke Einschränkung der Lebensqualität hin, niedrige Werte sind ein Hinweis für eine geringe Einschränkung der Lebensqualität. Eine Auflistung der einzelnen gerundeten Mittelwerte ist wieder in Tabelle 6.7 zu finden.

## Nasensymptome

Bezüglich der Nasensymptome weisen jene Probanden, die der Placebo-Gruppe zugeteilt worden sind, mit einem Mittelwert von 14,20 (SD=6,21) die stärkste Beeinträchtigung auf, gefolgt von jenen, die die geringste Dosis ( $25\mu g$ ) erhalten haben, mit einem Mittelwert von 10,53 (SD=5,08). Die Gruppe mit der Dosierung in der Höhe von  $50\mu g$  erreicht einen Mittelwert von 10,50 (SD=5,32), jene Probanden, die das Medikament mit der Dosierung von  $100\mu g$  erhalten haben, weisen einen Mittelwert von 10,04 (4,82) auf, und die Gruppe mit der höchsten Dosierung ( $200\mu g$ ) erscheint bei einem Mittelwert von 9,70 (SD=5,63) am wenigsten durch Nasensymptome beeinträchtigt. Die Ergebnisse der Varianzanalyse erweisen sich als signifikant ( $F=5,106$ ;  $df=4$ ;  $p=0,001$ ). Der post-hoc-Test mit Bonferroni-Korrektur ergibt signifikante Unterschiede zwischen dem Placebo mit allen Dosierungen. Tabelle 6.5 soll diese Ergebnisse veranschaulichen.

## Augensymptome

Mit einem Mittelwert von 4,56 (SD=4,51) weisen jene Probanden, die Placebo erhalten haben, die stärkste Beeinträchtigung auf. Am wenigsten beeinträchtigt scheinen alle

Nasensymptome	F-Wert	Signifikanz
<b>Oneway ANOVA</b>		
Zwischen den Gruppen	5,106	0,001
<b>post-hoc-Tests</b>		
Placebo – 25 $\mu$ g		0,016
Placebo – 50 $\mu$ g		0,013
Placebo – 100 $\mu$ g		0,003
Placebo – 200 $\mu$ g		0,001

Tabelle 6.5: ACC-ARQoL: Nasensymptome

jene, die 200 $\mu$ g des Medikaments erhalten haben. Diese haben einen Mittelwert von 2,93 (SD=3,09). Die Gruppen mit den Dosierungen 25 $\mu$ g (MW=3,22; SD=3,40), 50 $\mu$ g (MW=3,11; SD=3,62) und 100 $\mu$ g (MW=3,83; SD=4,00) liegen im Mittelfeld. In der Varianzanalyse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Augensymptome zwischen den einzelnen Gruppen (F=1,422; df=4; p=0,227).

### Sonstige Symptome

Anhand der Mittelwerte lässt sich in der Placebo-Gruppe die stärkste Beeinträchtigung feststellen (MW=5,24; SD=5,74). Die Probanden, die mit der geringsten Dosierung (25 $\mu$ g) behandelt worden sind, zeigen sich am wenigsten durch diverse Symptome beeinträchtigt (MW=2,80; SD=3,74). Mit der höchsten Dosierung (200 $\mu$ g) liegen die Mittelwerte mit 3,02 (SD=4,04) deskriptiv noch vor den Mittelwerten der Gruppe mit 100 $\mu$ g (MW=4,28; SD=5,12) und 50 $\mu$ g (MW=3,20; SD=3,80). Die Voraussetzung der Homogenität der Varianzen für die Varianzanalyse war nicht erfüllt worden, weshalb mittels Kruskal-Wallis-Test getestet wurde. Dieser zeigt jedoch keine signifikanten Ergebnisse ( $\chi^2=6,022$ ; df=4; p=0,198).

### Allgemeine Beeinträchtigung

Die stärkste Allgemeine Beeinträchtigung erfährt die mit Placebo behandelte Gruppe (MW=17,75; SD=11,61). Der Mittelwert 12,07 (SD=10,50) zeigt, dass die geringste Beeinträchtigung von den Probanden angegeben worden ist, die mit einer Dosierung von 200 $\mu$ g behandelt worden sind. Die Gruppe 25 $\mu$ g weist einen Mittelwert von 12,82 (SD=9,33), die Gruppe 50 $\mu$ g einen Mittelwert von 13,91 (SD=9,40) und die Gruppe 100 $\mu$ g einen Mittelwert von 12,80 (SD=10,27) auf. Die Ergebnisse der Varianzanalyse fallen lediglich tendenziell signifikant aus (F=2,165; df=4; p=0,074).

### Gesamtwert

Wenn man den Gesamtwert betrachtet, geht mit einer Behandlung von  $200\mu g$ , was der höchsten Dosierung entspricht, die geringste Beeinträchtigung der Lebensqualität einher (MW=27,93; SD=17,67), gefolgt von der Gruppe mit  $25\mu g$ , was der niedrigsten Dosierung entspricht, mit einem Mittelwert von 29,32 (SD=16,74). Die Gruppe, die mit  $50\mu g$  behandelt worden ist, weist einen Mittelwert von 30,72 (SD=16,98) auf und die Gruppe mit  $100\mu g$  hat einen Mittelwert von 30,96 (SD=19,80). Für die Placebo-Gruppe ergibt sich in dieser Dimension die stärkste Beeinträchtigung mit einem Mittelwert von 41,80 (SD=22,87). Die Varianzanalyse ist signifikant ( $F=3,769$ ,  $df=4$ ,  $p=0,005$ ). Die post-hoc-Testung mit Bonferroni-Korrektur ergibt signifikante Unterschiede zwischen der Placebo-Gruppe und  $25\mu g$  sowie zwischen der Placebo-Gruppe und  $200\mu g$ . Tabelle 6.6 veranschaulicht diese Ergebnisse.

Nasensymptome	F-Wert	Signifikanz
<b>Oneway ANOVA</b>		
Zwischen den Gruppen	3,769	0,005
<b>post-hoc-Tests</b>		
Placebo – $25\mu g$		0,023
Placebo – $50\mu g$		0,060
Placebo – $100\mu g$		0,072
Placebo – $200\mu g$		0,007

Tabelle 6.6: ACC-ARQoL: Gesamtwert

### Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die Skalen des ACC-ARQoL ergibt sich folgendes Bild: Die höchsten Werte werden jeweils von der Placebo-Gruppe erreicht. Für die niedrigsten Werte gilt, dass diese in allen Skalen, mit Ausnahme der Skala Sonstige Symptome, von der Gruppe mit der höchsten Dosierung ( $200\mu g$ ) erreicht werden. In der Skala Sonstige Symptome ergibt sich in der Gruppe, die mit der geringsten Dosierung ( $25\mu g$ ) behandelt worden ist, deskriptiv der niedrigste Wert. Diese Unterschiede zwischen den Bedingungen sind für die Skala Nasensymptome sowie für den Gesamtwert signifikant. Die Hypothese  $H_1(2.2)$  kann also für die Skala Nasensymptome und für den Gesamtwert angenommen werden. Für die übrigen Skalen des ACC-ARQoL wird die Hypothese  $H_0(2.2)$  beibehalten.



### 6.3.2 Ergebnisse der 3. Fragestellung

Es wurde der Frage nachgegangen, ob sich einer der beiden Fragebögen (ACC-ARQoL oder SF-36) besser eignet, gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit AR zu erfassen.

Es wurde ein Vergleich der relativen Validitäten der beiden Testverfahren vorgenommen. Die Mittelwerte der Skalen des SF-36 und des ACC-ARQoL sowie die F-Werte und die relativen Validitäten sind der Tabelle 6.7 zu entnehmen. Der niedrigste F-Wert, der zur Berechnung der relativen Validität herangezogen worden ist, ist der Wert 0,4 und entstammt der Skala Vitalität des SF-36. Die F-Werte der übrigen Skalen wurden durch diesen kleinsten F-Wert dividiert, dies ergab den korrespondierenden Wert für die relative Validität. Die Skala Nasensymptome hat mit 14,5 den mit Abstand höchsten Wert der relativen Validität, gefolgt von den Skalen Sonstige Symptome mit einem Wert von 6,6 und Allgemeine Beeinträchtigung mit einem Wert von 6,1 für die relative Validität. Zieht man den Gesamtwert des ACC-ARQoL heran, ergibt sich ein Wert für die relative Validität in der Höhe von 10,9. In der Tabelle zeigt sich, dass die Werte der relativen Validität aller Skalen des ACC-ARQoL höher sind als die Werte der Skalen des SF-36, mit Ausnahme der Skala Körperliche Funktionsfähigkeit, die mit einem Wert von 4,0 der relativen Validität der Skala Augensymptome aus dem ACC-ARQoL entspricht. Anschließend folgen die Skalen Emotionale, Soziale Funktionsfähigkeit und Körperliche Rollenfunktion mit einer relativen Validität von 3,6, 3,4 beziehungsweise 3,3. Die Skalen Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (1,6), Körperliche Schmerzen (1,4) und Psychisches Wohlbefinden (1,2) weisen nach der Skala Vitalität (1,0) die geringste Differenzierungsfähigkeit auf. Die Summenskalen des SF-36 weisen einen Wert von 2,8 für die Körperliche Summenskala und einen Wert von 2,1 für die Psychische Summenskala auf.

Betrachtet man die Mittelwerte der einzelnen Summenskalen in der Tabelle, lässt sich feststellen, dass selbst bei hohen Werten der relativen Validität eine Differenzierung zwischen den einzelnen Dosierungen kaum möglich ist. Deutlich jedoch sind in der Regel die Mittelwertsunterschiede zwischen Placebo und der höchsten Dosierung. Diese Unterschiede sind umso größer, je höher die Werte der relativen Validität der betreffenden Skalen sind.

## Zusammenfassung der Ergebnisse

Die relative Validität des ACC-ARQoL ist für alle Skalen größer als die der Dimensionen des SF-36 mit Ausnahme der relativen Validität der Dimension Körperliche Funktionsfähigkeit, die mit der relativen Validität der Skala Augensymptome aus dem ACC-ARQoL übereinstimmt. Dies entspricht dem höchsten Wert für die relative Validität der Dimensionen des SF-36 und gleichzeitig dem niedrigsten Wert der Skalen des ACC-ARQoL. Somit ist die Frage, ob sich einer der beiden Fragebögen besser eignet, um gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit AR zu erfassen, eindeutig zu beantworten. Die Hypothese  $H_1(3)$  wird angenommen, da der ACC-ARQoL eine bessere Differenzierungsfähigkeit aufweist.

### 6.3.3 Ergebnisse der 4. Fragestellung

Hier wurde der Frage nachgegangen, ob es Zusammenhänge zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mit SF-36 und ACC-ARQoL) und den objektiven Messungen (nasale Sekretion) gibt.

Wie in Abschnitt 4.3.2 beschrieben, wurde die Messung der nasalen Sekretion als objektives Kriterium zur Bewertung getesteter Medikamente herangezogen. Tabelle 6.8 gibt die Korrelationskoeffizienten der Korrelationen der Skalen des ACC-ARQoL sowie der beiden Summenskalen des SF-36 mit den Werten der nasalen Sekretion wieder.

Beim ACC-ARQoL werden in den Skalen Nasensymptome, Augensymptome, Allgemeine Beeinträchtigung und für den Gesamtwert signifikante positive Korrelationen festgestellt, die mit Korrelationskoeffizienten zwischen 0,15 und 0,47 jedoch nur sehr gering oder gering ausfallen. Die Korrelation zwischen nasaler Sekretion und der Skala Sonstige Symptome ist nicht signifikant ( $r=0,05$ ). Die stärksten Zusammenhänge zwischen den Messungen der nasalen Sekretion und den Ergebnissen des ACC-ARQoL zeigen sich in den Skalen Allgemeine Beeinträchtigung ( $r=0,47$ ) und Nasensymptome ( $r=0,45$ ), diese Zusammenhänge sind jedoch nur gering. Dies ergibt einen erklärten Varianzanteil von 22,1% für die Skala Allgemeine Beeinträchtigung und die nasale Sekretion. Für die Nasensymptome ergibt sich ein erklärter Varianzanteil von 20,3%. Die Augensymptome und die nasale Sekretion weisen einen gemeinsamen Varianzanteil von 2,3% ( $r=0,15$ ) auf und haben damit nur einen sehr geringen Zusammenhang. Der Gesamtwert des ACC-ARQoL und die nasale Sekretion verfügen bei einem  $r$  von 0,42 und einem gemeinsamen Varianzanteil von 17,6% über eine geringe Korrelation mit den Werten der nasalen Sekretion. Für die beiden Summenskalen des SF-36 und die nasale Sekretion ergibt sich ein negativer Zusammenhang, der sich jedoch nur für die Körper-

Skalenmittelwerte	Dosierung					relative Validität*
	Placebo (n=45)	25 $\mu$ g (n=45)	50 $\mu$ g (n=46)	100 $\mu$ g (n=46)	200 $\mu$ g (n=46)	
<b>ACC-ARQoL</b>						
Nasensymptome	14	11	11	10	10	5,1 14,5
Augensymptome	5	3	3	4	3	1,4 4,0
Sonstige Symptome	5	3	3	4	3	2,3 6,6
Allgemeine Beeinträchtigung	18	13	14	13	12	2,2 6,1
Gesamtwert	42	29	31	31	28	3,8 10,9
<b>SF-36</b>						
Körperliche Funktionsfähigkeit	91	95	96	95	94	1,4 4,0
Körperliche Rollenfunktion	87	89	90	96	95	1,2 3,3
Körperliche Schmerzen	87	88	90	92	89	0,5 1,4
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	76	77	74	78	74	0,6 1,6
Vitalität	56	60	59	60	60	0,4 1,0
Soziale Funktionsfähigkeit	84	89	91	92	91	1,2 3,4
Emotionale Rollenfunktion	88	96	86	93	90	1,3 3,6
Psychisches Wohlbefinden	77	80	77	78	77	0,5 1,2
Körperliche Summenskala	53	53	55	55	54	1,0 2,8
Psychische Summenskala	50	52	50	51	50	0,7 2,1

\*niedrigster F-Wert (0,4) zur Berechnung der relativen Validität herangezogen

Tabelle 6.7: Vergleich der relativen Validität: SF-36 und ACC-ARQoL

liche Summenskala als signifikant erweist. Dieser ist jedoch bei einem  $r$  von  $-0,13$  und einem erklärten Varianzanteil von  $1,7\%$  nur sehr gering.

Skalen	Nasales Sekret
<b>ACC-ARQoL</b>	
Nasensymptome	0,45**
Augensymptome	0,15*
Sonstige Symptome	0,05
Allgemeine Beeinträchtigung	0,47**
Gesamtwert	0,42**
<b>SF-36</b>	
Körperliche Summenskala	-0,13*
Psychische Summenskala	-0,08

Korrelation nach Pearson, \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$

Tabelle 6.8: Korrelationen: Lebensqualität und objektive Messungen

### Zusammenfassung der Ergebnisse

Die zwar sehr geringen bis geringen, aber signifikanten positiven Korrelationen zwischen den Skalen Nasensymptome, Augensymptome, Allgemeine Beeinträchtigung und dem Gesamtwert des ACC-ARQoL mit den Werten der nasalen Sekretion deuten darauf hin, dass es Zusammenhänge zwischen dem objektiven Maß der Beeinträchtigung durch Nasensymptome und einigen Skalen des ACC-ARQoL gibt. Die Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in diesen Bereichen ist umso stärker, je stärker die nasale Sekretion ist. Die Hypothese  $H_0(4.2)$  wird somit für die Skalen Nasensymptome, Augensymptome, Allgemeine Beeinträchtigung und für den Gesamtwert verworfen. Für die Skala Sonstige Symptome wird die Hypothese  $H_0(4.2)$  beibehalten.

Für die Körperliche Summenskala des SF-36 zeigt sich eine sehr geringe, jedoch signifikante negative Korrelation mit den Werten der nasalen Sekretion. Eine Steigerung der nasalen Sekretion zeigt somit niedrigere Werte in der Körperlichen Summenskala an, was auf eine schlechtere Lebensqualität bei stärkerer nasaler Sekretion hinweist. Die Hypothese  $H_0(4.1)$  wird somit für die Körperliche Summenskala verworfen. Zwischen der Psychischen Summenskala und der nasalen Sekretion ergibt sich ebenfalls ein negativer Zusammenhang. Dieser ist jedoch nicht signifikant, weshalb die Hypothese  $H_0(4.1)$  für die Psychische Summenskala beibehalten wird.

### 6.3.4 Ergebnisse der 5. Fragestellung

Hier wurde der Frage nachgegangen, ob es Zusammenhänge zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mit SF-36 und ACC-ARQoL) und den subjektiven Messungen (Symptombeurteilung durch die Probanden) gibt.

Die Symptombeurteilungen durch die Probanden (vergleiche Abschnitt 4.3.2) wurden zu einem so genannten TNSS-Score zusammengefasst, der sich aus den auf die Nase bezogenen Symptomen (rinnende Nase, blockierte Nase, Niesen und juckende Nase) zusammensetzt. Die Korrelationskoeffizienten der Korrelationen des ACC-ARQoL und des SF-36 mit den TNSS-Scores sind in Tabelle 6.9 dargestellt.

Beim ACC-ARQoL werden in allen Skalen signifikante positive Korrelationen festgestellt, die mit Korrelationskoeffizienten zwischen 0,25 bis 0,79 geringe bis mittlere Zusammenhänge anzeigen. Die höchste Korrelation besteht dabei zwischen dem TNSS-Score und der Skala Nasensymptome, die mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,79 und einem erklärten Varianzanteil von 62,4% einen mittleren Zusammenhang darstellt. Der Korrelationskoeffizient für den Gesamtwert und den TNSS-Score beträgt 0,66 und weist mit einem erklärten Varianzanteil von 43,6% einen mittleren Zusammenhang auf. Für die Skala Augensymptome ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,35. Dies entspricht einem erklärten Varianzanteil von 12,3% und einem geringen Zusammenhang. Die Sonstigen Symptome korrelieren mit  $r=0,25$  mit dem TNSS. Dies ergibt einen erklärten Varianzanteil von 6,3% und einen geringen Zusammenhang. Die Skala Allgemeine Beeinträchtigung weist mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,54 einen mittleren Zusammenhang mit dem TNSS auf. Der erklärte Varianzanteil, der sich daraus ergibt, beträgt 29,2%.

Für die Körperliche Summenskala des SF-36 ergibt sich ein negativer, jedoch nicht signifikanter Zusammenhang mit dem TNSS ( $r=-0,04$ ,  $R^2=0,2\%$ ). Zwischen dem TNSS und der Psychischen Summenskala des SF-36 besteht bei einem Korrelationskoeffizienten von 0 kein Zusammenhang.

#### Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Korrelationen des ACC-ARQoL mit dem TNSS fallen für alle Skalen signifikant aus, wenn auch nur ein geringer bis mittlerer Zusammenhang vorliegt. Dies deutet darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen der subjektiven Bewertung von nasalen Symptomen und den Skalen des ACC-ARQoL besteht. Eine stärker empfundene Beeinträchtigung durch nasale Symptome führt zu einer stärkeren Einschränkung der

Skalen	TNSS
<b>ACC-ARQoL</b>	
Nasensymptome	0,79*
Augensymptome	0,35*
Sonstige Symptome	0,25*
Allgemeine Beeinträchtigung	0,54*
Gesamtwert	0,66*
<b>SF-36</b>	
Körperliche Summenskala	-0,04
Psychische Summenskala	0,00
Korrelation nach Spearman, *p < 0,01	

Tabelle 6.9: Korrelationen: Lebensqualität und subjektive Messungen

gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem ACC-ARQoL. Die Hypothese  $H_1(5.2)$  kann somit für alle Skalen des ACC-ARQoL angenommen werden.

Die Korrelationen zwischen den Summenskalen des SF-36 und den TNSS-Werten sind nicht signifikant. Die Hypothese  $H_0(5.1)$  wird beibehalten.

# Kapitel 7

## Interpretation und Diskussion

Insgesamt konnten 59 Personen von anfänglich 66 (den In- und Exklusionskriterien entsprechend) in die Studie aufgenommen werden. Während der vier Studienphasen schieden zwei Personen aus, somit konnte die Studie am Ende mit 57 Teilnehmern abgeschlossen werden. Dies entspricht einer Drop-out-Rate von 3,39%, die niedriger als erwartet ausfiel.

In der erhobenen Stichprobe ergab sich eine Gleichverteilung des Geschlechts. Von den 57 endgültigen Studienteilnehmern waren 28 weiblich und 29 männlich. Dies entspricht auch den vom Wiener Gesundheits- und Sozialsurvey erhobenen Daten, wonach in den Jahren 1999–2001 17,2% der Männer und 16,9% der Frauen an einer AR litten (Dorner et al., 2006). Auch laut European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) gaben 16,4% der 20- bis 44-Jährigen an, an einer AR zu leiden (Dorner et al., 2006). Das Durchschnittsalter der Teilnehmer der vorliegenden Studie betrug 27,5 Jahre, wobei der älteste Teilnehmer 44 und der jüngste 20 Jahre alt war, was mit den Daten der ECRHS in Einklang steht.

Angesichts der multidimensionalen Betrachtungsweise des Konzepts der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist eine Aufteilung in Faktoren von Bedeutung (Bullinger, 2002). Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit auch der ACC-ARQoL einer Faktorenanalyse unterzogen. Diese ergab für den ACC-ARQoL vier Faktoren, die dem Inhalt ihrer Items nach als folgende Skalen bezeichnet werden: Nasensymptome, Augensymptome, Sonstige Symptome und Allgemeine Beeinträchtigung. Diese Faktoren sind auch in Übereinstimmung mit den Bereichen des von Juniper und Guyatt (1991) entwickelten Fragebogens (RQLQ) zur spezifischen Lebensqualitätsmessung bei AR-Patienten. Die Items des RQLQ lauten: Beeinträchtigung des Schlafes, krankheitsspezifische Symptome der Augen, krankheitsspezifische Symptome der Nase, nicht AR-spezifische Krankheitssymptome, praktische Probleme in Zusammenhang mit der

Erkrankung, Beeinträchtigungen bei alltäglichen Tätigkeiten und emotionale Probleme.

Neben der Bedeutung der Multidimensionalität von Lebensqualitätsmessinstrumenten wird auch immer wieder die der Änderungssensitivität hervorgehoben (Najman & Levine, 1981). Die Überprüfung der Änderungssensitivität des ACC-ARQoL ergab in den Skalen Nasensymptome, Sonstige Symptome und Allgemeine Beeinträchtigung signifikante Veränderungen zwischen der Anwendung von Placebo und der Höchstdosierung ( $200\mu g$ ) bei denselben Personen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten. In diesen Skalen werden von der Placebo-Gruppe durchschnittlich signifikant höhere Werte angegeben, was auf eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität in diesen Bereichen hinweist. Da sich in drei der vier Skalen sowie hinsichtlich Gesamtwert signifikante Veränderungen gezeigt haben, kann von einer Änderungssensitivität des Verfahrens ausgegangen werden.

Die für den ACC-ARQoL über Cronbachs Alpha geschätzten Reliabilitäten ergaben gute bis sehr gute Reliabilitätsschätzungen für die einzelnen Skalen wie auch für den Gesamtwert. Insgesamt liegen die Reliabilitäten für die Skalen zwischen 0,87 und 0,95. Dies weist auf eine hohe innere Konsistenz der einzelnen Skalen hin. Die höchste Reliabilitätsschätzung zeigt sich für die Skala Allgemeine Beeinträchtigung, die niedrigste für die Skala Nasensymptome. Die Reliabilität des Gesamtwertes liegt bei 0,94 und verweist damit auf eine hohe innere Konsistenz des gesamten Fragebogens.

Die Überprüfung, inwieweit die Dosierung des Medikaments einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat, führte je nach verwendetem Testinstrument (SF-36/ACC-ARQoL) zu unterschiedlichen Ergebnissen. Im SF-36 ergeben sich zwischen keiner der Dosierungen und in keiner der Skalen signifikante Unterschiede. Es sind Mittelwertsunterschiede zwischen der Placebo-Gruppe und den Gruppen, die eine Behandlung erhalten haben, zu erkennen, und zwar erreicht die Placebo-Gruppe im Vergleich mit den Gruppen, die eine bestimmte Dosierung des Medikaments erhalten haben, deskriptiv niedrigere Werte im SF-36 und weisen somit eine schlechtere Lebensqualität auf. Eine Tendenz, dass mit einer Behandlung durch das Medikament die Lebensqualität steigt, ist wohl zu beobachten, ist jedoch nicht von statistischer Signifikanz.

Im ACC-ARQoL zeigen sich für den Gesamtwert sowie für die Skala Nasensymptome signifikante Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese signifikanten Unterschiede sind in der Skala Nasensymptome zwischen dem Placebo und jeder der Dosierungen zu verzeichnen. Diejenigen Gruppen, die einen Wirkstoff des Me-



dikaments erhalten haben, sei es auch nur in geringster Dosierung, erreichen signifikant höhere Werte als die Placebo-Gruppe in der Skala Nasensymptome des ACC-ARQoL. Durch eine Behandlung mit dem Medikament kommt es somit, unabhängig von der Höhe der Dosierung, zu einer signifikant niedriger empfundenen Beeinträchtigung durch Nasensymptome. Für den Gesamtwert ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen der geringsten Dosierung ( $25\mu g$ ) und dem Placebo sowie zwischen der höchsten Dosierung ( $200\mu g$ ) und dem Placebo. Auch hier ist die Placebo-Gruppe signifikant stärker in ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität beeinträchtigt. Ebenso ist für die übrigen Skalen des ACC-ARQoL die Tendenz – wenn auch statistisch nicht signifikant – zu beobachten, dass die Placebo-Gruppe höhere Skalenmittelwerte erreicht als die Gruppen, die einen Wirkstoff erhalten haben.

Zur Frage, ob sich bei Patienten mit AR der SF-36 oder der ACC-ARQoL besser zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eignet, ist zu sagen, dass auf Basis der Ergebnisse bezüglich relativer Validität der Einsatz des ACC-ARQoL zu bevorzugen ist. Der ACC-ARQoL verfügt eindeutig über bessere Differenzierungsfähigkeiten hinsichtlich der Behandlung mit verschiedenen Dosierungen eines Medikaments. Drei der vier Skalen des ACC-ARQoL differenzieren besser als die Skalen des SF-36: Die Skala Augensymptome weist den geringsten Wert aller Skalen des ACC-ARQoL auf. Dieser Wert ist gleich groß wie der Wert der Skala Körperliche Funktionsfähigkeit des SF-36 und zugleich auch der höchste Wert des SF-36. Durch den Einsatz des SF-36 ist somit kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn zu erwarten. Diese Ergebnisse überraschen nicht, bedenkt man, dass spezifischen Messinstrumenten im Vergleich zu generischen eine bessere Sensitivität in Hinblick auf spezifische Veränderungen einzelner Erkrankungen zugesprochen werden (Baiardini et al., 2003).

Da die Messung des nasalen Sekrets zur objektiven Beurteilung der nasalen Symptomatik herangezogen wurde, ist für die vorliegende Studie von besonderem Interesse, inwieweit die subjektive Beurteilung der Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Nasensymptome (gemessen mit dem ACC-ARQoL) mit der objektiv gemessenen Nasensekretion übereinstimmt. Die mittels ACC-ARQoL erhobene Lebensqualität bei AR ergibt einen mittleren Zusammenhang mit dem Ausmaß nasaler Sekretion. Dies zeigt sich am stärksten in den Ergebnissen der Korrelationen der Nasensekretion mit den Skalen Allgemeine Beeinträchtigung und Nasensymptome.

Zwischen den Summenskalen des SF-36 und der nasalen Sekretion zeigt sich ein vernachlässigbarer Zusammenhang, weshalb an dieser Stelle nicht näher darauf

eingegangen wird.

Die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen den subjektiven Symptombewertungen, wie sie in der VCC zur Bewertung von Medikamenten herangezogen werden, und den Ergebnissen der Lebensqualitätsmessungen ergibt für die Skala Nasensymptome mit einem erklärten Varianzanteil von 62,4% eine mittlere Korrelation. Da als Maß für die subjektiven Symptombewertungen der TNSS, der sich aus der Bewertung der Stärke der Nasensymptome (rinnende Nase, blockierte Nase, Niesen und juckende Nase) zusammensetzt, herangezogen worden ist und die Skala Nasensymptome nach der Beeinträchtigung durch eben dieser Symptome fragt, wäre eine höhere Korrelation zu erwarten gewesen. Überraschend ist auch die lediglich mittlere Korrelation für die Skala Allgemeine Beeinträchtigung (29,2% erklärter Varianzanteil), da eine stärkere allgemeine Beeinträchtigung durch eine Zunahme von Nasensymptomen durchaus plausibel erscheinen würde. Die geringe Korrelation für die Skalen Augensymptome und Sonstige Symptome entsprechen den Erwartungen.

Die beiden Summenskalen des SF-36 weisen keinen Zusammenhang mit den subjektiven Symptombewertungen im Bereich der Nasensymptome (TNSS) auf.

Auf Basis dieser Ergebnisse lässt sich feststellen, dass die zur Bewertung der Medikamente herangezogenen subjektiven Symptombewertungen durch die Probanden, ähnlich wie objektive Symptomerhebungen, nur schlecht mit Lebensqualitätsmessungen übereinstimmen.

Aufgrund der guten Skalenqualitäten, der zufriedenstellenden Reliabilitätsschätzungen und der nachgewiesenen Änderungssensitivität des ACC-ARQoL erweist sich dieser neu erstellte Fragebogen zur spezifischen Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei AR-Patienten als ein brauchbares Instrument. Auch zeigt sich der ACC-ARQoL in der Differenzierungsfähigkeit zwischen den unterschiedlichen Behandlungsgruppen dem SF-36 klar überlegen.

# Kapitel 8

## Kritik und Ausblick

Die Anbindung dieser Untersuchung an eine klinische Studie ermöglichte eine Untersuchungsdurchführung in einem randomisierten, placebo-kontrollierten Cross-over-Design. Dies brachte eine Reihe von Vorteilen mit sich, jedoch auch einige Nachteile, auf die an dieser Stelle näher eingegangen werden soll.

Durch die Protokollvorgabe der zuständigen Pharmafirma blieb wenig Handlungsspielraum für die Durchführung der vorliegenden Studie. Diese Studie war also nicht speziell für die Untersuchung des Fragebogens konzipiert, sondern es musste vielmehr die Untersuchung des Fragebogens angepasst an das Design der klinischen Studie erfolgen. Das größte Problem in diesem Zusammenhang war die Tatsache, dass zu Beginn der Untersuchung sowohl die Frage der klinischen Studie als auch die Frage der vorliegenden Studie unbeantwortet waren. Zum einen ging es in der klinischen Studie um die Untersuchung der Wirksamkeit unterschiedlicher Dosierungen eines Medikaments zur Behandlung von AR. Zum anderen – und das war die Aufgabe der vorliegenden Studie – ein generisches Verfahren einem für AR-spezifischen Verfahren gegenüberzustellen und auf seine Tauglichkeit zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität zu untersuchen und zu vergleichen. Als Kriterium wurde die Differenzierungsfähigkeit der zum Einsatz kommenden Fragebögen gewählt, also wie differenziert AR-bedingte Gesundheitsbeeinträchtigungen von den jeweiligen Verfahren erfasst werden können. Es liegt nahe, dass in puncto Differenzierungsfähigkeit der Fragebögen nicht allzu viel an Aussage zu erwarten ist, denn lassen sich klinisch keine Unterschiede feststellen, wird schwerlich die Differenzierungsfähigkeit der Fragebögen beurteilt werden können. Da es im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich beziehungsweise nicht von primärem Interesse war, wurde von einer genauen Darstellung der Ergebnisse der klinischen Studie Abstand genommen. Zum besseren Verständnis der Ergebnisse der Untersuchung der Lebensqualitätsinstrumente sei jedoch erwähnt, dass die Untersuchungen der klinischen

Studie keine wesentlichen Unterschiede in der Auswirkung der einzelnen Dosierungen ergeben haben. Klare Unterschiede erwiesen sich zwischen der Behandlung mit dem Medikament – unabhängig von der Dosierung – und dem Placebo. Diese Ergebnisse werden auch durch die mittels ACC-ARQoL erhobenen Daten bestätigt.

Dies macht deutlich, dass eine Untersuchung in einer eigens zur Fragebogenuntersuchung konstruierten Studie beziehungsweise eine Untersuchung auf Basis von Behandlungsoptionen, deren klinische Wirksamkeit bereits eindeutig nachgewiesen ist, mehr Aufschluss über die Differenzierungsfähigkeiten der betreffenden Verfahren geben könnte. Bedenkt man jedoch den finanziellen und organisatorischen Aufwand einer klinischen Studie, wird es nur schwer möglich sein, diese eigens für eine Fragebogenuntersuchung durchzuführen. So muss es auch weiterhin das Ziel sein, die Weiterentwicklung und Testung des ACC-ARQoL so gut wie möglich in die in der VCC durchgeführten klinischen Studien einzubetten.

Dies gilt auch für die zukünftigen Pläne die Weiterentwicklung des ACC-ARQoL betreffend. Geplant ist ein Vergleich im Sinne der diskriminanten Validität des ACC-ARQoL mit einem weiteren spezifischen Lebensqualitätsfragebogen. Dazu wurden in einer kürzlich durchgeführten Studie in der VCC bereits Daten mittels des RQLQ von Juniper und des ACC-ARQoL erhoben. Die Auswertung erfolgt nach Bekanntgabe der Entblindung der Daten. Weiters werden fortlaufend Daten gesammelt mit dem Ziel der Erstellung von Normen des ACC-ARQoL. Auch weitere Vergleiche mit objektiven und subjektiven Daten, die zur Bewertung der getesteten Medikamente herangezogen werden, werden angestrebt. Für eine endgültige Anwendung in der VCC wird eine computerisierte Anwendung angedacht.

# Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird ein neu entwickelter Fragebogen zur Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität – spezifisch bei Patienten mit allergischer Rhinitis (AR) – vorgestellt und mit einem generischen Verfahren verglichen. Die Daten hierfür wurden im Zuge einer klinischen Medikationsstudie in der Vienna Challenge Chamber (VCC) erhoben.

Die VCC ist eine Einrichtung zur Durchführung klinischer Studien auf dem Gebiet der Allergologie mit dem Schwerpunkt auf allergischer Rhinitis, ausgelöst durch Gräserpollen. Die Studien werden in einer so genannten Pollenprovokationskammer durchgeführt, die es unabhängig von klimatischen Bedingungen und Jahreszeiten ermöglicht, Personen einer konstanten Konzentration von Pollen auszusetzen. Gemäß den Anforderungen der Arzneimittelrichtlinien und den Richtlinien für gute klinische Praxis und nach Einholung der Zustimmung durch die Ethikkommission werden Medikamente in der VCC an freiwilligen Studienteilnehmern auf ihre Wirksamkeit geprüft. Zur Bewertung der Medikamente steht eine Reihe von subjektiven und objektiven Messmethoden zur Verfügung. In diese genannten Rahmenbedingungen der VCC wurde die vorliegende Studie eingebettet.

Da die allergische Rhinitis ein Erkrankungsbild darstellt, bei dem Betroffene eine erhebliche Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfahren, ist die Einbeziehung dieses Konstrukts als weiterer Parameter zur Bewertung von Medikamenten von großer Bedeutung. Bisher lag jedoch kein bekanntes Verfahren zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, das den Anforderungen der in der VCC durchgeführten klinischen Studien entsprochen hätte. Deshalb wurde speziell für Patienten mit allergischer Rhinitis der Allergen Challenge Chamber-Allergic Rhinitis Quality of Life (ACC-ARQoL)-Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt.

Die klinische Prüfung wurde in einem randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten unvollständigen Vier-Wege-Cross-over-Design durchgeführt. Geprüft wurde die Dosis-Wirkungs-Kurve des Nasensprays Flixonase in vier verschiedenen Dosierungen ( $25\mu\text{g}$ ,  $50\mu\text{g}$ ,  $100\mu\text{g}$  und  $200\mu\text{g}$  pro Tag) im Vergleich mit einem Placebo. Die vier Dosierungen und das Placebo stellten insgesamt fünf Bedingungen dar, von denen jeder Studienteilnehmer aufgrund des unvollständigen Blockdesigns nur vier erhielt. Das Prüfpräparat Flixonase ist ein bereits seit 1992 – in einer Dosierung von  $200\mu\text{g}$  pro Tag – für den österreichischen Markt zugelassenes Medikament zur Behandlung von saisonal bedingter allergischer Rhinitis.

Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte zu vier Zeitpunkten der Studie und wurde mit dem Short Form-36 Health Survey (SF-36) als generischem und dem ACC-ARQoL als spezifischem Inventar durchgeführt. Insgesamt konnten vollständige Datensätze mit beiden Fragebögen von 57 Personen zu vier Zeitpunkten erhoben werden. Neben der Hypothesenprüfung erfolgte auch eine psychometrische Testung des ACC-ARQoL. Dabei ergeben sich sehr gute Skalenqualitäten, die auch inhaltlich bedeutsam sind. Dies erlaubt im Sinne einer multidimensionalen Herangehensweise an das Konzept gesundheitsbezogene Lebensqualität eine Zusammenfassung der Items zu vier Skalen: Nasensymptome, Augensymptome, Sonstige Symptome und Allgemeine Beeinträchtigung. Die Überprüfung der Änderungssensitivität des Verfahrens ergibt signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit der höchsten Dosierung und der Placebo-Einnahme in drei der vier Skalen. Die Reliabilitätsschätzungen nach Cronbachs Alpha fallen für die Skalen und für den Gesamtwert zufriedenstellend bis sehr gut aus.

Die Überprüfung der Differenzierungsfähigkeit der beiden Fragebögen erfolgte auf Basis der relativen Validität. Die Ergebnisse sprechen für den ACC-ARQoL. Drei von vier Skalen des ACC-ARQoL differenzieren besser als die Skalen des SF-36. Die Differenzierungsfähigkeit der schlechtesten Skala des ACC-ARQoL entspricht der besten aus dem SF-36.

Die Untersuchungen der Zusammenhänge von objektiven Messmethoden mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sehr geringe bis geringe Korrelationen. Zusammenhänge der subjektiven Erhebungen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erweisen sich als gering bis mittel.

Aufgrund der guten psychometrischen Qualitäten des ACC-ARQoL und der besseren Differenzierungsfähigkeit im Vergleich mit dem SF-36 ist der ACC-ARQoL im Kontext klinischer Studien zur allergischen Rhinitis dem SF-36 vorzuziehen.





# Abstract

This thesis describes a questionnaire that was developed to measure health-related quality of life of patients with allergic rhinitis, and compares it with a generic instrument. This research has been conducted during a medication study at the Vienna Challenge Chamber (VCC).

A parameter which measures subjective well-being is increasingly relevant for pharmaceutical companies – especially with respect to medication for allergic rhinitis which is characterised by a considerable reduction of quality of life. No suitable known instrument could be found to fit the criteria for studies conducted in controlled challenge chambers such as the VCC. The questionnaire presented in this work – Allergen Challenge Chamber-Allergic Rhinitis Quality of Life (ACC-ARQoL) – aimed to fill this gap.

The underlying clinical study was a randomised, double-blind, placebo-controlled, four-period, incomplete block crossover study. The dose response curve of the intranasal medication Flixonase (accredited since 1992) was observed in four different dosages with respect to the placebo. Every subject received only four of these five conditions due to the incomplete block design.

Assessment of quality of life was done at four points during the study, both with the generic instrument SF-36 as well as with the specifically developed ACC-ARQoL. All this information could be gathered from 57 subjects. In addition to testing the hypotheses, a psychometric validation of the ACC-ARQoL was performed.

The most important findings show a high quality of the scales, good variation sensitivity and reliabilities. The former allow a meaningful clustering to four big scales: nasal symptoms, eye symptoms, other symptoms and general impairment. Variation sensitivity shows significant distinctions between medication with the highest dosage and the placebo in three of the four scales. The reliability can be summarised as being highly satisfactory.

The results concerning relative validity show that the ACC-ARQoL is able to differentiate better than the SF-36 (in three of four scales) or equally well (in one).

Additionally, it was observed that the conventionally used objective (clinical) and subjective methods do not correlate well with the results of the quality of life investigations. This, again, shows the necessity of measuring quality of life with an instrument such as the one developed in this study.

In summary, the ACC-ARQoL performs significantly better than the generic tool, SF-36, with which it was compared.

# Tabellenverzeichnis

2.1	ICD-10-Klassifikation: Allergische Rhinitis. . . . .	14
5.1	Behandlungsgruppen . . . . .	41
6.1	Aufteilung der Dosierungen über die Studienphasen . . . . .	56
6.2	Ergebnisse der rotierten Komponentenmatrix . . . . .	57
6.3	Skalenmittelwertsunterschiede Placebo – 200 $\mu$ g . . . . .	58
6.4	Reliabilitätsschätzungen für Skalen und Gesamtwert . . . . .	59
6.5	ACC-ARQoL: Nasensymptome . . . . .	63
6.6	ACC-ARQoL: Gesamtwert . . . . .	64
6.7	Vergleich der relativen Validität: SF-36 und ACC-ARQoL . . . . .	67
6.8	Korrelationen: Lebensqualität und objektive Messungen . . . . .	68
6.9	Korrelationen: Lebensqualität und subjektive Messungen . . . . .	70



# Literaturverzeichnis

- Aaronson, N., Acquadro, C., Alonso, J., Apolone, G., Bucquet, D., Bullinger, M., Bunnagay, K., Fukuhara, S., Gandek, B., Keller, S., Razavi, D., Sanson-Fisher, R., Sullivan, M., Wood-Dauphinee, S., Wagner, A. & Ware, J. (1992). International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Quality of Life Research*, 1, 349-351.
- Ammon, H. & Hunnius, C. (2004). *Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch* (9 Aufl.). Berlin: de Gruyter.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2003). *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), in Abstimmung mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)*. AWMF online. (Zugriff am 11.09.2008 unter <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/061-014.htm>)
- Austria Codex (Web) lizenziert für Medizin Medien Austria*. (2007). Zugriff am 22.02.2008 unter <http://www.medizin-medien.at/>.
- Bachert, C., Lange, B. & Virchow, J. C. (2005). *Asthma und allergische Rhinitis. Eine Erkrankung mit zwei Gesichtern*. Stuttgart: Thieme.
- Baiardini, I., Braido, F., Tarantini, F., Porcu, A., Bonini, S., Bousquet, J., Zuberbier, T., Demoly, P. & Canonica, W. (2008). Review article ARIA-suggested drugs for allergic rhinitis: What impact on quality of life? A GA2LEN Review. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 63(6), 660-669.
- Baiardini, I., Pasquali, M., Giardini, A., Specchia, C., Passalacqua, G., Venturi, S., Braido, F., Bonini, S., Majani, G. & Canonica, W. (2003). Rhinasthma: A new specific QoL questionnaire for patients with rhinitis and asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 58, 289-294.

- Bauchau, V. & Durham, S. (2004). Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *European Respiratory Journal*, *24*, 758-764.
- Bousquet, J., Bullinger, M., Fayol, C., Marquis, P., Valentin, B. & Burtin, B. (1994). Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *94*, 182-188.
- Bousquet, J. & Burtin, B. (1996). Generic scales of quality of life in asthma and rhinitis. In P. Chanez, J. Bousquet, F. Michel & P. Godard (Hrsg.), *From Genetics to Quality of Life* (S. 215-218). Montpellier: Hogrefe.
- Bousquet, J., Cauwenberge, P. van & Khaltae, N. (2001). Management of allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *108*, 147-334.
- Bousquet, J., Lockey, R. & Malling, H. (1998). Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *102*, 558-562.
- Bugiani, M., Carosso, A. & Migliore, E. (2005). Allergic rhinitis and asthma comorbidity in a survey of young adults in Italy. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *60*, 165-170.
- Bullinger, M. (1994). Lebensqualität: Grundlagen und Anwendungen. In F. Petermann & K. Bergmann (Hrsg.), *Lebensqualität und Asthma* (S. 17-28). Berlin: Quintessenz.
- Bullinger, M. (1997). *Lebensqualitätsforschung: Bedeutung – Anforderung – Akzeptanz*. Stuttgart: Schattauer.
- Bullinger, M. (2002). „Und wie geht es Ihnen?“ – Die Lebensqualität der Patienten als psychologisches Forschungsthema in der Medizin. In E. Brähler & B. Strauß (Hrsg.), *Handlungsfelder in der Psychosozialen Medizin* (S. 308-329). Göttingen: Hogrefe.
- Bullinger, M. & Kirchberger, I. (1998a). SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand – Handanweisung. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie*, *4*, 190-191.
- Bullinger, M. & Kirchberger, I. (1998b). *SF-36, Fragebogen zum Gesundheitszustand: Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe.

- Bullinger, M., Kirchberger, I. & Ware, J. (1995). Der deutsche SF-36 Health Survey. Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften*, 3, 21-36.
- Bullinger, M., Siegrist, J. & Ravens-Sieberer, U. (2000). Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Medizin – eine Einführung. In M. Bullinger, U. Ravens-Sieberer & J. Siegrist (Hrsg.), *Lebensqualitätsforschung aus medizinpsychologischer und -soziologischer Perspektive* (S. 11-21). Göttingen: Hogrefe.
- Bunnag, C., Leurmarkul, W., Jareoncharsri, P., Tunsuriyawong, P., Assanasen, P. & Pawankar, R. (2005). Quality of life impairment due to allergic rhinoconjunctivitis – Comparison of the SF-36 and the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaires in Thai patients. *Allergy & Clinical Immunology International – Journal of the World Allergy Organization*, 17(5), 186-191.
- Cartier, A., Bernstein, I., Burge, P., Cohn, J., Fabbri, L., Hargreave, F., Malo, J., McKay, R. & Salvaggio, J. (1989). Guidelines for bronchoprovocation on the investigation of occupational asthma. Report of the subcommittee on bronchoprovocation for occupational asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 84, 823-829.
- Cauwenberge, P. van, Bachert, C., Passalacqua, G., Bousquet, J., Canonica, W., Durham, S., Fokkens, W., Howarth, P., Howarth, V., Malling, H., Mygind, N., Passali, D., Scadding, G. & Wang, D. (2000). EAACI Position Paper: consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 55, 116-134.
- Charpin, D., Sibbald, B., Weeke, E. & Wuthrich, B. (1996). Epidemiologic identification of allergic rhinitis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 51, 293-298.
- Coombs, R. & Gell, P. (1963). The classification of allergic reactions underlying disease. In P. Gell & R. Coombs (Hrsg.), *Clinical aspects of Immunology* (S. 317-337). Oxford: Blackwell.
- Day, J., Horak, F., Canonica, W., Fineman, S., Krug, N., Leynadier, F., Lieberman, P., Quirce, S., Takenaka, H. & Cauwenberge, P. van. (2006). The role of the Allergen Challenge Chambers in the evaluation of anti-allergic medication: An

- international consensus paper. *Clinical and Experimental Allergy Reviews*, 6, 31-59.
- Demoly, P., Crampette, L. & Daures, J. (2003). National survey on the management of rhinopathies in asthma patients by french pulmonologists in everyday practice. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 58, 233-238.
- Dorner, T., Rieder, A., Lawrence, K., Kunze, M., Aberer, W., Horak, F., Popp, W., Rebhandl, E. & Zwiauer, K. (2006). *Österreichischer Allergiebericht*. Wien: Verein Altern mit Zukunft.
- European Agency of the Evaluation of Medical Products. (2002). ICH Topic E6 Guideline for Good Clinical Practice. *EMEA*.
- Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union. (2001). Richtlinie 2001/20/EG des europäischen Parlaments und des Rates, vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften*, L121, 34-44. (Zugriff am 26.03.2008 unter <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:DE:PDF>)
- Forth, W., Henschler, D. & Rummel, W. (2005). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. München: Urban & Fischer.
- Grevers, G. & Röcken, M. (2001). *Taschenatlas der Allergologie*. Stuttgart: Thieme.
- Hagemann, H., Bauer, P. & Costabel, U. (2002). Vergleichbarkeit verschiedener Messmethoden bei der nasalen Provokation mit Allergenen. *Pneumologie*, 56(6), 363-3688.
- Holgate, S., Church, M. & Kapp, A. (1996). *Allergologie*. Berlin: Ullstein Mosby.
- Horak, F. (2003). Allergieforschung in der "Wiener Provokations-Kammer"(VCC). *Facharzt*, 4, 10-14.
- Huber, B. (2006). 100 Jahre Allergie: Clemens von Pirquet – Sein Allergiebegriff und das ihm zugrunde liegende Krankheitsverständnis Teil 1: Leben und Werk. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 118, 573-579.
- Hunt, S. & McEwan, T. (1980). The development of a subjective health indicator. *Sociology of Health and Illness*, 2(3), 231-246.



- Jäger, L. (2000). *Allergien, Ursachen, Therapien, Vorbeugung*. München: C.H. Beck.
- Jäger, S. (1990). Tageszeitliche Verteilung und langjährige Trends bei allergiekomponenten Pollen. *Allergologie*, 5, 159-182.
- Johansson, S., Hourihane, J., Bousquet, J., Bruijnzeel-Koomen, C., Dreborg, S., Haah-tela, T., Kowalski, M., J. Ring, N. M. and, Cauwenberge, P. van, Hage-Hamsten, M. van & Wuthrich, B. (2001). A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 56(9), 813-824.
- Jones, N. S., Carney, A. S. & Davis, A. (1998). The prevalence of allergic rhinosinusitis: A review. *Journal of Laryngology and Otology*, 122, 1019-1030.
- Juniper, E. (2000). *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaires (RQLQ, RQLQ(S) and MiniRQLQ)*. QOL Technologies LTD.
- Juniper, E. & Guyatt, G. (1991). Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clinical Experimental Allergy*, 21, 77-83.
- Keown, P. (2001). Improving quality of life – the new target for transplantation. *Transplantation*, 72, 67-74.
- Kirchberger, I. (2000). Der SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand: Anwendung, Auswertung und Interpretation. In U. Ravens-Sieberer & A. Cieza (Hrsg.), *Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin* (S. 73-85). Landsberg: Ecomed.
- Koch, K. (1998). Internationaler Prävalenz-Vergleich: Ein Weltatlas der Allergien. *Deutsches Ärzteblatt*, 95(21), 1290-1291.
- Leynaert, B., Neukirch, C., Liard, R., Bousquet, J. & Neukirch, F. (2000). Quality of life in allergic rhinitis and asthma – A population-based study of young adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162, 1391-1396.
- Malling, H. & Klimek, L. (1999). Spezifische Hyposensibilisierung bei Rhinokonjunktivitis. In L. Klimek, A. B. Reske-Kunz & J. Saloga (Hrsg.), *Spezifische Immuntherapie, Hyposensibilisierung. Interdisziplinäre Aspekte in der Behandlung allergischer Erkrankungen der oberen Atemwege* (S. 91-97). Stuttgart: Thieme.

- Mancuso, C., Peterson, M. & Charlson, M. (2001). Comparing discriminative validity between a disease-specific and a general health scale in patients with moderate asthma. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54(3), 263-274.
- Meltzer, E., Malmstrom, K., Lu, S., Prenner, B. M., Wei, L., Weinstein, S., Wolfe, J. & Reiss, T. (2000). Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 105, 917-922.
- Miller, M., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Crapo, R., Enright, P., Grinten, C. van der, Gustafsson, P., Jensen, R., Johnson, D., MacIntyre, N., McKay, R., Navajas, D., Pedersen, O., Pellegrino, R., Viegi, G. & Wanger, J. (2005). Standardisation of spirometry. *European respiratory journal*, 26(2), 319-338.
- Müller, A. (2006). *Basics Allergologie*. München: Elsevier.
- Mygind, N. & Scadding, G. K. (2000). *Allergic Rhinitis Fast Facts Series*. Oxford: Health Press.
- Najman, J. & Levine, S. (1981). Evaluating the impact of medical care and technology on quality of life: A review and critique. *Social Science and Medicine*, 15, 107-115.
- Pohl, W., Maier, M. & Vetter, N. (2006). Allergische Rhinitis und Asthma bronchiale. *Pneumologisch, Expertise*, 5, 1-4.
- Pschyrembel, W. (2007). *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch* (261 Aufl.). Berlin: de Gruyter.
- Radoschewski, M. (2000). Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Konzepte und Maße. Entwicklungen und Stand im Überblick. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 43, 165-189.
- Rebhandl, E. (2006). Expertenstatements – Allergische Erkrankungen aus allgemeinmedizinischer Sicht. In T. Dorner, A. Rieder, K. Lawrence, M. Kunze, W. Aberer, F. Horak, W. Popp, E. Rebhandl & K. Zwiauer (Hrsg.), *Österreichischer Allergiebericht* (S. 11-12). Wien: Verein Altern mit Zukunft.
- Rudack, C., Sachse, F. & Jörg, S. (2003). Aeroallergene von zunehmender Bedeutung für die allergische Rhinitis. *HNO*, 9(51), 694-703.

- Saloga, J., Klimek, L., Buhl, R., Mann, W. & Knop, J. (2006). *Allergologie-Handbuch. Grundlagen und klinische Praxis*. Stuttgart: Schattauer.
- Saloga, J. & Reske-Kunz, A. B. (1999). Das menschliche Immunsystem. In L. Klimek, A. B. Reske-Kunz & J. Saloga (Hrsg.), *Spezifische Immuntherapie, Hyposensibilisierung. Interdisziplinäre Aspekte in der Behandlung allergischer Erkrankungen der oberen Atemwege* (S. 8-13). Stuttgart: Thieme.
- Schumacher, J., Klaiberg, A. & Brähler, E. (2003). *Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden*. Göttingen: Hogrefe.
- Schwarz, J. A. (2005). *Klinische Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten* (3 Aufl.). Aulendorf: Editio Cantor.
- Vienna Challenge Chamber. (2005). *Vienna Challenge Chamber - Quality of Life Bericht: Studie 2305*. (unveröffentlichter interner Studienbericht)
- Vienna Challenge Chamber. (2007a, Version 4). *VCC – An unique way of allergy research*. (erhältlich von der Vienna Challenge Chamber, Hütteldorferstraße 44, 1150 Wien)
- Vienna Challenge Chamber. (2007b). *Vienna Challenge Chamber - Quality of Life Bericht: Studie 2501*. (unveröffentlichter interner Studienbericht)
- Ware, J. (2004). *SF-36 Health Survey update*. (Zugriff am 06.04.2008 unter <http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml>)
- Ware, J. & Sherbourne, C. (1992). The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*, 30, 473-483.
- Werfel, T. & Kapp, A. (2004). Kongressbericht: Zunehmende Prävalenz von Allergien. *Deutsches Ärzteblatt*, 101(20), 1435-1437.
- WHO. (1947). *Definition of Health*. World Health Organization. (Zugriff am 13.04.2008 unter <http://www.who.int/about/definition/en/print.html>)
- WHO. (1998). *WHOQOL User Manual*. World Health Organization. (Zugriff am 13.04.2008 unter [www.who.int/mental\\_health/evidence/who\\_qol\\_user\\_manual\\_98.pdf](http://www.who.int/mental_health/evidence/who_qol_user_manual_98.pdf))
- Willsie, S. (2002). Improved strategies and new treatment options for allergic rhinitis. *Journal of the American Osteopathic Association*, 103, 7-14.
- Zöfel, P. (2003). *Statistik für Psychologen*. München: Pearson Studium.



# Anhang



Scr.No.:		Treat.No.:		Initials:		Group:	
----------	--	------------	--	-----------	--	--------	--

## Allergen Challenge Chamber – Allergic Rhinitis Quality of Life

# ACC-ARQoL

Deinem Empfinden wird bei der Beurteilung dieses Medikaments eine hohe Bedeutung beigemessen. Dieser Fragebogen soll dein Befinden unter akuter Pollenbelastung in Zusammenhang mit der jeweiligen Dosierung des Medikaments (bzw. mit dem Placebo) erfassen. Es ist wichtig, dass du die Fragen im Folgenden genau durchliest und die Antworten auf dein persönliches Befinden in Zusammenhang mit deiner **Gräserallergie** beziehst.

Der Fragebogen wird **anonymisiert**, so dass Dritte keine Möglichkeit haben, auf deine persönlichen Daten zuzugreifen.

Bitte lies folgende Fragen **genau** durch und kreuze  
**deinem Empfinden** nach das entsprechende **Kästchen** an:  
**0 = Keine Beeinträchtigung** bis **6 = Sehr starke Beeinträchtigung**

1.

Bist du **im Moment** aufgrund folgender **Nasensymptome** beeinträchtigt?

**Rinnende Nase**

Keine  
Beeinträchtigung








Sehr starke  
Beeinträchtigung

**Verstopfte Nase**

Keine  
Beeinträchtigung








Sehr starke  
Beeinträchtigung

**Juckende Nase**

Keine  
Beeinträchtigung








Sehr starke  
Beeinträchtigung

**Niesreiz**

Keine  
Beeinträchtigung








Sehr starke  
Beeinträchtigung

2.

Bist du **im Moment** aufgrund folgender **Augensymptome** beeinträchtigt?

**Tränende Augen**

Keine  
Beeinträchtigung








Sehr starke  
Beeinträchtigung

**Juckende Augen**

Keine  
Beeinträchtigung








Sehr starke  
Beeinträchtigung

**Entzündete Augen**

Keine  
Beeinträchtigung








Sehr starke  
Beeinträchtigung



3.

Bist du **im Moment** aufgrund folgender anderer **Beschwerden** beeinträchtigt?

**Hustenreiz**

Keine  
Beeinträchtigung








Sehr starke  
Beeinträchtigung

**Juckreiz Rachen**

Keine  
Beeinträchtigung








Sehr starke  
Beeinträchtigung

**Juckreiz Gaumen**

Keine  
Beeinträchtigung








Sehr starke  
Beeinträchtigung

**Juckreiz Ohren**

Keine  
Beeinträchtigung








Sehr starke  
Beeinträchtigung

4.

Bist du **im Moment** aufgrund deiner **Gräserallergie** in deiner **körperlichen Belastbarkeit** beeinträchtigt?

Keine  
Beeinträchtigung








Sehr starke  
Beeinträchtigung

5.

Bist du **im Moment** aufgrund deiner **Gräserallergie** in deiner **Konzentration** beeinträchtigt?

Keine  
Beeinträchtigung








Sehr starke  
Beeinträchtigung

6.

Angenommen du würdest jetzt gleich **Freunde, Verwandte** oder **Bekannte treffen**. Wärs du durch deine **momentanen Allergiebeschwerden** bei einem Treffen beeinträchtigt?

Keine  
Beeinträchtigung








Sehr starke  
Beeinträchtigung

7.

Wärs du im Moment durch deine **momentanen Allergiebeschwerden** bei deiner **Arbeit, Ausbildung** oder bei **alltäglichen Tätigkeiten** beeinträchtigt?

Keine  
Beeinträchtigung








Sehr starke  
Beeinträchtigung

8.

Leidest du **im Moment** aufgrund deiner **Gräserallergie** unter **Müdigkeit**?

Keine  
Beeinträchtigung








Sehr starke  
Beeinträchtigung

9.

Leidest du **im Moment** aufgrund deiner **Gräserallergie** unter **Abgeschlagenheit**?

Keine  
Beeinträchtigung








Sehr starke  
Beeinträchtigung

10.

Bist du **im Moment** aufgrund deiner **Gräserallergie** ganz allgemein in deinem **Wohlbefinden** beeinträchtigt?

Keine  
Beeinträchtigung








Sehr starke  
Beeinträchtigung

Wien, im Oktober 2007

## **ZUSÄTZLICHE EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUR ERHEBUNG VON DATEN ZUR GESUNDHEITSBEZOGENEN LEBENSQUALITÄT**

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spielt bei der Beurteilung von Medikamenten neben physikalisch und chemisch messbaren Größen eine zunehmend wichtigere Rolle. So beinhalten auch die Richtlinien der EMEA (Europäische Arzneimittelagentur) zur Durchführung von klinischen Studien den Einsatz von validen Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Aus diesem Grund ist ein standardisierter psychologischer Fragebogen in der VCC in Entwicklung, der zukünftig klinische Studien in der VCC unterstützen soll.

Der Fragebogen wird anonymisiert, so dass Dritte keine Möglichkeit haben, auf deine persönlichen Daten zuzugreifen. Diese Untersuchung dient ausschließlich Forschungszwecken. Die Richtlinien der GCP (Good Clinical Practice) und diverse andere vorherrschende Gesetze sehen eine Einwilligung der Studienteilnehmer zur Teilnahme an der Fragebogenuntersuchung vor.

Hiermit erkläre ich mich bereit, an der Fragebogenuntersuchung im Rahmen der oben genannten Studie teilzunehmen.

**Unterschrift des  
Teilnehmers**

\_\_\_\_\_

**Name des Teilnehmers  
in Druckschrift**

\_\_\_\_\_

**Datum:**

\_\_\_\_\_

TT/MM/JJJJ

# CURRICULUM VITAE

## Persönliche Daten

Name Hollaus  
Vorname Denise  
Geburtsdatum/-ort 12.09.1982 in Wien  
Staatsbürgerschaft Österreich  
Email denisehollaus@gmx.at

## Ausbildungsweg

September 2007 Beginn der Diplomarbeit  
Dezember 2003 Erste Diplomprüfung aus Psychologie  
Seit Oktober 2001 Studium der Psychologie an der Universität Wien  
1993–2001 BG XVIII, Klostergasse

## **Schwerpunkte und besondere Interessen im Studium**

- **Psychologie des Kindes- und Jugendalters und Psychologische Diagnostik**  
*Vertiefende Wahlfächer in diesen Bereichen*
- **Klinische und Gesundheitspsychologie**  
Fachpraktikum (März–September 2004 ) *Phoniatrische Abteilung der HNO-Klinik des Wiener AKH unter der Leitung von a.o. Univ. Prof. Dr. Mag. Willinger*

## **Mitarbeit bei wissenschaftlichen Studien**

- Humorentwicklung bei sprachentwicklungsverzögerten Kindern  
*(Testung von ca.80 Kindern, März–Juni 2004)*
- Normierung des AID 2 für Kinder mit Türkisch als Muttersprache bei Testleitern mit deutscher Muttersprache  
*(Testung von 30 Kindern mit dem AID2 mit türkischer Instruktion, September–Dezember 2005)*

## Berufserfahrung und Ferialpraktika

**Seit Oktober 2005** Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der *Vienna Challenge Chamber* (Forschungsinstitution zur Durchführung klinischer Allergiestudien)

**Juli/ August 2005** Au-Pair Aufenthalt in London

**Juni 2005–Oktober 2006** Telefonberaterin bei der Ö3-Kummernummer

**April 2004–Jänner 2006** Sozialhelferin in der Notfallambulanz des St. Anna Kinderspitals

**Juli 2003** Kindergartenhelferin in einem Kindergarten der Wiener Kinderfreunde

**August 2002** selbstständige Planung und Durchführung eines Ferienprogramms für Kinder von 5–10 Jahren in Niederösterreich