



Kosten allergischer Erkrankungen und Einsparpotenziale durch die allergenspezifische Immuntherapie

Eine persönliche Bewertung

Allergien stellen ein massives volkswirtschaftliches Gesundheitsproblem dar. Die allergische Rhinitis (AR) ist mit einer Lebenszeitprävalenz von 30 % eine der häufigsten chronischen Erkrankungen aktuell und in Zukunft. Die AR verursacht volkswirtschaftlich enorme direkte, indirekte und intangible Kosten (Kosten, die für die aus einer Erkrankung resultierenden Einschränkungen wie Schmerz, fehlende Teilnahme am Sozialleben oder den Verlust an Lebensqualität angesetzt werden).

In Studien konnte für Erwachsene belegt werden, dass allergische Erkrankungen einschließlich AR und allergischem Asthma bronchiale (AA) neben einer verringerten Lebensqualität zu hohen indirekten Kosten durch Produktivitätsverluste und Arbeitsunfähigkeit (AU) für die Volkswirtschaft führen [16, 45, 56] und auch die Erkrankung von Kindern führt neben den direkten Erkrankungsfolgen für die Patienten häufig auch zu Fehlzeiten der Eltern am Arbeitsplatz [53]. Entsprechend werden die Therapieoptionen, insbesondere der allergenspezifischen Immuntherapie (SIT), sozioökonomisch anhand von Kosten-Nutzen und Kosten-Effektivitäts-Analysen beurteilt.

Von zahlreichen Autoren wurde die Hypothese aufgestellt, dass die SIT auf

längere Dauer betrachtet im Vergleich zur rein symptomatischen Therapie bei AR und AA deutlich kosteneffektiver ist.

Methodik

Für die vorliegende Publikation wurde eine selektive Literaturrecherche in PubMed und Medline durchgeführt und zusätzlich wurden die aktuellen Publikationen nicht in Literaturdatenbanken verfügbarer deutschsprachiger Zeitschriften analysiert.

Diese Literaturrecherche erfasste Original- und Reviewarbeiten in deutscher oder englischer Sprache. Bei der Auswahl der passenden Suchbegriffe wurden in deutscher Sprache Synonyme und englische Übersetzungen berücksichtigt, mit den Bool-Operatoren AND, OR unter Verwendung von Trunkierungen und Wildcards. Ausgewählt wurden: allergische Rhinitis, Allergie, Inhalationsallergie, Immuntherapie, Hypsensibilisierung, Kosten, direkte Kosten, indirekte Kosten, intangible Kosten, Gesundheitsökonomie, Kosten-Nutzen, Kosten-Effektivität.

Kosten durch allergische Erkrankungen und ihre Folgen

Allergien stellen ein massives volkswirtschaftliches Gesundheitsproblem dar.

Für das Jahr 1996 wies das Statistische Bundesamt als konservative Schätzung Kosten in Höhe von ca. 3,5 Mrd. Euro aus, die in Deutschland durch allergische Erkrankungen entstanden sind. In einer Hochrechnung für Europa aus dem Jahre 2014 werden Kosten durch allergiebedingte Produktivitätsverluste in Höhe von 55–151 Mrd. Euro aufgezeigt [1, 45, 56]. Die AR ist mit einer Lebenszeitprävalenz von knapp 30 % eine der häufigsten chronischen Erkrankungen aktuell und in Zukunft [19]. In aktuellen Studien für Deutschland wurden Sensibilisierungsraten von bis zu 51 % gegen ein oder mehr Allergen(e) bei Kindern und Jugendlichen nachgewiesen [43]; an einer AR leiden 9,1 % der Kinder in Deutschland [44]. Allergische Erkrankungen führen neben einer verringerten Lebensqualität zu hohen indirekten Kosten für die Volkswirtschaft durch Produktivitätsverluste und Arbeitsunfähigkeit [6, 41, 45, 50]. Allergien gelten als Ursache für 1 % aller durch Krankheit und Tod verlorenen Lebensjahre in Deutschland und liegen damit auf gleichem Niveau wie die Volkskrankheit Diabetes mellitus [41]. Jede zehnte Krankschreibung in Deutschland wird einem allergischen Krankheitsbild zugeordnet.

Obwohl in den letzten Jahren enorme Fortschritte in der (Labor-)Diagnostik

Tab. 1 Kostendimensionen bei Patienten mit AR und/oder AA pro Jahr

Kostendimension	Kosten	Quelle(n)
Krankheitskosten der AR	1089 €	Schramm et al. [45]; Biermann et al. [5]
Krankheitskosten AR und AA	7928 €	Schramm et al. [45]; Biermann et al. [5]
Zusätzliche indirekte Kosten bei AR	Zusätzlich ca. 69 % der Krankheitskosten	Schramm et al. [45]
Kosten für den Patienten bei AR und schwerem AA	1889 €	Schramm et al. [45]
Kosten für Arbeitsausfälle von Eltern von AR-/AA-Kindern	622 €	Volk et al. [53]

AR Allergische Rhinitis, AA allergisches Asthma

allergischer Erkrankungen erzielt wurden [22] und die konventionelle Diagnostik unter Kostenbetrachtungen keine wesentliche Belastung für die Gesundheitssysteme darstellt [30], werden die diagnostischen und therapeutischen Anstrengungen erheblich vernachlässigt, da eine frühzeitige Diagnose und Therapie erhebliche Kosten einsparen könnte [28].

Als einzig kausale Therapie steht die allergenspezifische Immuntherapie zur Verfügung [38]. Die Wirksamkeit und die Kosteneffektivität der SIT gegenüber symptomatischen Behandlungen ist bereits in verschiedenen Studien belegt worden [24, 26, 49]. Trotz dieser evidenzbasierten und kosteneffektiven kausalen Therapiemöglichkeiten werden jedoch gemäß einer aktuellen umfassenden Versorgungsstudie in Deutschland nur 7 % der Patienten mit AR und 5 % der Patienten mit AA mit einer Allergieimmuntherapie behandelt [5]. Durch eine solche Unterversorgung entstehen erhebliche Folgekosten für das Gesundheitswesen, da eine vermehrte Krankheitsprogredienz, z. B. durch ein vermehrtes Auftreten von AA zu erwarten ist [5].

Um die tatsächlichen volkswirtschaftlichen Folgen einer Erkrankung abschätzen zu können, ist es gemäß dem aktuellen Hannoveraner Konsens zur gesundheitsökonomischen Evaluation anzuraten, alle Kostendimensionen zu berücksichtigen. Demnach müssen aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive direkte Kosten assoziiert mit den Kosten der medizinischen Behandlung und indirekte Kosten wie nichtmedizinische Kosten erfasst werden, die sich als Folge der Erkrankung und/oder Behandlung ergeben [3, 5, 45]. Hierzu gehören beispielsweise Produktivitätsverluste, Arbeitsunfähigkeit und auch Kosten für die Pflege

hilfsbedürftiger Patienten und durch die Einschränkung/Aufgabe der beruflichen Tätigkeit [3, 5, 45]. Intangible Kosten wie eine verschlechterte Lebensqualität spielen zudem eine erhebliche Rolle [3, 5, 45]. Gemäß den aktuell verfügbaren Publikationen führen diese zusätzlichen Kosten zu den in **Tab. 1** aufgeführten Kostendimensionen bei der Erkrankung eines Kindes mit AR und/oder AA.

» Der SIT wird ein präventiver Effekt im Hinblick auf Neusensibilisierungen zugesprochen

Therapieoptionen bestehen in der symptomatischen Therapie, der Allergenkarrenz, sowie in der kausalen Therapie mittels spezifischer Immuntherapie (SIT). Im Rahmen des sowohl kurativen wie auch präventiven Ansatzes der SIT kann der individuelle Krankheitsverlauf günstig beeinflusst werden („disease modifying effect“). Patienten mit einer AR haben ein über 3,5-fach erhöhtes relatives Risiko, in weniger als 10 Jahren an einem AA zu erkranken [31, 47].

Der SIT wird dabei bei Patienten mit AR ein präventiver Effekt im Hinblick auf die Verhinderung eines Etagenwechsels (zum AA) oder von Neusensibilisierungen zugesprochen [25].

Sozioökonomische Betrachtungen

Die wissenschaftlich sozioökonomische Bewertung von Therapeutika erfolgt anhand von Kosten-Nutzen- („cost-benefit“) und Kosten-Effektivitäts-Analysen („cost-effectiveness“), die es der Gesundheitspolitik möglich machen, Ver-

gleiche zwischen verschiedenen Verfahren und Produkten durchzuführen sowie Vor- und Nachteile der Therapieverfahren aus sozioökonomischer Sicht zu erkennen. Die Ergebnisse solcher Analyseverfahren werden bei der Bewertung von Präparaten mit herangezogen und werden zukünftig eine immer bedeutendere Rolle spielen bei der Entscheidung, ob die Kosten für diese Therapien von den öffentlichen Gesundheitseinrichtungen übernommen werden.

Mit dem Konstrukt QALY („quality-adjusted life year“) wird die gewonnene Lebensqualität pro Jahr nach Intervention durch eine Therapie – in diesem Fall die SIT – bestimmt und für inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Analysen genutzt [20]. Jedes Lebensjahr in perfekter Gesundheit wird mit einem QALY von 1 ausgedrückt und vermindert sich mit der Krankheitsbelastung bis zu einem QALY von 0,0 für den Tod. Teilt man den Verlauf oder die Differenz der Kosten für verschiedene Verfahren oder Zeitpunkte einer Therapie (hier die der SIT) durch den jeweiligen QALY, erhält man das sog. inkrementelle Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis („incremental cost-effectiveness ratio“, ICER). Aktuelle Beispiele zeigen, dass die Immuntherapie einen ICER von € 14.728 bis € 19.040 aufweist [42]. Diese Werte sind insofern besonders bedeutsam, als es sich bei Allergien um chronische Erkrankungen handelt, die häufig auf die gesamte Lebenszeit berechnet werden müssen. Eine Kosten-Effektivitäts-Analyse aus Deutschland postuliert ein kostensparendes Potenzial für die SIT [54].

Legt man den kumulativen ICER pro Jahr zugrunde wird deutlich, dass sich die Investition für die SIT zu Beginn der Behandlung durchschnittlich bereits nach 4–7 Jahren „amortisiert“ [21]. Dies deckt

L. Klimek · A. M. Chaker · R. Mösges

Kosten allergischer Erkrankungen und Einsparpotenziale durch die allergenspezifische Immuntherapie. Eine persönliche Bewertung

Zusammenfassung

Einleitung. Allergien stellen eine erhebliche Belastung der Sozialsysteme und der gesamten Volkswirtschaft dar. Die allergische Rhinitis (AR) ist mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 30 % eine der häufigsten chronischen Erkrankungen überhaupt und verursacht volkswirtschaftlich enorme direkte, indirekte und intangible Kosten. Die vorliegende Arbeit prüft eine gängige Hypothese, nach der eine SIT auf längere Zeitdauer betrachtet im Vergleich zur Standardtherapie oder keiner Therapie bei AR volkswirtschaftlich Kosten einspart.

Methodik. Durchgeführt wurden selektiven Literaturrecherchen in Pubmed und Medline, zusätzlich wurden aktuelle Publikationen deutschsprachiger Zeitschriften analysiert. Anhand einer gesundheitsökonomischen

Modellrechnung mit einer Extrapolation über 9 Jahre werden die Probleme dargestellt, die mit der Extrapolation von Erkenntnissen aus kurzzeitigen Studien über einen längeren Zeitraum und unter Kombination unterschiedlicher Datenquellen verbunden sind.

Ergebnisse. Bei Anwendung allgemein akzeptierter Variablen in einer gesundheitsökonomischen Modellrechnung zeigt sich die SIT gegenüber einer rein symptomatischen Behandlung als kosteneffektiv zur Therapie der AR. Allerdings werden viele Parameter aus Modellberechnungen anderer Studien angenommen (Therapieadhärenz/Abbrecherquote, Arzneimittelkosten, Effektstärke hinsichtlich Symptomen und symptomatischer Begleitmedikation,

Wirkdauer, Effektivität hinsichtlich Asthmaprophylaxe u. a.), die bislang nicht ausreichend beherrschbar sind und daher die Ergebnisse in verschiedenlicher Weise beeinflussen können.

Diskussion. Die persönliche Bewertung der Autoren fasst die bisherigen Erkenntnisse, aber auch die Probleme in der gesundheitsökonomischen Bewertung der SIT zur Behandlung allergischer Erkrankungen zusammen.

Schlüsselwörter

Allergische Rhinitis · Kosten-Nutzen-Analyse · Kosteneffektivität · Asthma · Ökonomische Modelle

Costs of allergic diseases and saving potential by allergen-specific immunotherapy. A personal assessment

Abstract

Background. The burden of allergic diseases is of particular relevance for the economy and the social welfare and health insurance framework. Allergic rhinitis (AR) has a lifetime prevalence of approximately 30% and is one of the most common chronic diseases with considerable socioeconomic impact thus leading to substantial direct, indirect and intangible costs. This article explores the common hypothesis that allergen-specific immunotherapy (ASIT) saves national economic expenses in the long term in comparison to other standard symptomatic treatment or no therapy.

Methods. We conducted a selective search and analysis of the literature in PubMed

and Medline including otherwise listed publications in German. Using a predefined model and data extrapolation over 9 years for data from different sources and short-term clinical studies we further discuss the problems and difficulties in analyzing heterogeneous datasets.

Results. Using a health-economic model with currently available and accepted variables ASIT proves to be cost-effective in comparison to symptomatic treatment in allergic rhinitis; however, numerous parameters from other models have to be controlled, such as adherence to therapy and therapy discontinuation, heterogeneous costs for different treatment modalities, effect sizes with respect to

symptoms including cross-influences with symptomatic rescue medication, duration of efficacy after treatment discontinuation and asthma protection.

Discussion. The personal appraisal of the authors demonstrates not only the current knowledge but also the problems in health economical evaluation of ASIT in allergic diseases

Keywords

Rhinitis, allergic · Cost-benefit analysis · Cost effectiveness · Asthma · Models, economic

sich mit der Tatsache, dass der wesentliche und prominenteste Effekt der SIT in ihrer Langzeitwirkung besteht. Allerdings müssen bei gesundheitsökonomischen Betrachtungen zu Effekten der SIT zahlreiche Annahmen gemacht werden, da direkte prospektive Studien mit gesundheitsökonomischen Outcome-Parametern als primärem Zielparame-ter bislang selten sind.

Im Folgenden werden die wesentlichen Aspekte dieser Betrachtungen dargestellt und diskutiert.

Komplexität und mögliche Fehlerquellen gesundheitsökonomischer Analysen in der Immuntherapie

Um die Komplexität derartiger gesundheitsökonomischer Evaluationen für die

Immuntherapie [49] zu veranschaulichen, werden nachfolgend am Beispiel des Vergleichs der Kosteneffektivität einer sublingualen (SLIT) mit der einer subkutanen (SCIT) Immuntherapie die analytischen Vorgehensweisen verschiedener Autoren – aber auch mögliche Probleme und analytische Fehler – dargestellt.

Die beispielhaft ausgewählte Untersuchung basierte auf einer gesundheitsöko-

nomischen Modellrechnung mit einer Extrapolation über einen Zeitraum von 9 Jahren. Solche Modelle sind in der Gesundheitsökonomie verbreitete Ansätze und besonders geeignet, um vorhandene Erkenntnisse aus kurzzeitigen Studien über einen längeren Zeitraum zu extrapolieren und unterschiedliche Datenquellen zu kombinieren [4, 17, 23]. Hierbei wurde eine gesundheitsökonomische Modellrechnung erstellt, die auch von Westerhout et al. [54] verwendet wurde, das Markov-Modell. Es basiert auf vorab definierten Krankheitsstadien basiert, die es nach Kombination mit entsprechenden Übergangswahrscheinlichkeiten ermöglichen, das Krankheitsgeschehen einer Patientenkohorte vorherzusagen [40].

Reinhold et al. [40] erstellten auf der Basis dieser Vorgaben eine individualisierte Modellrechnung für 2 Präparate: das Gräser-SLIT Präparat Oralair® (Stallergenes, Paris, Frankreich) und das Gräser-SCIT-Präparat Allergovit® (Allergopharma, Reinbek, Deutschland).

Das Markov-Modell hatte eine Zykluslänge von jeweils einem Jahr und einen Zeithorizont von 9 Jahren. Zu Beginn der Modellrechnung litten die Patienten an einer Gräserpollen AR, jedoch noch nicht an AA. Das Risiko, während der Modelllaufzeit AA zu entwickeln, wurde in der Berechnung mit einer erhöhten Mortalität sowie einer reduzierten Lebensqualität berücksichtigt. In beiden SIT-Armen wurde die Möglichkeit einer zusätzlichen symptomatischen Therapie der Beschwerden berücksichtigt. Die Dauer der SIT wurde mit 3 Jahren angenommen. Die Übergangswahrscheinlichkeiten des Markov-Modells wurden dem jeweiligen Therapiearm entsprechend angepasst. Sowohl Reinhold et al. [40] als auch Verheggen et al. [52] nahmen für Patienten unter SIT eine relative Risikoreduktion der jährlichen Asthmainzidenz von 0,505 an, entsprechend wesentlichen Studien zu dieser Fragestellung von Möller et al. [33] und Novembre et al. [36].

Dabei wurde unterstellt, dass zwischen SCIT und SLIT keine Unterschiede in der Risikoreduktion vorliegen. Für Patienten, die ihre SIT vor dem Ende

der 3-jährigen Therapiedauer abbrechen, wurde angenommen, dass nach Beendigung der SIT keine risikoreduzierenden Effekte auf die Asthmainzidenz mehr eintreten werden. Der Anteil von Patienten mit vorzeitigem Abbruch der SIT wurde basierend auf den Studienergebnissen von Kiel et al. [27] ermittelt. Darüber hinaus wurde unterstellt, dass Patienten nach Abbruch der SIT keine erneute SIT beginnen. Die Dauer der Gräserpollensaison wurde bei Reinhold et al. [40] pro Jahr mit 4,5 Monaten angenommen nach Daten der Stiftung Deutscher Polleninformationsdienst [39], während Verheggen et al. [52] und Westerhout et al. [54] von einer durchschnittlichen Länge von 3 Monaten ausgingen.

In der Studie von Verheggen et al. [52] war die SLIT mit Oralair® über den untersuchten Zeitraum mit höheren Gesamtkosten von € 458,- pro Patient verbunden. Durch die in dieser Studie gleichzeitig angenommene höhere Wirksamkeit gegenüber der SCIT war jedoch der Zugewinn an QALYs mit Zusatzkosten in Höhe von € 12.593,- pro gewonnenem QALY als kosteneffektiv angesehen worden [40, 52].

Hieran lässt sich gut demonstrieren, dass die Ergebnisse solcher Modellrechnungen immer stark abhängig sind von den zugrundeliegenden Daten und Annahmen [40].

Der von Verheggen et al. [52] verwendete Therapiemix verschiedener SCIT-Präparate als Vergleichstherapie widerspricht der von der aktuellen Leitlinie zur spezifischen Immuntherapie empfohlenen Hersteller- und Präparate-abhängigen Betrachtung [38]. Aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung und klinischen Datenlage wird eine Einzelbetrachtung der SIT-Präparate empfohlen [38].

Eine solche Einzelbetrachtung der vergleichenden Kosteneffektivität eines ausreichend dokumentierten Gräser-SCIT Präparates (Allergovit®) mit einem ebenso gut dokumentierten Gräser-SLIT Präparat (Oralair®) bzw. einer symptomatischen Behandlung bei Patienten mit Gräserpollen assoziierter AR in einer anderen gesundheitsökonomischen Analyse zeigte, dass die Behandlung mittels SCIT mit Allergovit® gegenüber

der SLIT mit Oralair® bzw. gegenüber der rein symptomatischen Behandlung als wirksam und kosteneffektiv zu betrachten ist [40].

Insgesamt betrachtet bleiben derartige Kosten-Nutzen-Analysen jedoch von erheblicher Unsicherheit geprägte Modelle mit vielen schlecht beherrschbaren Variablen.

So fließen neben den reinen Arzneimittelkosten für die SIT-Präparate auch andere Kostengrößen in die Modellrechnung ein. Hier sind beispielsweise die attributablen Kosten (die direkt dem ursächlichen Zusammenhang zuzurechnenden Kosten) durch die Manifestation von AA zu benennen, die mit 186 € pro Saison in die Berechnung von Reinhold et al. [40] eingehen. Dies scheint vor dem Hintergrund anderer Untersuchungen sehr gering angesetzt. So schätzt eine frühere Studie, dass die jährlichen Behandlungskosten von Erwachsenen mit AR durch das zusätzliche Vorliegen eines AA von € 1543,- auf € 9287,- ansteigen, was attributablen AA-Kosten von jährlich € 7744,- entsprechen würde [45].

Schramm et al. [45] rechnen 58 % dieser Gesamtkosten den indirekten Kosten zu. In der Analyse von Reinhold et al. [40] bleiben diese indirekten Kosten komplett unberücksichtigt, da hier eine Analyse aus der Perspektive der Krankenversicherung erstellt wird. Dennoch kalkulieren auch Schramm et al. mit direkten Kosten in Höhe von € 3252,- und somit mit einem deutlich höheren Betrag als Reinhold et al. Unter Berücksichtigung der Kostensteigerungen im 14-jährigen Zeitraum zwischen beiden Studien dürfte dieser Differenzbetrag wohl eher noch höher liegen. Dies zeigt, dass die Kalkulation von Reinhold et al. [40] sehr zurückhaltend ist und dass die geringere Zahl inzidenter Asthmafälle in der SCIT-Behandlungsgruppe ihrer Studie bei Annahme entsprechend höherer attributabler Kosten für AA zu einem noch deutlich höheren Gesamtkostenunterschied zugunsten der SCIT führen würde.

Vergleichende Effektstärken unterschiedlicher Therapieverfahren

Ein weiterer wesentlicher Diskussionspunkt ist die vergleichende Effektstärke beider SIT-Verfahren in Hinblick auf die relative Risikoreduktion der Manifestation eines AA.

Die vorgestellten Modellrechnungen von Reinhold et al. [40] und Verheggen et al. [52] gehen von einer Vergleichbarkeit der Effektstärke von SCIT und SLIT in diesem Punkt aus. Doch da bislang noch keine direkten Vergleichsstudien zwischen SLIT und SCIT in Hinblick auf die Asthmaentwicklung mit großen Patientenzahlen publiziert wurden, ist diese Annahme derzeit noch spekulativ [8, 9]. Während Dretzke et al. [12] von einer vergleichbaren Effektstärke hinsichtlich der Risikoreduktion der AA-Manifestation ausgehen, finden Nelson et al. [34] eine Überlegenheit für die SCIT bei allerdings leicht erhöhtem Potenzial für Nebenwirkungen.

Akzeptable Daten existieren zumindest für ein SCIT-Präparat, das bei allergischer Rhinokonjunktivitis auf Birken- oder Gräserallergene eine Minderung des Risikos der Entwicklung von AA in einem prospektiven offenen Studiendesign aufzeigte, in der PAT(Preventive Allergy Treatment)-Studie [33, 35]. Dieser Effekt war auch 7 Jahre nach Beendigung der SCIT nachweisbar [25]. Eine andere Studie zur SCIT weist sogar auf einen Effekt noch 12 Jahre nach dem Ende der Behandlung hin [15].

Auch SLIT-Präparate zeigten ähnliche Effekte [10, 32, 36].

Auch die Annahme länger anhaltender Therapieeffekte für die AR über die Dauer der Immuntherapie hinaus ist bislang nicht vergleichend geklärt und nur vereinzelt auf der Ebene von Einzelpräparatvergleichen. Hier existieren aber sowohl für die SCIT als auch für die SLIT erste gute Daten aus DBPC-Studien, die Grund zu der Annahme erlauben, dass die SIT das Potenzial hat, den Langzeitverlauf der AR günstig zu beeinflussen [11, 13, 55].

Therapieadhärenz/Anteil an Therapieabbrechern

Der Begriff der Therapieadhärenz („adherence“) beschreibt die Übereinstimmung der gemeinsamen Therapieentscheidung zwischen Arzt und Patient bzw. das gemeinsame Setzen der Therapieziele und deren Einhaltung [37, 51] und beeinflusst daher natürlich in entscheidender Weise die Abbrecherquoten jeglicher Therapie.

Für die SIT ist die Umsetzung ärztlicher Empfehlungen und somit die Therapieadhärenz jedoch besonders wichtig, da die o. g. komplexen Erfolgsfaktoren von der Dauer einer adäquat durchgeführten Therapie abhängen [38]. Aufgrund der Applikation der SCIT durch den Arzt lässt sich ein Monitoring der Therapieadhärenz bei der SCIT zunächst einfacher umsetzen als bei der SLIT. Inwieweit dadurch die Therapieadhärenz bei der SCIT besser ist als bei der SLIT, wird aktuell kontrovers beurteilt [38]. Insgesamt fehlt es an geeigneten, unabhängigen Studien zur Adhärenz, die unter „Real-life“-Bedingungen auf dieses wesentliche Problem der SIT eingehen [38].

» Noch fehlen Studien zur Therapieadhärenz, die unter „Real-life“-Bedingungen auf dieses Problem eingehen

Während in klinischen Studien keine wesentlichen Unterschiede zwischen SCIT und SLIT gefunden wurden [24], ist die Therapieadhärenz im Versorgungsalltag wahrscheinlich deutlich abweichend von der in der Studiensituation [2, 7, 14, 38, 46, 48].

Arzneimittelkosten

Insbesondere ein als feststehend erscheinender Parameter, die Medikationskosten für die SIT-Therapie, sind von erheblicher Unsicherheit geprägt. Auch hier soll die o. g. Beispielberechnung herangezogen werden, um die Problematik allgemein darzustellen. Während Verheggen et al. [52] auf Kosten von € 2100,- für eine 3-jährige SLIT mit Oralair® und € 1450,-

für eine gleichlange SCIT-Behandlung mit dem Mix verschiedener o. g. Präparate kommen, berechnen Reinhold et al. [40] die Kosten auf € 2669,- für die SLIT mit Oralair® und € 1095,- für die SCIT mit Allergovit®. Erklären lassen sich diese Unterschiede mit differierenden Annahmen zur Dauer der Pollensaison, differierenden Therapieschemata und mit der Verwendung unterschiedlicher SIT-Arzneimittelkosten. Diese wiederum lassen sich u. a. mit Differenzen zwischen den Listenpreisen und den realen Preisen der SIT-Präparate erklären [29]. Zudem ist zu beachten, dass die SIT-Arzneimittelkosten keine feste Größe sind und zwischenzeitlich stattgefunden oder zukünftige Preisveränderungen zu einer Neubewertung führen müssen.

Die Kosten der Immuntherapie in der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung

Die Verordnung von Therapielösungen zur spezifischen Immuntherapie im vertragsärztlichen Bereich hat sich wie alle Therapieformen an den Vorgaben des Arzneimittelgesetzes zu orientieren. Die Vorgaben des Wirtschaftlichkeitsgebots nach § 12 SGB V (Sozialgesetzbuch) und die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittelrichtlinien, AMR) reglementieren die Therapie im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Medizinisch-fachlich fasst die durch die allergologischen Fachgesellschaften gemeinsam erstellte AWMF(Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)-S2k-Leitlinie zur spezifischen Immuntherapie [38] das derzeitige Wissen über diese Therapie zusammen.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise nehmen in der Regel Bezug auf die Listenpreise der SIT-Produkte [29]. Was dabei bislang häufig unbeachtet geblieben ist, sind die realen Preise der Produkte, die durch die aktuellen gesetzgeberischen Rahmenbedingungen massiv beeinflusst werden [29]. Listenpreis und realer Preis weichen deshalb häufig stark voneinander

ab mit erheblichen Auswirkungen auf die tatsächlichen Arzneimittelkosten der SIT.

Seit April 2014 unterliegen alle SIT-Hersteller gemäß § 130a (1) SGB V einem geänderten Pflichtrabatt von 7 % auf die Listenpreise [29]. Diese Zwangsabgabe ist für alle erstattungsfähigen Präparate gleich. Was sich aber viel stärker auswirkt, ist, dass zusätzlich ein sog. Preismoratorium gesetzlich bis 2022 festgeschrieben wurde: § 130a (3a) SGB V und AM-VSG. Dieses Preismoratorium, das schon im Juli 2010 in Kraft getreten ist, friert die Preise auf dem Stand vom 31.07.2009 ein [29]. Alle Preiserhöhungen seit diesem Stichtag werden über die Apothekenrechenzentren von den Krankenkassen nachträglich wieder zurückgefordert. Diesen als „Herstellerabschlag“ bezeichneten Betrag muss der Hersteller an die jeweilige Krankenkasse zurückerstatten [29]. Die Hersteller erzielen also aktuell nur die Preise, die für ihre Präparate am 31.07.2009 gültig waren, weiterhin reduziert um einen Pflichtrabatt von 7 % [29].

Hinzu kommt, dass diese beträchtlichen Abschläge für alle SIT-Präparate nicht gleich sind. Aufgrund unterschiedlich gestiegener Rohstoffpreise und anderer Kosten seit 2009 ergaben sich höchst unterschiedliche Preiserhöhungen seitens der Hersteller [29]. Somit ergibt ein Blick auf die offiziell verfügbaren Listenpreise ein stark verzerrtes Bild, das die Wirtschaftlichkeit der Immuntherapie erheblich beeinflusst, d. h. die Behandlung wird in realitate wesentlich preiswerter als es der Listenpreis vermuten lässt.

» Eine DDD-Berechnung ist für SIT-Präparate nicht sinnvoll, was den Vergleich von Kosten kompliziert

Dass bei allen Preisvergleichen selbstverständlich präparatespezifische Unterschiede berücksichtigt werden müssen, z. B. Füllmengen der Flaschen, Injektionsvolumina, Injektionsabstände, Aufdosierungsschemata etc., erschwert einen

aussagekräftigen Vergleich auf Jahres- oder 3-Jahresebene [29].

Somit ist auch die Berechnung von Tagestherapiekosten („defined daily doses“, DDDs) – wie in anderen Indikationsbereichen üblich – für SIT-Präparate nicht sinnvoll; es gibt also im „Amtlichen ATC-Code“ des DIMDI auch keine DDD-Angaben zu SIT-Präparaten. Für Wirtschaftlichkeitsberechnungen der SIT ist daher zu beachten, dass die wahren Kosten der Behandlung (fast) immer geringer sind als die auf Basis der Listenpreise berechneten Kosten [29], diese Reduktionen allerdings unterschiedlich für verschiedene Präparate ausfallen. Dies gilt auch für alle im Rahmen dieser Übersichtsarbeit zitierten Kalkulationen.

Diskussion

Allergische Erkrankungen stellen nicht zuletzt aufgrund ihrer Häufigkeit und Chronizität wie auch aufgrund der damit verbundenen enormen direkten und indirekten Kosten ein massives gesundheitsökonomisches Problem für viele Volkswirtschaften dar.

» Bei der AR hat sich die SIT gegenüber rein symptomatischen Behandlungen als kosteneffektiv erwiesen

Bei Anwendung von allgemein akzeptierten Variablen in einer gesundheitsökonomischen Modellrechnung erweist sich die SIT gegenüber einer rein symptomatischen Behandlung als kosteneffektiv zur Therapie der AR.

Allerdings werden zahlreiche Parameter aus Modellberechnungen anderer Studien angenommen (Therapieadhärenz/Abbrecherquote, Arzneimittelkosten, Effektivität hinsichtlich Erkrankungssymptomen und symptomatischer Begleitmedikation, Wirkdauer nach Ende der SIT, Effektivität hinsichtlich Asthmaprophylaxe u. a.), die bislang nicht ausreichend beherrschbar sind und daher die erhaltenen Ergebnisse in verschiedenlicher Weise beeinflussen können.

Bachert und Noergaard Andreasen [3] weisen auf die Notwendigkeit ei-

ner präparatespezifischen Betrachtung hin, die sich an allen 4 Ebenen der EMA (European Medicines Agency)-Guideline zur Entwicklung von SIT-Produkten orientieren sollte. Hierbei wird eine Effektivität im ersten Behandlungsjahr neben einer Effektivität im zweiten und dritten Behandlungsjahr, einem anhaltenden Effekt und einer Krankheitsmodifikation nach Ende der Behandlung und eine bleibende Symptombefreiheit nach Therapieende unterschieden. Nach Ansicht der Autoren sollten diese Kriterien für jedes Präparat einzeln abgefragt werden [3].

Bislang nicht in die Betrachtungen einbezogen wurden unterschiedliche Sichtweisen der Betroffenen [18].

Betrachtet werden meist die Kosteneffekte aus Sicht der Arbeitgeber, der Sozialversicherungssysteme und aus gesellschaftlicher Sicht auch für das deutsche Gesundheitswesen insgesamt.

Aus Sicht der gesetzlichen Krankenkassen sind jedoch nur die Arzneimitteleneinsparungen direkt ausgabenrelevant, während die Arztkosten der ambulanten Behandlung zurzeit nach Erreichen der Budgetgrenze zulasten der Kassenärztlichen Vereinigungen bzw. der behandelnden Praxen gehen. Dies ist die Folge der in den meisten KV-Bezirken praktizierten plafondierten Einzelleistungsvergütung [18].

Die Patientenperspektive umfasst insbesondere die Aufwendungen für Arzneimittelzuzahlung, Zeitkosten (durch die Erkrankung bedingte und bei Arztbesuchen) und die Einbußen an Lebensqualität durch die Erkrankung [18].

Um über verlässliche und umfassende Daten zu verfügen, werden nachfolgende Studien möglichst umfassend alle Aspekte beleuchten müssen. Daraus wird deutlich, dass die Ergebnisse gesundheitsökonomischer Modellrechnungen für die SIT stark von zugrundeliegenden Modellannahmen beeinflusst werden. Für die ökonomische Beurteilung der SIT ist daher die Notwendigkeit des Einsatzes prospektiver Studien mit primären Zielparametern im gesundheitsökonomischen Fokus und möglichst produktspezifischen Modellvariablen klar zu fordern.

Fazit für die Praxis

- Bei aller Unsicherheit der Analysen mit Modellvariablen lässt sich festhalten, dass sich eine SIT im deutschen Gesundheitssystem bereits nach 4–7 Jahren rechnet, besonders relevant ist dabei die Langzeitwirkung.
- Für den HNO-Arzt ist es wesentlich, präparatespezifische Unterschiede zu beachten, so auch erhebliche Unterschiede zwischen realen Preisen und Listenpreisen durch die seit April 2014 gemäß § 130a (1) SGB V bestehenden Pflichtrabatte und das bis Ende 2022 gesetzlich vorgeschriebene Preismoratorium (§ 130a (3a) SGB V).
- Für die Praxis kann pauschal gelten, dass die Behandlung in realitate wesentlich preiswerter ist als nach dem Listenpreis zu vermuten.
- Die Perspektive der Kostenträger, der Patienten und Ärzte, der Gesundheitssysteme und der Volkswirtschaft sind bei den Überlegungen zu berücksichtigen. Letztlich liegen abschließende und verlässliche Daten aus prospektiven, kontrollierten Studien zu den gesundheitsökonomischen Aspekten der SIT noch nicht vor.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. L. Klimek

Zentrum für Rhinologie und Allergologie
An den Quellen 10, 65183 Wiesbaden,
Deutschland
Ludger.Klimek@Allergiezentrum.org

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Klimek gibt an, unabhängig von der eingereichten Arbeit Forschungsgelder und Honorare von ALK-Abelló, Dänemark, MEDA, Schweden, Novartis, Schweiz, Allergopharma, Deutschland, Bionorica, Deutschland, Boehringer Ingelheim, Deutschland, GSK, Großbritannien, Lofarma, Italien, HAL, Niederlande, LETI, Spanien und Bencard, Großbritannien, sowie Forschungsgelder von Bioma, Österreich, und Roxall, Deutschland, erhalten zu haben. A.M. Chaker erhielt Forschungsgelder, Drittmittel, Kongressunterstützungen und Honorare für Beratungsleistungen über die Technische Universität München und das Imperial College London von: Umweltbundesamt der BRD, DFG, BMBF (DZL), ALK-Abelló, Allergopharma, ASIT biotech, Bencard, HAL, GSK, LETI, Lofarma, Mundipharma, Roche, Novartis,

Phadia/Thermo Fischer, Stallergenes, Zeller AG. R. Mösges gibt an, unabhängig von der eingereichten Arbeit Honorare von ALK, Allergopharma, Allergy Therapeutics, Friulchem, Hexal, Servier, Klosterfrau, Bayer, FAES, GSK, MSD, Johnson & Johnson, MEDA, STADA, UCB und Nuvo; Forschungsgelder von ASIT biotech, LETI, Optima, bitop AG, Hulka und Ursapharm; Forschungsgelder und Honorare von Bencard und Stallergenes; Forschungsgelder, Honorare und nichtfinanzielle Unterstützung von Lofarma; nichtfinanzielle Unterstützung von ROXALL, ATMOS, Bionorica, Otonomy und Ferrero sowie Honorare und nichtfinanzielle Unterstützung von Novartis erhalten zu haben.

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

Literatur

1. GDB (2014) Krankengeld für Mitglieder der gesetzlichen Krankenversicherung ohne Rentner (Leistungsdaten bei Erkrankung eines Kindes)
2. Aschemann U, Schulte P, Hecker H (2010) Untersuchung zur Compliance eines anwenderfreundlichen Allergoids. *Allergo J* 19:63
3. Bachert C, Noergaard Andreasen J (2015) Cost-effectiveness of immunotherapy in the treatment of seasonal allergic rhinitis: identifying product-specific parameters of relevance for health care decision-makers and clinicians. *Int Arch Allergy Immunol* 168:213–217
4. Barton P, Bryan S, Robinson S (2004) Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *J Health Serv Res Policy* 9:110–118
5. Biermann J, Merk H, Wehrmann W et al (2013) Allergische Erkrankungen der Atemwege – Ergebnisse einer umfassenden Patientenkohorte in der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung. *Allergo J* 22:366–373
6. Bundes GD (2000) Spezialbericht Allergien, Teil 9 Kosten allergiebedingter Krankheiten in Deutschland. Robert Koch Institut, Statistisches Bundesamt, Bonn
7. Canonica GW, Cox L, Pawankar R et al (2014) Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 7:6
8. Cox L, Wallace D (2011) Specific allergy immunotherapy for allergic rhinitis: subcutaneous and sublingual. *Immunol Allergy Clin North Am* 31:561–599
9. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS et al (2012) Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis-based comparison. *J Allergy Clin Immunol* 130:1097–1107.e1092
10. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P et al (2003) Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 33:206–210
11. Didier A, Worm M, Horak F et al (2011) Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 128:559–566
12. Dretzke J, Meadows A, Novelli N et al (2013) Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol* 131:1361–1366
13. Durham SR, Emminger W, Kapp A et al (2010) Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 125:131–138.e7
14. Egert-Schmidt A, Martin E, Müller U et al (2011) Patienten-Compliance in der Spezifischen Immuntherapie – Ein Vergleich von SCIT- und SLIT-Präparaten. *Allergo J* 20:40
15. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA et al (2006) Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 61:198–201
16. Gd G (2000) Krankengeld für Mitglieder der gesetzlichen Krankenversicherung ohne Rentner (Leistungsdaten bei Erkrankung eines Kindes)
17. Greiner W, Schulenburg JVD (1999) Länderbericht ausgewählte europäische Länder und Australien. In: Wasem J (Hrsg) Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation – eine internationale Perspektive. Nomos, Baden-Baden, S 5
18. Greiner W, Schulenburg JVD, Gillissen A (2003) Kosten und Nutzen der Hyposensibilisierung bei allergischem Asthma und Rhinitis. *Gesundheitsökonom Qual* 8:179–186
19. Haftenberger M, Laussmann D, Ellert U et al (2013) Prevalence of sensitisation to aeroallergens and food allergens: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:687–697
20. Hagen A, Gorenou V, Schonermark MP (2010) Specific immunotherapy (SIT) in the treatment of allergic rhinitis. *GMS Health Technol Assess* 6:Doc1
21. Hankin CS, Cox L, Bronstone A (2011) The health economics of allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 31:325–341
22. Huss-Marp J, Gutermuth J, Schaffner I et al (2015) Comparison of molecular and extract-based allergy diagnostics with multiplex and singleplex analysis. *Allergo J Int* 24:46–53
23. Icks A, Chernyak N, Bestehorn K et al (2010) Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation in der Versorgungsforschung. *Gesundheitswesen* 72:917–933
24. Incorvaia C, Mauro M, Ridolo E et al (2008) Patient's compliance with allergen immunotherapy. *Patient Prefer Adherence* 2:247–251
25. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S et al (2007) Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 62:943–948
26. Jutel M, Agache I, Bonini S et al (2015) International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 136:556–568
27. Kiel MA, Roder E, Gerth Van Wijk R et al (2013) Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 132:353–360.e352
28. Klimek L (2015) The latest findings about allergies in ENT medicine. *HNO* 63:333
29. Klimek L (2015) Wirtschaftlichkeitsprüfung für SIT-Lösungen. *Allergo J* 24:88–91
30. Klimek L, Werfel T, Vogelberg C et al (2015) Authorised allergen products for intracutaneous testing may no longer be available in Germany: Allergy textbooks have to be re-written. *Allergo J Int* 24:84–93
31. Lamb CE, Ratner PH, Johnson CE et al (2006) Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from

- an employer perspective. *Curr Med Res Opin* 22:1203–1210
32. Marogna M, Spadolini I, Massolo A et al (2010) Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 126:969–975
 33. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA et al (2002) Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 109:251–256
 34. Nelson HS (2014) Subcutaneous immunotherapy versus sublingual immunotherapy: which is more effective? *The journal of allergy and clinical immunology. In Pract* 2:144–149 (quiz 150–141)
 35. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S et al (2006) Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 61:855–859
 36. Novembre E, Galli E, Landi F et al (2004) Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 114:851–857
 37. Osterberg L, Blaschke T (2005) Adherence to medication. *N Engl J Med* 353:487–497
 38. Pfaar O, Bachert C, Bufe A et al (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
 39. Stiftung Deutscher Polleninformationsdienst (2016) Gesamtdeutscher Pollenflugkalender
 40. Reinhold T, Bruggenjurgen B (2017) Cost-effectiveness of grass pollen SCIT compared with SLIT and symptomatic treatment. *Allergo J Int* 26:7–15
 41. Renz H, Kaminski A, Pfefferle PI (2008) Allergieforschung in Deutschland – Ein Atlas mit Bestandsaufnahme, Defizit- und Bedarfsanalyse. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), Marburg
 42. Ronaldson S, Taylor M, Bech PG et al (2014) Economic evaluation of SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet (Grazax((R))) in children. *Clinicoecon Outcomes Res* 6:187–196
 43. Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W (2007) Allergic diseases. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50:701–710
 44. Schmitz R, Thamm M, Ellert U et al (2014) Prevalence of common allergies in children and adolescents in Germany: results of the KiGGS study: first follow-up (KiGGS Wave 1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57:771–778
 45. Schramm B, Ehlken B, Smala A et al (2003) Cost of illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany: 1-yr retrospective study. *Eur Respir J* 21:116–122
 46. Senna G, Lombardi C, Canonica GW et al (2010) How adherent to sublingual immunotherapy prescriptions are patients? The manufacturers' viewpoint. *J Allergy Clin Immunol* 126:668–669
 47. Shaaban R, Zureik M, Soussan D et al (2008) Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 372:1049–1057
 48. Sieber J, De Geest S, Shah-Hosseini K et al (2011) Medication persistence with long-term, specific grass pollen immunotherapy measured by prescription renewal rates. *Curr Med Res Opin* 27:855–861
 49. Simoons S (2012) The cost-effectiveness of immunotherapy for respiratory allergy: a review. *Allergy* 67:1087–1105
 50. Simoons S, Laekeman G (2009) Pharmacotherapy of allergic rhinitis: a pharmaco-economic approach. *Allergy* 64:85–95
 51. Sondermann N, Shah-Hosseini K, Henkel K et al (2011) Erfolgsfaktoren der Adherence bei Hyposensibilisierung. *Allergologie* 34:441–446
 52. Verheggen BG, Westerhout KY, Schreder CH et al (2015) Health economic comparison of SLIT allergen and SCIT allergoid immunotherapy in patients with seasonal grass-allergic rhinoconjunctivitis in Germany. *Clin Transl Allergy* 5:1
 53. Volk J, Wüstenberg E, Klimek L (2017) Die gesundheitsökonomische Bedeutung von Arbeitsausfällen bei erwerbstätigen Eltern durch allergiekranken Kinder. *Allergologie (im Druck)*
 54. Westerhout KY, Verheggen BG, Schreder CH et al (2012) Cost effectiveness analysis of immunotherapy in patients with grass pollen allergic rhinoconjunctivitis in Germany. *J Med Econ* 15:906–917
 55. Worm M, Rak S, De Blay F et al (2014) Sustained efficacy and safety of a 300IR daily dose of a sublingual solution of birch pollen allergen extract in adults with allergic rhinoconjunctivitis: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Transl Allergy* 4:7
 56. Zuberbier T, Lotvall J, Simoons S et al (2014) Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy* 69:1275–1279