



Placeboeffekt in Studien zur allergenspezifischen Immuntherapie mit Inhalationsallergenen

Placebo- und Noceboeffekte, also positive oder negative Behandlungseffekte durch die Erwartungshaltung des Patienten, spielen bei der Therapie aller Krankheiten eine wesentliche Rolle [1]. Sie beeinflussen Effektivität, Sicherheit, Anwendung und Nebenwirkungen. Die Placeboantwort ist Ausdruck einer Verbindung zwischen positiven Emotionen, der Aktivierung des Belohnungssystems und dem körperlichen Wohlbefinden [2]. In den letzten Jahren konnten einige neurobiologische Mechanismen des Placeboeffekts wie die Rolle des dopaminergen Systems entschlüsselt werden. Auch genomische Einflüsse auf den Placeboeffekt werden seit Neustem diskutiert („Placebom“) [3]. Das Verständnis dieser Mechanismen kann zu einem verbesserten Design klinischer Studien und der Bewertung der Ergebnisse klinischer Studien führen.

Placebokontrollierte Studien

Seit etwa 50 Jahren wird in klinischen Studien eine Placebogruppe eingeschlossen, um unspezifische Effekte wie Spontanremissionen, Erwartungshaltung des Probanden und statistische Irrtümer zu kontrollieren. Bei einem doppelblind-placebokontrollierten Studiendesign entfallen bewusste Lernprozesse wie verbale

Suggestionen und Anweisungen durch den Arzt, eine Konditionierung durch die Erwartungshaltung allein durch die Teilnahme an einer kontrollierten Studie bleibt jedoch relevant. Studien im Tier- und humanen Modell zeigten eindeutig eine Konditionierung antiallergischer Reaktionen [4, 5]. Umgekehrt ist auch eine Konditionierung allergischer Reaktionen möglich. So findet sich typischerweise in kontrollierten Studien bereits in den 1 bis 2 Wochen vor Beginn des gemessenen Pollenflugs ein deutlicher Anstieg allergischer Symptome. Außerdem kann die Aktivierung des zerebralen Belohnungssystems auch zur einer Verbesserung des angeborenen und adaptiven peripheren Immunsystems führen [2].

Die Art der Therapie und des Placebos beeinflusst entscheidend das Auftreten von Placeboeffekten. Eine subkutane oder intraartikuläre Applikationsform führt z. B. zu größeren Placeboeffekten als eine orale Therapie [6, 7]. Bei Kindern scheinen Placeboeffekte größer zu sein [8], auch geschlechtsspezifische Effekte sind zu berücksichtigen [9]. Weiterhin wurden individuelle (optimistische vs. pessimistische Grundeinstellung) und kulturelle Unterschiede beschrieben. Besonders Einfluss haben die Symptomschwere zu Beginn (Baseline) und die Wahrscheinlichkeit, das Verum zu erhalten [9, 10].

Die Ausprägung allergischer Reaktionen wird beeinflusst von der Unvorhersehbarkeit und Variabilität der Allergenexposition und der subjektiven Einschät-

zung von Symptomen. Bei allergischen Erkrankungen sind ausgeprägte Placeboeffekte beschrieben worden [11]. In den USA wurde auf Placebo eine 15 %ige Verbesserung der saisonalen allergischen Rhinitis und von 24,8 % bei der perennialen allergischen Rhinitis beschrieben [12]. Auch in Studien mit Antihistaminika, inhalativen Steroiden und lang wirksamen β -Agonisten wurden Placeboeffekte bis 23 % gezeigt [11]. Angesichts dieser hohen Placeboraten wurden bei der präparatespezifischen Bewertung zur allergenspezifischen Immuntherapie (ASIT) in der deutschen S2k-Leitlinie [13] nach modifizierten WHO-Kriterien Studien berücksichtigt, die einen Wirksamkeitsnachweis mit Verum größer 20 % im Vergleich zu Placebo demonstrieren konnten.

» Die Art der Therapie und des Placebos beeinflusst entscheidend das Auftreten von Placeboeffekten

Bei einem randomisierten kontrollierten Studiendesign gibt es in der Regel einen Interventions- und einen Placeboarm. Meist fehlt jedoch ein Vergleichsarm ohne jegliche Behandlung, um den Placeboeffekt präzise einschätzen zu können [1].

Für sämtliche Referenzen in den Tabellen 1 bis 6 (Erstautor und Publikationsjahr) und Bezug auf diese Originalpublikationen im Text wird aus Platzgründen auf die frei zugänglichen Tabellen in der Leitlinie ([13] bzw. www.dgaki.de) verwiesen.

Tab. 1 SCIT-Studien mit positivem Wirksamkeitsnachweis – Frühblüher-/Birkenpollen 7-2016^a

Referenz ^a , Publikationsjahr	Verum/Dauer (ggf. Jahr) Placebo	Beschriebene Aussage zum Placeboeffekt (Kursivdruck bei konkreten Aussagen)
Allergoide SCIT-Allergene		
Höiby 2010	Depigoid® alle 6 Wochen über 18 Monate (bis 2006) Placebo = Verum ohne Allergen: NaCl 9 mg/ml, Phenol 5 mg/ml, Al(OH) ₃ 1,1 mg/ml	Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben
Drachenberg 2002	Pollinex Quattro® (4 präseasonale Injektionen) (enthält: L-Tyrosin, Glutaraldehyd, Monophosphoryl-Lipid A) Placebo = L-Tyrosin 2 % W/V in Diluent	Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben
Ceuppens 2009	Purethal® alle 4 Wochen über ≥ 18 Monate (bis 2003) Placebo = Verum ohne Allergen: NaCl 9 mg/ml, Phenol 5 mg/ml, Al(OH) ₃ 1,1 mg/ml	Baseline-Daten aus 2002 zwar erhoben, aber Ergebnisse nicht gezeigt
Native SCIT-Allergene		
Arvidsson 2002	Alutard SQ® (2 Jahre: 1997, 1998) Placebo = Verum ohne Allergen plus Histamin	Baseline VAS-Daten in Vorsaison (1996) erhoben und gezeigt (kein SMS), aber VAS der behandelten Saison im Detail nicht gezeigt, lediglich Aussage: „The placebo group also had significant more symptoms, as assessed by patient's use of the VAS forms ($p = 0.0005$) during the first season and $p = 0.04$ during the second season. There were, however, no significant differences between the groups with respect to PEF values during any of the pollen seasons. No statistically significant differences between the active and placebo groups were seen in the CPT results.“
Bødtger 2002	Alutard SQ® (11 Monate: Januar bis November 2000) Placebo = Verum ohne Allergen plus Histamin in aufsteigender Konzentration	Baseline-VAS-Daten in Saison 1999 erhoben und gezeigt. Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben Es gab signifikant mehr systemische Nebenwirkungen mit Placebo
		Subjektive Fragen
		VAS (mm) Baseline Vorsaison
		VAS (mm) Saison nach Therapie
		Effekt der Therapie
		Symptomreduktion durch Therapie
Balda 1998	ALK7 Frühblühermischung®, Kurzzeit 7 Injektionen präseasonal (1994) Placebo = Verum ohne Allergen plus Histamin in aufsteigender Konzentration	Baseline-Daten (kein SMS) aus vorheriger Saison (1993) erhoben (Darstellung in einer Tabelle s. unten): Veränderungen der nasalen Symptome verglichen mit der Vorsaison:
		–
		Symptombefrei
		Verbessert
		Unverändert
		Verschlechtert

^aReferenzen s. [13] bzw. Leitlinientabelle unter <http://www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit>

SMS Symptom-Medikations-Score, AUC „area under the curve“, VAS visuelle Analogskala, PEF „peak expiratory flow“, CPT „conjunctival provocation test“

Placeboeffekte in ASIT-Studien

Allergenspezifische und Placeboeffekte in ASIT-Studien werden immer wieder diskutiert [14]. Bis dato hat nur eine Arbeit [15] den Placeboeffekt in Studien zur ASIT beschrieben. Hier wurden 6 vergleichbare Studien (davon wurden laut Angaben in der Publikation 3 publiziert)

eines Herstellers (Allergopharma) herangezogen. Alle Studien beinhalteten eine prospektive Baseline-Beobachtungsperiode, identische Ein- und Ausschlusskriterien, 2 Behandlungsjahre und als primären Endpunkt einen Symptom-Medikations-Score (SMS). Fünf der Studien bezogen sich auf die subkutane (SCIT) und eine auf eine sublinguale

(SLIT) Applikation. Bei der SCIT beinhaltete das Placebo Aluminiumhydroxid und in 3 Studien zusätzlich Histamin [15]. Bezogen auf den SMS zur Baseline betrug der mittlere Placeboeffekt in den 5 SCIT-Studien (2 Hausstaubmilben, 2 Birkenpollen, 1 Gräserpollen) im ersten Behandlungsjahr 6 % bis zu 52 %, im zweiten Behandlungsjahr 18 %

B. Wedi · D. Wiczorek · A. Kapp

Placeboeffekt in Studien zur allergenspezifischen Immuntherapie mit Inhalationsallergenen

Zusammenfassung

Placeboeffekte spielen bei der Therapie allergischer Erkrankungen eine wesentliche Rolle. In dieser Arbeit wurden die doppelblind-placebokontrollierten Studien zur allergenspezifischen Immuntherapie (ASIT) mit Inhalationsallergenen (Birke, Gräser, Milben), die in den im Juli 2016 aktualisierten Tabellen zur deutschen S2k-Leitlinie zur ASIT IgE-vermittelter Erkrankungen aufgelistet werden, gezielt hinsichtlich ihrer beschriebenen Placeboeffekte analysiert. Als Placebo wurde meist Verum ohne Allergen eingesetzt, bei subkutaner Applikation teilweise Histamin zugefügt. Detaillierte Aussagen zum reinen Placeboeffekt sind in keiner der untersuchten 33 Studien zu finden. Lediglich in einer Studie

wurde der Symptom-Medikations-Score (SMS) in einer adäquaten Baseline-Periode untersucht. Ein unbehandelter Arm war in keiner Studie zu finden. Indirekte Hinweise zeigen bei retrospektiven, subjektiven Parametern deutliche Placeboeffekte bei bis zu 77 % der Probanden. Bekannte Einflussfaktoren auf den Placeboeffekt wie Alter, Geschlecht, Applikationsart/Zusammensetzung des Placebos, individuelle und kulturelle Unterschiede, Symptomschwere zu Beginn und Wahrscheinlichkeit, das Verum zu erhalten, wurden nicht adressiert und konnten anhand der verfügbaren Daten nicht bewertet werden. Zusammenfassend wurde der Placeboeffekt in ASIT-Studien bisher nicht

ausreichend untersucht. Trotz des erheblichen Zeit- und Kostenaufwands sollten zukünftige ASIT-Studien den SMS in einer adäquaten Baseline-Periode vor Studienbeginn erheben und möglichst einen unbehandelten Vergleichsarm integrieren. Ein besseres Verständnis der Placeboeffekte in Studien zur allergenspezifischen Immuntherapie wird zu einem optimierten Studiendesign und einer verbesserten Einschätzung des Therapieeffekts führen.

Schlüsselwörter

Allergie · Allergische Rhinitis · Placebo · Allergen-spezifische Immuntherapie · Therapie

Placebo effect in clinical trials with allergen-specific immunotherapy with inhalant allergens

Abstract

Placebo effects play an important role in the treatment of allergic diseases. Therefore, in this study, we analysed the described effects of placebo in all double-blind placebo-controlled clinical trials of allergen-specific immunotherapy (ASIT) with inhalant allergens (birch, grass, house dust mites) listed in the tables (updated July 2016) attached to the German S2k guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. The most common placebo consisted of verum without allergen, but when the subcutaneous route was used, histamine was sometimes added. From the 33 studies analysed no conclusions could be

drawn regarding the pure placebo effect. The symptom medication score (SMS) from an adequate baseline period was described in one single study. An untreated population was not included in any study. Indirect evidence points to substantial placebo effects in up to 77% of the subjects with respect to retrospective, subjective parameters. Well-known factors influencing the placebo effect such as age, gender, application route/composition of the placebo, individual and cultural differences, severity of symptoms at the beginning and the probability of receiving verum have not been addressed regarding ASIT and could not be estimated from available data. Taken

together regarding ASIT the placebo effect has been investigated inadequately. In spite of significant expenditure of time and costs future ASIT studies should include assessment of the SMS in an adequate baseline period and preferably include an untreated trial arm. A better understanding of placebo effects in ASIT trials will improve the design of clinical trials and the assessment of therapeutic effects.

Keywords

Allergy · Allergic rhinitis · Placebo · Allergen-specific immunotherapy · Therapy

bis zu 41 %, bei der einen SLIT-Studie (Gräserpollen) dagegen im ersten und zweiten Behandlungsjahr nur bis zu 1 % [15]. Wurden SLIT und SCIT mit Gräserpollen verglichen (jeweils 1 Studie) zeigten sich im ersten bzw. zweiten Jahr Placeboeffekte von 17 % bzw. 25 % für die SCIT und bis 1 % für die SLIT. Die Allergenexposition zeigte einen umgekehrten Einfluss auf den Placeboeffekt [15]. Eine niedrige Allergenexposition führte zu einem hohen Placeboeffekt.

Varney et al. [16] beobachtete mit Placebo-SCIT nach 1 Jahr bei Hausstaubmilbenallergikern 32 % Verbesserung des Symptomscores, Walker et al. [17] bei

Gräserpollenallergikern 15 %. Kürzlich zeigte sich in einer Phase-III-Studie mit synthetischen Peptiden des Katzenmajorallergens Fel d 1, für die in Phase-II-Studien vielversprechende Ergebnisse gezeigt worden waren, ein dramatisch hoher Placeboeffekt von 58,5 % (SMS-Reduktion verglichen mit Baseline 52 bis 54 Wochen vor Therapie). Dieser unerwartet hohe Placeboeffekt führte dazu, dass der primäre Endpunkt nicht mehr erreicht wurde, obwohl es zu einer starken Verbesserung der allergischen Symptome und im Medikationsverbrauch in der Verumgruppe kam [18]. Die Kenntnis des Ausmaßes und die Charakteris-

tika des Placeboeffekts in ASIT-Studien sind daher von großer Bedeutung. Bisher gibt es hierzu aber kaum Untersuchungen.

Methoden

In dieser Arbeit wurden die doppelblind-placebokontrollierten Studien zur ASIT mit Birkenpollen, Gräserpollen sowie Hausstaubmilben, die in den im Juli 2016 aktualisierten Tabellen (<http://www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit/>) zur deutschen S2k-Leitlinie [13] aufgelistet werden ($n = 34$), gezielt hinsichtlich ihrer beschriebenen Placeboeff-

Tab. 2 SLIT-Studien mit positivem Wirksamkeitsnachweis – Frühblüher-/Birkenpollen 7-2016^a

Referenz ^a , Publikationsjahr	Verum/Placebo	Beschriebene Aussage zum Placeboeffekt (Kursivdruck bei konkreten Aussagen)		
Nicht modifizierte SLIT-Allergene				
Khinchi 2004	Staloral® täglich, Phostal® alle 4 Wochen (während der Saison Dosisreduktion), über 2 Jahre: 1998, 1999 Placebo = Injektion plus Tropfen, Verum ohne Allergen <i>plus Histamin</i> in aufsteigender Konzentration (SCIT) und karamellisierter Zucker (SLIT)	Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben <i>Erste Saison verglichen mit Vorsaison:</i>		
		Intervention	Rhinokonjunktivitis-Score	Medikations-Score
		SLIT	0,36 Punkte ↓	0,29 Punkte ↑
		SCIT	0,75 Punkte ↓	=
		Placebo	0,20 Punkte ↑	1,35 Punkte ↑
		<i>Keine signifikanten Änderungen in der Lebensqualität bei Verum im Vergleich zu Placebo</i>		
Worm 2014	Staloral® (prä-/kosaisonal), über 2 Jahre: 2011, 2012 Placebo = Aussehen und Geschmack wie Verum (Glycerol-Kochsalzlösung, Farbstoff)	Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben		

^aReferenzen s. Leitlinie [13] bzw. Leitlinientabelle (<http://www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit>)
SMS Symptom-Medikations-Score

fekte analysiert. Eine Studie (Bordignon et al.) stand nicht im Original (italienisch) zur Verfügung, sodass 33 Studien untersucht wurden.

Die Studien werden tabellarisch (■ Tab. 1, 2, 3, 4, 5 und 6) analog zur Reihenfolge der Tabellen in der Leitlinie (<http://www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit/>) präsentiert, ebenfalls aufgeteilt in SCIT (Allergoide, native Allergene) und SLIT (Allergoide, native Allergene). Dargestellt werden Referenz (Erstautor) und Publikationsjahr, Art der ASIT (Verum) bzw. des Placebos, Zeitraum der Durchführung/Auswertung sowie die in der Originalpublikation beschriebene direkte Aussage oder indirekte Hinweise zum Placeboeffekt. Für die Referenzen in den Tabellen wird aus Platzgründen auf das Literaturverzeichnis der Leitlinie [13] verwiesen.

Ergebnisse

Art des Placebos

In den 33 Studien (■ Tab. 1, 2, 3, 4, 5 und 6) wurden unterschiedliche Placeboarten eingesetzt. In 4 von 7 SCIT-Studien mit Birke und in 4 von 11 Studien mit Gräsern wurde dem Placebo (Verum ohne Allergen) Histamin – teilweise in aufsteigender Konzentration und teilweise nur in der Einleitungsphase – zugesetzt. Aufgrund der zu erwartenden stärkeren Lokalreaktionen unter Hinzufügung von

Histamin könnte der Placeboeffekt in diesen Studien größer gewesen sein. Aussagen können hierzu aufgrund der in den Veröffentlichungen präsentierten Daten nicht getroffen werden.

Bei den SLIT-Studien findet sich keine Studie, in der dem Placebo eine Substanz zugefügt worden wäre, die eine Lokalreaktion, wie sie bei der sublingualen Allergenapplikation zu erwarten ist, imitiert hätte. Bei keiner Milbenstudie wurde dem Placebo Histamin zugefügt.

Es gibt auch Studien, in denen das Placebo nicht die gleiche Zusammensetzung wie das Verum ohne Allergen hat. So enthält das Placebo im Gegensatz zu Verum bei Drachenberg et al. (2011 und 2012) und Du Buske et al. offensichtlich kein Monophosphoryl-Lipid A.

Aussagen zum Placeboeffekt

Detaillierte Aussagen zum reinen Placeboeffekt sind in keiner der in den Leitlinientabellen aufgeführten Studien zu finden. Ein Arm mit unbehandelten Probanden wurde nicht integriert. Einige Studien inkludierten zwar eine adäquate Baseline-Periode, diese diente aber meist lediglich der Rekrutierung bzw. der statistischen Kalkulation der Power. In den meisten Studien wurde als „Baseline“ ein symptomfreier Zeitpunkt direkt vor Beginn der Saison gewählt, aber nicht die vorherige Saison. Lediglich in einer einzigen Studie

wurde der SMS in einer adäquaten Baseline-Periode (entsprechend saisonal) vor Intervention untersucht, und die Ergebnisse wurden dargestellt. Bozek et al. inkludierten in ihrer monozentrischen Studie eine adäquate Baseline-Saison (■ Tab. 3) und fanden keinen Placeboeffekt bezüglich des SMS im Gegensatz zu einer deutlichen Verbesserung mit Verum. Allerdings wurden in dieser Studie Probanden von 60 bis 75 Jahren eingeschlossen, sodass das hohe Alter den Placeboeffekt beeinflusst haben könnte. Die Art des Placebos in dieser Studie ist nicht beschrieben.

Es gibt in einigen der Studien Hinweise, dass Placeboeffekte nicht zu vernachlässigen sind. Bezüglich der Nebenwirkungen waren z. B. in verschiedenen Studien, in denen das Placebo histaminhaltig war (z. B. Arvidsson et al., Bødtger et al., ■ Tab. 1) teilweise stärkere Nebenwirkungen im Placeboarm im Vergleich zum Verumarm zu beobachten. Diese Nebenwirkungen könnten den Placeboeffekt beeinflussen. Dahl, Kapp et al. und Dahl, Stender et al. berichteten von häufigen lokalen Nebenwirkungen auch im Placeboarm ihrer SLIT-Studien, obwohl die Art des Placebos eigentlich keine lokalen Nebenwirkungen erwarten lässt. Da die Studien aber grundsätzlich sehr heterogen in der Beurteilung von Nebenwirkungen, auch von lokalen Nebenwirkungen sind (z. B. hinsichtlich Zusammenfassung oder Trennung von systemischen

Tab. 3 SCIT-Studien (Allergoide) mit positivem Wirksamkeitsnachweis – Gräserpollen 7-2016^a

Referenz ^a , Publikationsjahr	Verum/Placebo	Beschriebene Aussage zum Placeboeffekt (Kursivdruck bei konkreten Aussagen)		
Allergoide SCIT-Allergene				
Corrigan 2005	Allergovit®, präseasonal über 2 Jahre (2002, 2003), enthält Formaldehyd, Al(OH) ₃ , 0,4 % Phenol Placebo = „matching“	Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben „ Retrospective ratings on the severity of allergic symptoms during the last grass pollen season showed an improvement for both groups at the end of the second year by an average of about 4 points on the visual rating scales.“ (Verglichen wurde die letzte Saison vor dem Behandlungsstart 2001 mit der Saison 2003) Anzahl der Patienten mit Veränderung der tolerierten Allergenkonzentration in der konjunktivalen Provokation verglichen mit Baseline direkt vor Studienstart:		
		Tolerierte Allergenkonzentration	Verum (%)	Placebo (%)
		Verbessert	72	38
		Unverändert	26	41
		Verschlechtert	0	22
Klimek 2014	Clustoid®, 1 Jahr: 10/2008 bis 10/2009 Placebo = Verum ohne Allergen, enthält Glutardialdehyd, Al(OH) ₃	Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben		
		–	Verum	Placebo
		Probandenzufriedenheit am Ende der Studie	91 %	60 %
		Mittlerer Anstieg der Schwellenkonzentration in nasaler Provokation (Vergleich vor Studienstart und Studienende)	0,56 ± 1,31	0,11 ± 1,31 n. s.
Alvarez-Cuesta 2005	Depigoid®, 1 Jahr: Herbst 2000 bis Herbst 2001 Placebo = Verum ohne Allergen <i>plus Histamin</i> in aufsteigender Konzentration, enthält Glutaraldehyd, depigmentiert, Al(OH) ₃	Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben RQLQ-Baseline-Daten aus vorheriger Saison erhoben, aber nicht explizit verglichen, aus 2 Tabellen herauslesbar (Unterschiede zwischen Vorsaison 2000 und nach 1 Jahr Therapie 2001):		
		RQLQ	Verum	Placebo
		Nasale Symptome	Von 3,10 auf 1,85	Von 2,64 auf 2,76
		Gesamte Lebensqualität	Von 2,67 auf 1,74	Von 2,22 auf 2,34
Pfaar 2012	Depiquick®, präseasonal über 2 Jahre: 2007 bis 2009 Placebo = Verum ohne Allergen, enthält Glutaraldehyd, depigmentiert, Al(OH) ₃	Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben „Modified responder analysis (30 % reduction = response)“:		
		–	Verum (%)	Placebo (%)
		Response	56,4	33
Drachenberg 2001	Pollinex Quattro®, 4 präseasonale Injektionen in 1999, enthält: L-Tyrosin, Glutaraldehyd, Monophosphoryl-Lipid A Placebo = L-Tyrosin 2 % W/V in Diluent	Keine Baseline SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben „subjects were recording symptoms before grass pollen was measured in the pollen traps“		
Du Buske 2011	Pollinex Quattro®, 4 präseasonale Injektionen in 2007, enthält: L-Tyrosin, Glutaraldehyd, Monophosphoryl-Lipid A Placebo = L-Tyrosin 2 % W/V in Diluent	Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben „Based on the relatively low use of relief medication and small increase in IgE in the placebo group it appears that the grass pollen exposure in 2007 was relatively mild, which may also have obscured the therapeutic response.“		
Bozek 2016	Studie mit Probanden 60 bis 75 Jahre, Purethal® präseasonal über 3 Jahre: 2011 bis 2013 Placebo = nicht beschrieben	Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben		
		–	Verum	Placebo
		SMS Baseline (2010)	7,85	7,45
		SMS Studienende (2013)	4,63	7,29

^aReferenzen s. Leitlinie [13] bzw. Leitlinientabelle (<http://www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit>)

SMS Symptom-Medikations-Score, n. s. nicht signifikant, RQLQ Rhinokonjunktivitis Quality of Life Questionnaire

und lokalen Nebenwirkungen, Art der beurteilten Nebenwirkungen, Angabe in Prozent Probanden bzw. in Prozent Applikationen oder nur *n*-Angaben), war eine vergleichende Darstellung der Häufigkeit von Nebenwirkungen in der Pla-

cebogruppe im Vergleich der einzelnen Studien untereinander nicht möglich.

Bei Durchsicht der teilweise mehrjährigen Studien ergaben sich keine Hinweise für signifikante Unterschiede bezüglich der Compliance zwischen Placebo

und Verum (auf eine Darstellung wurde verzichtet). Dies deutet indirekt ebenfalls auf einen deutlichen Placeboeffekt. Roberts et al. fragten in ihrer SCIT-Kinderstudie vor Entblindung die vermutete Zugehörigkeit zur Placebo- bzw. Verum-

Tab. 4 SCIT-Studien (nicht modifizierte Allergene) mit positivem Wirksamkeitsnachweis – Gräserpollen 7-2016^a

Referenz	Verum/Placebo	Beschriebene Aussage zum Placeboeffekt (Kursivdruck bei konkreten Aussagen)			
Nicht modifizierte SCIT-Allergene					
Dolz 1996	Alutard SQ®, ganzjährig 1990 bis 1992 Placebo = Lösung mit Histamin (0,01 g Histaminhydrochlorid) und 0,4 mg humanes Serumalbumin	Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben. „Baseline“ ist außerhalb der Saison im Frühjahr vor Beginn der Studie <i>Konjunktivale Provokation:</i> Im Gegensatz zu Verum mit Placebo kein Anstieg der Antigenkonzentration bis zum positiven Test (mit Verum Anstieg im ersten und dritten Jahr, nicht im zweiten Jahr) <i>Bronchiale Provokation:</i> Im Gegensatz zu Verum mit Placebo kein Anstieg der Antigenkonzentration bis zum positiven Test im dritten Jahr			
Frew 2006	Alutard SQ® präseasonal (Winter 2001 und Frühjahr 2002) Placebo = Verum ohne Allergen	Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben. „Baseline“ ist außerhalb der Saison vor Beginn der Studie (Winter) <i>Subjektive Symptomverbesserung im Vergleich zu den Vorjahren:</i>			
		–	Verum 100.000 SQ (%)	Verum 10.000 SQ (%)	<i>Placebo (%)</i>
		<i>(Viel) besser</i>	68	57	48
Roberts 2006	Kinderstudie (3 bis 16 Jahre), Alutard SQ®, ganzjährig 2 Jahre: 2000, 2001 Placebo = Alutard Diluent plus Histamindihydrochlorid in aufsteigender Konzentration; alle Kinder erhielten vor der Injektion Loratadin und lokal anästhesierende Creme	Zeitpunkt Baseline nicht beschrieben. Keine SMS-Daten erhoben Grafische Darstellung der Veränderungen in der Allergenkonzentration, die eine 3-mm-Quaddel erzeugt bzw. zu einer positiven konjunktivalen oder bronchialen Provokation führt: Die mediane Allergenkonzentration in der Placebogruppe blieb beim Pricktest identisch (Baseline = erste und zweite Saison), verringerte sich bei der konjunktivalen Provokation (Baseline >erste = zweite Saison) sowie bei der bronchialen Provokation (Baseline >zweite Saison) Abfrage der vermuteten Gruppenzugehörigkeit vor der Entblindung:			
		–	Verum (%)	Placebo (%)	
		Richtige Vermutung der Familie zu welcher Gruppe randomisiert wurde	53	25	
		Unsicherheit hinsichtlich der Randomisierung	33	44	
Varney 1991	Alutard SQ®, April bis Oktober 1989 Placebo = Verum ohne Allergen, in Einleitungsphase zufällig mit 0,01 mg/ml „histamine acid phosphate“ angereichert; Verblindung bezog sich nicht auf injizierenden Arzt	Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben. Baseline ist vor der Pollensaison Mediane Allergenkonzentration bis zum Erreichen eines positiven konjunktivalen Provokationstests vor und nach der SCIT:			
		–	Verum	<i>Placebo</i>	
		Baseline	300 BU/ml	300 BU/ml	
		Nach der SCIT	10.000 BU/ml	1000 BU/ml	

^aReferenzen s. Leitlinie [13] bzw. Leitlinientabelle (<http://www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit>)

SMS Symptom-Medikations-Score, SQ standardized quality, BU biologic units

gruppe bei den Familien ab (■ Tab. 4) und zeigten, dass nur bei einem Viertel die Zuordnung korrekt war. In dieser Studie wurde dem Placebo Histamin in aufsteigender Konzentration zugesetzt.

Für einzelne Parameter wurden teilweise Angaben zum Placeboeffekt, z. B. retrospektive Beurteilung der aktuellen Saison nach Studienende im Vergleich zur Saison vor Studienstart mittels visueller Analogskala (VAS) getroffen (■ Tab. 1, 2, 3, 4, 5 und 6). Bezogen auf die einzelnen Allergene fand sich bei den Birkenstudien bei Bødtger et al. ein Therapieeffekt bzw. eine Symptomreduktion bei 47 % der mit Placebo behandelten Probanden, und bei Balda et al. waren mit Placebo immerhin 76,8 % symptom-

frei oder verbessert. Bei Khinchi et al. zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität zwischen Verum (SCIT bzw. SLIT) und Placebo (subkutan plus sublingual).

Bei den SCIT-Gräserstudien zeigte sich bei Corrigan et al. auf der retrospektiven visuellen Rating-Skala kein Unterschied zwischen Placebo und Verum, die tolerierte Allergendosis in der konjunktivalen Provokation war mit Placebo um 38 % verbessert. Bei Klimmek et al. waren 60 % der Probanden in der Placebogruppe mit dem Studienergebnis zufrieden, und auch bei der nasalen Provokation kam es zu einem leichten Anstieg der Allergenschwellenkonzentration, der sich statistisch nicht

signifikant von der Verumgruppe unterschied. Bei Pfaar et al. zeigten 33 % im Placeboarm eine Response. Konjunktivale bzw. bronchiale Provokation konnten durch Placebo bei Dolz et al. nicht verbessert werden, bei Varney et al. fand sich eine leichte Erhöhung der Schwellendosis im konjunktivalen Provokationstest auch mit Placebo. Bei Frew et al. gaben 48 % im Placeboarm eine subjektive Symptomverbesserung im Vergleich zu den Vorjahren an.

Bei den SLIT-Gräserstudien berichteten Dahl, Kapp et al., dass 55 % der Placebobehandelten eine Verbesserung bei der globalen Evaluation des Behandlungseffekts im Vergleich zu vorherigen Gräserpollensaisons angaben. Dahl, Stender

Tab. 5 SLIT-Studien mit positivem Wirksamkeitsnachweis – Gräserpollen 7-2016^a

Referenz ^a , Publikationsjahr	Verum/Placebo	Beschriebene Aussage zum Placeboeffekt (Kursivdruck bei konkreten Aussagen)		
Allergoide SLIT-Allergene				
Bordignon 1994	Originalarbeit italienisch, Originalarbeit nicht erhalten, daher Bewertung nicht möglich			
Nicht modifizierte SLIT-Allergene				
Blaiss 2011	Kinderstudie (5 bis 17 Jahre) Grazax [®] , 2 Jahre 16 Wochen prä- und kosaisonal 2008 und 2009 Placebo = Verum ohne Allergen	Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben. Baseline ist Vorsaison = ca. minus 4 Wochen vor der Saison		
Bufe 2009	Kinderstudie (5 bis 16 Jahre) Grazax [®] , 8 bis 23 Wochen prä- und kosaisonal 2007 Placebo = Verum ohne Allergen (ohne Histamin oder aktive Inhaltsstoffe)	Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben		
Dahl, Kapp 2006	Grazax [®] , 16(–35) Wochen prä- und kosaisonal 2005 Placebo = Verum ohne Allergen (ohne Histamin oder aktive Inhaltsstoffe)	Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben <i>Globale Evaluation des Behandlungseffekts im Vergleich zu vorherigen Gräserpollensaisons:</i>		
		–	Verum (%)	Placebo (%)
		Verbessert	82	55
		Nicht verbessert	18	45
Dahl, Stender 2006	Grazax [®] , 10 bis 14 Wochen prä- und kosaisonal 2004 Placebo = Verum ohne Allergen	Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben „about 33 % oft he subjects in each group did not use rescue medication during the pollen season to treat their symptoms even though the subjects suffered from moderate to severe rhinoconjunktivitis“ „a large number of placebo subjects experienced especially nasopharyngitis and throat irritation but also oral pruritus“		
Durham 2006	Grazax [®] , 8 Wochen prä- und kosaisonal 2003 Placebo = Verum ohne Allergen	Baseline in 2002 (um statistische Power zu kalkulieren) in einer Kohorte (Belgien, Dänemark, Deutschland, Schweden), aber Daten bezüglich SMS nicht gezeigt „frequent reports of local side effects also in the placebo group“		
Nelson 2011	Grazax [®] , 16 Wochen prä- und kosaisonal 2009 Placebo: „matching“	2008 Beobachtungsphase vor und während Saison zur Rekrutierung und zur Gewährleistung ausreichender Symptome. Daten nicht gezeigt Baseline ist Vorsaison = ca. –4 Wochen vor der Saison		
Maloney 2014	Grazax [®] , ≥12 Wochen prä- und kosaisonal 2012 Placebo: „matching“ = Verum ohne Allergen	Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben		
Didier 2007	Oralair [®] , prä-/kosaisonal 2005 Placebo = Verum ohne Allergen	Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben		
Didier 2011	Oralair [®] , 3 Jahre prä-/kosaisonal 2007 bis 2009 Placebo = Verum ohne Allergen	Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben Kohorten mit 2-Monate-Placebo und mit 4-Monate-Placebo. Daten diesbezüglich werden nicht differenziert		
Wahn 2009	Kinderstudie (5 bis 17 Jahre) Oralair [®] , prä-/kosaisonal 2007 Placebo = Verum ohne Allergen (enthält Karamell und Chinolingelb)	Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben		
Cox 2012	Oralair [®] , prä-/kosaisonal 2009 Placebo = Verum ohne Allergen	Keine Baseline-SMS-Daten aus vorheriger Saison erhoben <i>Berichteter Behandlungserfolg im Vergleich zur vorherigen Saison:</i>		
		–	Verum (%)	Placebo (%)
		Deutliche und leichte bis moderate Verbesserung	74,8	63,2

^aReferenzen s. Leitlinie [13] bzw. Leitlinientabelle (<http://www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit>)

SMS Symptom-Medikations-Score

Tab. 6 Studien mit positivem Wirksamkeitsnachweis – Milbenallergene 7-2016^a

Referenz ^a	Verum/Placebo	Beschriebene Aussage zum Placeboeffekt (Kursivdruck bei konkreten Aussagen)		
Allergoide SCIT-Allergene				
Ameal 2005	Depigoid®, 12 Monate Placebo = Verum ohne Allergen	Baseline ist vor Beginn der Studie, Endpunkt ist nach 1 Jahr Therapie		
		–	Placebo	
		PD20 FEV ₁ im bronchialen Provokationstest	Keine Veränderung	
		Symptomscore	Keine Veränderung	
		Medikationsscore	Keine Veränderung	
		AQLQ	Deutlich verbessert (von 27 auf 10,5)	
		AQLQ: „After inclusion in the study, both groups experienced an improvement that could not be explained as a consequence of the treatment“		
Garcia-Robaina 2006	Depigoid®, 12 Monate Placebo = Verum ohne Allergen	Baseline ist vor Beginn der Studie, Endpunkt ist nach 1 Jahr Therapie		
		–	Placebo	
		PD20 FEV ₁ im bronchialen Provokationstest	Keine Veränderung	
		AQLQ	Deutlich verbessert (von 23 auf 11,4)	
Nicht modifizierte SLIT-Allergene				
Demoly 2016	Acarizax®, 12 Monate: 2014 bis 2015 Placebo = Verum ohne Allergen	Baseline ist vor Beginn der Studie, untersuchter Endpunkt: letzte 8 Wochen des Behandlungsjahres = Oktober bis März 2015 In Zahlen dargestellt werden die Unterschiede von Verum zu Placebo, aber nicht die reinen Placeboeffekte <i>Reine Placeboeffekte sind grafisch dargestellt und in Zahlen abgelesen aus der Abb. 3 der Arbeit:</i>		
		–	Verum	Placebo
		SMS (4 Wochen nach Studienbeginn vs. nach 1 Jahr)	Von 10 auf 6 reduziert	Von 10 auf 7 reduziert
		RQLQ (vor Studie vs. nach 1 Jahr)	Von 3,3 auf 1,5	Von 3,4 auf 1,7
		„... one will notice a reduction over time in TCRs and RQLQ scores observed in all groups, including the placebo group (Fig 3) ...“ <i>Globale Evaluation der prozentualen Verbesserung durch die Therapie:</i>		
		–	Verum	Placebo
		% Verbesserung	75,1 %	68 %

^aReferenzen s. Leitlinie [13] bzw. Leitlinientabelle (<http://www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit>)

PD20 FEV₁ erforderliche Allergenkonzentration, um einen 20%igen Abfall im forcierten expiratorischen Volumen in 1 s zu erreichen, AQLQ Asthma Quality of Life, SMS Symptom-Medikations-Score, RQLQ Rhinitis Quality of Life Questionnaire

et al. führten an, dass 33 % in Verum- und Placebogruppe keine Rescue-Medikation in der Saison einsetzten. Eine Verbesserung im Vergleich zur vorherigen Saison gaben bei Cox et al. 63,2 % mit Placebo an.

Bei den *Milben-SCIT-Studien*, die über 1 Jahr durchgeführt wurden, sodass hier saisonale Effekte eher zu vernachlässigen sind, zeigten sich bei der Asthma Quality of Life auch im Placeboarm deutliche Verbesserungen bei Ameal et al. und Gracia-Robaina et al., Placebo führte aber nicht zu einer Veränderung der PD20 FEV₁, im Symptom oder Medikationsscore. Auch in der Milben-SLIT-Studie von Demoly et al. fand sich eine deutliche Verbesserung der Rhinitis Quality of Life im Placeboarm. Die globale Evaluation der prozentualen

Verbesserung durch die Therapie wurde im Placeboarm auf 68 % eingeschätzt.

Diskussion

Der reine Placeboeffekt ist in den in der Leitlinie aufgeführten Studien nicht zu beurteilen, da mit einer Ausnahme keine SMS-Daten erhoben wurden. Eine unbehandelte Probandengruppe kam in keiner Studie vor. Indirekte Hinweise zeigten deutliche Placeboeffekte in bis zu 76,8 % der Probanden bei retrospektiven subjektiven Parametern.

Die bei Narkus et al. [15] untersuchten 5 Studien befinden sich nicht in den Leitlinientabellen, sodass hier keine Überschneidungen vorliegen. Bei Narkus et al. zeigte sich ein mittlerer Placeboeffekt (bezogen auf den SMS zur Baseline) in den 5 SCIT-Studien bis

zu 52 % (s. oben), bei der einen SLIT-Studie nur bis zu 1 %. Dagegen zeigte sich in einer kontrollierten Phase-II-SLIT-Studie in der Pollenexpositions-kammer außerhalb der Saison mit einer Gräserpollentablette nach 4-monatiger Behandlungsphase ein Placeboeffekt von 18,5 % auf den Rhinokonjunktivitis-Gesamtscore [19]. Rescue-Medikamente waren in dieser Studie nicht erlaubt. In einer weiteren Phase-II-SLIT-Studie mit einer Hausstaubmilbentablette in der Expositions-kammer (vor den Provokationen in der Kammer gab es adäquate Wash-out-Phasen der erlaubten Rescue-Medikation) wird ebenfalls ein starker und persistierender Placeboeffekt bei jeder der 4 Provokationen (nach 1, 2, 4 und 6 Monaten Therapie) beschrieben [20]. Konkrete Angaben sind lediglich dem Supplement der Publikation zu

entnehmen [20]. Hieraus lässt sich ein Placeboeffekt von 27,3 % nach 1 Monat, 28 % nach 2 Monaten, 30,7 % nach 4 Monaten und 38,0 % nach 6 Monaten Behandlungsphase für den Average Rhinitis Total Symptom Score (ARTSS) im Vergleich zur Baseline errechnen.

In den hier untersuchten 19 SCIT-Studien fanden sich bei visuellen Analogskalen, subjektiven Einschätzungen zur Effektivität bzw. Fragen zur Lebensqualität beschriebene Placeboeffekte bis zu 76,8 % (Balda et al.), bei den 14 SLIT-Studien bis zu 68 % (Demoly et al.). Ob, wie beschrieben [6, 7], die subkutane Applikation tatsächlich einen größeren Placeboeffekt als die orale Applikation aufweist, kann anhand der vorhandenen Daten nicht beurteilt werden. Auch Aussagen zu einem möglicherweise höheren Placeboeffekt in Kinderstudien [8] im Vergleich zu Erwachsenen sind nicht möglich, da keine der 4 Kinderstudien mit Gräserpollen (■ Tab. 4 und 5) entsprechende direkte oder indirekte Hinweise zum Placeboeffekt angibt. Geschlechtsspezifische, kulturelle Aspekte oder die individuelle Grundeinstellung (optimistisch vs. pessimistisch) wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

Auffällig ist die große Variabilität der beschriebenen Placeboeffekte, selbst wenn die eingesetzten Allergene und Applikationsarten getrennt betrachtet werden. So fand sich bei Bozek et al. in der Gräserpollen-SCIT über 2 Jahre kein Effekt mit Placebo hinsichtlich des SMS im Vergleich zur Saison vor Studienbeginn (■ Tab. 3). Allerdings war die gemessene Gräserpollenbelastung im Jahr vor Studienbeginn auch am höchsten verglichen mit den nachfolgenden Jahren. Bei Klimek et al. zeigte sich dagegen in der Placebogruppe eine Zufriedenheit von 60 % mit der Therapie und bei Frew et al. eine Symptomverbesserung bei 48 % unter Placebo im Vergleich zum Vorjahr.

Bei den saisonalen Allergenen hängen Symptome und Medikamentenverbrauch auch von der Stärke und Länge der Pollensaison ab. Der Pollenflug wurde in den untersuchten Studien mit einer Ausnahme (Bozek et al., s. oben) stets nur während der Behandlungsphase gemessen, nie in der Vorsaison. Der von Narkus

et al. gezeigte Effekt, dass eine niedrige Allergenexposition zu einem hohen Placeboeffekt führte, kann aus den Daten in den 33 untersuchten Publikationen nicht beurteilt werden.

» Bei saisonalen Allergenen hängen Symptome und Medikamentenverbrauch von Stärke und Länge der Pollensaison ab

Bei den Milbenstudien entfällt die Saisonalität, da diese Studien alle über 1 Jahr durchgeführt wurden. Nichtsdestotrotz kann die Milbenallergenbelastung, die in keiner Studie untersucht wurde, sich von Jahr zu Jahr unterscheiden (z. B. bei unterschiedlicher Heizperiode).

Da im Placeboarm in jeder Studie Rescue-Medikamente eingesetzt werden, handelt es sich nicht im eigentlichen Sinn um einen Placeboarm. Im SMS wird der Medikamentenverbrauch berücksichtigt, nicht aber bei subjektiven Parametern wie VAS und Fragen zur Lebensqualität. Die beschriebenen Placeboeffekte können daher auch auf den Gebrauch der in den Studien grundsätzlich verfügbaren Standardtherapie, die Anleitung zur Anwendung und die regelmäßige ärztliche Betreuung zurückzuführen sein (Demoly et al.). Es wäre wünschenswert, dass zukünftige Studien den reinen Placeboeffekt gezielt untersuchen z. B. durch Hinzunahme eines gänzlich unbehandelten Arms. Gegebenenfalls könnte auch die konstante Gabe einer Standardpharmakotherapie in Placebo- und Verumgruppe erwogen werden.

Dass unerwartet große Placeboeffekte dazu führen können, dass Studienziele nicht erreicht werden, wurde erst kürzlich gezeigt [18]. Daher ist es umso überraschender, dass so wenige verfügbare Daten zum Placeboeffekt für die ASIT vorliegen. Gegebenenfalls könnten erhobene, aber nicht in den Veröffentlichungen gezeigte Daten (ähnlich wie bei [15]) hinsichtlich des Placeboeffekts noch nachträglich ausgewertet und publiziert werden.

Der Vorteil einer adäquaten Run-in-baseline-Saison ist die Verfügbarkeit ei-

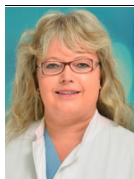
nes Baseline-Symptomscores. Nichtsdestotrotz verlängert sich dadurch die Studiendauer erheblich, was zu einer verschlechterten Compliance führen könnte und außerdem den Einfluss der intersaisonalen Unterschiede im Pollenflug nicht aufhebt.

Möglicherweise lassen sich durch die bessere Beurteilung des Placeboeffekts aber Untergruppen von Probanden identifizieren, die von einer ASIT (SCIT vs. SLIT) mehr profitieren als andere. Dies ist insbesondere angesichts des hohen Zeit- und Kostenaufwands einer ASIT und der verbesserungsbedürftigen Adhärenz von Relevanz.

Fazit für die Praxis

- Placeboeffekte spielen bei der Therapie aller Krankheiten eine wesentliche Rolle.
- Belastbare Aussagen zum reinen Placeboeffekt für die ASIT liegen nicht vor.
- Indirekte Hinweise deuten auf erhebliche Placeboeffekte, die häufig deutlich über 50 % liegen.
- Auch unter den kontrollierten und nicht durch Begleitmedikamente beeinflussten Bedingungen in der Expositions-kammer haben sich Placeboeffekte von 18,5 % für eine Gräserpollentablette und bis zu 38,0 % für eine Hausstaubmilbentablette gezeigt.
- Zukünftige Untersuchungen sollten den Placeboeffekt bei der ASIT (SCIT vs. SLIT) gezielt untersuchen.
- Trotz des erheblichen Zeit- und Kostenaufwands wäre in zukünftigen Studien eine adäquate Baseline-Periode mit Erhebung eines SMS wünschenswert, um den reinen Placeboeffekt beurteilen zu können.
- Der Einschluss eines Vergleichsarms ohne jegliche Therapie sollte erwogen werden.
- Ein besseres Verständnis der Placeboeffekte wird zu einem optimierten Studiendesign und einer verbesserten Einschätzung des Therapieeffekts führen.

Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. B. Wedi**

Klinik für Dermatologie,
Allergologie und Venerologie,
Comprehensive Allergy
Center (CAC), Medizinische
Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1,
30625 Hannover,
Deutschland
wedi.bettina@mh-
hannover.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Wedi erhielt Vortragshonorare bzw. Honorare für Advisory Boards der Firmen ALK-Abéllo, Astellas, Celgene, Dr. Pfleger, HAL Allergy, Novartis, Shire, Stallergenes, Viropharma. D. Wieczorek erhielt Vortragshonorare der Firmen ALK-Abéllo und Novartis. A. Kapp erhielt Vortragshonorare von der Firma ALK-Abéllo.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Evers AW (2017) Using the placebo effect: How expectations and learned immune function can optimize dermatological treatments. *Exp Dermatol* 26(1):18–21
- Ben-Shaanan TL, Azulay-Debby H, Dubovik T, Starosvetsky E, Korin B, Schiller M, Green NL, Admon Y, Hakim F, Shen-Orr SS, Rolls A (2016) Activation of the reward system boosts innate and adaptive immunity. *Nat Med* 22:940–944
- Hall KT, Loscalzo J, Kaptchuk TJ (2015) Genetics and the placebo effect: the placebome. *Trends Mol Med* 21:285–294
- Goebel MU, Meykadeh N, Kou W, Schedlowski M, Hengge UR (2008) Behavioral conditioning of antihistamine effects in patients with allergic rhinitis. *Psychother Psychosom* 77:227–234
- Vits S, Cesko E, Benson S, Rueckert A, Hillen U, Schadendorf D, Schedlowski M (2013) Cognitive factors mediate placebo responses in patients with house dust mite allergy. *PLOS ONE* 8:e79576
- de Craen AJ, Tijssen JG, de Gans J, Kleijnen J (2000) Placebo effect in the acute treatment of migraine: subcutaneous placebos are better than oral placebos. *J Neurol* 247:183–188
- Kong J, Spaeth R, Cook A, Kirsch I, Claggett B, Vangel M, Gollub RL, Smoller JW, Kaptchuk TJ (2013) Are all placebo effects equal? Placebo pills, sham acupuncture, cue conditioning and their association. *PLOS ONE* 8:e67485
- Simmons K, Ortiz R, Kossowsky J, Krummenacher P, Grillon C, Pine D, Colloca L (2014) Pain and placebo in pediatrics: a comprehensive review of laboratory and clinical findings. *Pain* 155:2229–2235
- Weimer K, Colloca L, Enck P (2015) Age and sex as moderators of the placebo response – an evaluation of systematic reviews and meta-analyses across medicine. *Gerontology* 61:97–108
- Papakostas GI, Fava M (2009) Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. *Eur Neuropsychopharmacol* 19:34–40
- del Cuervo A, Sastre J, Bartra J, Mullol J, DaVila I, Montoro J, Ferrer M, Jauregui I, Valero A (2011) Placebo effect in clinical trials involving patients with allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 21(Suppl 3):40–45
- Benninger M, Farrar JR, Blaiss M, Chipps B, Ferguson B, Krouse J, Marple B, Storms W, Kaliner M (2010) Evaluating approved medications to treat allergic rhinitis in the United States: an evidence-based review of efficacy for nasal symptoms by class. *Ann Allergy Asthma Immunol* 104:13–29
- Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, Friedrichs F, Fuchs T, Hamelmann E, Hartwig-Bade D, Hering T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp MV, Merk H, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Schuster A, Schwerk N, Sitter H, Umpfenbach U, Wedi B, Wohrl S, Worm M, Kleine-Tebbe J, Kaul S, Schwalfenberg A (2014) Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGhNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 23:282–319
- Kette F, Smith W (2011) Sublingual immunotherapy: allergen specific or placebo effect? *J Allergy Clin Immunol* 128:430 (author reply 430–2)
- Narkus A, Lehnigk U, Haefner D, Klinger R, Pfaar O, Worm M (2013) The placebo effect in allergen-specific immunotherapy trials. *Clin Transl Allergy* 3(1):42
- Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, Frew AJ (2003) Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 33:1076–1082
- Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Wilson DR, Durham SR (2001) Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 107:87–93
- Circassia (2016) Cat allergy phase III results. http://www.circassia.com/wp/wp-content/uploads/2016/06/CIR_Cat-allergy-phase-III-results_June-2016-final.pdf. Zugriffen: 6. Jan. 2017
- Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P, Devillier P, Montagut A, Melac M, Galvain S, Jean-Alphonse S, Van Overtvelt L, Moingeon P, Le Gall M (2009) Early onset of action of a 5-grass-pollen 300-IR sublingual immunotherapy tablet evaluated in an allergen challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol* 124:471–477
- Roux M, Devillier P, Yang WH, Montagut A, Abiteboul K, Viatte A, Zeldin RK (2016) Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts: Results of a dose-ranging study in an environmental exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol* 138:451–458