

Leitlinie

Guideline

©2022 Dustri-Verlag Dr. K. Feistle
ISSN 0344-5062

Schlüsselwörter

Allergen-Immuntherapie
– Hyposensibilisierung
– Leitlinie – Allergen
– Allergenextrakt –
allergische Erkrankung
– allergische Rhinitis –
allergische Rhinokonjunktivitis –
allergisches Asthma

Key words

allergen immunotherapy –
hyposensitization – guide-
line – allergen – allergen
extract – allergic disease
– allergic rhinitis – allergic
rhinoconjunctivitis – aller-
gic asthma

Entwicklungsstufe: S2k

AWMF-Registriernummer:
061-004

Fertigstellung: 30.06.2022

Gültigkeit: 29.06.2027

ICD-10-Nummern: J30.4,
J30.1, J30.3, H10.1, H10.8,
J45.0, R94.2, T63.4, T 88.6,
L50.0, Z51.6, Z91.0

**Erstpublikation in
Allergologie select,
mit freundlicher
Genehmigung der
Autoren**

Pfaar O, et al. Guideline on
allergen immunotherapy in
IgE-mediated allergic
diseases. Allergol Select.
2022; 6: 167-232.
DOI 10.5414/ALX02331E

citation

Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen

S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNO-KHC), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), des Deutschen Berufsverbandes der HNO-Ärzte (BVHNO), des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), des Bundesverbandes der Pneumologen (BDP) und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BVDD)

O. Pfaar¹, T. Anker², M. Augustin³, P. Bubel⁴, S. Böing⁵, R. Brehler⁶, P.A. Eng⁷, P.J. Fischer⁸, M. Gerstlauer⁹, E. Hamelmann¹⁰, T. Jakob¹¹, J. Kleine-Tebbe¹², M.V. Kopp¹³, S. Lau¹⁴, N. Mülleneisen¹⁵, C. Müller¹⁶, K. Nemat^{17,18}, W. Pfützner¹⁹, J. Saloga²⁰, K. Strömer²¹, P. Schmid-Grendelmeier²², A. Schuster²³, G.J. Sturm²⁴, C. Taube²⁵, Z. Szépfalusi²⁶, C. Vogelberg²⁷, M. Wagenmann²⁸, W. Wehrmann²⁹, T. Werfel³⁰, S. Wöhr³¹, M. Worm³² und B. Wedi³⁰

Kommentierende Teilnahme und Prozessbegleitung:

S. Kaul³³, V. Mahler³³ und A. Schwalfenberg³⁴

¹⁻³⁴Institutsangaben siehe Auflistung am Ende des Artikels

1. Entwicklung und Zielsetzung der LL

Die vorliegende Leitlinie (LL) zur Allergen-Immuntherapie (AIT) wurde im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) angefertigt und finanziert, und ersetzt die 2014 publizierte S2-Leitlinie [1]. Sie ist gemäß den methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Me-

dizinischen Fachgesellschaften (AWMF) als S2k-Leitlinie konzipiert worden. Auf der Internetseite der AWMF (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-004.html>) findet sich ein ausführlicher Leitlinienreport nach dem AWMF-Regelwerk (Deutsches-Leitlinien-Bewertungsinstrument (DELBI)-Kriterien 1 – 7).

Zusammenfassend wurde auf Vorstandsbeschluss der DGAKI von 2018 hin der korrespondierende Autor beauftragt, die Koordination der Leitlinienüberarbeitung zu

Manuskripteingang: 15.03.2022; akzeptiert in überarbeiteter Form: 15.03.2022

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Oliver Pfaar, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg, Baldingerstraße, 35043 Marburg,
oliver@pfaar.org



Abkürzungen:

AAAAI	„American Academy of Allergy, Asthma & Immunology“ (Amerikanische Akademie für Allergologie und Klinische Immunologie)
ACAAI	„American College of Asthma, Allergy and Immunology“ (Amerikanisches College für Asthma, Allergie und Immunologie)
AD	Atopische Dermatitis
AeDA	Ärzteverband Deutscher Allergologen
AGES MEA	Medizinmarktaufsicht der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit
AIT	Allergen-Immuntherapie
Al(OH) ₃	Aluminiumhydroxid
AMG	Arzneimittelgesetz
ARC	allergische Rhinokonjunktivitis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
BDP	Bundesverband der Pneumologen
Breg	regulatorische B-Zellen
BVDD	Berufsverband der Deutschen Dermatologen
BVHNO	Deutscher Berufsverband der HNO-Ärzte
BVKJ	Bundesverband der Kinder- und Jugendärzte
cART	„combined antiretroviral Therapy“ (kombinierte antiretrovirale Therapie)
CONSORT	„consolidated standards of reporting trials“ (konsolidierte Standards der Veröffentlichung von Studienergebnissen)
CSMS	kombinierter Symptom- und Medikationsscore
DAAB	Deutsche Allergie- und Asthmabund
DBPC	doppel-blind, placebo-kontrolliert
DC	dendritische Zellen
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DELBI	Deutsches-Leitlinien-Bewertungsinstrument
DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie
DGHNO-KHC	Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
DGP	Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
EAACI	Europäische Akademie für Allergologie und Klinische Immunologie
EASSI	European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy
EIVIS	Elektronisches Vigilance System
EMA	„European Medicines Agency“ (Europäische Arzneimittelagentur)
EU	Europäische Union
FAS	„full analysis set“
GCP	„good clinical practice“ (gute klinische Praxis)
GINA	Global Initiative for Asthma
GMP	„Good manufacturing practice“ (gute Herstellungs-Praxis)
GPA	Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin
GPP	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie
H1	Histamin 1

HIV	humanes Immundefizienzvirus
HMG	Heilmittelgesetz
HR	„Hazard-Ratio“
HRQL	„health-related quality of life“ (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICER	incremental cost-effectiveness ratio
ICS	Inhalative Kortikosteroide
IL	Interleukin
ILC2	Innate lymphoide Zellen
ITT	„Intention-to-treat“
LABA	langwirksame Beta-2-Sympathomimetika
LAMA	langwirksame Muscarinrezeptor-Antagonisten
LTRA	Leukotrienrezeptor-Antagonisten
MASK-air	Mobile Airways Sentinel Network
MC	Mastzelle
ÖGAI	Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie
OTI	Orale Toleranzinduktion
PBTK	physiologiebasiertes Toxikokinetikmodell
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PhVO	Pharmakovigilanzverordnung
PP	Per-protocol
PPP	„Peak Pollen Period“ (Höhepunkt der Pollensaison)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROs	Patient Reported Outcomes
PSURs	Periodic Safety Update Reports
QALY	quality-adjusted life year
RWE	„Real World“-Evidenz
SAE	„severe adverse events“ (schwerwiegende Nebenwirkung)
SAR	saisonale allergische Rhinokonjunktivitis
SCIT	subkutane Immuntherapie
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
SGAI	Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie
SLIT	sublinguale Immuntherapie
SMD	Standardized Mean Difference
TA	Therapieallergen
TAV	Therapieallergene-Verordnung
TCS	Total combined score (Kombination aus Medikations- und Symptom-Score)
Treg	regulatorische T-Zellen
TSS	totaler Symptomscore
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VAS	„visual analogue scales“ (visuelle Analogskalen)
WAO	„World Allergy Organization“ (Welt Allergie Organisation)
WHO	„World Health Organization“ (Weltgesundheitsorganisation)

übernehmen, als Ko-Koordinatorin wurde ab der 1. Konsensuskonferenz 2019 Bettina Wedi benannt. An der Erstellung der Leitlinie waren außer den Mitgliedern der DGAKI (diese sind: Oliver Pfaar, Matthias Augustin, Thilo Jakob, Jörg Kleine-Tebbe, Eckard Hamelmann, Susanne Lau, Wolfgang Pfützner, Bettina Wedi, Thomas Werfel, Margitta Worm) Vertreter des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA, diese sind: Randolph Brehler, Norbert Mülleneisen, Katja Nemat, Wolfgang Wehrmann), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA, diese sind: Tobias Ankermann, Antje Schuster, Christoph Müller), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI, diese sind: Gunter Johannes Sturm, Zsolt Szépfalusi, Stefan Wöhr), der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI, diese sind: Peter Eng, Peter Schmid-Grendelmeier), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG, dies ist: Joachim Saloga), der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC, dies ist: Martin Wagenmann), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ, diese sind: Michael Gerstlauer, Christian Vogelberg), der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP, dies ist: Matthias Volkmar Kopp), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP, dies ist: Christian Taube), des Berufsverbandes der Hals-Nasen-Ohrenärzte (BVHNO, dies ist: Petra Bubel), des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ, dies ist: Peter Fischer), des Bundesverbandes der Pneumologen (BdP, dies ist: Sebastian Böing), des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BVDD, dies ist: Klaus Strömer) beteiligt. In beratender Funktion waren am Konsensusprozess zudem das Paul-Ehrlich-Institut (PEI, dies sind: Susanne Kaul, Vera Mahler) sowie der Deutsche Allergie- und Asthmabund (DAAB, dies ist: Anja Schwalfenberg) beteiligt.

Die Aktualisierung der Leitlinie erfolgte während mehrerer Konsensuskonferenzen. Die finale Konsentierung durch alle Koautor/-innen/Delegierten erfolgte am 6. Dezember 2021. Hiernach erfolgte die Vorlage bei allen verantwortlichen Vorständen zur Autorisierung und Empfehlung zur Übernahme. Diese finale Autorisierung wurde bis zum 30. Juni 2022 formal abgeschlossen.

Die Leitlinie richtet sich an alle Ärzt/-innen mit der Zusatzbezeichnung „Allergologie“ sowie an Ärzt/-innen, die allergische Patient/-innen im Rahmen der AIT behandeln und/oder betreuen, und ist für alle Patient/-innengruppen mit allergischer Rhinokonjunktivitis mit/ohne allergischem Asthma und allergischer Sensibilisierung auf Inhalationsallergene anwendbar. Zur Indikationsstel-

lung, Kontraindikationen, Möglichkeiten der Therapiekontrolle und Therapiedauer bei der Hymenopterengift-AIT wird auf die AWMF-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie“ verwiesen.

Sie ist 5 Jahre nach ihrer Publikation von den Autoren/-innen auf ihre Gültigkeit zu überprüfen. Verantwortlich für dieses Vorgehen sind die Leitlinienkoordinatoren. Die Details können dem separaten Leitlinienreport entnommen werden.

Die Leitlinie wird durch die allergologischen Fachgesellschaften in den assoziierten Publikationsorganen und in der AWMF-Leitliniensammlung veröffentlicht und verbreitet, anderen beteiligten Fachgesellschaften zur Übernahme empfohlen und interessierten Fachzeitschriften mit allergologischen Inhalten zum Nachdruck zur Verfügung gestellt.

2. Immunologische Wirkmechanismen der AIT

Die Allergen-Immuntherapie (AIT) bewirkt eine differentielle Immunmodulation, die mehrere Phasen umfasst und sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem beeinflusst (Abb. 1). Anfangs kommt es zu einer temporär verminderten Reagibilität IgE-tragender Effektorzellen auf Allergenstimulus. Im weiteren Verlauf finden dann zelluläre und humorale Immunmodifikationen als Zeichen einer sich stabilisierenden und persistierenden Allergentoleranz statt.

Die in der Frühphase ablaufenden Immunreaktionen sind noch nicht umfänglich untersucht. Es wird vermutet, dass es zu einer Tachyphylaxie bzw. Anergie der gewebeständigen Mastzellen im Sinne eines negativen Feed-back-Mechanismus kommt, wobei die wesentlichen Hinweise hierfür aus Untersuchungen basophiler Granulozyten als den komplementären Zellen des peripheren Blutes stammen. Diskutiert werden beispielsweise eine „Erschöpfung“ der Zellen aufgrund der insbesondere im Rahmen einer raschen, repetitiven Dosissteigerung (bspw. bei der Ultra-Rush- oder Cluster-AIT) wiederholten Freisetzung unterschwelliger Konzentrationen inflammatorischer Mediatoren (zum Beispiel Leukotriene, Histamin), eine autokrine Suppression über Bindung des sezernierten Histamins an den Histamin-Rezeptor 2 oder aber auch eine durch Zytokine wie IFN- γ oder IL-10 vermittelte Inhibition der Effektorzellen [2, 3, 4].

In den nächsten Monaten kommt es dann zur Ausbildung einer immunologischen Toleranz, wobei sich die ersten Zeichen – vermutlich abhängig vom Einleitungsschema

IgG-Allergen-Komplexen an inhibitorische IgG-Rezeptoren [7]. Die fortgesetzte Allergenapplikation führt sodann zu einem beständigen Ansteigen der allergenblockierenden Aktivität im Serum behandelter Allergiker und einer zunehmenden Affinitätsreifung dieser Antikörper [14]. Diese Veränderungen zeigen sich in ähnlicher Weise beim Einsatz von nativen Allergenextrakten, Allergoiden oder epitopspezifischen Allergenpeptiden [3, 8, 15, 16, 17]. Eine zusätzliche Rolle spielen B-Lymphozyten bei der AIT auch durch die Sekretion immunregulatorischer Zytokine (IL-10, -35 und TGF- β) [12, 18, 19].

Fazit 1: Die wesentlichen Immunmodifikationen der AIT sind i) die temporäre Induktion regulatorischer Immunzellen (DCreg, Treg, Breg), ii) die Reduktion allergenspezifischer angeborener (innater) Immunität und T-Helfer-Zellaktivität, und iii) die Bildung allergenblockierender IgG- und IgA-Antikörper. Letztendlich entsteht so aus dem primär Th2-dominierten ein „T-Zell-normalisierter“ Endotyp als immunologische Voraussetzung einer klinischen Allergentoleranz.

3. Allergenextrakte, ihre Bewertung und Zulassung

3.1. Herstellung und Zusammensetzung von Allergenextrakten

Durch herstellereispezifische Verarbeitung entstehen Allergenextrakte, die sich in Zusammensetzung und Allergenaktivität voneinander unterscheiden. Selbst bei gleichen Allergenquellen sind sie daher nicht direkt vergleichbar. Für die Allergene, die der Therapieallergene-Verordnung (TAV) unterliegen, sind nur noch standardisierte Extrakte verkehrsfähig [20]. Die Gesamtallergenaktivität wird mit In-vitro-Methoden ermittelt [21]. Die Bestimmung von Einzelallergenen (i. d. R. Majorallergenen) mit einheitlichen, validierten Methoden gilt als langgehegtes Ziel [22].

Zwei rekombinante Majorallergene, rBet v 1 von Birkenpollen (*Betula verrucosa*; <http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/View=Y0001565>) und rPhl p 5a aus Wiesenlieschgraspollen (*Phleum pratense*; <http://crs.edqm.eu/db/4DCGI/View=Y0001566>), wurden 2012 von der Europäischen Arzneibuch-Kommission (European Pharmacopoeia Commission) als Referenz-Präparate angenommen. Diese Referenzstandards bilden die Grundlage validierter Standards zur

Bestimmung des Bet v 1- bzw. Phl p 5a-Gehalts in Allergenpräparaten [23].

Immuntests (ELISA-Systeme) mit erfolgreich validierten Standards und zugehörigen Antikörperpärchen sind international bereits verfügbar (<https://inbio.com/elisa-2.0/elisa-2.0-kits-pollen>). Sie beruhen auf ELISA-Systemen, die in multizentrischen Ringversuchen getestet wurden. Bislang ist ihre Verwendung nicht verpflichtend. Die Referenzallergene Bet v 1 und Phl p 5a sind bereits in das Europäische Arzneibuch aufgenommen worden. Nach der erfolgreichen Aufnahme der ELISA-Methoden für 1) Bet v 1 und 2) Phl p 5a als allgemeine Kapitel in das Europäische Arzneibuch und einer anschließenden Änderung der Allergenmonographie werden zukünftig diese Majorallergene in Einzelextrakten mit Birkenpollen- bzw. Gräserpollenextrakten auf der Grundlage der Referenz-ELISAs deklarationspflichtig. Bisher konnten die Allergenkonzentrationen verschiedener Präparate mit firmenspezifischen Einheiten nicht direkt verglichen werden, zumal die Hersteller häufig unterschiedliche Standards, Antikörper und Messmethoden („in-house assays“) zur Majorallergenbestimmung eingesetzt haben.

Generell stehen für die SCIT nicht-modifizierte („native“) Extrakte mit unveränderter Konformation der Allergene und chemisch modifizierte Extrakte (sogenannte Allergoide) zur Verfügung. Letztere beruhen auf dem Konzept, weniger reaktive B-Zell-Epitope und somit eine reduzierte IgE-Bindung zu besitzen, während T-Zell-Epitope und immunogene Wirkung erhalten bleiben sollen [24]. Neben wässrigen Extrakten – vor allem zur Einleitungstherapie bei Insektengiftallergien üblich – werden in Europa bei der SCIT vorwiegend Semidepotextrakte eingesetzt. Hierbei sind die Allergene oder Allergoide physikalisch an einen Träger wie Aluminiumhydroxid [Al(OH)₃] oder Tyrosin gekoppelt (Abb. 2) [25]. Präparate zur SLIT sind mit Allergenen unveränderter Konformation oder als chemisch modifizierte Extrakte als wässrige Lösungen oder Tabletten verfügbar (Abb. 2). Es gibt sowohl Präparate, bei denen eine Lagerung im Kühlschrank vorgesehen ist, als auch Produkte, die bei Raumtemperatur aufbewahrt werden können.

Fazit 2: Produkte zur AIT (SCIT sowie SLIT) sind aufgrund ihrer heterogenen Zusammensetzung nicht vergleichbar. Desgleichen sind die angegebenen Allergenkonzentrationen unterschiedlicher Hersteller aufgrund unterschiedlicher Messmethoden der wirksamen Inhaltsstoffe bisher ebenfalls nicht vergleichbar. Zur SCIT werden nicht modifizierte Allergene als wässrige oder physikalisch gekoppelte (Semidepot-) Extrakte sowie chemisch modifizierte Extrakte (Allergoide) als Semide-

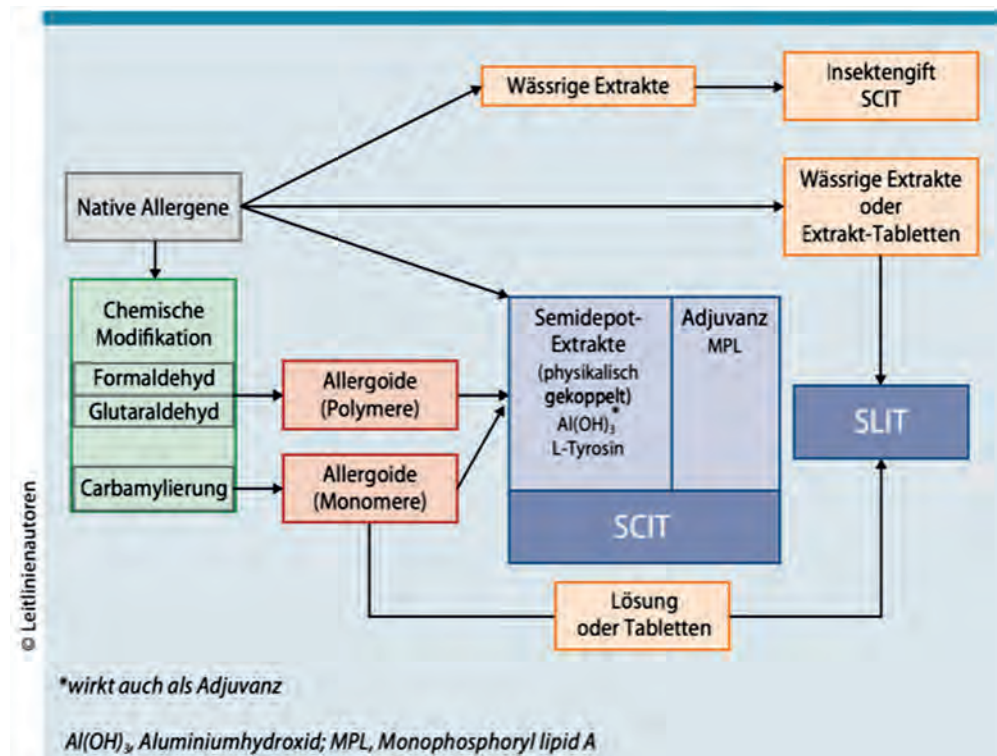


Abb. 2. Verfügbare Allergenextrakte zur AIT (zur Erläuterung vgl. Abschnitt 3.1.).

potextrakte eingesetzt. Die Allergenextrakte und Allergoide zur SLIT werden in wässriger Lösung oder Tabletten angewandt. Zukünftig wird gemäß Europäischem Arzneibuch die Mengenangabe von Bet v 1 in Birkenpollen- und Phl p 5a in Wiesenlieschgras-Extrakten verpflichtend.

3.2. Bewertungskriterien der Allergen-Immuntherapie bei subkutaner oder sublingualer Applikation in klinischen Studien

3.2.1. Primärer und sekundäre Zielparameter

Die sorgfältige Auswahl des primären Endpunkts ist für den Wirksamkeitsnachweis einer AIT in randomisierten kontrollierten klinischen Studien von essenzieller Bedeutung [26, 27]. Die Wirksamkeit einer AIT wird anhand von Patient Reported Outcomes (PROs) wie Symptomscores (zum Beispiel individuelle Symptome; totaler Symptomscore (TSS)), Medikationsscores, kombinierten Symptom- und Medikationsscores (CSMS), Lebensqualitätserfassungen (HRQL, „health-related quality of life“) und anderen Verfahren (zum Beispiel „visual analogue scales“, visuelle Analogskalen (VAS), „well“ oder „severe days“) gemessen [27, 28, 29].

Die fehlende Validierung von primären und sekundären Zielparametern sowie verschiedener vorgeschlagener Varianten von kombinierten Symptom- und Medikationsscores [27] stellt ein erhebliches Problem für die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen dar [30]. Die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) empfiehlt seit 2008 einen CSMS und akzeptiert (in begründeten Ausnahmefällen) ein positives Studienergebnis für beide Einzelscores, da der Medikamentenverbrauch die Symptomatik beeinflusst und daher neben der Erfassung der Symptome auch der Bedarf an symptomatischer Medikation im Score abgebildet sein soll. Die EMA legt sich aber nicht auf einen konkreten CSMS fest [31, 32]. Eine Taskforce-Arbeitsgruppe der Europäischen Akademie für Allergologie und Klinische Immunologie (EAACI) favorisiert seit 2014 einen Standard für den kombinierten Symptom- und Medikationsscore (CSMS) als primären Endpunkt mit dem Ziel einer Harmonisierung für Erwachsene und Kinder in zukünftigen klinischen Studien [27, 30]. Neuerdings wird auch eine zusätzliche Responder-Analyse zur Bewertung der Wirksamkeit vorgeschlagen [30, 33].

Daneben ist auch die Erfassung von Labordaten als potentielle Biomarker (beispielsweise IgE, IgG und IgG4, blockierende Antikörper-Aktivitäten, der regulatorischen T-Zell-Aktivität und Basophilenreaktivität) in der Placebo- und Verumgruppe sinnvoll [7, 34, 35].

Empfehlung 1: Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit sollen standardisiert, zum Beispiel mittels Gradeinteilung nach Empfehlungen der EAACI oder World Allergy Organization (WAO) erhoben werden. Daneben ist es sinnvoll, weitere Untersuchungen zu möglichen Biomarkern und immunologischen Mechanismen der AIT durchzuführen. *Starker Konsens, Zustimmung 100%.*

3.2.2. Monitoring der Wirksamkeit der AIT unter Routinebedingungen

Nur wenige „Real World“ Evidenz (RWE)-Studien liegen vor für den Erfolg der AIT unter Routine-Bedingungen [36, 37, 38]. Hierbei findet sich eine zunehmende Evidenz für die Wirksamkeit und sekundärpräventive Effekte der AIT auf der Basis von Verordnungs- und Kodierungsdaten gesetzlich versicherter Patient/-innen [39, 40, 41]. Eine weitere Möglichkeit, RWE-Daten über den Einsatz von AIT außerhalb von klinischen Studien zu generieren, ist der Einsatz von Apps, welche in zunehmender Weise von Patient/-innen angewendet werden und zukünftig helfen sollen, Patient/-innen frühzeitig für die ideale Form der AIT zu stratifizieren und während der Therapie zu begleiten [42, 43]. Beispielsweise konnte kürzlich auf der Basis des Datensatzes der App „MASK-air“ (Mobile Airways Sentinel Network) [38, 42, 44] in einer Konzeptstudie demonstriert werden, dass die AIT in der Routinebehandlung allergische Symptome zu mindern und die Arbeitsproduktivität zu steigern scheint [45].

3.2.3. Allergenbelastung

Für die Bewertung der Wirksamkeit ist weiterhin die Erfassung der (regionalen) Allergenbelastung über die Zeit notwendig [30, 46]. Von der EAACI vorgeschlagene Definitionen der Pollensaison über Pollenkonzentrationen konnten für Gräser- und Birkenpollen bereits validiert werden, um zukünftig in klinischen Studien Verwendung zu finden [47, 48]. Bei saisonalen Allergenen empfiehlt die EAACI, alle Probanden einer Studie in derselben Saison zu rekrutieren, auf die „peak pollen period“ (PPP) zu fokussieren und zwei identische Studien simultan in geographisch verschiedenen Regionen durchzuführen [30, 47].

3.2.4. Datenauswertung und -darstellung

Von wesentlicher Bedeutung ist, dass alle Studienergebnisse in geeigneter Form

ausgewertet, dargestellt und veröffentlicht werden. Hierzu wurden Standards erarbeitet („consolidated standards of reporting trials“, CONSORT), die über standardisierte Checklisten eine minimale und zugleich transparente Information zu den Studien garantieren sollen (www.consort-statement.org) [49, 50]. Dazu gehört die Auswertung der klinischen Daten in einer „Intention-to-treat“ (ITT)-Analyse, welche alle in einer Studie eingeschlossenen Patient/-innen (auch solche, die sehr früh wieder ausscheiden) berücksichtigt, wodurch sich die tatsächlichen Effekte der AIT unter Praxisbedingungen abbilden lassen [49, 50, 51]. Die „Per-protocol“ (PP)-Analyse eignet sich dagegen zur Einschätzung der maximalen Wirksamkeit unter optimalen Standardbedingungen. Daneben werden bei der Analyse des „full analysis set“ (FAS) Daten über alle Patient/-innen, also auch über diejenigen, die unter Verletzung der Einschlusskriterien eingeschlossen oder vom Studienprotokoll abweichend behandelt wurden, für die Darstellung des Sicherheitsprofils der Therapie erfasst.

Da erhebliche Placeboantworten in klinischen AIT-Studien eher Regel als Ausnahme sind und die primären Zielparаметer Patient Reported Outcomes darstellen [52, 53], ist es wünschenswert, dass in zukünftigen Studien auch die mit Placebo erzielten Effekte explizit und genauso detailliert wie die mit Verum beschrieben werden [30, 52, 53, 54].

Fazit 3: Die klinische Wirksamkeit einer AIT wird mithilfe von Patient Reported Outcomes (PROs) als primärer und sekundärer Zielparаметer erfasst. Die EMA sieht in klinischen Phase III-Studien für den primären Zielparаметer einen kombinierten Symptom- und Medikationsscore (CSMS) vor. Die CONSORT-Empfehlungen geben Standards für die Auswertung, Darstellung und Veröffentlichung von Studienergebnissen vor. Die Ergebnisse der Placebogruppe sind genauso detailliert zu beschreiben wie die der Verumgruppe.

3.3. Bedeutung der Zulassung von Allergenpräparaten

Nach Richtlinie 2001/83/EG sind in allen EU-Mitgliedsstaaten Test- und Therapieallergene Arzneimittel und unterliegen der Zulassungspflicht. Nach Artikel 5 dieser Richtlinie kann jedoch in besonderen Bedarfsfällen eine Ausnahmeregelung von den Zulassungsbestimmungen zur Anwendung kommen.

Die zuständige Bundesoberbehörde für Allergenprodukte ist in Deutschland das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) mit Sitz in Langen bei Frankfurt/Main. In Österreich werden die Zulassungen vom Bundesamt für Sicher-

Tab. 1. Wichtige Begriffe des Deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG) (www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf) sowie Besonderheiten in Österreich und in der Schweiz.

Fertigarzneimittel
§ 4 Abs. 1 AMG: „Fertigarzneimittel sind Arzneimittel, die im Voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht werden, oder andere zur Abgabe an den Verbraucher bestimmte Arzneimittel, bei deren Zubereitung ... ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt oder die ... gewerblich hergestellt werden.“
Zulassung
§ 21 Abs. 1 AMG: „Fertigarzneimittel, die Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1 sind, dürfen im Geltungsbereich dieses Gesetzes nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde zugelassen sind ...“
Individuelle Rezepturen
§ 21 Abs. 2 AMG: „Einer Zulassung bedarf es nicht für Arzneimittel, die ... Nr. 1g: als Therapieallergene für einzelne Patienten auf Grund einer Rezeptur hergestellt werden.“
Wichtige Begriffe des österreichischen Arzneimittelgesetzes
AMG § 7a(1): „Arzneimittel, die Antigene oder Halbantigene enthalten und der Erkennung von spezifischen Abwehr- und Schutzstoffen, der Desensibilisierung oder der Hyposensibilisierung dienen, dürfen, sofern sie nicht im Voraus stets in gleicher Zusammensetzung hergestellt und unter der gleichen Bezeichnung in einer zur Abgabe an den Verbraucher oder Anwender bestimmten Form in Verkehr gebracht werden, im Inland nur abgegeben oder für die Abgabe im Inland bereitgehalten werden, wenn das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen das bei diesem Arzneimittel zur Anwendung zu bringende Herstellungsverfahren einschließlich der chemisch pharmazeutischen Dokumentation durch Bescheid zugelassen hat.“
Situation in der Schweiz
Gemäß Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 (Heilmittelgesetz, HwMG, Art. 9 Abs. 1) gelten Allergenpräparate für die AIT als zulassungspflichtige Arzneimittel (SR812.21, www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20002716/index.html#a9). Von der Zulassungspflicht befreit sind Allergenpräparate, die gemäß Ausnahmebestimmung (Art. 9 Abs. 2 HMG) eingesetzt werden, zum Beispiel als Formula magistralis (Patientenspezifische Mischungen von Allergenen). 2010 trat eine neue Verordnung in Kraft zur vereinfachten Zulassung von Allergenpräparaten (Allergenverordnung, AllergV SR812.216.2, https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2010/61/de). Die Vereinfachung des Zulassungsverfahrens besteht darin, dass sich die Dokumentation für die Zulassung auf publizierte Literatur (aus wissenschaftlich anerkannten Quellen) oder auf Unterlagen eines anderen Allergenpräparats (Referenzpräparat desselben Herstellers) stützen kann. Allergenpräparate, die rekombinant hergestellte Allergene oder gentechnisch veränderte Organismen enthalten, sind vom vereinfachten Zulassungsverfahren ausgeschlossen. Falls in einem Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle und vergleichbarem Zulassungsverfahren bereits eine Zulassung für Allergenpräparate vorliegt, so können gemäß Art. 13 des HMG die Ergebnisse für die Zulassung in der Schweiz mitberücksichtigt werden.

heit im Gesundheitswesen (BASG) erteilt, die operativen Aufgaben des BASG nimmt die Medizinmarktaufsicht der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES MEA) wahr. In der Schweiz wird die Zulassung von Allergenen durch das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic beaufsichtigt.

In Deutschland ist der Anwendungsbe- reich der Richtlinie 2001/83/EG vollständig im deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) [55] umgesetzt. Demgemäß sind Test- und Therapieallergene Fertigarzneimittel und dürfen in Deutschland nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie von der zuständigen Bundesober- behörde zugelassen worden sind. In Überein- stimmung mit Artikel 5 der EU-Richtlinie gibt es Ausnahmeregelungen, die individuelle Rezepturen für Therapieallergene von einer Zulassung freistellen, obwohl es Fertigarznei- mittel sind (Tab. 1). Zugelassene AIT-Produkte und Individualrezepturen sind verschrei- bungspflichtig und verkehrsfähig.

Bis 2008 konnten Therapieallergene aller Allergenquellen in Deutschland ohne Zulas- sung als Individualrezeptur in Verkehr ge- bracht werden. Im Jahr 2008 trat dann die TAV in Kraft mit dem Ziel, dass für Therapie- allergen-Produkte mit Wirkstoffen aus den in Deutschland häufigsten Allergenquellen

(Tab. 2) ausnahmslos die Qualität, Wirksam- keit und Sicherheit in einem Zulassungsver- fahren nachgewiesen werden müssen und diese AIT-Produkte nicht mehr als individu- elle Rezepturen ohne Zulassung in Verkehr gebracht werden dürfen [20].

Für Produkte, die betreffende Allergen- quellen enthielten und die zum Zeitpunkt des Inkrafttretens der TAV in Deutschland als individuelle Rezepturen auf dem Markt waren, musste ein Zulassungsantrag ge- stellt werden, um die Verkehrsfähigkeit zu erhalten. Die Verkehrsfähigkeit von ent- sprechenden Produkten, für die keine Zulas- sung angestrebt wurde, endete nach einer Übergangszeit im November 2011; sie sind seither in Deutschland nicht mehr auf dem Markt [56]. Die ersten nationalen Zulassun- gen wurden 2018 für zwei Präparate erteilt, die unter dem Programm der TAV geprüft und weiterentwickelt wurden (Tab. 3). Zulas- sungsanträge für weitere 49 Therapieallerge- ne laufen noch unter der gesetzlichen Über- gangsvorschrift (laut Liste „Verkehrsfähige Therapie-Allergene im Zulassungsverfahren nach Therapieallergene-Verordnung (TAV)“ des PEI; Stand: 12. April 2022; [https://www. pei.de/DE/arzneimittel/allergene/therapie- verkehrsfahig/verkehrsfahig-node.html](https://www.pei.de/DE/arzneimittel/allergene/therapie-verkehrsfahig/verkehrsfahig-node.html)).

Tab. 2. Liste zulassungsbedürftiger Therapieallergene in Deutschland* [20]

Spezies aus der Familie Poaceae außer <i>Zea mays</i> ¹ (Süßgräser außer Mais)
<i>Betula</i> sp. (Arten der Gattung Birke)
<i>Alnus</i> sp. (Arten der Gattung Erle)
<i>Corylus</i> sp. (Arten der Gattung Hasel)
<i>Dermatophagoides</i> sp. (Arten der Gattung Hausstaubmilbe)
Bienengift
Wespengift

*Liste der Therapieallergene, die nach der Therapieallergene-Verordnung [20] einer Zulassung bedürfen und nach Ablauf von Übergangsvorschriften weder als Einzelpräparate noch in Mischungen ohne Zulassung in Verkehr gebracht werden dürfen. ¹Anmerkung der Autoren: Im Originaltext der TAV wurde fälschlicherweise „*Poa Mays*“ angegeben, korrekterweise muss es „*Zea mays*“ lauten.

Tab. 3. Verfahren zur Zulassung von Arzneimitteln in der Europäischen Union (EU).

Nationales Verfahren , durch welches das Arzneimittel nur im entsprechenden Mitgliedstaat zugelassen wird.
Verfahren der gegenseitigen Anerkennung („mutual recognition procedure“) , wenn das Präparat bereits in einem Mitgliedstaat der EU zugelassen ist und die Zulassung auf weitere Mitgliedstaaten ausgeweitet werden soll.
Dezentrales Verfahren , wenn das Arzneimittel noch keine nationale Zulassung hat und parallel in mehreren Mitgliedstaaten der EU zugelassen werden soll.
Zentrales Verfahren (gleichzeitige Zulassung in allen Mitgliedstaaten der EU), welches angewendet werden muss, wenn es sich um Arzneimittel handelt, die im Anhang zur EG-Verordnung 726/2004 benannt sind (zum Beispiel Arzneimittel, bei deren Herstellung biotechnologische Verfahren eingesetzt werden); es kann unter bestimmten Voraussetzungen auch für andere Arzneimittel in Anspruch genommen werden. Diese werden von der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) koordiniert.

Tab. 4. Beispiele für Individualrezepturen zur AIT mit Allergengruppen außerhalb der deutschen Therapieallergene-Verordnung* [20].

Beifußpollen (<i>Artemisia vulgaris</i>)
Eschenpollen (<i>Fraxinus excelsior</i>)
Alternaria (<i>Alternaria alternata</i>)
Tierallergene, zum Beispiel der Katze (<i>Felis domesticus</i>)
Vorratsmilben (zum Beispiel <i>Acarus siro</i>)

*Nicht als Beimischung mit den Allergengruppen der Therapieallergene-Verordnung (Tab. 2) [20], ansonsten unterlägen sie der Verordnung.

Die Stammextrakte, aus denen diese Therapieallergene (Tab. 2) hergestellt werden, unterliegen der staatlichen Chargenprüfung (Stammextrakt-Chargenprüfung), während diese bei zugelassenen Präparaten sofern möglich am Endprodukt durchgeführt wird. Eine behördliche Überprüfung des Herstellungsverfahrens, der Wirksamkeit und Sicherheit erfolgt aber erst im Zulassungsverfahren. Bis zur Entscheidung über den Zulassungsantrag sind diese Produkte hinsichtlich ihrer Verschreibungs- und Verkehrsfähigkeit den zugelassenen Präparaten gleichgestellt. Bei fehlendem Nachweis der Wirksamkeit in klinischen Studien und/oder Hinweisen auf

mangelnde Produktsicherheit wird jedoch eine weitere Chargenfreigabe bis zur Versagung der Zulassung durch das Paul-Ehrlich-Institut verwehrt. Alle weiteren als Individualrezepturen hergestellten Therapieallergene, die keine Allergene des Anhangs der TAV enthalten (Beispiele in Tab. 4), sind weiterhin von der Zulassungspflicht ausgenommen und unterliegen somit weder einer behördlichen Kontrolle der Qualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit noch der staatlichen Chargenprüfung. Für die Herstellung wird nach AMG eine Herstellungserlaubnis benötigt, die die Einhaltung der „Good manufacturing practice“ (gute Herstellungs-Praxis, GMP)-Kriterien sicherstellt.

Zugelassene Präparate (<http://www.pei.de>) sind durch die Zulassungsnummer (Zul.-Nr.) auf der Umverpackung und in der Fachinformation von individuellen Rezepturen zu unterscheiden.

Eine Zulassung kann nur bei positiver Nutzen-Risiko-Bilanz erteilt werden. Mit den Zulassungsunterlagen sind der zuständigen Behörde u. a. Angaben über die Herstellung des Arzneimittels und die Kontrolle der Qualität, die Ergebnisse sämtlicher präklinischer und klinischer Prüfungen sowie sonstiger ärztlicher Erprobung vorzulegen. Für die Zulassung muss nach dem jeweils aktuellen Stand des Wissens belegt werden, dass die Arzneimittel eine angemessene Qualität besitzen, wirksam und sicher sind. Der Stand des Wissens entwickelt sich im Laufe der Zeit weiter, woraus sich im Allgemeinen erhöhte Anforderungen ergeben. Dies hat in jüngerer Zeit zu einer hohen Qualität der in klinischen Studien erhobenen Daten geführt und somit zu einer höheren Evidenz von Wirksamkeit und Sicherheit der auf Basis solcher Studien zugelassenen Präparate. Zum Stand des Wissens gehören derzeit zum Beispiel GMP, „good clinical practice“ (GCP), das Europäische Arzneibuch (Pharmacopoea Europaea) und die entsprechenden Leitlinien der EMA zu Herstellung und Qualität von Allergenprodukten (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-allergen-products-production-quality-issues_en.pdf) und zur klinischen Entwicklung von AIT-Produkten (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases_en.pdf) [21, 31, 57]: AIT-Präparate werden gegenwärtig nach entsprechenden Dosisfindungsstudien (Phase II) und konfirmatorischen klinischen Prüfungen (Phase III) nur für diejenigen Indikationen und die Patientengruppen zugelassen, für die gegenüber Placebo die Wirksamkeit und Sicherheit belegt wurden. Für Hymenopterenengiftpräparate wird aus ethischen Gründen keine

Placebokontrolle verlangt; hier wird in der Regel gegen ein etabliertes Vergleichspräparat getestet. Eine aktuelle Übersicht zu in der Europäischen Union genehmigten klinischen Studien zur AIT findet sich im „Europäischen Register für klinische Studien“ unter: www.clinicaltrialsregister.eu. Der Hersteller hat die Möglichkeit, in der Fachinformation unter Punkt 5.1 die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus entsprechenden Studien darzustellen, deren Qualität aufgrund unterschiedlicher Anforderungen von 1990 bis heute deutlich variieren kann. Bei zugelassenen Präparaten sind diese Angaben in der Fachinformation ebenfalls von der Behörde überprüft. Bei aktuellen Zulassungen wird diese Möglichkeit von den Herstellern genutzt und bietet dem/der Arzt/Ärztin eine gute Möglichkeit, sich über die Datenlage zu diesem Präparat zu informieren.

Da zugelassene Fertigarzneimittel nicht das gesamte Spektrum der für eine AIT benötigten Allergenextrakte (insbesondere für weniger häufige Allergenquellen) abdecken können, behalten individuelle Rezepturen ihre Berechtigung bei Allergien mit geringer Prävalenz, für die eine ausreichende Anzahl von Patient/-innen für klinische Studien nicht erreicht werden kann (Tab. 4) [58].

Fazit 4: Präparate, die häufige Allergenquellen enthalten (Pollen von Süßgräsern (außer Mais), Birke, Erle, Hasel; Hausstaubmilben; Bienen- und Wespengift), bedürfen in Deutschland aufgrund der TAV in jedem Fall der Zulassung. Im Zulassungsverfahren werden diese auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit überprüft. Zugelassene oder anderweitig verkehrsfähige Allergenpräparate, die eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz gemäß EMA-Guidelines zeigen, sollen bevorzugt eingesetzt werden. Individualrezepturen dienen der Verordnung seltener Allergenquellen zur AIT. Sie können nicht mit den TAV-Allergenen gemischt werden. Für Österreich und Schweiz gelten landesspezifische Regelungen.

Empfehlung 2: Zugelassene oder anderweitig verkehrsfähige Allergenpräparate, die eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz gemäß EMA-Guidelines zeigen, sollen bevorzugt eingesetzt werden. *Konsens, Zustimmung 94%.*

3.4. Sozioökonomische Gesichtspunkte bei der AIT

Allergische Erkrankungen, darunter die allergische Rhinokonjunktivitis, das allergische Asthma und die allergischen Hautkrankheiten, haben für jeden einzelnen Patient/-in, aber auch für die Kostenträger und die Volkswirtschaft insgesamt eine enorme Bedeutung [59, 60, 61, 62]. Nicht nur die direkt

durch die Erkrankung verursachten Kosten, sondern auch die indirekten Kosten sowie die intangiblen Kosten belasten die Betroffenen und die Gesundheitssysteme [60, 63]. Die direkten Krankheitskosten für die allergische Rhinokonjunktivitis (ARC) betrugen bereits in den 1990er-Jahren mehrere Hundert Millionen Euro [61]. Die hohen Gesamtkosten der allergischen Rhinokonjunktivitis resultieren dabei weniger aus hohen per capita-Kosten, sondern durch die große Häufigkeit dieser Erkrankung. Die intangiblen Kosten werden bei allen allergischen Erkrankungen wesentlich durch die hohen Einbußen an Lebensqualität determiniert.

Die leitliniengerechte Behandlung allergischer Erkrankungen dient der Schaffung hohen Patientennutzens durch Minderung von Krankheitslast und -progression sowie der Verbesserung der Lebensqualität. Eckpunkte der Behandlung sind die symptomatische Therapie und die Allergenkarrenz, in vielen Fällen auch die kausale Therapie mittels AIT. Die Wirtschaftlichkeit der AIT beruht dabei aus ökonomischer Sicht auf ihrer klinischen Wirksamkeit und der Schaffung von Patientennutzen bei angemessenen Kosten [64]. Im Rahmen des sowohl kurativen wie auch präventiven Ansatzes der AIT kann nach gegenwärtiger Studienlage der individuelle Krankheitsverlauf günstig beeinflusst werden („disease modifying effect“). Patient/-innen mit einer allergischen Rhinitis haben ein 3,5-fach erhöhtes relatives Risiko, in weniger als 10 Jahren an einem Asthma bronchiale zu erkranken [65]. In der Literatur finden sich einige Studien, die auf die Verhinderung eines Etagenwechsels (zum allergischen Asthma bronchiale) durch die AIT im Sinne einer Krankheitsmodifikation schließen lassen [66, 67], (siehe auch Kapitel 4).

Die gesundheitsökonomische Bewertung von Therapeutika erfolgt anhand von a) Kosten-Nutzen- („cost-benefit“), b) Kosten-Effektivitäts- („cost-effectiveness“) oder c) Kosten-Nutzwert-Analysen („cost-utility-analysis“). Diese Analysen ermöglichen es, Vergleiche zwischen verschiedenen Verfahren und Produkten durchzuführen und Vor- und Nachteile der Therapieverfahren aus ökonomischer Sicht zu bewerten. Alle Analyseformen kommen in der Literatur zur AIT vor [60]. Dabei werden in a) Kosten versus Kosten analysiert, bei b) die Kosten natürlichen klinischen Parametern gegenübergestellt, etwa einem klinischen Score, und in c) eine Abwägung von Kosten und von Patienten berichteten Endpunkten wie der Lebensqualität vorgenommen.

Die Ergebnisse solcher Analyseverfahren werden bei der Bewertung von Präparaten mit herangezogen und spielen bei der Entscheidung zur Kostenübernahme der Therapi-

en durch die Kostenträger eine wichtige Rolle. Mit dem standardisierten „quality-adjusted life year“ (QALY) wird in vielen Ländern, nicht aber in Deutschland, die gewonnene Lebensqualität pro Jahr nach Intervention durch die AIT bestimmt und für inkrementelle Kosten-Nutzwert-Analysen genutzt [68]. 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 AIT) durch den jeweiligen QALY, erhält man das sogenannte inkrementelle Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis („incremental cost-effectiveness ratio“, ICER).

Aktuelle Studien zeigen, dass der ICER bei der AIT unabhängig von der Applikationsform im gesundheitspolitisch akzeptierten Bereich für Behandlungen chronischer Erkrankungen liegt [69, 70]. Eine weitere Kosten-Effektivitäts-Analyse aus Deutschland unterstreicht das kostensparende Potenzial der AIT [71]. Der Verbesserung der Behandlungsquote in den Indikationsgruppen kommt dabei eine zusätzliche ökonomische Bedeutung zu [72].

Zwischen der sublingualen und subkutanen Applikation fand sich in Metaanalysen ebenfalls kein relevanter Unterschied [73]. Dabei spielt jedoch auch die Art der betrachteten Kosten eine Rolle [74]. Auch aus dem internationalen Bereich gibt es eine größere Anzahl an Studien, die die Wirtschaftlichkeit der AIT unterstreichen [75, 76, 77]. Legt man den kumulativen ICER pro Jahr zugrunde, wird in einer Langzeitanalyse deutlich, dass das hohe Investment für die AIT zu Beginn der Behandlung sich durchschnittlich nach 7 Jahren als kostenneutral erweist [78]. Hervorzuheben ist, dass diese Effekte stark von der Therapieadhärenz für die jeweilige Therapie abhängen. Generell sollten zum Kostenvergleich zwischen SCIT und SLIT immer die jeweils gültigen Preise einzelner Produkte (nach LAUER-TAXE®, Dosierung nach Empfehlung der Hersteller) für einen Therapiezeitraum von drei Jahren herangezogen werden.

Fazit 5: Allergische Rhinokonjunktivitis und allergisches Asthma bronchiale verursachen gesamtgesellschaftlich beträchtliche direkte, indirekte und intangible Kosten. Die AIT ist im Langzeitverlauf bei gegebener Indikationsstellung und leitliniengerechtem Einsatz im Vergleich zur alleinigen Pharmakotherapie bei guter Therapieadhärenz deutlich kosteneffektiver. Bei der Wahl des Therapeutikums ist individuell zu entscheiden, wobei hier nach deutschem Sozialrecht Nutzen vor Kosten prioritär sind.

4. Wirksamkeit der AIT

4.1. Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zur Bewertung der Wirksamkeit der AIT

Eine systematische Übersicht („systematic review“) fasst die medizinische Literatur mit definierten und reproduzierbaren Methoden zur Literatursuche zusammen und führt eine kritische Bewertung durch. Im Gegensatz dazu ist die Metaanalyse eine mathematisch-statistische Synthese vieler individueller Studien, um durch den Summationseffekt zu einer Effektgrößenschätzung zu kommen. Neben den Effektgrößen an sich wird auch berichtet, wie diese in den eingeschlossenen Studien über dem Mittelwert verteilt sind. Der Begriff Metaanalyse sollte nur verwendet werden, wenn etablierte statistische Methoden wie geeignete Kalkulation der Effektgröße, Gewichtung und Heterogenitätsanalyse verwendet wurden sowie statistische Modelle, die die unterschiedliche hierarchische Struktur metaanalytischer Daten berücksichtigen [79, 80, 81]. Mit den Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA-)Statements wurden konsentrierte Standards für die Darstellung (good reporting practice) und Sprache systematischer Übersichten und Metaanalysen in der evidenz-basierten Medizin etabliert [82, 83].

In der evidenzbasierten Medizin herrscht Einigkeit, dass Metaanalysen an der Spitze der Pyramide in der Evidenzhierarchie stehen [84]. Metaanalysen sind aber auch in die Kritik geraten, insbesondere bei Einschluss von Studien mit niedriger Qualität oder starker Heterogenität und fehlender Berücksichtigung eines möglichen Publikationsbias (Studien, die keinen oder keinen signifikanten Effekt zeigten, werden selten publiziert) [84]. Kürzlich wurde veröffentlicht, dass viele Autor/-innen systematischer Übersichten und Metaanalysen selbst berichten, nicht alle kritischen methodischen Schritte zu befolgen [85]. Trotz ihres Nutzens haben Metaanalysen Limitationen im Bereich der wissenschaftlichen Synthese und Entscheidungsfindung [79]. Metaanalysen können zwar Bereiche beleuchten, in denen die Evidenz unzureichend ist, sie können diesen Mangel aber nicht ausgleichen („They are statistical and scientific techniques, not magical ones.“) [79]. Ein Weg, die bei den Metaanalysen störende Heterogenität der Studienergebnisse zu reduzieren und gleichzeitig für die tägliche Praxis relevante Aussagen zu machen, ist die strenge Auswahl

Tab. 5. Aktuelle indikationsbezogene Metaanalysen (MA) und systematische Übersichten systematischer Übersichten (SR) zur AIT.

Indikation, (Studienart)	Anzahl eingeschlossener Studien	Schlussfolgerung des Abstracts der Übersichtarbeit im Wortlaut	Publikationsjahr [Referenz]
Allergische Rhinokonjunktivitis (MA)	160	„AIT is effective in improving symptom, medication, and combined symptom and medication scores in patients with allergic rhinoconjunctivitis while on treatment, and there is some evidence suggesting that these benefits are maintained in relation to symptom scores after discontinuation of therapy.“	2017 [98]
Allergische Rhinokonjunktivitis (SR)	17	„We found moderate-to-strong evidence that SCIT and SLIT can, in appropriately selected patients, reduce symptoms and medication requirements in patients with ARC with reassuring safety data. This evidence does however need to be interpreted with caution, particularly given the heterogeneity in the populations, allergens and protocols studied. There is a lack of data on the relative effectiveness, cost-effectiveness and safety of SCIT and SLIT.“	2017 [99]
Allergisches Asthma (MA)	98	„AIT can achieve substantial reductions in short-term symptom and medication scores in allergic asthma. It was however associated with a modest increased risk of systemic and local adverse events. More data are needed in relation to secondary outcomes, longer-term effectiveness and cost-effectiveness.“	2017 [100]
Allergisches Asthma (SR)	9	„AIT has the potential to achieve reductions in symptom and medication scores, but there is no clear or consistent evidence that measures of lung function can be improved. Bearing in mind the limitations of synthesizing evidence from systematic reviews and the fact that these reviews include mainly dated studies, a systematic review of current primary studies is now needed to update this evidence base, estimate the effectiveness of AIT on asthma outcomes and to investigate the relative effectiveness, cost-effectiveness and safety of SCIT and SLIT.“	2017 [101]
Nahrungsmittelallergie (MA)	31	„AIT may be effective in raising the threshold of reactivity to a range of foods in children with IgE-mediated food allergy whilst receiving (i.e. desensitization) and post-discontinuation of AIT. It is, however, associated with a modest increased risk in serious systemic adverse reactions and a substantial increase in minor local adverse reactions. More data are needed in relation to adults, long term effects, the impact on QoL and the cost-effectiveness of AIT.“	2017 [102]
Erdnussallergie (MA, SR)	12	„In patients with peanut allergy, high-certainty evidence shows that available peanut oral immunotherapy regimens considerably increase allergic and anaphylactic reactions over avoidance or placebo, despite effectively inducing desensitisation. Safer peanut allergy treatment approaches and rigorous randomised controlled trials that evaluate patient-important outcomes are needed.“	2019 [103]
Insektengiftallergie (MA)	17	„The limited available evidence suggested that VIT is effective in reducing severe subsequent systemic sting reactions and in improving disease-specific quality of life. VIT proved to be safe and no fatalities were recorded in the studies included in this review. The cost-effectiveness of VIT needs to be established.“	2017 [104]
Atopische Dermatitis (MA, SR)	12	„We found no consistent evidence that SIT is effective for treating atopic eczema, but due to the low quality of evidence further research is needed to establish whether SIT has a role in atopic eczema treatment.“	2016 [105]
Allergisches Asthma, SLIT (MA)	66	„Despite continued study in the field, the evidence for important outcomes such as exacerbations and quality of life remains too limited to draw clinically useful conclusions about the efficacy of SLIT for people with asthma. Trials mostly recruited mixed populations with mild and intermittent asthma and/or rhinitis and focused on non-validated symptom and medication scores. The review findings suggest that SLIT may be a safe option for people with well-controlled mild-to-moderate asthma and rhinitis who are likely to be at low risk of serious harm, but the role of SLIT for people with uncontrolled asthma requires further evaluation.“	2020 [106]

der in die Analyse aufzunehmenden Studien nach vorab festgelegten Kriterien [1, 27, 86].

Beispielsweise könnten nur AIT-Studien mit mindestens 100 Probanden pro Arm oder solche, die standardisierte Instrumente zur Ergebnisdarstellung gemäß CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) [87, 88, 89] oder aber zum Beispiel einen kom-

binieren Symptom-Medikationsscore [27, 86] verwenden, eingeschlossen werden. Zu berücksichtigen ist, dass Beschränkungen immer Potential für eine Verzerrung beinhalten.

Zur AIT sind wiederholt Metaanalysen durchgeführt worden, wobei in neueren Metaanalysen vermehrt Studien mit großer Fallzahl und hoher Qualität eingeschlossen wer-

den konnten. Übersichten der publizierten Metaanalysen bis einschließlich 2009 finden sich bei [90] und [91]. Die zuletzt veröffentlichten indikationsbezogenen Metaanalysen und die Anzahl eingeschlossener Studien sowie das Publikationsjahr finden sich in Tabelle 5. Diese Ergebnisse systematischer Übersichten und Metaanalysen finden in nationalen und internationalen Leitlinien und Behandlungspfaden Berücksichtigung [30, 33, 38, 92, 93].

Nichtsdestotrotz können viele praktische Fragen zur AIT im täglichen Management von Patient/-innen durch Metaanalysen nicht beantwortet werden [94, 95]. Auch andere zur Beurteilung der Wirksamkeit der AIT in klinischen Studien wichtige Parameter wie die Drop-Out-Rate [96], die Adhärenz [97] oder die mit Placebo erzielten Effekte [30, 52, 53, 54] finden in Metaanalysen bisher kaum oder keine Berücksichtigung.

Zusammenfassend belegen die Metaanalysen eine gut dokumentierte Wirksamkeit der AIT bei allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis, beim allergischen Asthma sowie bei Insektengiftallergie. Aufgrund der in allen Analysen beschriebenen Heterogenität der Einzelstudien unterstreichen die Autor/-innen jedoch, dass eine generische Empfehlung im Sinn eines Klasseneffekts nicht möglich ist, sondern für jedes AIT-Präparat eigene Belege zu Wirksamkeit und Verträglichkeit erforderlich sind.

Fazit 6: Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen belegen die Wirksamkeit von SCIT und SLIT für bestimmte Indikationen, Allergene und Altersgruppen. Die Daten der berücksichtigten kontrollierten Studien unterscheiden sich erheblich hinsichtlich ihres Umfangs, ihrer Qualität, der Präparate sowie Dosierungsschemata und erfordern eine produktspezifische Bewertung. Eine verallgemeinernde Übertragung der Wirksamkeit von Einzelpräparaten auf alle Präparate einer Applikationsform ist nicht möglich.

4.2. Präparatespezifische Darstellung der in Deutschland und/oder in der Schweiz und/oder in Österreich auf dem Markt befindlichen AIT-Produkte (homologe Gruppen der Gräser-, Baumpollen (Betulaceae) und Hausstaubmilben-Allergene)

Aufgrund der oben dargestellten hohen Heterogenität in der klinischen Dokumentation von AIT-Produkten empfiehlt sich eine präparatespezifische Darstellung der in

Deutschland, der Schweiz und Österreich auf dem Markt befindlichen AIT-Produkte. Auf der Basis der vorliegenden Aktualisierung der S2k-LL wird die tabellarische Darstellung von Einzelprodukten auf der Internetseite der DGAKI fortgeführt, allerdings in modifizierter Form (<https://dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-ait/>).

Diese tabellarische Darstellung wird halbjährlich aktualisiert und orientiert sich in der Auflistung ausschließlich an den Angaben der deutschen und europäischen Zulassungsbehörde PEI und EMA, dem Studienregister clinicaltrialsregister.eu sowie an den referenzierten wissenschaftlichen Vollpublikationen zu den jeweiligen Therapieallergenen.

Die Darstellung listet für die AIT-Produkte (nach den drei homologen Gruppen getrennt, in alphabetischer Reihenfolge) auf: i) das Jahr der Zulassung falls zutreffend, ferner weiterführende Details der Zulassung (nationales Zulassungsverfahren vor der TAV, nationales Zulassungsverfahren unter der TAV, europäisches Zulassungsverfahren durch die EMA, Zulassung für die Behandlung von Kindern, Zulassung für die Behandlung von Jugendlichen), ii) Übersicht zu Studien für Produkte mit aktueller Marktdosis (Phase II -und III-Studien) sowie Angabe der Publikationen sofern vorhanden, und iii) Übersicht zu Studien für Produkte im Rahmen der TAV (Phase II -und III-Studien) sowie Angabe der Publikationen sofern vorhanden.

Fazit 7: Es empfiehlt sich die Beurteilung der Einzelpräparate nach klar definierten Kriterien. Auf der Internetseite der DGAKI (<https://dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-ait/>) findet sich eine tabellarische Übersicht einer präparatespezifischen Darstellung der AIT-Produkte, welche die homologen Gruppen der Gräser-, Baumpollen (Betulaceae) und Hausstaubmilben-Allergene beinhalten und welche in Deutschland und/oder Österreich und/oder der Schweiz vertrieben werden.

4.3. Gräserpollenallergie

Respiratorische Allergien (Allergische Rhinitis/Rhinokonjunktivitis, Allergisches Asthma) aufgrund von Gräserpollenallergie gehören zu den häufigsten Allergieformen in unseren Breiten. Süßgräser (Poaceae) sind weltweit verbreitet. Zur Unterfamilie der Pooideae („temperate“ Gräser) zählen die überwiegend in unseren Breiten heimischen Gräser, deren Pollenallergene untereinander stark kreuzreaktiv sind. Insbesondere in wärmeren Klimazonen finden sich subtropische Gräser (Panicoideae/Chloridoideae), deren Pollen nur eine partielle Kreuzreaktivität mit den Pollen der hier heimischen Gräser zeigen [107]. Tropische Gräser kommen aber auch in

Europa vor [108]. Bei der Pollenzählung kann zwischen den Pollen einzelner Spezies nicht unterschieden werden. Daten zur Belastung mit Pollen subtropischer Gräser, die auch hier wachsen können, liegen für Deutschland nicht vor.

Wegen der ausgesprochen langen Blühphase der Süßgräser von etwa April bis oft in den September hinein stellt eine Gräserpollenallergie für viele Patient/-innen eine ernsthafte Belastung und erhebliche Einschränkung ihrer Lebensqualität dar. Die AIT stellt dabei die einzige kausale Behandlungsform dar und ergänzt die symptomatische Therapie. Zur AIT sind Mischungen von Pollen vieler oder weniger Gräserarten, die zu den Pooidae gehören, auf dem Markt, deren Aktivität sich untereinander nicht wesentlich unterscheiden [109], auch wenn die Zusammensetzung der Gräserpollenextrakte unterschiedlich ist und die Standardisierung der Extrakte nach Gruppe 1 oder Gruppe 5 der Major-Allergene erfolgen kann [9].

Die allergische Rhinitis ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung von allergischem Asthma [65]. Hier stellt die AIT mit Gräserpollenallergen zusätzlich zu ihrer komplementären Wirkung bei einer symptomatischen Therapie eine mögliche präventive Therapieform dar. Im Folgenden wird ein Überblick über die aktuelle Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit einer AIT bei Gräserpollenallergie von Patient/-innen mit saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis (SAR) und Asthma gegeben.

Allerdings findet sich für die verschiedenen Produkte, die bei der AIT zur Anwendung kommen, eine hohe Heterogenität in der klinischen Dokumentation beziehungsweise Evidenz bezüglich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit. Es empfiehlt sich daher bei den Gräserpollenextrakten wie auch bei allen weiteren Allergenextrakten, welche im Folgenden behandelt werden, die unterschiedlichen AIT-Produkte auf der Basis der klinischen Entwicklungsprogramme und ihrer in klinischen Studien dokumentierten Wirksamkeit und Sicherheit (produkt-)spezifisch zu bewerten.

4.3.1. Wirksamkeit der AIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis und Gräserpollenallergie

SCIT

Es finden sich in der Literatur viele klinische Studien, für die eine Wirksamkeit der SCIT in der Behandlung von auf Gräserpollenallergischen, erwachsenen Patient/-innen mit allergischer Rhinokonjunktivitis demonstriert wurde (unter anderem [17, 98, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118]). Nicht alle der

auf dem Markt erhältlichen respektive zugelassenen Gräserpollenextrakte sind gemäß den WAO- und EMA-Wirksamkeitskriterien geprüft und spezifisch pädiatrische Studien fehlen für die meisten Präparate. In einer offenen, nicht kontrollierten, multizentrischen Studie mit 284 Kindern, konnten mit sechs verschiedenen in Deutschland zugelassenen SCIT-Präparaten keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit beobachtet werden [119].

Bei allergischer Rhinokonjunktivitis konnte bei Kindern und Jugendlichen für ein SCIT-Präparat mit Birken- oder Gräserallergenen oder einer Birken-Gräser-Mischung neben der Reduktion der Symptome der allergischen Rhinokonjunktivitis eine Minderung des Risikos der Entwicklung von allergischem Asthma in einem prospektiven, aber offenen Studiendesign demonstriert werden („preventive allergy treatment (PAT) study“) [66]. Dieser Effekt ist auch 7 Jahre nach Beendigung einer SCIT gegenüber der nur symptomatisch behandelten Kontrollgruppe nachweisbar [120]. Eine RWE-Studie demonstrierte anhand von Verordnungs- und Kodierungsdaten einen statistisch signifikanten protektiven Effekt der AIT bezüglich der Inzidenz von Asthma bronchiale bei Patient/-innen mit einer allergischen Rhinitis und einer Allergie auf saisonale Allergene [121]. Eine weitere RWE-Studie zeigte eine statistisch signifikante Reduktion der Medikation gegen allergischen Rhinitis von 64,8% nach Graspollen-SCIT mit ähnlichem Effekt auch bei Kindern von 60,7% [39].

Fazit 8: Die Wirksamkeit der SCIT ist bei der allergischen Rhinokonjunktivitis bei Gräserpollenallergie im Erwachsenenalter durch zahlreiche Studien sehr gut und im Kindes- und Jugendalter durch wenige Studien belegt. Hinweise auf asthmapräventive Effekte im Kindes- und Jugendalter ergaben sich aus einer nicht kontrollierten und einer RWE-Studie. Allgemein finden sich produktspezifische Unterschiede bei der Bewertung der Wirksamkeit, woraus sich die Notwendigkeit der produktspezifischen Bewertung ableiten lässt. Diese gilt auch für alle folgenden Allergengruppen.

SLIT

Die Wirksamkeit der SLIT mit Gräserpollenextrakten bei allergischer Rhinokonjunktivitis mit oder ohne begleitendes Asthma ist in mehreren großen, in Europa [122, 123] und in den USA [124] durchgeführten Studien belegt [125]. Ein hohes Maß an Evidenz ist für die klinische Wirksamkeit (hinsichtlich Zahl und Methodik der Studien) für die bereits zugelassenen Sublingualtablets vorhanden [122, 123, 126].

Studien über eine Saison bei gräserpollenallergischen Kindern ab 5 Jahren mit Gräser-Tabletten zeigen mit beiden Tablettenprodukten eine vergleichbare Wirksamkeit wie in den zuvor durchgeführten Erwachsenenstudien [127, 128, 129]. Beide Präparate wurden daher auch für Kinder ab 5 Jahren zugelassen.

Für beide aktuell auf dem Markt verfügbaren Gräsertabletten konnte bei Erwachsenen ein „Carry-over“-Effekt nachgewiesen werden: die klinische Wirksamkeit war ein [130, 131], bzw. 2 Jahre [132] nach Beendigung einer 3-jährigen Behandlung noch gegeben. Für eine Gräsertablette konnte ein „Carry-over“-Effekt 2 Jahre nach Ende der 3-jährigen kontinuierlichen Behandlung in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie auch für Kinder ab 5 Jahren gezeigt werden [67]. Auch für flüssige Gräser-SLIT-Präparate konnte in großen doppel-blind, placebokontrollierte (DBPC)-Studien eine klinische Effektivität sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter gezeigt werden [133, 134, 135, 136]. Für weitere flüssige Gräser-SLIT-Präparate liegen entweder widersprüchliche Studienergebnisse vor oder sie wurden gar nicht in DBPC-Studien untersucht.

Die präventive Wirkung im Hinblick auf eine Beteiligung der unteren Atemwege (Asthmaentwicklung) ist auch bei der SLIT bisher größtenteils nur in offenen Studien belegt [137, 138, 139]. In der bislang einzigen prospektiven, kontrollierten Studie zu diesem Thema konnte an über 800 Kindern und Jugendlichen mit Gräserallergie und Symptomen ausschließlich einer allergischen Rhinokonjunktivitis zu Studienbeginn gezeigt werden, dass eine 3-jährige Allergen-Immuntherapie mit einer Gräsertablette (SLIT) zu einer signifikanten Reduktion von Asthmasymptomen und Asthmamedikamenten im Vergleich zur Placebobehandlung ab dem 2. Jahr der Behandlung bis 2 Jahre nach Abschluss, also 5 Jahre nach Beginn der Studie führte („Grass Sublingual Immunotherapy Tablet Asthma Prevention (GAP)“) [67]. Es fand sich allerdings kein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum ersten Auftreten von Asthma, definiert durch vorab festgelegte Kriterien einer dokumentierten reversiblen obstruktiven Lungenfunktions-Einschränkung (Primärer Endpunkt).

Eine RWE-Studie zeigte einen statistisch signifikanten Einfluss einer SLIT im Sinne einer reduzierten Verordnung der Medikation gegen allergischen Rhinitis sowohl bei Erwachsenen als auch bei Patient/-innen zwischen 5 und 18 Jahren [40]. Eine weitere RWE-Studie zeigte eine statistisch signifikante Reduktion der der Medikation gegen allergischen Rhinitis von 53,6% nach Graspollen-SLIT mit ähnlichem Effekt auch bei Kindern [39]. Außerdem ließ sich in einer RWE-Studie für Deutschland

mit zwei unterschiedlichen Graspollentabletten eine um 50% signifikant reduzierte Zahl an Verordnungen von symptomatischen Medikamenten gegen allergischen Rhinitis nach einer mindestens 2-jährigen SLIT Behandlung nachweisen [140].

Fazit 9: Die Wirksamkeit und Sicherheit der SLIT ist bei der allergischen Rhinokonjunktivitis durch eine Gräserpollenallergie bei Erwachsenen und Kindern sehr gut belegt, allerdings finden sich auch hier produktspezifische Unterschiede bei der Bewertung der Wirksamkeit. Hinweise auf asthma-präventive Effekte im Kindes- und Jugendalter ergaben sich aus einer kontrollierten Studie.

4.3.2. Wirksamkeit der AIT bei allergischem Asthma und Gräserpollenallergie

SCIT

Im Gegensatz zur Anwendung der SCIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis wird die Indikation zur SCIT beim allergischen Asthma bronchiale in der Regel zurückhaltend gestellt [86, 141, 142, 143]. Die SCIT ist kein Ersatz für eine ausreichende antiasthmatische Therapie. Aufgrund zahlreicher Studien kann die SCIT beim leichten bis moderaten Asthma (Einteilung nach der Global Initiative for Asthma (GINA) 2020 [143]) bzw. leichtem bis mittelgradigem Asthma (Einteilung nach der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und Deutscher Atemwegsliga [141]) empfohlen werden, wenn die allergische Komponente der asthmatischen Beschwerden gut dokumentiert ist und diese durch eine spezifische Sensibilisierung und eindeutige klinische Symptomatik nach Allergenexposition nachgewiesen ist. Dies entspricht auch den Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma [142] und lässt sich aufgrund von Daten aus einer Metaanalyse der Cochrane Library begründen [144]. In dieser wurden 88 randomisierte, kontrollierte, methodisch allerdings heterogene SCIT-Studien mit insgesamt 3.459 Patient/-innen mit allergischem Asthma auf Hausstaubmilbenallergene (42 Studien), Pollenallergene (27 Studien), Tierallergene (10 Studien) und andere Allergene erfasst. Die Analyse sämtlicher ausgewerteter Studien ergab eine signifikante Reduktion des Symptomscores sowie des Medikamentenverbrauchs. Im Weiteren zeigte sich eine leichte, aber signifikante Reduktion der unspezifischen bronchialen Hyperreaktivität. Die deutliche Reduktion der allergenspezifischen bronchialen Hyperreaktivität auf Hausstaubmilbenallergene wie auch auf Pollen- und Tierallergene bei Patient/-innen mit SCIT im Vergleich zu den

Kontrollgruppen kann als Hinweis für ein geringeres Risiko einer Asthmaexazerbation bei Exposition mit dem entsprechenden Allergen interpretiert werden. In den 20 eingeschlossenen Studien mit Bestimmung der Lungenfunktionsparameter zeigte sich ein Trend zu einer Verbesserung der Lungenfunktion, jedoch ohne Signifikanz [144]. Da aber bei Patient/-innen mit intermittierendem oder geringgradig persistierendem Asthma in der Regel keine signifikanten Einschränkungen der Lungenfunktionsparameter zu finden sind, ist dieser klinische Endpunkt zur Beurteilung der Effektivität einer SCIT nicht geeignet. Leider wurde in dieser Cochrane-Studie keine separate Analyse für Kinder durchgeführt.

Die relativ kleine Gruppe von Patient/-innen mit ungenügend kontrolliertem Asthma stellt eine Risikogruppe für systemische Nebenwirkungen dar, weshalb die Indikationsstellung und Durchführung dieser Maßnahme bei diesen Patient/-innen mit besonderer Sorgfalt geschehen sollte [1, 92]. Die 2017 publizierte, bisher umfangreichste systematische Übersicht und Metaanalyse zur AIT bei Asthma bronchiale schloss 89 DBPC-Studien ein [100]. In 9 in die Metaanalyse einschließbaren SCIT-Studien hiervon zeigte sich ein starker Effekt in der Verbesserung des Symptomscores sowohl bezogen auf alle Allergene (Gräserpollen, Baumpollen, Tiere, Schimmelpilze) (in der Standardized Mean Difference (SMD) $-1,64$, 95%-KI $-2,51$ bis $-0,78$) als auch in der Subgruppe der Gräserpollen (in der SMD $-1,18$, 95% KI $-2,17$ bis $-0,20$; 4 Studien). Dieser Effekt war in der Gesamtgruppe auch bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nachweisbar. Ein starker Effekt ergab sich aus 7 Studien auch in der Verbesserung des Medikationscores bezogen auf alle Allergene (in der SMD $-1,65$, 95%-KI $-2,52$ bis $-0,79$), ein angedeuteter (aber nicht bestätigter) Effekt in der Subgruppe der Gräserpollen (in der SMD $-0,06$, 95% KI $-0,41$ bis $0,28$), hier konnten allerdings nur 2 Studien ausgewertet werden. Bei den sekundären Endpunkten ergab sich für die Gesamtgruppe aller Allergene ein starker Effekt in der Verbesserung der allergenspezifischen bronchialen Hyperreagibilität (in der SMD $0,93$, 95%-KI $0,08$ bis $1,79$; 3 Studien), letzteres zusätzlich gestützt durch 8 hochwertige RCTs sowie eine signifikante Verbesserung der krankheits-spezifischen Lebensqualität (in der SMD $-0,83$, 95%-KI $-1,19$ bis $-0,47$; 3 Studien). In einer in dieser Metaanalysen [100] eingeschlossenen DBPC-Studie mit 35 Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 3 und 16 Jahren mit saisonalem Gräserpollen assoziierten Asthma konnte gezeigt werden, dass eine SCIT mit einem nicht modifizierten (nativen) Allergenextrakt den Asthma-Sym-

ptom-Medikamenten-Score signifikant reduzieren kann [145]. In einer offenen, nicht kontrollierten, multizentrischen Studie mit 284 Kindern mit allergischer Rhinokonjunktivitis mit und ohne Bronchialasthma konnten im Vergleich von sechs verschiedenen in Deutschland zugelassenen SCIT Präparaten keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit bei den asthmatischen Kindern beobachtet werden [119].

Im RWE-Studienrahmen ließ sich eine statistisch signifikant reduzierte Verordnung von Asthmamedikation um 14,0% nach 3 Jahren Behandlungsdauer zeigen, bei Kindern um 27,4% [39].

Fazit 10: Die Wirksamkeit der SCIT mit Gräserpollenextrakten bei saisonalem allergischem Asthma durch Gräserpollenallergie ist bei Erwachsenen gut und bei Kindern nur durch wenige Studien belegt.

SLIT

Im Vergleich zur allergischen Rhinokonjunktivitis gibt es nur begrenzt Studien zur Wirksamkeit der SLIT bei Patient/-innen mit allergischem Asthma bronchiale. Die verfügbaren Daten stammen zumeist aus Subgruppen-Analysen von Studien zur Wirksamkeit der AIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis, in denen auch Patient/-innen mit zusätzlichem Asthma bronchiale eingeschlossen waren. Einen neuen, wichtigen Ansatz stellen Studien zur Wirksamkeit von AIT-Präparaten bei Kindern und Erwachsenen mit Asthma bronchiale dar, die als primären Endpunkt die Erhaltung einer guten Asthmakontrolle bei protokollgemäßer schrittweiser Reduktion der inhalativen Kortikosteroid (ICS)-Tagesdosis einschließen [146].

In einer 2017 publizierten systematischen Übersicht und Metaanalyse der EAACI zur AIT bei allergischem Asthma ließ sich in der Subgruppen-Analyse von Patient/-innen mit SLIT in den short-term-Studien nur ein fraglicher Benefit hinsichtlich Reduktion der Symptom- (in der SMD $-0,35$; KI $-0,75$ bis $0,05$) und Medikationscores (in der SMD $-0,29$; KI $-0,82$ bis $0,24$) nachweisen [100]. Inkludiert waren allerdings nur insgesamt 6 doppelblind placebokontrollierte SLIT-Studien, davon die meisten älteren Datums (publiziert zwischen 1999 und 2009). Nur zwei dieser Studien befassten sich mit einer Gräserpollen-SLIT bei Asthma, davon eine Studie an Erwachsenen ohne signifikanten Effekt [147] und eine Studie an Kindern und Jugendlichen mit positivem Effekt [148].

Insgesamt zeigten die eingeschlossenen Studien mit wässrigen Katzen-, Milben- und Gräserpollen-Extrakten einen sehr hohen Index für Heterogenität. Da die analysierten

Produkte zum größten Teil nicht mehr dem heutigen Standard entsprechen, ist das Ergebnis der Metaanalyse für die Herleitung aktueller Empfehlungen nur eingeschränkt verwertbar. Für die nächsten Jahre werden weitere Studienergebnisse zur Wirkung zeitgemäßer SLIT-Präparate auf das allergische Asthma bronchiale erwartet.

Ziel einer Intervention mit AIT soll sein, Medikamente zur Erhaltung einer guten Asthma-Kontrolle zu reduzieren und das Risiko für Asthma-Exazerbationen einzudämmen. In diesem Sinne fand sich in einer RWE-Analyse bei Patient/-innen mit bestehendem Asthma bronchiale eine statistisch signifikant verminderte Verordnung von Asthmamedikamenten. Zum anderen ließen die Daten auf ein vermindertes Risiko für ein neuauftreten des Asthma während einer AIT schließen auf der Basis einer statistisch signifikant verminderten Erstverordnung von Asthma-Medikamenten [40]. Eine weitere RWE-Studie ergab ebenfalls eine statistisch signifikant verminderte Verordnung von Asthmamedikamenten nach 3 Jahren Therapie um 10,6% in allen Altersstufen, bei Kindern um 21,0% [39]. In einer RWE-Studie mit zwei unterschiedlichen Graspollentabletten war im Anschluss an eine SLIT das relative Risiko einer Erstverordnung einer Asthmatherapie in der SLIT-Gruppe mit 62,5% signifikant niedriger, ebenfalls die Verordnungszahl von Asthma-Medikamenten bei bereits bestehendem Asthma [140].

Eine aktuellere RWE-Studie konnte auf der Basis der nach GINA-Schweregrad verordneten Asthmamedikation eine signifikante Reduktion der Asthmaprogression durch die AIT, welche allerdings nicht weiter spezifiziert wird, belegen. Dieser Effekt fiel bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen höher aus als in der Gesamtpopulation [149].

Fazit 11: Zur Wirksamkeit einer SLIT bei durch Gräserpollenallergie ausgelöstem saisonalen Asthma bronchiale liegen bei Erwachsenen sehr wenige, bei Kindern und Jugendlichen wenige aussagekräftige Studien vor. Auf der Basis der derzeitigen Datenlage besteht nur eine begrenzte Evidenz zur Empfehlung einer SLIT bei durch Gräserpollen ausgelöstem allergischem Asthma.

Empfehlung 3: Bei saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis durch eine Gräserpollenallergie soll bei gegebener Indikation eine AIT bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen durchgeführt werden mit Produkten, deren Wirksamkeit in klinischen Studien belegt ist. Bei gut oder partiell kontrolliertem saisonalem Bronchialasthma durch Gräserpollenallergie sollte eine AIT in dieser Indikation bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen durchgeführt werden. *Starker Konsens, Zustimmung 100%.*

4.4. Baumpollenallergene (Betulaceae)

Birken-/Hasel-/Erlen-/Eichen-/Buchenpollen entstammen der Ordnung der Buchengewächse (Fagales) und zeigen eine ausgeprägte Kreuzreaktivität, wobei die Birke die stärkste Allergenquelle darstellt. Prinzipiell belegt ist, dass durch AIT mit einem Birkenpollenextrakt auch die Symptome in der Hasel- und Erlenpollensaison reduziert werden, ebenso ist eine Wirkung auf die durch Eichenpollen ausgelösten Symptome gezeigt worden [150].

4.4.1. Wirksamkeit der AIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis und Baumpollen (Betulaceae)-Allergie

SCIT

In einer Reihe von DBPC-kontrollierten Wirksamkeitsstudien bei Birkenpollenallergien konnte für einzelne Präparate eine Verminderung der Symptomatik und/oder des Medikamentenverbrauchs gezeigt werden [98, 151, 152, 153, 154, 155, 156]. Andererseits wurden bei vielen anderen auf dem Markt erhältlichen Birkenpollenextrakten Wirksamkeit und Sicherheit nicht in DBPC-Studien nachgewiesen. Spezifisch pädiatrische Studien fehlen für alle Präparate.

In einer deutschen RWE-Studie konnte über 6 Jahre nach der Verordnung von Birken SCIT gezeigt werden, dass 28,6% (statistisch signifikant) weniger symptomatische Medikamente verordnet wurden [41]. Eine weitere RWE-Studie zeigte einen noch ausgeprägteren, statistisch signifikanten Effekt nach 3-jähriger AIT: in der Gesamtgruppe der Patienten, die eine SCIT mit Baumpollenextrakten erhielten, sank die Zahl der Verordnungen von symptomatischer Allergietherapie um 56% [39]. Bei Kindern sank diese um 42,3% (statistisch signifikant).

Fazit 12: Die Wirksamkeit der SCIT ist bei der allergischen Rhinokonjunktivitis bei Baumpollen (Betulaceae)-Allergie im Erwachsenenalter durch zahlreiche Studien sehr gut belegt, wogegen sich keine spezifischen Studien für das Kindes- und Jugendalter finden. Erste Real World Analysedaten auf der Basis von Krankenkassen-Verordnungszahlen sprechen für eine Wirksamkeit in allen Altersgruppen.

SLIT

Es gibt nach modernen Standards zugelassene Tabletten- und Tropfenpräparate zur

SLIT bei birkenpollenallergischen Patient/-innen. Eine erste DBPC-Studie mit einem Birkenpollenextrakt zeigte nach einem Therapiejahr eine signifikante Reduktion von Symptom- und Medikationsscores im Vergleich zu Placebo [157]. In einer Studie von 2014 an über 570 erwachsenen birkenpollenallergischen Patient/-innen fand sich eine statistisch signifikante Überlegenheit eines flüssigen Baumpollenextrakts gegenüber Placebo bei einer prä-/kosaisonalen SLIT über 2 Jahre [158]. Für dieses Präparat ließ sich in einer randomisierten Studie die Sicherheit einer schnellen Aufdosierung auch bei Kindern und Jugendlichen von 6 – 14 Jahren nachweisen [159].

Nach Dosisfindungsstudien zu einem bereits auf dem Markt verkehrsfähigen sublingualen Tropfenpräparat [160], in dem die höheren Allergenkonzentrationen eine signifikant verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo zeigten, erfolgte eine Neuformulierung und Untersuchung mit höheren Allergenkonzentrationen. In der anschließenden DBPC-Studie mit 406 Erwachsenen zeigte sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des kombinierten Symptom- und Medikationsscores bei gutem Sicherheitsprofil [161]. Studien zu Kindern und Jugendlichen liegen zu diesem Präparat nicht vor.

Für eine neu entwickelte Birkenpollen-tablette konnte ebenfalls Sicherheit und Wirksamkeit bei 634 Probanden im Alter von 12 – 65 Jahren in einer pivotalen Phase III-Studie nachgewiesen werden. 60 der 634 Studienteilnehmer waren adolescent [162]. In dieser Studie konnte ein positiver Effekt auch auf die Beschwerden i. R. des Erlen- und Haselpollenflugs bei Behandlung nur durch Birkenpollenextrakt gezeigt werden.

Für viele ältere flüssige Baumpollen (Birken- oder Birke-/Erle-/Haselmischungen)-SLIT-Präparate liegen entweder heterogene Studienergebnisse vor oder sie wurden gar nicht in DBPC-Studien untersucht.

RWE-Daten belegen auch für die SLIT in der Indikation der Baumpollenallergie eine statistisch signifikante Abnahme der Zahl der verordneten symptomatischen Allergietherapie um 46,5% in der Gesamtgruppe der Untersuchten [39], bei Kindern und Jugendlichen ebenfalls statistisch signifikant um 36,8%. Bis 6 Jahre nach abgeschlossener AIT ließ sich dieses Ergebnis ebenfalls finden (32,9%, statistisch signifikant) [41].

Fazit 13: Die Wirksamkeit und Sicherheit der SLIT ist bei der allergischen Rhinokonjunktivitis durch eine Baumpollenallergie bei Erwachsenen sehr gut belegt. Für Kinder und Jugendliche mit einer Baumpollenallergie gibt es Hinweise aus wenigen Studien für eine Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie.

4.4.2. Wirksamkeit der AIT bei allergischem Asthma und Baumpollen (Betulaceae)-Allergie

Es liegen nur wenige Studien zur AIT bei allergischem Asthma und Baumpollenallergie vor.

SCIT

In den vier aktuellen doppelblind-placebokontrollierten Studien mit SCIT-Präparaten waren 25 – 40% allergische Rhinokonjunktivitis Patient/-innen mit einem zusätzlichen Birkenpollen-Asthma (kontrolliertes Asthma) eingeschlossen [153, 154, 163, 164]. Nur in einer der vier Studien wurden Ergebnisse zur Asthmasymptomkontrolle publiziert. In dieser Studie fand sich ein leicht, aber signifikant besserer Asthma Control Test (ACT) während der Birkenpollensaison in dem aktiv behandelten Studienarm ggü. Placebo. In allen vier Studien zeigten sich bei Asthmatikern in der AIT-Gruppe keine erhöhten Nebenwirkungen. Insbesondere fanden sich keine Asthmaanfälle oder Anaphylaxien. Eine placebokontrollierte Studie mit kleiner Fallzahl demonstrierte eine niedrigere bronchiale allergenspezifische Hyperreagibilität nach einem Jahr Behandlung [151].

Im RWE-Studienrahmen konnte über 6 Jahre nach der Durchführung einer SCIT mit Birkenpollenallergenen eine um 32% reduzierte Zahl von Asthamedikations-Verordnungen gezeigt werden [41]. Reduzierende Effekte konnten ebenfalls in einer weiteren RWE-Studie nach 3 Jahren Behandlungsdauer herausgearbeitet werden (Gesamtgruppe 9,3%, Kinder 14,1%, beides statistisch signifikant) [39].

Fazit 14: In einer DBPC-Studie finden sich Hinweise auf Wirksamkeit der SCIT mit Baumpollenextrakten bei saisonalem allergischem Asthma durch eine Baumpollen (Betulaceae)-Allergie bei Erwachsenen. Die Wirksamkeit der SCIT mit Baumpollenextrakten bei saisonalem allergischem Asthma ist bei Erwachsenen und bei Kindern nur unzureichend untersucht. Real World Analysedaten auf der Basis von Krankenkassen-Verordnungszahlen liefern aber Hinweise für eine Wirksamkeit in dieser Indikation.

SLIT

In drei doppelblind-placebokontrollierten Studien mit SLIT-Präparaten waren 20 – 40% Asthmatischer (kontrolliertes Asthma) eingeschlossen [158, 161, 162]. Nur in 2 der 3 Studien wurden Ergebnisse zur Asthmasymptomkontrolle publiziert. In einer Studie fand sich ein leicht aber signifikant besserer ACT

während der Birkenpollensaison. Dies bestätigte sich aber nicht über den gesamten Pollenflug von Erle, Hasel und Birke. In der zweiten Studie fand sich kein Unterschied in der Asthmasymptomkontrolle zwischen der Verum- und Placebogruppe. In allen drei Studien wie auch in einer Studie mit Kindern von 6 – 14 Jahren zeigten sich bei Asthmatikern keine erhöhten Nebenwirkungen, insbesondere keine Asthmaanfälle oder Anaphylaxien. Eine RWE-Studie zeigte eine reduzierte Asthmamedikations-Verordnung bei bestehendem Asthma bronchiale während der 6-jährigen Nachverfolgung nach SLIT (41,2%, statistisch signifikant) [41]. Dagegen fand sich in einer anderen RWE-Studie kein Effekt hierfür [39].

Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Einfluss in Form einer geringeren Zahl von Erstverordnungen von Asthmamedikamenten im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe während der AIT, jedoch nicht während der 6-jährigen Nachbeobachtungsphase nach Abschluss der AIT [41].

Studien zur SLIT, die primär die Wirksamkeit bei allergischem Asthma bronchiale bei einer Baumpollenallergie untersucht haben, wurden nicht gefunden..

Fazit 15: Die SLIT mit Baumpollen kann bei Patient/-innen mit kontrolliertem Asthma sicher eingesetzt werden. Allerdings zeigten die Studien zur allergischen Rhinokonjunktivitis divergente Effekte bezüglich der Asthmasymptomkontrolle.

Empfehlung 4: Bei einer allergischen Rhinokonjunktivitis auf Baum (Betulaceae)-pollen soll die AIT bei gegebener Indikation mit Baumpollenextrakten bei Erwachsenen durchgeführt werden mit Präparaten, deren Wirksamkeit in klinischen Studien belegt ist. Bei Kindern und Jugendlichen kann eine AIT mit Baumpollen durchgeführt werden. Bei gut oder partiell kontrolliertem saisonalem Asthma, ausgelöst durch eine Betulacea-Allergie, kann eine AIT in dieser Indikation bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen durchgeführt werden. *Konsens, Zustimmung 89%.*

4.5. Andere Baumpollen (nicht-Betulaceae)-Allergie

Andere zu den Birken- und Buchengewächsen nicht kreuzreaktive Baumpollen, die im Frühjahr und Sommer allergische Rhinokonjunktivitis und Asthma verursachen können, sind je nach Region beispielsweise Eschen-, Zypressen-, und Platanenpollen, deren Extrakte für die AIT aber nicht durch die TAV erfasst sind und zu denen es auch keine hochwertigen Studien gibt.

Die Verfügbarkeit von Therapielösungen ist oft eingeschränkt. Ggf. kann auf homologe Allergenquellen (zum Beispiel Olivenpollen zur Behandlung der Eschenallergie) ausgewichen werden.

Fazit 16: Für andere zu den Birken- und Buchengewächsen nicht kreuzreaktiven Baumpollen wie beispielsweise Eschen-, Zypressen- und Platanenpollen ist kaum Evidenz für die klinische Wirksamkeit vorhanden und die Verfügbarkeit von Therapielösungen limitiert.

Empfehlung 5: Eine AIT mit anderen zu den Birken- und Buchengewächsen nicht kreuzreaktiven Baumpollen kann im Einzelfall durchgeführt werden, auch wenn aufgrund der derzeitigen Studienlage aktuell keine allgemeine Empfehlung möglich ist (siehe Kapitel 3.3. Stichwort „Individualrezepturen“). Vor einer AIT soll die klinische Relevanz einer identifizierten Sensibilisierung geprüft werden. *Starker Konsens, Zustimmung 100%.*

4.6. Hausstaubmilben-Allergie

Hausstaubmilben (HDM) (hauptsächlich *Dermatophagoides pteronyssinus* und *Dermatophagoides farinae*) sind weltweit verbreitet. Die meisten Studien zur AIT gegen HDM wurden mit Allergenextrakten aus diesen beiden Spezies („Hausstaubmilben“) durchgeführt; nur wenige Studien haben die Wirksamkeit einer Therapie mit Extrakten aus anderen Milben-Spezies, insbesondere Vorratsmilben, untersucht (insbesondere liegen hier keine Studien mit Präparaten vor, für die eine Dosisfindung durchgeführt wurde). Zwischen den Hausstaubmilben-Spezies besteht eine hochgradige Kreuzreaktivität, aber nur eine geringe Kreuzreaktivität zu Vorratsmilbenallergenen [165]. Die meisten Patient/-innen sind gegen beide Hausstaubmilben sensibilisiert, allerdings reagieren in Mitteleuropa immerhin 11% nur auf *Dermatophagoides pteronyssinus* und 5% nur auf *Dermatophagoides farinae* im Hauttest [166].

4.6.1. Wirksamkeit der AIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis und einer Milbenallergie

SCIT

Nur wenige Studien sind zur Dosis-Wirkungsbeziehung für HDM-Extrakte, die zur SCIT verwendet werden, publiziert worden, und die Studien entsprechen den heutigen Qualitätsanforderungen meist nicht [167, 168, 169, 170, 171].

Eine konsequente Dosisfindung ist für die meisten Präparate nicht publiziert, sodass

offen ist, ob die Therapie bei Verwendung dieser Extrakte mit der optimalen Dosierung (hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit) durchgeführt wird.

Eine Wirksamkeit der SCIT mit verschiedenen HDM-Extrakten wurde in doppelblind placebokontrollierten Studien [169, 172, 173, 174] nachgewiesen, wobei sich die Studienlage für die auf dem Markt befindlichen Produkte erheblich unterscheidet. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2019 wurden Ergebnisse zusammenfassend dargestellt [175]. Nur in einer Studie wurden zwei unterschiedliche HDM-Extrakte verglichen, hier fand sich kein signifikanter Unterschied in der klinischen Wirksamkeit [176].

Für die Wirksamkeit der SCIT mit HDM-Extrakten zur Therapie der allergischen Rhinokonjunktivitis bei Kindern sind nur wenige Studien (unter anderem [177]) publiziert worden.

Eine RWE-Studie demonstrierte eine statistisch signifikant reduzierte Zahl der zur Therapie der AR verordneten AR-Medikamente nach einer mindestens 2-jährigen Behandlung mit einem HDM-Allergoid sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen [178].

Fazit 17: Es liegen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der SCIT mit HDM-Extrakten bei allergischer Rhinokonjunktivitis für erwachsene Patient/-innen vor. Die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie bei Kindern wurde in Studien mit geringen Fallzahlen demonstriert; es mangelt allerdings an doppelblind placebokontrollierten SCIT Studien zeitgemäßer Qualität.

SLIT

Wirksamkeit der SLIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis: Für einzelne HDM-Extrakte zur SLIT wurden Dosisfindungsstudien publiziert, deren Design aktuellen Empfehlungen entspricht; primäre Endpunkte waren Symptom/Medikation-Score unter Real-Life Bedingungen [179, 180], Ergebnisse bei Allergenprovokation in der Expositions-kammer [181], Symptome bei konjunktivaler Provokation [182] oder der Einfluss auf IgE-blockierende Faktoren [183].

Zur Wirksamkeit der SLIT mit HDM-Extrakten bei allergischer Rhinokonjunktivitis sind in den letzten Jahren für einzelne Präparate große, aussagekräftige Studien publiziert worden, die die heutigen Ansprüche an Studien erfüllen [180, 184, 185, 186, 187, 188, 189]. In Deutschland zugelassen sind aktuell zwei HDM-Tabletten. Eine Metaanalyse zeigt zusammenfassend den Effekt, der in klinischen Studien belegt werden konnte [190]. Insgesamt fallen die Effektstärken in den publizierten Studien zur SLIT mit HDM-Extrakten

schwächer aus als in den Studien mit Pollenextrakten (siehe oben).

Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit der SLIT mit HDM-Extrakten bei Kindern sind publiziert worden [185, 191, 192, 193], wobei teils niedrigere Dosierungen gewählt wurden als für Erwachsene [185].

Fazit 18: Für einzelne HDM-SLIT-Präparate sind in Studien mit großen Fallzahlen die Wirksamkeit und Sicherheit bei der allergischen Rhinokonjunktivitis bei erwachsenen und adoleszenten Patient/-innen belegt. Auch für Kinder mit allergischer Rhinokonjunktivitis bei einer HDM-Allergie zeigten Studien die Wirksamkeit und Sicherheit der SLIT.

4.6.2. Wirksamkeit der AIT bei allergischem Asthma und einer Milbenallergie

SCIT

Die Wirksamkeit und Sicherheit der SCIT mit HDM-Extrakten bei Erwachsenen mit HDM-bedingtem Asthma wurde in mehreren klinischen Studien belegt; als klinische Endpunkte dienten Symptom-Scores [194, 195, 196, 197], Medikamentenverbrauch [194, 195, 196, 197, 198], allergenspezifische bronchiale Hyperreaktivität [194, 198] und Lebensqualitätsparameter [194, 197].

Klinische Effekte der SCIT mit HDM-Extrakten bei HDM-allergischen Kindern wurden in einzelnen Studien bestätigt [199, 200], wobei die Studien nicht placebokontrolliert waren; Endpunkte waren die allergenspezifische bronchiale Hyperreaktivität [199] oder die Einsparung inhalativer Kortikosteroide [200].

Eine RWE-Studie zeigte eine signifikant geringere Zahl von Asthmamedikamenten-Erstverordnungen nach einer mindestens 2-jährigen Behandlung mit einem HDM-Allergoid sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen [178]. In einer früheren RWE-Studie boten sich ähnliche Effekte [121]. Bis zu 6 Jahren nach Therapieabschluss war ferner die Zahl der verordneten Asthmamedikamente bei bestehendem Asthma bronchiale signifikant bei Kindern und Erwachsenen erniedrigt [178]. Dieser Effekt war bei den Kindern besonders ausgeprägt.

Fazit 19: Für Erwachsene ist die Wirksamkeit und Sicherheit der SCIT auf das durch HDM-Allergie-bedingte allergische Asthma in Studien belegt worden. Klinische Endpunkte in den Studien unterscheiden sich aber erheblich, sodass ein Vergleich der in unterschiedlichen Studien gezeigten Wirksamkeit nicht möglich ist. Für Kinder und Jugendliche ist die Datenlage begrenzt, gleichwohl es Daten gibt,

die für Wirksamkeit und Sicherheit der HDM-SCIT beim allergischen Asthma sprechen.

SLIT

Die Sicherheit [201] und Wirksamkeit der SLIT bei zumindest teilkontrolliertem Asthma bronchiale durch HDM-Allergie wurde in einer Studie an Kindern ab 5 Jahren [202], ansonsten in Studien an Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen untersucht [146, 179, 203, 204]. Statistisch signifikante Effekte wurden in verschiedenen Endpunkten gezeigt wie Asthmaexazerbation [146], Asthmakontrolle [203], Einfluss auf Asthmamedikamente [179, 202] sowie Symptom/Medikation Score [204].

Fazit 20: Für Erwachsene mit HDM-Allergie-bedingtem allergischen Asthma sind Wirksamkeit und Sicherheit der SLIT in Studien belegt worden. Klinische Endpunkte in den Studien unterscheiden sich aber erheblich, sodass ein Vergleich der in unterschiedlichen Studien gezeigten Wirksamkeit nicht möglich ist. Für Kinder und Jugendliche ist die Datenlage begrenzt, gleichwohl es Daten gibt, die für Wirksamkeit und Sicherheit der HDM-SLIT beim allergischen Asthma bei einer HDM-Allergie sprechen.

Empfehlung 6: Bei Patient/-innen mit allergischer Rhinokonjunktivitis, die eindeutig auf einer klinisch relevanten HDM-Sensibilisierung beruht, soll eine SCIT oder eine SLIT mit HDM-Extrakten, deren Wirksamkeit und Sicherheit in Studien überprüft wurde, durchgeführt werden. Bei HDM-assoziiertem Asthma kann eine SCIT oder SLIT erfolgen. Voraussetzung hierfür ist eine zumindest partielle Asthmakontrolle, unabhängig vom Therapieniveau. Diese soll auch im Verlauf der Therapie immer wieder überprüft werden. In höheren Asthmatherapiestufen sollte die Indikation für die AIT von hinreichend erfahrenen allergologisch tätigen Pneumologen bzw. Kinderpneumologen gestellt und die Behandlung begleitet werden. *Starker Konsens, Zustimmung 100%.*

4.7. Vorratsmilben-Allergie

Isolierte Sensibilisierungen gegen Vorratsmilben (*Acarus siro*, *Tyrophagus putrescentiae* (Familie der *Acaridae*), *Glycophagus domesticus*, *Lepidoglyphus destructor* (Familie der *Glycophagidae*) sind bei uns ausgesprochen selten, meist findet sich in unseren Breiten gleichzeitig eine Sensibilisierung gegen HDM. Die Kreuzreaktivität zwischen den Vorratsmilben- und HDM-Allergenen ist gering, Kreuzreaktionen können unter verschiedenen Spezies der Vorratsmilben bestehen.

Zur Wirksamkeit der SCIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis bei einer Vorratsmilbenallergie findet sich nur sehr begrenzte Evidenz für die Wirksamkeit [205].

Zur Wirksamkeit der SLIT konnten keine entsprechenden Studien gefunden werden.

Fazit 21: Für Präparate mit Vorratsmilben-Extrakten ist kaum Evidenz für die klinische Wirksamkeit vorhanden und die Verfügbarkeit von Therapiepräparaten limitiert.

Empfehlung 7: Eine AIT mit Vorratsmilben-Extrakten kann im Einzelfall durchgeführt werden, auch wenn aufgrund der derzeitigen Studienlage aktuell keine allgemeine Empfehlung möglich ist (siehe Kapitel 3.3. Stichwort „Individualrezepturen“). Vor einer AIT soll die klinische Relevanz einer identifizierten allergischen Sensibilisierung geprüft werden. *Starker Konsens, Zustimmung 100%.*

4.8. Andere Allergene

Viele Patient/-innen sind gegen die oben besprochenen Allergene Birke, Gräser und Hausstaubmilben sensibilisiert. Mit großer regionaler Variation spielen aber bei mehr als 50% der Patient/-innen auch andere Inhalationsallergene wie die Baumpollen von Esche, Zypresse, Platane; Kräuterpollen wie Beifuß, Ragweed, Brennnessel, Spitzwegerrich, Glaskraut; Säugetiere-Allergene oder Schimmelsporen wie *Alternaria sp.* und *Cladosporium sp.* eine Rolle [206]. Aufgrund der großen Heterogenität und der kleinen Patientengruppen wurden diese Allergene von der Therapieallergene-Verordnung ausgenommen, weil angenommen wurde, dass es schwierig sei, ausreichend große Patientengruppen für hochwertige Studien in einem realistischen Zeitraum in Deutschland zu finden. Bis auf wenige Ausnahmen gibt es für AIT Präparate mit diesen Allergenen nur kleine und keine hochwertigen Studien.

4.8.1. Ragweed (beifußblättriges Traubenkraut, *Ambrosia sp.*)

Eine Ausnahme innerhalb der seltenen Allergene stellt Ragweed (*Ambrosia*) dar, weil es in Nordamerika bereits vor mehr als 100 Jahren als eines der bedeutendsten inhalativen Allergene erkannt wurde [207]. *Ambrosia artemisiifolia* wurde vor mehr als einem Jahrhundert als Bioinvasor von Nordamerika nach Osteuropa eingeschleppt und breitet sich begünstigt durch den Klimawandel nun auch in Nordwesteuropa aus [208], sodass es vor allem im Osten Österreichs aber auch in Deutschland zunehmend zu Belastungen durch Ragweedpollen kommt [207, 209].

Wichtig ist es, in der Diagnostik Ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) und Beifuß (*Artemisia vulgaris*) genau, zum Beispiel durch spezifische Komponentendiagnostik (Leitallergenkomponenten Amb a 1 bzw. Art v 1), zu differenzieren, weil diese beiden Kräuter ähnliche, aber nur partiell kreuzreaktive Allergenquellen darstellen und die meisten Beifußpollen-Allergiker nicht von einer AIT mit Ragweed-Extrakten profitieren würden. In Süd-West-Deutschland lässt zum Beispiel eine extraktbasierte Diagnostik scheinbar eine häufigere Sensibilisierung gegen Ragweed mit 30% als gegen Beifuß mit 24% vermuten. Bei exakter Betrachtung mittels Allergenkomponenten zur Detektion des primären Allergens dominiert dann aber klar die echte *Artemisia*-Sensibilisierung mit 13% Art v 1 gegenüber *Ambrosia* mit nur 2% positiver Seren auf Amb a 1 [210].

4.8.1.1. Wirksamkeit der AIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis und Allergie auf Ragweed-Pollen

SCIT

Es gibt keine Studien zur SCIT bei Kindern mit Ragweed-Extrakten. Die Wirksamkeit der SCIT mit Ragweedpollenextrakten bei Erwachsenen ist durch nordamerikanische Studien gut belegt [211, 212].

SLIT

Eine bereits in Nordamerika seit einem Jahrzehnt zugelassene Ragweedtablette wurde nun in Deutschland und Österreich zugelassen. Die Evidenz für die klinische Wirksamkeit ist hoch, die Studien wurden aber größtenteils in Nordamerika durchgeführt [213].

In einer kürzlich durchgeführten doppelblind, placebokontrollierten, europäisch-amerikanischen Studie konnte die Wirksamkeit der Ragweedtablette mit einer Reduktion des TCS (Total combined score, eine Kombination aus Medikations- und Symptom-Score) um 38% am Höhepunkt der Ragweed-pollensaison und 32% über den gesamten Belastungszeitraum bei 1.025 Kindern mit allergischer Rhinokonjunktivitis und Asthma eindrucksvoll demonstriert werden [214]. Die Verträglichkeit des Präparats war gut. Für andere Präparate liegt keine ausreichende Evidenz zur Wirksamkeit bei Kindern vor.

Bei erwachsenen Patient/-innen mit einer Ragweed-Allergie zeigte sich in der doppelblinden, placebokontrollierten Dosisfindungsstudie mit 565 Patient/-innen eine Verbesserung des TCS um 21% mit der halben Dosierung und 27% mit der höheren, nun zugelassenen Dosis [215, 216, 217].

4.8.1.2. Wirksamkeit der AIT bei allergischem Asthma und Allergie auf Ragweed-Pollen

SCIT

Es gibt keine Studien zur SCIT bei Kindern mit Ragweed-Extrakten. Die bereits oben besprochene, ältere amerikanische Studie mit einem nicht kommerziellen Extrakt bei erwachsenen Patient/-innen mit allergischer Rhinitis zeigte auch eine Besserung klinischer Symptome bei den Patient/-innen, die zusätzlich unter allergischem Asthma bronchiale litten [211].

SLIT

In der bereits oben zitierten Studie zur SLIT [214] litten 42% der Kinder auch unter Asthma bronchiale. In dieser Untergruppe fand sich eine Verbesserung um 31% in der Asthmasymptomatik bei den aktiv behandelten Kindern versus Placebo [214].

In einer Zulassungsstudie zur Ragweedtablette wurde die Untergruppe mit der letztendlich zugelassenen Dosierung behandelten erwachsenen Patient/-innen mit Bronchialasthma (19%) angegeben, die Wirksamkeit allerdings nicht gesondert dargestellt [216]. Die Nebenwirkungsrate war niedrig und unterschied sich nicht von der Gruppe der Patient/-innen ohne Asthma bronchiale.

Fazit 22: Die Wirksamkeit für eine AIT bei Ragweedpollen-Allergie ist für die SCIT bei Erwachsenen mit allergischer Rhinokonjunktivitis gut und bei Asthma schwach belegt, es fehlen Daten für Kinder. Für die SLIT ist die Wirksamkeit eines Tablettenpräparates mit einem Ragweedpollen-Extrakt für Erwachsene und Kinder mit einer allergischen Rhinokonjunktivitis sehr gut belegt.

Empfehlung 8: Bei Kindern und Erwachsenen mit nachgewiesener klinisch relevanter Ragweed-Allergie und Rhinokonjunktivitis mit/ohne Asthma bronchiale soll eine SLIT mit der Ragweedpollen-Extrakt-Tablette erfolgen. Alternativ kann bei Erwachsenen eine SCIT mit einem Ragweed-Extrakt bei Rhinitis und Asthma durchgeführt werden. *Konsens, Zustimmung 87%.*

4.8.2. Weitere Allergene (Parietaria, Haustierallergene, Schimmelpilzsporen)

Das Glaskraut (*Parietaria sp.*) ist eine wichtige Allergenquelle im Mittelmeerraum mit einer sehr langen Pollensaison. Die Allergenexposition tritt in manchen Regionen beinahe ganzjährig auf [218, 219]. Obwohl das Glas-

kraut ebenfalls wie die heimische Brennnessel (*Urtica*) zu den Urticaceen zählen, dürfte es zwischen ihnen kaum zu Kreuzreaktionen kommen [220]. Ebenso wie die Brennnessel sind in Mitteleuropa Spitzwegerich (*Plantago sp.*), Beifuß (*Artemisia sp.*) neben dem Ragweed (*Ambrosia*) wichtige Allergenquellen in Hoch- und Spätsommer [221]. Eine echte Beifußpollen Allergie (*Artemisia sp.*) ist in Ostösterreich und Süd-West-Deutschland übrigens häufiger als eine Ragweedpollen Allergie [206, 210].

Haustierallergene

Viele Patient/-innen sind gegen Haustiere sensibilisiert und bei etlichen von ihnen besteht ein starker Wunsch nach einer AIT anstatt durch eine Entfernung des Haustieres eine prinzipiell mögliche Allergenkarrenz durchzuführen.

Die Entwicklung einer SCIT mit synthetischen Fel d 1 Peptiden scheiterte nach vielversprechenden frühen Studien [222] in der Phase III [223] und wird nicht als zugelassenes Präparat zur Verfügung stehen. Auch eine vielversprechende, direkt in den Lymphknoten applizierte AIT gegen Katzenallergene wurde nie bis zur Marktreife entwickelt [224].

Wenige Studien konnten eine gewisse klinische Wirksamkeit der AIT bei Patienten mit Katzen- bzw. Hundepithel-Allergien belegen [225, 226, 227, 228, 229, 230]. Aufgrund der eingeschränkten Evidenz bedarf die AIT gegen Katzenepithelien einer kritischen Risiko- und Kosten/Nutzen-Beurteilung im Einzelfall. Für Hunde ist diese Evidenz nicht in ausreichendem Ausmaß vorhanden, weshalb hier die Beurteilung zur Indikationsstellung für eine AIT noch kritischer gesehen werden muss. Deshalb kam ein spanisches Consensus Statement im Jahr 2018 zum Schluss, dass im Management von Haustierallergien immer eine Allergenkarrenz (= Vermeidung) bevorzugt werden soll. Nur wenn diese unmöglich sein sollte, kann eine AIT im Einzelfall erwogen werden [231]. Bei der AIT mit Tierallergenextrakten ist insbesondere auf eine ausreichende Kontrolle eines gegebenenfalls bestehenden Asthmas im Verlauf der AIT zu achten.

Neuere Informationen (2020) zur klinischen Wirksamkeit der AIT bei einer Katzen- und Hundehaarallergien stammen aus einer experimentellen Studie über eine alternative Verabreichungsart im Sinne einer subkutanen Infusion mittels Perfusor [232].

Schimmelpilzsporen

In der Praxis ist die Frage nach Schimmelpilzallergie oft mit sichtbarem Schimmelpilzbefall in Innenräumen verbunden. Die dies-

bezüglichen hygienischen und juristischen Implikationen können an dieser Stelle nicht besprochen werden, hier ist die AWMF-Leitlinie „Schimmelpilzexposition in Innenräumen, medizinisch klinische Diagnostik“ hilfreich [233].

Bei Allergien auf Sporen von saisonalen Schimmelpilzen im Freien ist der Nachweis der klinischen Wirksamkeit auf wenige SCIT-Studien mit *Alternaria alternata* – und *Cladosporium herbarum*-Extrakten begrenzt [234, 235, 236]. Eine 3-jährige DBPC-Studie an Kindern mit einer Allergie auf Alternaria konnte eine Wirksamkeit der SCIT ab dem zweiten Behandlungsjahr belegen [237]. Die Schwierigkeit bei der Herstellung von Schimmelpilzallergenextrakten ist, dass Schimmelpilze biologisch in einem Zuchttank andere Allergene produzieren als in ihrer Sporenform, in der sie inhaliert werden. Zur Überwindung dieses Problems zeigt eine multizentrische, spanische Studie mit 111 Jugendlichen und Erwachsenen vielversprechende Ergebnisse mit einer SCIT mit rekombinantem Alt a 1 [238]. Es wird allerdings noch Zeit bis zur Entwicklung eines zugelassenen Präparates vergehen.

Fazit 23: Für die Wirksamkeit der AIT mit anderen Allergenextrakten (außer Gräser, Birke, Milben, Ragweed) liegen einzelne Studien für SCIT und SLIT vor, die aber derzeit eine Bewertung der Therapiewirksamkeit nicht zulassen.

Empfehlung 9: Eine AIT mit anderen Allergenextrakten (außer Gräser, Bäume ((Betulaceae-artige)), Hausstaubmilben, Ragweed) kann im Einzelfall durchgeführt werden, auch wenn aufgrund der derzeitigen Studienlage aktuell keine allgemeinen Empfehlungen möglich sind (siehe Kapitel 3.3. Stichwort „Individualrezepturen“). Vor einer AIT soll die klinische Relevanz einer identifizierten Sensibilisierung und besonders bei Haustierepithel-Allergien das individuelle Nutzen/Risiko-verhältnis sorgfältig geprüft werden. **Starker Konsens, Zustimmung 100%.**

4.9. Erdnussallergie

Erdnüsse sind nach Insektenstichen (22,1%) mit 19,0% in einer Auswertung von 2016 aus dem europäischen Anaphylaxie-register bei Kindern und Jugendlichen der zweithäufigste Grund für eine Anaphylaxie [239]. Eine neuere Auswertung von 2020 aus derselben Quelle berichtet über insgesamt 10.624 Fälle mit gesicherten Anaphylaxien seit der Erfassung dieser Reaktionen 2006. Davon waren 33,1% (n = 3.514) Anaphylaxien auf Nahrungsmittel. 1.962-mal waren Kinder und Adoleszenten betroffen. Von diesen

1.962 Fällen waren 23,4% ($n = 459$) durch Erdnuss ausgelöst [240]. Immunologische Untersuchungen haben gezeigt, dass eine AIT mit Erdnuss zur Reduktion allergenspezifischer Th2-Zellen und IgE-Antikörper sowie Produktion allergenblockierender IgG und IgA Antikörper führt [241, 242, 243, 244]. Dagegen gibt es hinsichtlich der Induktion regulatorischer T-Zellen divergierende Ergebnisse und Hinweise, dass diese einer nur instabil differenzierten Variante von Th2-Zellen entsprechen, was eine über die Dauer der Therapie anhaltende Toleranzinduktion erschwert.

Nach einer systematischen Übersicht und Metaanalyse von 2014 liegt in Europa die Prävalenz für eine mittels Nahrungsmittelprovokation nachgewiesene Erdnussallergie bei 0,2% (95% CI 0,2 – 0,3%), für die Kombination aus anamnestischer Erdnussallergie und/oder positiver Nahrungsmittelprovokation auf Erdnuss bei 1,6% (95% CI 1,2 – 1,9%) [245].

Eine spontane Toleranzentwicklung auf Erdnussallergene findet sich nur bei ca. 20% der Patient/-innen über einen Zeitraum von 3 Jahren [246, 247, 248, 249]. Durch die potenziell vitale Bedrohung im Rahmen einer Anaphylaxie kann die Lebensqualität der Patient/-innen und ihrer Familien signifikant eingeschränkt sein [250, 251].

In den letzten Jahren wurden verschiedene Ansätze einer AIT für Erdnussallergiker in großen klinischen Studien untersucht. Prinzipiell besteht die Möglichkeit einer subkutanen, sublingualen, epikutanen und oralen Allergenapplikation.

Die aktuell am weitesten fortgeschrittenen Studien liegen im Bereich der oralen Toleranzinduktion (OTI) vor. Hierbei handelt es sich um eine Behandlung, bei welcher täglich eine genau definierte Menge eines Nahrungsmittelallergens geschluckt wird, um hierdurch die Toleranzschwelle zu erhöhen mit dem Ziel einer Prophylaxe anaphylaktischer Reaktionen bei akzidenteller Exposition zu kleinen Mengen von Erdnuss. Bislang kann bei diesem Therapieansatz keine über die Therapiedauer hinausgehende Wirksamkeit im Sinne einer Krankheitsmodifikation aufgezeigt werden. Es existieren mehrere klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit [252, 253]. Ein Präparat wurde 2021 für die Behandlung bei Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener Erdnussallergie im Alter von 4 – 17 Jahren zugelassen. Dabei zeigt sich eine Effektivität bezüglich der Erhöhung der Toleranzschwelle. Weiter konnte teilweise eine Verbesserung der Lebensqualität [253] gezeigt werden. In einer Langzeitstudie konnten die Effekte der Therapie bei über das erste Jahr fortgesetzter Behandlung hinaus verfolgt werden [254]. Bislang liegen

keine Daten hinsichtlich eines Therapiezeitraums von mehr als 24 Monaten vor.

Fazit 24: Bei einer Erdnussallergie sind verschiedene Applikationswege der AIT untersucht worden, wobei für die orale Toleranzinduktion (OTI) die meisten klinischen Studien vorliegen. Ein OTI-Präparat für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie ist aktuell zugelassen.

Die Indikationsstellung zur OTI mit Erdnuss soll unter besonderer Berücksichtigung der zu erwartenden Therapieadhärenz sowie des Leidensdrucks der Patient/-innen und ihrer Familien erfolgen. Besondere Vorsichtsmaßnahmen aufgrund der Vielzahl von therapiebedingten systemischen Nebenwirkungen sind zur Vermeidung von Augmentationsfaktoren während der Therapie einzuhalten. Adrenalinautoinjektoren sind über die gesamte Dauer der Therapie, auch in der Erhaltungstherapie, griffbereit zu halten. Die initiale Aufdosierung und die anschließende Phase der Dosissteigerung soll in Zentren mit Erfahrung in der Behandlung von Nahrungsmittelallergien und Anaphylaxien erfolgen. Für welche Gruppe der 4- bis 17-jährigen diese Therapie bevorzugt eingesetzt werden sollte, ist aktuell Gegenstand der Diskussion in den Fachgremien.

Empfehlung 10: Eine orale Toleranzinduktion sollte nach individueller Prüfung der Indikation bei Kindern und Jugendlichen mit einer systemischen Erdnussallergie nach kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angeboten werden, wenn die initiale Aufdosierung und die anschließende Phase der Dosissteigerung in einem in dieser Indikation erfahrenen Zentrum durchgeführt werden. *Starker Konsens, Zustimmung 100%.*

4.10. Atopische Dermatitis

SCIT

Klinische Effekte einer AIT bei Patient/-innen mit atopischer Dermatitis (AD) und nachgewiesener Sensibilisierung gegen Hausstaubmilbe wurden in einer 1-jährigen Studie gezeigt, wobei sich der SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) unter der Therapie, die in wöchentlichen Abständen verabreicht wurde, signifikant verbesserte [255].

In einer DBPC-Phase III-Studie mit einem polymerisierten HDM-Allergoid an 168 Erwachsenen war eine signifikante Besserung im SCORAD nur bei den Patient/-innen mit einer schweren AD zu verzeichnen [256].

Ein insgesamt positiver Effekt ergab sich in einer 2013 durchgeführten Metaanalyse zur Wirksamkeit der AIT auf die AD, in die

acht randomisierte und kontrollierte (hiervon sechs SCIT-, zwei SLIT-) Studien eingeschlossen worden waren [257]. In einem Cochrane Systematic Review aus dem Jahr 2016 [105], in dem 12 Studien mit insgesamt 733 Patient/-innen eingeschlossen wurden, war dagegen kein konsistenter Effekt der AIT mit Inhalationsallergenen bei AD nachweisbar.

SLIT

Die Wirksamkeit der SLIT auf AD wurde in einzelnen Studien untersucht [258, 259, 260, 261], wobei die zuletzt genannten Studien nicht placebokontrolliert waren. In einer DBPC durchgeführten 4-armigen Studie an insgesamt 239 Patient/-innen diente der SCORAD als primäres Zielkriterium; es fand sich, wie auch in anderen Studien, eine ausgeprägte Verbesserung des Ekzems auch in der Placebogruppe; bei Verabreichung des Allergens in hoher Dosierung fand sich in der FAS-Analyse nach 6 Wochen eine statistische signifikante Wirkung im Vergleich zu Placebo [258]. In einer randomisierten Parallelgruppen (Phase III b) Studie an Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 – 18 Jahren mit HDM-Allergie und AD wurde auch für SLIT mit einem Tropfenpräparat nach 72 Wochen Behandlung ein signifikant verringerter SCORAD berichtet [260].

Fazit 25: Zur Behandlung der AD besteht keine AIT Zulassung. Die AD stellt jedoch keine Kontraindikation zur AIT bei anderweitig indizierter AIT dar. Eine SCIT und SLIT mit HDM-Extrakten haben bei Patient/-innen mit AD, die unter HSM-Allergie leiden, in den meisten Studien positive Effekte gezeigt.

Empfehlung 11: Wenn bei einer inhalativen Allergie eine Indikation zur AIT gestellt worden ist, soll auch bei Komorbidität mit AD eine AIT durchgeführt werden. *Konsens, Zustimmung 92%.*

5. Indikationen und Kontraindikationen der AIT

5.1. Hintergrund

Essenziell für den Erfolg einer AIT ist die Indikationsstellung unter Berücksichtigung möglicher Kontraindikationen. Symptomlose allergische Sensibilisierungen stellen keine Indikation für die AIT dar.

Bei vorhandener allergischer Rhinokonjunktivitis gibt es für die Wirksamkeit einer Sekundärprävention im Hinblick auf das Entstehen eines allergischen Asthmas nur limitierte Daten, sodass momentan keine klare Empfehlung möglich ist. Allerdings zeigen Real-Life-Daten, dass die AIT krankheitsmodifizierend bzw. präventiv wirkt in Hinblick auf die Verschlechterung eines bestehenden Asthma bronchiale [149] bzw. der Entstehung asthmatischer Symptome [40, 41].

Verschiedene Variablen beeinflussen Therapieadhärenz und Erfolg der AIT und sollten daher bei der Therapieplanung und insbesondere auch Auswahl der Applikationsroute berücksichtigt werden. Essenziell ist die ausführliche und sorgfältige Information der Patient/-innen über die Durchführung der AIT. Das primäre Ziel zu Beginn einer AIT ist eine Therapiedauer über mindestens 3 Jahre.

5.2. Indikationsstellung bei der AIT

Voraussetzung für eine Indikationsstellung zur AIT (Tab. 6) sind neben allergenbezogenen relevanten Beschwerden mit Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung fehlende Möglichkeiten der Karenz (bzw. fehlender Erfolg) und die Verfügbarkeit geeigneter standardisierter bzw. qualitativ hochwertiger Allergenextrakte. Im Einzelfall kann ein Therapiebeginn bei jüngeren Patient/-innen unter 5 Jahren indiziert sein, dies gilt insbesondere bei einer Insektengiftallergie mit entsprechender Indikation und Durchführbarkeit.

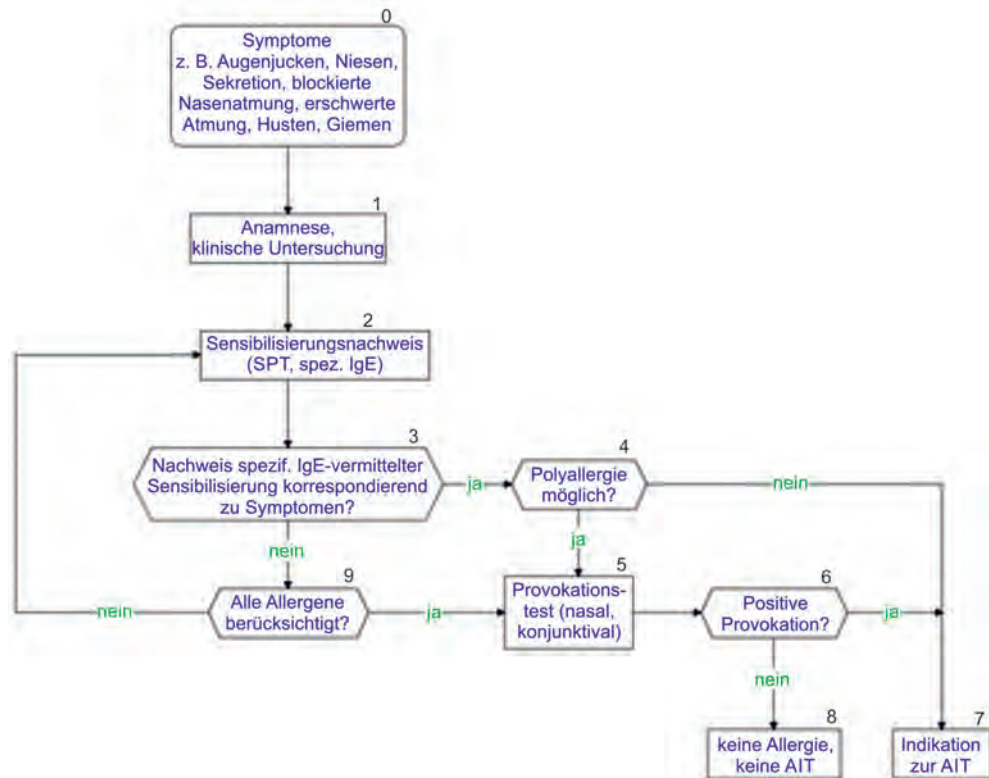
Fazit 26: Bei der Indikation für den Beginn einer AIT sind verschiedene Voraussetzungen unabdingbar. Unter bestimmten Voraussetzungen kann die AIT auch bei leichteren Symptomen der Patient/-innen mit dem Behandlungsziel einer Krankheitsmodifikation zum Einsatz kommen.

Abbildung 3 gibt den klinischen Algorithmus zur fachgerechten Diagnostik und Indikationsstellung der AIT mit saisonalen und perennialen Allergenen wieder. Für die Bewertung des Schweregrades der Erkrankung können einzelne oder mehrere Symptome

Tab. 6. Indikation: Voraussetzungen für den Einsatz einer AIT.

1) Moderate bis schwere intermittierende und persistierende allergische Rhinitis/Rhinokonjunktivitis und/oder zumindest teilkontrolliertes allergisches Asthma*
und 2) Nachweis einer korrespondierenden klinisch relevanten Sensibilisierung (siehe Abb. 3)
und 3) Symptomen trotz symptomatischer Therapie und/oder Maßnahmen der Allergenkenz
und 4) Wirksamkeitsnachweis der geplanten AIT für die jeweilige Indikation und Altersgruppe
*zusätzlich auch bei leichteren Symptomen mit dem Behandlungsziel eines krankheitsmodifizierenden Effektes einer AIT und bei Vorliegen von 2) und 4).

Abb. 3. Diagnostik und Indikationsstellung der AIT (klinischer Algorithmus) bei mittelschwerer bis schwerer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis mit/ohne Asthma. Bei fehlender klarer Zuordnung der klinischen Symptomatik (beispielsweise bei Polysensibilisierung auf kosaisonal auftretende Allergene) zu den getesteten Allergenen ist eine organspezifische Provokationstestung angezeigt (Box 5). Da insbesondere bei ganzjähriger Symptomatik eine Sensibilisierung gegen konkurrierende Allergene durch die Anamnese nicht ausgeschlossen werden kann, kann vor AIT mit zum Beispiel Hausstaubmilbenextrakt die nasale Provokation zur Sicherung der Diagnose empfehlenswert sein. Bei allergischer Erkrankung durch Tierepithelien ist primär eine Allergenkarrenz und eine AIT nur in Ausnahmefällen indiziert (siehe entsprechendes Kapitel oben).
©Autoren der Leitlinie.



Tab. 7. Kriterien zur Prüfung der individuellen Eignung der Patient/-innen für die jeweilige AIT-Applikationsroute, modifiziert nach [33].

	PRO	CONTRA
Subkutane Route	– ärztliche Applikation = Gewissheit über die Verabreichung	– regelmäßige Arzt-/Ärztinbesuche (zeitlicher Aufwand)
	– häufige Arzt-/Ärztin-Patienten-Kontakte > regelmäßige Überwachung des Verlaufes der AIT, Nebenwirkungen und Grunderkrankung(en) der Patient/-innen möglich	– angstbesetzte Injektionen
		– mindestens 30-minütige Überwachungszeit nach der Injektion
		– Risiko systemischer allergischer Reaktionen (sehr selten)
Sublinguale Route	– nicht-schmerzhaftes Verfahren	– Risiko lokaler Nebenwirkungen (sehr häufig, meist mild und selbstlimitierend)
	– Durchführung zuhause möglich (meist erste Applikation bei dem/der Arzt/Ärztin mit 30-minütiger Überwachung)	– meist tägliche Applikation notwendig über längeren Zeitraum (prä-/kosaisonal d. h. mehrere Monate oder perennial > tägliches „Drandenken“)
	– geringe Anzahl von Arzt-/Ärztinnenbesuch notwendig	– Schleimhautkontakt über 2 Minuten und Motivation der Patient/-innen notwendig (insbesondere bei Kindern prüfen)
	– sehr geringes Risiko systemischer Reaktionen (geringer als bei SCIT)	

relevant sein; entscheidend für die Indikation zur Durchführung einer AIT ist jeweils die individuelle Betroffenheit/Krankheitslast [262]. Ferner sollten Kriterien zur Prüfung der individuellen Eignung der Patient/-innen für die jeweilige AIT-Applikationsroute Beachtung finden (Tab. 7) [33].

Empfehlung 12: Bei der Indikationsstellung für den Beginn der AIT sollen bestimmte Voraussetzungen geprüft werden und ein

klinischer Algorithmus zur fachgerechten Diagnostik und Therapiefestlegung verwendet werden. Hierbei sollen auch Kriterien zur Prüfung der individuellen Eignung der Patient/-innen für die AIT Beachtung finden und der Patient durch ausführliche Information und Aufklärung in die Therapieentscheidung im Sinne einer patientenzentrierten Therapie eingebunden werden. *Starker Konsens, Zustimmung 100%.*

Tab. 8. Wichtige Diskussionspunkte mit Patient/Familie bei der Indikationsstellung der AIT und Auswahl der Applikationsroute und AIT-Produkt.

+ Erfolgsaussicht und Sicherheit
+ Verfügbarkeit eines Therapieallergens mit dokumentierter Wirksamkeit (Evidenz)
+ Kosten
+ Notwendigkeit von Adhärenz und Persistenz (bei SCIT und SLIT)
+ Individuelle Besonderheiten (zum Beispiel Spritzenphobie, Zeit im Alltag für Therapie, längere Abwesenheit, sportliche Aktivität, allgemeine Adhärenz bei Medikamenteneinnahme)
+ Praktischer Ablauf (häufige Arzt-/Ärztinnenbesuche, Wartezeiten, Fahrwege, Öffnungszeiten der Praxis/Ambulanz), Rezeptanforderungen
+ Erreichbarkeit und Qualifikation der Praxis/Ambulanz für
– SCIT: Wohnortnähe der Praxis/Ambulanz, allergologisch ausgebildeter/e Arzt/Ärztin, geschultes Praxisteam, flexible Sprechzeiten
– SLIT: Verordnung flexibel verfügbar, geschultes Team für Rücksprache bei Nebenwirkungen, Fragen zur Therapie etc.

BEACHTEN: Ein gutes Arzt/Ärztin-Patienten-Verhältnis mit offener Kommunikation, gründlicher Prüfung und Diskussion der o. g. Kriterien und schließlich individuelle Auswahl des Therapieallergens vergrößert die Chancen auf eine langfristig gute Adhärenz und Persistenz über 3 (– 5) Jahre.

Tab. 9. Nützliche Allergenkomponenten bei der Indikationsstellung einer Immuntherapie mit inhalativen Allergenen (Majorallergene^a versus Panallergene^b).

Majorallergene^a
Bet v 1 → Birke, <i>Betula pendula</i> (früher <i>Betula verrucosa</i>) ist der am stärksten allergene Vertreter der Betulaceae, die insgesamt sehr stark kreuzreaktiv sind (Erle, Haselnusspollen, schwächer Eiche und Buche)
Phl p 1/5 → Gräser, <i>Phleum pratense</i> (Wiesenlieschgras)
Der p 1/2 → Hausstaubmilben, <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> , sehr hohe Kreuzreaktivität mit <i>Dermatophagoides farinae</i>
Alt a 1 → Alternaria, <i>Alternaria alternata</i>
Ole e 1 → Esche: <i>Fraxinus excelsior</i> – keine kommerziell verfügbare, eigene Komponente; aufgrund der sehr hohen Kreuzreaktivität Testung mit der Komponente des Ölbaums: <i>Olea europaea</i>
Art v 1 → Beifuß, <i>Artemisia vulgaris</i>
Amb a 1 → „Ragweed“, <i>Ambrosia artemisiifolia</i> (beifußblättrige Ambrosie)
Pla l 1 → Spitzwegerich, <i>Plantago lanceolata</i>
Komponenten, die positive Hauttests erklären, aber nicht als Indikation für Immuntherapie gelten sollten (Panallergene^b)
Profiline ^c : zum Beispiel: Amb a 8 („Ragweed“), Ara h 5 (Erdnuss), Bet v 2 (Birke), Cor a 2 (Haselnuss),
Hev b 8 (Latex), Phl p 12 (Gras), Tri a 12 (Weizen ^b)
Polcalcine ^c : zum Beispiel: Aln g 4 (Erle), Amb a 9 („Ragweed“), Art v 5 (Beifuß), Bet v 4 (Birke), Phl p 7 (Gras)

^aVon einem Majorallergen wird gesprochen, wenn dies bei mehr als 50% der betroffenen Allergiker/-innen eine IgE-Sensibilisierung zur Folge hat. Der Name einer Allergenkomponente leitet sich aus den ersten drei Buchstaben des Gattungs- und dem ersten Buchstaben des Artnamens ab, zum Beispiel Wiesenlieschgras *Phleum pratense* → Phl p 1. Die Nummerierung folgt oft der Reihenfolge der Erstbeschreibung und gleiche Nummern bedeuten daher leider nicht automatisch Kreuzreaktivität. Die Kreuzreaktivitäten sind bei manchen Allergenfamilien so hoch, dass eine Extrabestimmung der einzelnen Komponenten nicht notwendig ist: Betulaceae (PR-10-Proteine): Bet v 1 (Birke) ↔ Aln a 1 (Erle) ↔ Cor a 1 (Haselnuss); Gräser (Gräser-Gruppe-1-Allergen): Phl p 1 (Wiesenlieschgras) ↔ Lol p 1 (Weidelgras) ↔ Tri a 1 (Weizen); Hausstaub- und Mehlmilben: Cystein-Proteasen: Der p 1 ↔ Der f 1, NPC2-Familie: Der p 2 ↔ Der f 2. ^bPanallergene kommen in vielen Arten vor und sind klinisch meist unbedeutend, erklären aber irrelevant positive Haut- und/oder Bluttests auf Extraktbasis: zum Beispiel Profilin sind zurzeit aus 48 Pflanzenarten beschrieben. Das tagesaktuelle internationale WHO/IUIS-Online-Verzeichnis für alle Allergenkomponenten ist unter folgender URL abrufbar: www.allergen.org. ^cZum Nachweis der Sensibilisierung gegen Profilin und Polcalcine genügt jeweils ein Kandidat (Bet v 2 oder Phl p 12 bzw. Bet v 4 oder Phl p 7).

Bei der Indikationsstellung der AIT ist es ferner von zentraler Bedeutung, die Patienten im Sinne einer patientenzentrierten Therapie umfangreich zu informieren und wichtige Punkte bezüglich der Auswahl der Applikationsroute und des AIT-Produktes zu erörtern (Tab. 8).

Fazit 27: Für die Therapiefestlegung ist eine offene Kommunikation mit den Patient/-innen und Familienangehörigen bezüglich der Applikationsroute und organisatorischer Vorkehrungen unabdingbar.

5.3. Die komponentenbasierte IgE-Diagnostik bei der AIT

Eine komponentenbasierte IgE-Diagnostik kann gerade im Falle einer Polysensibilisierung auf Pollen hilfreich sein, insbesondere in Hinblick auf Sensibilisierungen auf Panallergene und kann zur Einschätzung der Erfolgsaussichten einer AIT herangezogen werden (Tab. 9) [263, 264]. Patient/-innen ohne Sensibilisierung gegen Majorallergenkomponenten haben möglicherweise einen

schlechteren Therapieerfolg der AIT bei einer Pollenallergie [265]. Die alleinige Sensibilisierungen gegen Panallergene stellen keine AIT-Indikation dar.

Fazit 28: Eine komponentenbasierte IgE-Diagnostik kann besonders im Fall einer Polysensibilisierung bei der Einschätzung der Erfolgsaussichten der AIT hilfreich sein.

5.4. Sensibilisierung und klinische Relevanz

Bei perennialen Sensibilisierungen gegen Hausstaubmilbe und Tiere muss im Zweifelsfall auch die klinische Relevanz der Sensibilisierungen eruiert werden. Daten zur AIT bei Aspergillus- oder Penicilliumallergie liegen nur unzureichend vor, weswegen die Behandlung nicht empfohlen werden kann.

Bei nachgewiesener Hausstaubmilbenallergie soll die AIT eingesetzt werden, wenn Maßnahmen zur Milbenkarenz (milbenallergendichte Matratzenüberzüge („encasings“), waschbare Bettdecken und weitere Maßnahmen zur Reduzierung der Hausstaubmilbenallergene) nicht ausreichend effektiv sind.

Eine 2008 publizierte Metaanalyse hat die Effektivität der alleinigen Milbensanierung infrage gestellt [266]. Nur bei 17 der 54 eingeschlossenen Studien konnte eine signifikante Reduktion der Hausstaubmilben dokumentiert werden.

Insgesamt waren die Interventionsmaßnahmen heterogen und Subgruppenanalysen bei Kindern wurden nicht präsentiert. Aufgrund der methodischen Defizite dieser Metaanalyse kann die Schlussfolgerung der Autor/-innen nicht nachvollzogen werden. Daher sind die dargestellten Interventionsmaßnahmen bei Patient/-innen mit einer klinisch relevanten Hausstaubmilbenallergie primär indiziert [267, 268]. Auch die deutsche S3-Leitlinie zur Allergieprävention unterstreicht den Wert von milbensanierenden Maßnahmen zur Tertiärprävention [269]. Eine neue, höherwertige, placebokontrollierte Studie von milbendichten gegen nicht-milbendichte Überzüge, spricht auch dafür, dass milbendichte Matratzenüberzüge bei milbenallergischen, asthmatischen Kindern die Zahl der Notfallambulanzbesuche wegen Asthmaexazerbationen signifikant reduzieren kann [270].

Vor AIT mit einem Hausstaubmilbenextrakt ist im Kindesalter eine nasale Provokation wünschenswert, aber nicht zwingend notwendig. Die Fachgesellschaften in Österreich schreiben auch im Erwachsenenalter keine Organprovokation vor der Indikationsstellung einer Hausstaubmilben-AIT vor.

Bei Tierallergien und Schimmelpilzallergien ist eine AIT nur in besonderen Fällen indiziert (Ausnahme Alternariaallergie, siehe weiter unten).

Bei Tierallergien stellt die Allergenkarrenz die Maßnahme der Wahl dar. Kann eine Allergenkarrenz nicht gewährleistet werden, kommt in einzelnen Fällen (zum Beispiel bei beruflicher Exposition) eine SCIT mit Tierallergenextrakten infrage (Abb. 3). Die größte Erfahrung gibt es hierbei mit der AIT bei Katzenallergien.

Während für perenniale Schimmelpilze wenig Erfahrungen vorliegen und die komplette Meidung sich auch oft schwierig gestaltet, kann – aufgrund der etwas besseren Evidenzlage und des Sicherheitsprofils – bei einer saisonalen Schimmelpilzallergie und gut charakterisierten Therapieallergenen (Alternaria, Cladosporium) eine SCIT mit Schimmelpilzallergenen erwogen werden [234, 235, 237]. Das Hauptallergen des Schimmelpilzes *Alternaria alternata* (Alt a 1) stellt ein ähnlich dem Bet v 1 dominantes Majorallergen dar. Gerade in Ostösterreich stellt Alternaria mit langer Sporensaison von Mai bis Oktober ein wichtiges Allergen dar.

5.5. Mischungen nicht-homologer Allergengruppen

Die Effektivität der AIT hängt neben der Auswahl der dafür geeigneten Patient/-innen von der optimalen therapeutischen Dosis jedes einzelnen klinisch relevanten Allergens und von der Dauer der AIT (kumulative Dosis) ab. Die Erkenntnisse zu Wirksamkeit und immunologischen Effekten der AIT basieren überwiegend auf Studien, bei denen eine Monotherapie mit einem Allergenextrakt durchgeführt wurde. Es sollten daher keine unterschiedlichen (nicht homologe) Allergengruppen in einer zur Therapie verwendeten Allergenpräparation gemischt werden, wenn der Einsatz einer solchen Mischung nicht durch Daten aus klinischen Studien gestützt wird. Zum Beispiel zeigte sich in einer SCIT-DBPC-Studie mit einer chemisch modifizierten Mischung von Baumpollen- und Gräserpollenallergenen eine signifikante (wenn auch moderate) klinische Wirksamkeit über die gesamte Baumpollen- und Gräserpollensaison im zweiten Behandlungsjahr [271].

Saisonale und ganzjährige Allergene werden grundsätzlich nicht in einem Extrakt gemischt. Dies gilt genauso für Kombinationen aus Milben- und Tierallergenen, Milben und Schimmelpilzallergenen oder Extrakte mit Pollen- und Schimmelpilzallergenen, die aufgrund enzymatischer Abbauvorgänge niemals gemischt werden dürfen [272].

Tab. 10. Kontraindikationen bei der AIT.

Kontraindikationen ^{1,4}	
SCIT	SLIT
Unkontrolliertes Asthma ²	
Schwerwiegende Systemreaktionen (Grad 4 und 5 nach WAO-Definitionen [274]) bei AIT in der Vergangenheit)	
Maligne neoplastische Erkrankungen mit aktuellem Krankheitswert	
Schwere systemische Autoimmunerkrankungen, Immundefekte, relevante Immunsuppression (aufgrund möglicher eingeschränkter immunologischer Wirksamkeit der AIT) ³	
Unzureichende Adhärenz, schwere psychiatrische Erkrankungen	
Unbehandelte, chronische Infektion (zum Beispiel HIV, Hepatitis C)	
	Anamnese entzündlicher gastrointestinaler Erkrankungen (zum Beispiel eosinophile Ösophagitis), akute und chronisch rezidivierende Erkrankungen sowie offene Wunden der Mundhöhle.

¹In begründeten Einzelfällen ist auch bei Vorliegen der genannten Kontraindikationen unter Abwägung von Nutzen und Risiko eine AIT immer möglich; ²Nach Überführung eines unkontrollierten in ein teilkontrolliertes oder kontrolliertes Asthma durch Optimierung der antiasthmatischen Therapie ist prinzipiell eine AIT möglich; ³Folgende organbezogene Autoimmunerkrankungen stellen keine Kontraindikation für die AIT dar: Hashimoto-Thyreoiditis, rheumatoide Arthritis (außer systemische Form M. Still), Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, Diabetes mellitus Typ 1; ⁴Bei der Beurteilung der Kontraindikationen sind die jeweiligen präparatespezifischen Fach- und Gebrauchsinformationen zu berücksichtigen. Eine Durchführung einer AIT vor dem vollendeten 5. Lebensjahres ist in einzelnen Fällen möglich, entspricht aber einem Off-label use (Ausnahme: Erdnuss OTI, bei welcher die Zulassung auch bei Kindern unter 5 Jahren gegeben ist).

Empfehlung 13: Saisonale und ganzjährig relevante Allergene sollen grundsätzlich nicht in einem Extrakt gemischt werden. Auch Kombinationen aus Milben- und Tierallergenen, Milben- und Schimmelpilzallergenen, Pollen- und Schimmelpilzallergenen sollen aufgrund enzymatischer Abbauvorgänge niemals gemischt werden. *Starker Konsens, Zustimmung 100%.*

5.6. Kontraindikationen bei der AIT

Bei der Entscheidung zur SCIT und SLIT sind einige Kontraindikationen zu berücksichtigen (Tab. 10) [33, 273].

Ein unkontrolliertes Asthma stellt einen Risikofaktor für systemische Nebenwirkungen einer AIT dar. Daher wird empfohlen, die AIT (sowohl SCIT als auch SLIT) bei Patient/-innen mit einem unkontrolliertem Asthma oder schwergradigem Asthma oder bei erwachsenen Asthma-Patient/-innen mit einer deutlich eingeschränkten Lungenfunktion ($FEV_1 \leq 70\%$ des Sollwertes) nicht einzusetzen [141]. Auch für Kinder und Jugendliche stellt ein unkontrolliertes Asthma bronchiale eine Kontraindikation für den Start einer AIT dar [92, 275]. Es soll zunächst eine bessere Asthmasymptomkontrolle u. a. durch Intensivierung der Therapie angestrebt werden, um dann die kausale Therapie beginnen zu können. Exazerbiert ein Asthma unter AIT, sollte die Asthmathherapie konsequent eskaliert und die AIT solange pausiert werden, bis wieder eine Kontrolle erreicht wird [276].

Obwohl eine Schwangerschaft als Kontraindikation für den Beginn einer AIT gilt, ist die Fortsetzung der SCIT bei einer lebensbedrohlichen Allergie durch Insektengift (Bie-ne, Wespe) und guter Verträglichkeit ratsam und die Fortführung der AIT mit Aeroallergenen bei guter Verträglichkeit möglich (jeweils nach den Empfehlungen der Fach- und Gebrauchsinformation) [277, 278]. Nur im Einzelfall (zum Beispiel bei einer lebensbedrohlichen Insektengiftallergie) kann die SCIT während einer Schwangerschaft begonnen werden [93].

Eine Medikation mit Betablockern (auch in lokaler Form, wie Ophthalmika) ist zwar zum Teil in den Fachinformationen als Kontraindikation unter SCIT aufgeführt, ist mittlerweile aber im Falle der Insektengiftallergie nur noch als relative Kontraindikation anzusehen [276], da eine internationale große multizentrische Studie keinerlei Risikoerhöhung von Nebenwirkungen weder bei Behandlung mit Betablockern noch ACE Hemmern zeigte [279]. Ähnliches gilt vermutlich auch für AT-II-Blocker, die in den Renin-Angiotensinstoffwechsel eingreifen. Bei der Indikationsstellung einer AIT sollte eine detaillierte Risiko-Nutzen-Abwägung zusammen mit den Patient/-innen nach sorgfältiger Aufklärung erfolgen. Im Einzelfall ist gemeinsam mit dem/r verordnenden Arzt/Ärztin über die unter Umständen notwendige Fortführung der Therapie mit diesen Substanzen zu entscheiden. Auch wenn konkrete Daten fehlen, so lässt eine Therapie mit Immunsuppressiva eine Wirkungsabschwächung der AIT vermuten (Tab. 10) [280].

Bei eindeutigen, streng gefassten Indikationen für die SCIT (schwere anaphylaktische

Reaktionen auf Insektenstiche in der Anamnese) berichtet eine Schweizer Fallserie mit 25 Patient/-innen mit Herzerkrankungen und klarer Indikation für die Einnahme von Beta-blockern keine Erhöhung von schweren Nebenwirkungen unter der SCIT [281].

Auch bei der sublingualen Form der AIT sind Indikationen und Kontraindikationen (Tab. 6, 10) zu beachten [33, 92, 98]. Systemische Nebenwirkungen werden bei der SLIT im Vergleich zur SCIT seltener beobachtet [33, 99]. Patient/-innen mit einer chronischen oder sehr häufig rezidivierenden Erkrankung der Mundschleimhaut (zum Beispiel habituelle Aphthen) sind für die SLIT nicht geeignet. Bei modernen, effektiven Hochdosis-SLIT-Therapien insbesondere mit Tabletten wurde vermehrt ein Neuauftreten oder eine Reaktivierung einer an sich seltenen eosinophilen Ösophagitis beobachtet [282, 283, 284, 285, 286, 287]. Darum sollte eine Anamnese für diese gastrointestinalen Erkrankungen als Kontraindikation für SLIT angesehen werden. Darüber hinaus gelten ähnliche Kontraindikationen wie bei der SCIT (Tab. 10), wobei die Gebrauchs- und Fachinformationen des jeweiligen Herstellers zu beachten sind. Insbesondere bei jüngeren Kindern ist vor Beginn einer SLIT zu prüfen, ob eine korrekte Sublingual-Applikation und entsprechende Kontaktzeit zur Schleimhaut tatsächlich auch umzusetzen sind.

Bei schweren psychiatrischen Erkrankungen sollten die Indikation und die Applikationsart sehr sorgfältig abgewogen werden [33].

Strukturelle Voraussetzungen und ärztliche Kenntnisse, Fähigkeiten und Fertigkeiten haben einen großen Einfluss auf die generelle Sicherheit der AIT [288]. Das spricht dafür, Patient/-innen mit Risikofaktoren nur in Zentren mit ausreichender Erfahrung in der Anwendung von AIT zu behandeln.

Fazit 29: Verschiedene Kontraindikationen finden sich für die AIT, wobei nur vereinzelt Unterschiede zwischen den Applikationsformen vorliegen.

Empfehlung 14: Verschiedene Kontraindikationen sprechen gegen den Einsatz der AIT und sollen beachtet werden. Bei der Beurteilung der Kontraindikationen sollen generell die jeweiligen präparatespezifischen Fach- und Gebrauchsinformationen Berücksichtigung finden. In begründeten Einzelfällen ist auch bei Vorliegen der genannten Kontraindikationen unter Abwägung des patientenindividuellen Nutzens und Risikos eine AIT möglich. *Starker Konsens, Zustimmung 100%.*

5.7. AIT trotz Kontraindikationen

In ausgesuchten Fällen kann eine AIT auch eingeleitet werden, wenn relative Kontraindikationen vorliegen. Ein typisches Beispiel für eine abgelaufene und durch Medikamente gut kompensierbare Autoimmunerkrankung, die keine Kontraindikation für eine AIT darstellen muss, ist eine medikamentös gut eingestellte Autoimmunthyreoiditis Hashimoto. Bei anderen Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel multipler Sklerose, Myasthenia gravis, Lupus erythematoses, rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn kann eine AIT nach individueller Abwägung unter Berücksichtigung von Krankheitsaktivität und Verlauf eingeleitet werden. Die Evidenz für die Triggerung von Autoimmunerkrankungen durch AIT beruht auf kasuistischen Beschreibungen (15 Artikel mit 22 Fällen, davon 12 mit Vasculitis) [289]. Ähnlich unzureichend ist die Evidenz zur Beurteilung der AIT bei nephrotischem Syndrom.

Eine registerbasierte Beobachtungsstudie aus Dänemark zeigte, dass über eine 10-jährige Beobachtungsperiode (1997 – 2006) eine SCIT mit einer niedrigeren Mortalität [Hazard Ratio (HR) 0,71; 95%-KI 0,62 – 0,81], einer geringeren Inzidenz von Myokardinfarkten (HR 0,70; 95%-KI 0,52 – 0,93) sowie von Autoimmunerkrankungen (HR 0,86; 95%-KI 0,74 – 0,99) assoziiert war [290].

Das Risiko der Entstehung einer Autoimmunerkrankung durch eine SCIT ist somit wahrscheinlich sehr gering, sollte aber berücksichtigt werden, insbesondere da es sich um eine mehrjährige Therapie handelt. Bei einem entsprechenden Verdacht sollte die AIT abgebrochen werden, bis der Zusammenhang geklärt wurde.

Ein Sonderfall unter den in Tabelle 10 geführten Kontraindikationen bei Immundefizienz ist der erworbene Immundefekt bei chronischer, unter kombinierter antiretroviraler Therapie („combined antiretroviral Therapy“, cART) gut kontrollierter, stabiler HIV (humanes Immundefizienzvirus)-Infektion mit negativer HIV-Replikation und normwertigen CD4-Zahlen. Bislang finden sich in der Literatur Kasuistiken und auch eine kleine Fallserie von drei Patient/-innen [291, 292]. AIT unter cART scheint sowohl sicher zu sein, den Krankheitsverlauf nicht zu verschlechtern und auch wirksam zu sein [293]. Bei eindeutiger Indikationsstellung kann also bei HIV-positiven Patient/-innen unter cART, deren Erkrankungszustand stabil ist, eine AIT begonnen werden.

Da hohes Alter keine Kontraindikation für eine AIT darstellt und die Inzidenz von Tumorerkrankungen mit dem Alter ansteigt, gibt es eine steigende Population von Patient/-innen mit allergischer Rhinokonjunktivitis/Asthma

mit einer onkologischen Erkrankung in der Anamnese. Eine auch relativ rezente Tumorerkrankung, die zurzeit stabil ist, muss nicht notwendigerweise eine Kontraindikation darstellen. In einer Fallserie von vier Patient/-innen mit Melanom und Insektengiftallergie und einer Patientin mit allergischer Rhinokonjunktivitis und Brustkrebs konnte die AIT abgeschlossen werden. Bei den meisten dieser Patient/-innen konnte nach sogar mehr als 5 Jahren Tumor-Follow-up keine Reaktivierung beobachtet werden [294].

Fazit 30: Bei der Indikationsstellung sind Faktoren, die die klinische Wirksamkeit beeinflussen können, zu beachten. Bei gegebener Indikation und nach Prüfung der weiteren Morbiditäten ist eine AIT auch bei Patient/-innen über 65 Jahren oder mit Autoimmunerkrankungen möglich. Unterschiede zwischen SCIT und SLIT sind in erster Linie bei den Kontraindikationen zu berücksichtigen. Auch bei Vorliegen von Kontraindikationen kann im begründeten Einzelfall eine Indikation zur AIT vorliegen.

Empfehlung 15: Verschiedene Variablen beeinflussen den Erfolg der AIT und sollten daher bei der Therapieplanung berücksichtigt werden. *Starker Konsens, Zustimmung 100%.*

6. Durchführung der AIT

6.1. Pharmakologische Begleittherapie

Eine AIT bei Erwachsenen ist indiziert bei moderater bis schwerer intermittierender und persistierender allergischer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis und/oder zumindest teil-kontrolliertem allergischem Asthma, wenn durch Maßnahmen der Allergenkarrenz oder Pharmakotherapie keine ausreichende Symptomkontrolle erreicht werden kann. Bei Kindern kann eine AIT auch bereits bei leichten Symptomen indiziert sein, um den potenziell präventiven/krankheitsmodifizierenden Effekt zu nutzen. In beiden Fällen ist eine Pharmakotherapie Grundlage der Therapie sowohl von allergischer Rhinokonjunktivitis als auch Asthma und die AIT wird zusätzlich zu dieser angewandt. Die Pharmakotherapie soll dabei leitliniengerecht für die jeweilige Indikation allergischer Rhinokonjunktivitis [295] und Asthma [141, 142] erfolgen. Grundlagen der Pharmakotherapie sind der Einsatz von systemischen Antihistaminika und/oder topischen Steroiden (auch in Kombination mit topischen Antihistaminika) bei der allergischen

Rhinokonjunktivitis und die Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) allein oder in Kombination mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA), Leukotrienrezeptor-Antagonisten (LTRA) oder langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) beim Asthma. Der gleichzeitige Einsatz dieser Pharmakotherapie mit einer AIT hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der AIT, kann jedoch durch die antiallergische bzw. anti-entzündliche Wirkung der eingesetzten Wirkstoffe die Nebenwirkungen einer AIT günstig beeinflussen bzw. abmildern. Dringend zu warnen ist von dem leider immer noch angewandten Prinzip einer intramuskulären Injektion eines Depot-Kortikosteroids, welche zu erheblichen lokalen und systemischen Nebenwirkungen führt und nicht Teil einer leitliniengerechten Pharmakotherapie darstellt [296]. Die Nebenwirkungen sind häufig und teils schwerwiegend. Es kann beispielsweise zu Lipodystrophie, Muskelatrophien, Abszessen bis hin zur Hüftkopf-Nekrose kommen. Langfristig drohen Diabetes, Osteoporose und Katarakt [297, 298, 299, 300]. Diese Injektionen dürfen in der Wahrnehmung der Patient/-innen nicht mit einer AIT in Verbindung gebracht oder gar mit der AIT verwechselt werden. Es gibt keine Studien, die diese Therapieform untersucht und als sicher und wirksam belegt haben.

Fazit 31: Die Pharmakotherapie ist die Grundlage der Therapie sowohl von allergischer Rhinokonjunktivitis als auch von Asthma und die AIT wird zusätzlich zu dieser angewandt.

Empfehlung 16: Eine AIT soll additiv zu einer leitliniengerechten Pharmakotherapie einer allergischen Rhinokonjunktivitis oder eines allergischen Asthmas eingesetzt werden. Eine intramuskuläre Injektion eines Depot-Kortikosteroids ist nicht Teil einer leitliniengerechten Pharmakotherapie und soll nicht durchgeführt werden. *Starker Konsens, Zustimmung 100%.*

6.2. Verordnung und Durchführung der AIT

Seit dem 1.1.1996 müssen die Fach- und Gebrauchsinformation der in Deutschland verwendeten Therapieallergene folgenden Warnhinweis enthalten: „Hyposensibilisierungsimpfstoffe zur Injektion dürfen nur durch allergologisch weitergebildete bzw. allergologisch erfahrene Ärzte verschrieben und angewendet werden.“ (Paul-Ehrlich-Institut, Bescheide vom 05.04.1995).

In Österreich dürfen Therapieallergene verordnet und die AIT durchgeführt werden von allergologisch erfahrenen Fachärzten.

Die Erhaltungstherapie der AIT kann dort an einen Allgemeinmediziner delegiert werden. Ferner dürfen in Österreich medizinische Aufgaben an medizinische Gesundheitsberufe delegiert werden, allerdings muss dieses Personal weisungsgebunden sein und somit der direkten Hierarchie unterstehen. Die Verantwortung bleibt aber bei dem/der delegierenden Arzt/Ärztin.

§ 49(3) österreichisches Ärztegesetz: „(3) Der Arzt kann im Einzelfall an Angehörige anderer Gesundheitsberufe oder in Ausbildung zu einem Gesundheitsberuf stehende Personen ärztliche Tätigkeiten übertragen, sofern diese vom Tätigkeitsbereich des entsprechenden Gesundheitsberufes umfasst sind. Er trägt die Verantwortung für die Anordnung. [...]“ [301].

Fazit 32: Es gelten in Deutschland, Österreich und der Schweiz unterschiedliche gesetzliche Bestimmungen für Ärztinnen und Ärzte, die die AIT durchführen.

Empfehlung 17: Die AIT soll von Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden, welche entweder über die (Zusatz-)weiterbildung Allergologie (D), Spezialisierung (Ö) in bzw. den Facharzt (CH) für Allergologie oder über ausreichende Erfahrungen mit dieser Therapie verfügen und zur Notfallbehandlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (anaphylaktischer Schock, schwerer Asthmaanfall, u. a.) in der Lage sind. Eine vorherige Aufklärung mit Dokumentation soll vor der Einleitung einer AIT durchgeführt werden. *Starker Konsens, Zustimmung 100%.*

In der Schweiz kann die AIT auch von Grundversorgern durchgeführt werden, sofern zuvor eine allergologische Abklärung stattgefunden hat.

Wenn die AIT nach der Indikationsstellung von einem/einer anderen Arzt/Ärztin durch- oder weitergeführt wird, ist eine enge Zusammenarbeit erforderlich, um eine konsequente Umsetzung und risikoarme Durchführung der AIT sicherzustellen. Dies gilt insbesondere für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW). Gegebenenfalls ist der Patient zurück an den/die Arzt/Ärztin zu überweisen, der/die ursprünglich die Indikation zur AIT gestellt hat.

Empfehlung 18: Hat die AIT nach einem, spätestens 2 Jahren keinen erkennbaren Erfolg, soll sie kritisch überprüft werden von einem/einer Arzt/Ärztin, für welche(n) die o. g. Kriterien (Empfehlung 17) erfüllt sind. *Starker Konsens, Zustimmung 100%.*

Gegebenenfalls können ein Wechsel des Präparates, der Applikationsart bzw. ein Wechsel von einer präseasonalen zu einer ganzjährigen Therapie oder auch ein Thera-

pieabbruch erwogen werden. Generell wird die Durchführung sowohl der SCIT als auch der SLIT nur mit Präparaten empfohlen, für welche ein ausreichender Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit in klinischen Studien vorliegt (siehe Kapitel 4). Bei seltenen Allergenen sind hierbei die Möglichkeiten und Grenzen der Durchführbarkeit klinischer Studien aufgrund zu kleiner Patientenkollektive zu berücksichtigen. Als Orientierung kann hierfür die TAV dienen.

6.3. Aufklärung

Die Patient/-innen sind vor der Einleitung einer AIT über die Durchführung, Art und Dauer der Behandlung, die erwarteten Wirkungen, eventuelle Risiken sowie über mögliche Alternativen aufzuklären. Hierzu hat der Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA) umfassend Stellung genommen ([302]; download unter: www.aeda.de). Diese Risikoaufklärung wird auch als Selbstbestimmungsaufklärung bezeichnet und hat vor der Einwilligung in eine ärztliche Maßnahme zu erfolgen. Nach der Vorschrift des § 630e Absatz 1 Sätze 1 und 2 ist der Behandelnde verpflichtet „...den Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären. Dazu gehören insbesondere Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Diagnose oder die Therapie.“

In den Fällen, in denen eine Behandlung mehrere unterschiedliche wesentliche Risiken birgt, muss über alle diese Risiken aufgeklärt werden. Wichtig ist, dass diese Aufklärung immer mündlich erfolgen muss und ergänzend auf textliche Unterlagen Bezug genommen werden kann. Hierzu heißt es in § 630e Absatz 2 Nummer 1, 2. Halbsatz: „...ergänzend kann auch auf Unterlagen Bezug genommen werden, die der Patient in Textform erhält.“ Die mündliche Aufklärung ist aber immer entscheidend. Den ergänzenden Text muss der Patient ausgehändigt erhalten (§ 630e Absatz 2): „Dem Patienten sind Abschriften von Unterlagen, die er im Zusammenhang mit der Aufklärung oder Einwilligung unterzeichnet hat, auszuhändigen.“ Die Beweispflicht für die ordnungsgemäße Aufklärung und Einwilligung trägt nach § 630h Absatz 2 Satz 1 der/die Arzt/Ärztin dahingehend, dass der/die Patient/-in in die Behandlung eingewilligt hat und dass die hierfür erforderliche Aufklärung ordnungsgemäß erfolgt ist: „Der Behandelnde hat zu beweisen, dass er eine Einwilligung gemäß § 630d eingeholt und entsprechend den Anforderungen des § 630e aufgeklärt hat.“

Es ist zu empfehlen, die Aushändigung des Textes in der Patientenakte zu dokumentieren. Solche Informationen in Textform hat der Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA) erstellt („Therapieinformationsblatt SCIT“ (Abb. 4) und „Therapieinformationsblatt SLIT“ (Abb. 5), download via: www.aeda.de). Die Aufklärung muss verständlich sein (§ 630e Absatz 2 Nummer 2) und „...so rechtzeitig erfolgen, dass der Patient seine Entscheidung über die Einwilligung wohlüberlegt treffen kann.“

Fazit 33: Eine ausführliche und gut dokumentierte ärztliche Aufklärung ist Voraussetzung für die Durchführung der AIT. Das „Therapieinformationsblatt SCIT“ und das „Therapieinformationsblatt SLIT“ können hierbei hilfreich sein.

Eine Delegation der Aufklärung ist möglich, allerdings nur an einen/eine Arzt/Ärztin, bei welchem die o. g. Kriterien (Empfehlung 17) vorliegen, nicht an nichtärztliches (Fach-) Personal. Bei der Aufklärung über Therapiealternativen erscheint klarstellungsbedürftig, dass der Patient durch die Aufklärung in die Lage versetzt werden soll, für sich eine Wahl zwischen mehreren Behandlungsalternativen zu treffen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass der/die Arzt/Ärztin alle Behandlungsalternativen auch anbieten muss. Eine ausreichende Dokumentation der mündlichen Beratung ist obligat und eine schriftliche Einwilligung der Patient/-innen bzw. der Eltern/Erziehungsberechtigten empfehlenswert.

6.4. Compliance und Adhärenz

Der Begriff „Compliance“ beschreibt das passive Befolgen der Anweisungen des/der Arztes/Ärztin durch die Patienten, wodurch letztere hauptverantwortlich für den Erfolg oder das Versagen einer Therapie sind. Der moderne Begriff der „Adhärenz“ („adherence“) beschreibt hingegen die Übereinstimmung der gemeinsamen Therapieentscheidung zwischen Arzt/Ärztin durch die Patienten bzw. das gemeinsame Setzen der Therapieziele und deren Einhaltung [303, 304, 305, 306].

Für die AIT ist die Umsetzung ärztlicher Empfehlungen besonders wichtig, da der Erfolg von der Dauer einer adäquat durchgeführten Therapie abhängt. Analog zu anderen Therapieformen verbessert eine umfassende Aufklärung der Patienten über die Wirkungsweise der AIT auch deren Therapieadhärenz [33, 307, 308, 309, 310].

Aufgrund der Applikation der SCIT durch den/die Arzt/Ärztin ist ein Monitoring der Therapieadhärenz bei der SCIT zunächst einfacher umsetzbar als bei der SLIT. Inwieweit

dadurch die Therapieadhärenz bei der SCIT besser ist als bei der SLIT, wird aktuell kontrovers beurteilt. Dies beruht maßgeblich auf den unterschiedlichen Ergebnissen hierzu in Abhängigkeit davon, ob Adhärenz unter „Real-life“ Bedingungen untersucht wurde oder im Kontext klinischer Studien. Bei letzteren ist die Adhärenz nachvollziehbar besser [305].

Bezüglich der Adhärenz wurden Daten aus klinischen Studien zur SCIT und SLIT zusammengetragen [311]. Dabei wird über eine Therapieadhärenz von z. T. 70% bei der SCIT und 75% bei der SLIT berichtet. Allerdings sind diese Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig, da Studien aus den USA und Europa mit unterschiedlichen Therapieregimen und Indikationen sowie Patientengruppen zusammengefasst wurden. Im Rahmen einer randomisiert kontrollierten Studie erhielten 271 Patient/-innen (Alter 15 – 65 Jahre) mit allergischer Rhinitis mit oder ohne Begleitasthma eine SLIT über 3 Jahre [139]. Die Autor/-innen fanden bei knapp 72% der über den gesamten Zeitraum therapierten Patient/-innen eine Adhärenzrate von mehr als 80% und bei 18% eine Adhärenzrate zwischen 60 und 80% [139]. Keine Unterschiede in den Adhärenzraten zwischen SCIT und SLIT fanden sich in weiteren Übersichtsarbeit [312], unabhängig von der Applikationsform liegen die in neueren Studien gefundenen Raten zwischen 75 und 90%. Allerdings stammen auch diese Daten aus klinischen Studien und spiegeln nur sehr ungenau die Therapieadhärenz im Versorgungsalltag wider [125].

Die mangelnde Therapietreue gefährdet jedoch den Therapieerfolg. Zu diesem Schluss führt eine Analyse realer GKV (gesetzliche Krankenversicherung)-SCIT-Verordnungsdaten [313], die eine über die Jahre rückläufige Persistenzrate zeigten: Bei lediglich 24% der mit gängigen SCIT-Produkten behandelten Patient/-innen wurde die SCIT auch im dritten Jahr durchgeführt. Ähnliche negative Resultate liefern als „poster“ bzw. „letter“ publizierte Daten aus Deutschland und Italien für die SLIT über 3 Jahre (13,2 – 22,7%) [311, 314]. In einer weiteren Analyse realer GKV-Verordnungsdaten wurde die Persistenz von 1.409 mit marktführenden SCIT- und SLIT-Produkten behandelten Patient/-innen ermittelt [315]. Diese Analyse ermittelte unbefriedigende Persistenzraten im dritten Therapiejahr von 34% bis zu 51% der Patient/-innen. Eine Auswertung der GKV-Verordnungsdaten von 562 Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 4 und 18 Jahren ergab für die AIT eine Persistenzrate von 44,1% im 3. Jahr [316]. Neuere Untersuchungen unter „real world evidence“ Bedingungen zeigen deutliche und auch altersabhängige Unterschiede zwischen der Adhärenz bei SCIT und SLIT Produkten.

Patienteninformation zur sublingualen spezifischen Immuntherapie

Weitere ärztliche Anmerkungen (z. B. individuelle Risiken):

Alternativ könnte die Applikationsform der Allergengabe variiert werden (Gabe des Allergens mittels Injektion unter die Haut am Oberarm in regelmäßigen Abständen in einer Arztpraxis statt Gabe des Allergens unter die Zunge), wenn geeignete Präparate vorhanden sind und ihre individuellen Besonderheiten dies zulassen.

Der Erfolg ist abhängig von Ihrer Therapietreue (tägliche Einnahme!). Da die Behandlung über einen Zeitraum von 3 Jahren empfohlen wird, verlangt diese ein hohes Maß an Mitarbeit von Ihnen. Nehmen Sie bitte an der Behandlung nur teil, wenn Sie sicher sind, die Therapie zuverlässig durchführen zu wollen und auch die Zuverlässigkeit aufzubringen (denn dann können Sie am ehesten von Ihrer Therapie profitieren).

Die erste Einnahme soll in der Praxis und unter Aufsicht Ihres Arztes erfolgen. Damit wird sichergestellt, dass die Tablette oder die Tropfen korrekt eingenommen werden. Die Verträglichkeit der sublingualen Immuntherapie ist sehr gut. Lokale Beschwerden wie zum Beispiel Juckreiz in der Mundhöhle oder im Hals, selten auch Schleimhautschwellungen in diesen Regionen können auftreten und sind meist vorübergehend in der Einleitungsphase. Magen-Darmbeschwerden sind selten. Schwere allergische Allgemeinreaktionen sind extrem selten und traten bisher vereinzelt nur bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma auf. Besprechen Sie diese Nebenwirkungen mit Ihrem Arzt.

© Ärzteverband Deutscher Allergologen e.V. (AeDA)

Abb. 5: Patienteninformation zur sublingualen spezifischen Immuntherapie.

*Sofern beide Elternteile sorgeberechtigt sind und nur ein Elternteil unterschreibt, erklärt er/sie mit der Unterschrift, dass das Einverständnis des anderen Elternteils vorliegt oder der/die Unterzeichnende das alleinige Sorgerecht hat.

Tab. 11. Maßnahmen zur Steigerung der Therapie-Adhärenz bei der AIT (modifiziert nach [33, 305, 307, 308, 309, 319]).

A. Patient/-innspezifische Voraussetzungen	– verständiger Patient/-in
	– entsprechende Krankheitslast und -wahrnehmung
	– Vereinbarkeit der geplanten AIT mit Situation im Alltag (Zeitfaktor, Routineabläufe, regelmäßiger Arzt/Ärztin-Kontakt zur Verlaufskontrolle)
B. Informationen und Patient/-inneninstruktion	– Akzeptieren der Therapienotwendigkeit
	– Wissen um Effektivität der AIT bei entsprechender Adhärenz
	– realistische Erwartung an die AIT
	– Vertrauen in die Sicherheit der Therapie
C. Management in Praxis und Klinik	– umfassende Erfahrung mit der entsprechenden Applikationsroute und den angewendeten AIT-Produkten
	– Ansprechpartner für evtl. Fragen und Unsicherheiten der Patient/-innen
	– Recall-Systeme
	– gutes Praxis-/Klinik-Management (Terminvergabe, ausreichende Anzahl von Personal)
	– Ressourcen für umfassende Aufklärung und LL-gerechte Durchführung der AIT

So zeigte eine retrospektive Untersuchung basierend auf Verordnungsdaten bei einem Hausstaubmilben Allergoid eine Therapieadhärenz von 38,6% nach 3 Jahren subkutaner Therapie; signifikant höher war die Adhärenzrate bei den untersuchten Kindern mit 47,9% im Vergleich zu 41,3% bei den Jugendlichen und 35,5% bei den Erwachsenen [178].

Eine retrospektive RWE-Studie, ebenfalls basierend auf Verordnungsdaten zur Therapieadhärenz mit sublingualen und subkutanen Allergen-Immuntherapiepräparaten (Gras- und Baumpollen) ergab gleichermaßen deutlich erniedrigte Adhärenzraten mit signifikanten Unterschieden zwischen beiden Applikationsformen: während die SCIT-Adhärenz für das Gras- und Baumpollen-Allergoid bei 37,5 bzw. 35,0% nach 3 Jahren lag, betrug die SLIT-Adhärenz bei den beiden untersuchten Tropfen- und Tablettenpräparaten zwischen 9,6 und 13,4% für die Graspollen und 10,3 bis 18,2% für die Baumpollenpräparate. Erneut war die Adhärenz der behandelten Kinder sowohl für das subkutane Allergoid der Baumpollen als auch der Graspollen signifikant besser als die der Erwachsenen [39]. Eine retrospektive Kohortenanalyse aus Deutschland basierend auf Verordnungsdaten an 5.677 Patient/-innen, die eine subkutane Therapie mit einem Hausstaubmilbenallergoid erhielten sowie 4.720 Patient/-innen, die eine sublinguale Therapie mit einer Hausstaubmilbentablette einnahmen, ergab eine Therapieadhärenz von 55,0% nach 3 Jahren bei der SCIT, während die SLIT Adhärenz bei 30,3% lag [317]. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Therapieformen ließen sich auch in einer weiteren Studie nachweisen mit 42% Adhärenz über 3 Jahre bei Pollen-SCIT bzw. 45% bei Hausstaubmilben-SCIT im Vergleich zu 16% bei Pollen-SLIT [318].

In einer anderen Arbeit wurden SCIT- und SLIT-Patient/-innen unter anderem nach erfolgter Therapie zu nachteiligen Aspekten

der Behandlung befragt [304]. Dies kann Aufschluss über Gründe für nicht zufriedenstellende Therapieadhärenz geben. 69,5% der Patient/-innen bemängelten die starke zeitliche Beanspruchung und 62,5% die Nebenwirkungen der Therapie. 60,7% der Patient/-innen verspürten keine Linderung der Beschwerden und 53,7% erhielten unzureichende Informationen über die Therapie. Wichtige Gründe für einen vorzeitigen Therapieabbruch sind demnach sowohl in der mangelhaften Patienteninformation als auch in der Therapiedurchführung und dem Praxismanagement zu suchen. Hieraus sind sinnvolle Empfehlungen für die Steigerung der Therapieadhärenz abzuleiten (Tab. 11).

Die Verbesserung der Adhärenz in der AIT ist eine der wichtigsten Aufgaben in der Zukunft, um eine Wirksamkeit der kausalen Therapie zu gewährleisten. Zusätzliche Anreize und Unterstützungen der ärztlichen Leistung (wie zum Beispiel der bayerische Selektivvertrag) sind wünschenswert.

Fazit 34: Die Therapieadhärenz der AIT-Patient/-innen ist unabhängig von der Applikationsform niedriger als von ärztlicher Seite angenommen; sie ist allerdings für den Therapieerfolg von entscheidender Bedeutung. Die Verbesserung der Adhärenz in der AIT ist eine der wichtigsten Aufgaben, um eine optimale Wirksamkeit der Therapie zu gewährleisten. Maßgeblich für eine hohe Adhärenz sind die Beachtung patientenspezifischer Voraussetzungen, die umfängliche Instruktion der Patient/-innen sowie ein optimiertes Praxis-/Klinik-Management.

6.5. Subkutane Immuntherapie

Eine Übersicht über empfehlenswerte Prozeduren bei der Durchführung der SCIT finden sich in Tabelle 12.

Tab. 12. Empfehlenswerte Vorkehrungen und Prozeduren bei der Anwendung der SCIT.

1.	Überprüfen Sie, ob das vorgesehene Injektionsintervall eingehalten wurde, und befragen Sie den/die Patient/-in zum Allgemeinzustand, der Einnahme von Medikamenten, seiner aktuellen allergischen Symptomatik und der Verträglichkeit der vorangegangenen Injektion, um Gegenanzeigen auszuschließen und die zu verabreichende Dosis ggf. individuell anzupassen.
2.	Notieren Sie das Injektionsdatum und die zu verabreichende Dosis in der Patient/-innendokumentation (zum Beispiel im Injektionsprotokoll der Packungsbeilage).
3.	Entnehmen Sie die entsprechende Durchstechflasche. Überprüfen Sie Patient/-innendaten, Allergenzusammensetzung, Konzentration und Verfallsdatum der Flasche.
4.	Schwenken Sie die Flasche, um den Inhalt gleichmäßig zu durchmischen. Vermeiden Sie dabei Schaumbildung und verwenden Sie das Präparat nicht, wenn es gefroren ist oder war.
5.	Desinfizieren Sie den Verschlussstopfen mit einem Alkohol-Tupfer und entnehmen Sie das entsprechende Volumen mit einer sterilen 1 ml-Einmalspritze.
6.	Heben Sie nach Reinigung und Desinfektion der Injektionsstelle eine Hautfalte eine Handbreit oberhalb des Ellenbogens ab, aspirieren Sie (bei größerem Volumen ggfls. mehrfach) und injizieren dann langsam streng subkutan.
7.	Überwachen Sie den/die Patient/-in nach der Injektion mindestens 30 Minuten. Wenn während dieser Zeit unerwünschte Reaktionen auftreten, muss die Beobachtung bis zur Normalisierung des Gesundheitszustandes ausgedehnt werden. Anaphylaktische Nebenwirkungen müssen umgehend gemäß der AWMF-Anaphylaxie-Leitlinie [320] behandelt werden und können einen Krankenhausaufenthalt erfordern.
8.	Klären Sie den/die Patient/-in darüber auf, dass er sich während der Beobachtungszeit oder bei später auftretenden Anzeichen einer Nebenwirkung sofort mit dem/der behandelnden Arzt/Ärztin oder dessen Vertretung in Verbindung setzt. Geben Sie dem/der Patient/-in ggf. Medikamente zur Behandlung von spät auftretenden Reaktionen mit.

Fazit 35: Verschiedene Vorkehrungen und Prozeduren sind hilfreich, um eine leitlinien-gerechte Durchführung der SCIT zu gewährleisten. Diese finden sich ebenfalls in den entsprechenden Fach- und Gebrauchsinformationen der SCIT-Präparate.

Vor der Injektion wird der/die Patient/-in nach relevanten aktuellen Symptomen (zum Beispiel allergischen Beschwerden oder Infektzeichen), der Verträglichkeit der letzten Injektion, durchgemachten Erkrankungen, neuer oder veränderter Medikamenteneinnahme und Impfungen befragt und das Intervall zur letzten Injektion geprüft [321]. Die Therapieallergenpräparate sind im Kühlschrank bei ca. 4 °C aufzubewahren, eine Verwechslung kann zum Beispiel durch lautes Vorlesen von Präparat und Patient/-innennamen im Beisein des/der Patient/-in, verhindert werden.

Die Injektion stellt eine ausschließlich ärztliche Tätigkeit dar und wird durchgeführt mit einer 1 ml-Spritze mit Feingraduierung bis zu 0,1 ml mit einer Injektionsnadel (Größe Nr. 14 – 18, kurzer Anschliff, Nadel von ausreichender Länge) nach Desinfektion des relevanten Hautareals. Die Injektionen erfolgen streng subkutan in eine abgehobene Hautfalte nach vorheriger Aspiration (je nach Injektionsvolumen auch mehrfach) handbreit über dem Olekranon an der Streckseite der Oberarme und werden unter Angabe des Injektionsorts und der Dosis dokumentiert. Bei der Auswahl der Injektionsnadel ist in Deutschland die Biostoffverordnung BGR 250/TBR 250 (Berufsgenossenschaftsregeln/Technische Regeln für biologische Arbeitsstoffe im Gesundheitswesen und in der Wohlfahrts-pflege), die nationale Richtlinie zur Vermeidung

von Verletzungen durch scharfe/spitze Instrumente im Krankenhaus- und Gesundheitssektor, zu beachten und wo adäquat eine Injektionsnadel mit verletzungssicherem Injektionssystem zu wählen (Retraktionssystem, Nadelschutzschild o. Ä.) [322].

Nach der Injektion muss der/die Patient/-in mindestens 30 Minuten unter ärztlicher Beobachtung bleiben [33].

Sämtliche in dieser Zeit und danach auf eine allergische Reaktion hinweisenden Symptome sollte der/die Patient/-in unverzüglich dem Personal mitteilen. Nach der Wartezeit ist die Injektionsstelle zu kontrollieren. Bei einer verstärkten Lokalreaktion ist der Durchmesser zu dokumentieren, da ggf. bei der nächsten Injektion eine Dosisanpassung gemäß der jeweiligen Gebrauchs- und Fachinformation des eingesetzten SCIT-Therapieallergen (TA)-extraktes zu erfolgen hat.

Empfehlung 19: Die Fach- und Gebrauchsinformationen der SCIT-Präparate sind zu beachten. Kurz vor und für den Rest des Tages nach der Injektion bei der SCIT sollen Augmentationsfaktoren für allergische Reaktionen (zum Beispiel körperliche Belastung, Saunabesuche, Alkoholgenuss) gemieden werden. Zwischen einer SCIT-Injektion und einer planbaren Impfung sollte der Abstand mindestens eine Woche betragen. Es ist daher empfehlenswert, Impfungen in der Erhaltungsphase der SCIT durchzuführen. Sofort notwendige Impfungen (zum Beispiel Tetanus nach Verletzungen) können jederzeit erfolgen. Die Fortsetzung der SCIT erfolgt dann gemäß den Fach- und Gebrauchsinformationen. *Starker Konsens, Zustimmung 100%.*

Empfehlung 20: Generell wird die Durchführung sowohl der SCIT als auch der SLIT nur mit Präparaten empfohlen, für welche ein ausreichender Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit in klinischen Studien vorliegt. Ausnahmen gelten für seltene Allergene (Nicht-TAV Allergene), bei denen aufgrund mangelnder Patient/-innenzahlen ausreichend große Studien nicht durchführbar sind. *Starker Konsens, Zustimmung 100%.*

Für viele AIT-Präparate/Therapieallergene besteht die Therapie aus einer Anfangsbehandlung (Initialtherapie, Dosissteigerungsphase), in der die Dosis schrittweise gesteigert wird, und einer anschließenden Fortsetzungsbehandlung (Erhaltungstherapie). Alle Dosierungsschemata sind hersteller- und präparatebezogene Empfehlungen, die individuell angepasst werden müssen. Für die Dosissteigerung stehen verschiedene Initialtherapie-Schemata zur Verfügung, die sich verallgemeinernd als konventionelle Aufdosierung, Cluster-Aufdosierung und Rush-Aufdosierung darstellen lassen.

Bei saisonalen Aeroallergenen wird im Allgemeinen empfohlen, die Therapie bis zur Maximaldosis außerhalb der Allergiesaison einzuleiten und für mindestens 3 weitere Jahre fortzuführen [1, 33]. Für einige Therapieallergene ist auch eine intrasaisonale Initialtherapie möglich (siehe Fach- und Gebrauchsinformationen) [323]. Die Therapieabstände liegen in der Dosissteigerungsphase (häufig Verdoppelung der vorherigen Dosis gemäß Fach- und Gebrauchsinformationen) zwischen 3 und 7 Tagen bei wässrigen Therapieallergenen und ein bis zwei Wochen bei Semidepot-Therapieallergenen. Bei Aeroallergenen werden als Therapieallergene zur SCIT überwiegend Semidepot-Therapieallergene angewandt. Bei Cluster- oder Rush-Steigerungsschemata werden mehrere Injektionen je Behandlungstag verabreicht [324, 325]. Eine kosaisonal durchgeführte SCIT (Fortführung während der Beschwerdesaison) ohne Dosisreduktion ist bei entsprechender Fach- und Gebrauchsinformation, fehlenden allergischen Symptomen zum Zeitpunkt der Injektion und sorgfältiger klinischer Dokumentation möglich.

Aufgrund potenziell abweichender biologischer Aktivität kann (präparate- und herstellerspezifisch (s. Fach- und Gebrauchsinformation) beim Beginn einer neuen Charge auch in der Fortsetzungsbehandlung eine Reduktion der vorgesehenen Dosis erforderlich werden.

Bei Überschreiten des Injektionsabstands wird die Dosis gemäß Fach- und Gebrauchsinformation reduziert, und zwar umso mehr, je größer die Zeitüberschreitung ist. Die Dauer der SCIT sollte bei Atemwegsallergien mindestens 3 Jahre betragen.

Obwohl nur wenige kontrollierte Studien für die parallele AIT mit zwei unterschiedlichen Allergenextrakten in gleicher Sitzung existieren [326], hat es sich im klinischen Alltag bewährt, zwischen den Injektionen bzw. den sublingualen Applikationen aus Sicherheitsgründen einen Abstand von (15 –) 30 Minuten zu belassen, wobei auf die Fach- und Gebrauchsinformation hingewiesen wird. Nach der letzten Injektion ist die übliche Beobachtungszeit von 30 Minuten einzuhalten. Somit werden mehrere komplette Therapiesitzungen (Applikation, Nachkontrolle) mit mehreren Extrakten an einem Tag möglich. Alternativ ist es möglich, die Präparate an verschiedenen Tagen zu verabreichen.

Die AIT wird im Allgemeinen ambulant durchgeführt. Bei einer Rush-Aufdosierung (siehe unten) oder bei Risiko-Patient/-innen (ausgeprägtere Allgemeinreaktionen, relative Kontraindikationen) sollte die Einleitung der SCIT unter stationären Bedingungen erwogen werden. Bei Patient/-innen mit erhöhtem Gefährdungspotential sollte ein Atemwegs- und Herz-/Kreislaufmonitoring erfolgen, bei Patient/-innen mit allergischem Asthma wird empfohlen, in regelmäßigen Intervallen Lungenfunktionsuntersuchungen durchzuführen, je nach medizinischer Notwendigkeit auch vor und nach jeder Injektion.

Zur Indikationsstellung, Kontraindikationen, Möglichkeiten der Therapiekontrolle und Therapiedauer bei der Hymenopteren-gift-AIT wird auf die AWMF-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespen-giftallergie“ verwiesen [327].

6.6. Sublinguale Immuntherapie

Die SLIT wird ambulant gemäß der vom Hersteller beigefügten Fach- und Gebrauchsinformationen durchgeführt.

Je nach Präparat und Herstellerangaben ist die erste Dosis unter Aufsicht und Nachbeobachtung eines/einer allergologisch erfahrenen Arztes/Ärztin einzunehmen. Gemäß der jeweiligen präparate- und herstellerspezifischen Angaben (s. Fach- und Gebrauchsinformation) kann die AIT mit einigen SLIT-Therapieallergenen während des Pollenfluges begonnen werden („intrasaisonaler Beginn“).

Bei Virusinfekten des Respirationstrakts kann die Einnahme entweder nach ärztlicher Empfehlung fortgeführt werden bzw. ist diese zu unterbrechen (siehe Fach- und Gebrauchsinformation). Bei akuten Entzündungen oder Verletzungen der Mund-/Rachenschleimhaut, bei größeren oropharyngealen oder zahnchirurgischen Eingriffen, bei akuter Gastroenteritis oder bei unkontrolliertem Asthma sollte kein Allergenextrakt zur SLIT eingenommen werden (siehe Fach- und Ge-

brauchsinformation). Für ein Milben-SLIT-Präparat wurde die Sicherheit einer AIT auch bei Patient/-innen mit unkontrolliertem, aber nicht schwerem Asthma belegt [92, 146].

Fazit 36: Verschiedene Vorkehrungen und Prozeduren sind auch bei der SLIT hilfreich, um eine leitliniengerechte Durchführung zu gewährleisten. Diese orientieren sich an den Empfehlungen in den Fach- und Gebrauchsinformationen der SLIT-Präparate.

Eine kosaisonal durchgeführte SLIT (Fortführung während der Beschwerdesaison) ohne Dosisreduktion ist bei entsprechender Fach- und Gebrauchsinformation, aktuell fehlenden oder geringen allergischen Symptomen und sorgfältiger klinischer Dokumentation möglich. Die Dauer der SLIT sollte mindestens 3 Jahre betragen. Wird die Behandlung in einer anderen Praxis fortgesetzt, sollte besonders bei Fragen zur Wirksamkeit und Sicherheit eng mit dem/der Arzt/Ärztin kooperiert werden, der die Indikation ursprünglich gestellt hat.

Empfehlung 21: Die SLIT sollte entsprechend der jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformation des Herstellers durchgeführt werden. Sofern die AIT nach der Indikationsstellung von einem/einer anderen Arzt/Ärztin durch- oder weitergeführt wird, ist eine enge Zusammenarbeit erforderlich, um eine konsequente Umsetzung und risikoarme Durchführung der Therapie sicherzustellen. *Starker Konsens, Zustimmung 100%.*

7. Sicherheit, Risikofaktoren und unerwünschte Wirkungen

7.1. SCIT

Die AIT mit SCIT-Präparaten ist bei sachgerechter Applikation, indikationsbezogener Patient/-innenselektion und Durchführung in einer mit dieser Therapieform erfahrenen Praxis/Klinik sicher und gut verträglich [328, 329, 330]. Lokale Reaktionen an der Stichstelle mit Rötung, Schwellung und Juckreiz treten sehr häufig auf, sind aber durch lokale Behandlungsmaßnahmen (zum Beispiel Kühlung oder topische Glukokortikoide) oder systemische Antihistaminika gut behandelbar.

Bei Auftreten gesteigerter Lokalreaktionen (> 10 cm Durchmesser der Rötung und/oder Schwellung) an der Injektionsstelle sind für die Dosierung der folgenden Injektion die

spezifischen Informationen aus der Hersteller- und Gebrauchsinformation des jeweiligen SCIT-Präparats zu berücksichtigen. Eine amerikanische Arbeitsgruppe konnte allerdings in einer retrospektiven Auswertung eigener Patient/-innendaten zeigen, dass gesteigerte Lokalreaktionen kein erhöhtes individuelles Risiko für das Auftreten systemischer Reaktionen bieten [331].

Bei Al(OH)-haltigen SCIT-Produkten können selten, besonders bei unkorrekter intradermaler statt subkutaner Applikationstechnik, eventuell als Ausdruck einer Al(OH)-Kontaktallergie und am ehesten einer Fremdkörperreaktion persistierende Knötchen/Knoten bzw. Granulome entstehen [332, 333, 334]. In diesen Fällen empfiehlt es sich, die Therapie auf ein nicht Al(OH)-haltiges Allergenextrakt umzustellen. Aluminiumsalze sind die am häufigsten eingesetzten Depotadjuvantien in der allergenspezifischen SCIT [335]. Risiken durch Aluminium als Adjuvant werden seit Längerem immer wieder kritisch diskutiert. In einer 2014 veröffentlichten Stellungnahme des PEI zur Sicherheit von Aluminium in Therapieallergenen werden sowohl die lokale Verträglichkeit, das Sensibilisierungspotenzial, die Toxizität und die Daten aus der Pharmakovigilanz in Deutschland adressiert [336].

Demnach ist das Sensibilisierungspotenzial von Aluminium insgesamt als geringgradig einzuschätzen, bei der SCIT wurde nur vereinzelt von einer Sensibilisierung der Patient/-innen berichtet [332, 333, 337]. Toxische Wirkungen sind abhängig von der resorbierten Menge an Aluminium [337]. Der Beitrag einer SCIT zur lebenslangen Akkumulation von Aluminium im Organismus ist – bei 3-jähriger Therapie, basierend auf einer Erhaltungsdosis von acht s.c. Injektionen pro Jahr mit je 0,5 mg Aluminium – im Vergleich zu anderen Quellen als gering einzustufen. Auch die spezifische Auswertung aller Nebenwirkungsmeldungen zu Therapieallergenen von 1986 bis 2013 ergibt kein Sicherheitssignal. Das PEI kommt zu dem Schluss, dass die derzeit vorliegenden wissenschaftlichen Daten nicht auf eine Gefährdung von Kindern oder Erwachsenen durch die SCIT mit aluminiumadjuvantierten Allergenen schließen lassen und dass somit nach derzeitigem Kenntnisstand keine Gründe vorliegen, die Praxis der Verwendung von zugelassenen Therapieallergenen, die mit Aluminium adjuvantiert sind, zu ändern.

Zur weiteren Verbesserung der Datenlage zur Sicherheit von aluminiumhaltigen Adjuvantien wurde 2015 vom PEI ein Forschungsprogramm zu einem physiologiebasierten Toxikokinetikmodell (PBTK Modell) aufgelegt und finanziert, welches das PEI bei der kontinuierlichen Beurteilung der Sicherheit Alumi-

Tab. 13. Risikofaktoren für systemische Reaktionen während der AIT (modifiziert nach [328, 330, 344, 349, 350, 351]).

unkontrolliertes, unzureichend behandeltes Asthma
Augmentationsfaktoren wie zum Beispiel körperliche Anstrengung
aktuelle allergische Symptome
akute Infekte
Mastzellerkrankungen und erhöhte Tryptase
hoher Sensibilisierungsgrad des/der Patient/-in
frühere anaphylaktische Reaktion während der AIT
inadäquate Dosissteigerung während der Einleitungstherapie und Fehldosierung im Allgemeinen
ungeeignete Injektionstechnik (bei SCIT)

nium adjuvantierter Arzneimittel unterstützen soll [338].

Fazit 37: Die Anwendung aluminiumadjuvantierter SCIT Präparate stellt nach derzeitiger Erkenntnis kein Risiko für toxische Effekte bei Kindern oder Erwachsenen dar.

Mögliche systemische allergische Reaktionen bei der SCIT können leichte bis schwere Formen von Reaktionen der Haut, des Gastrointestinaltrakts, der Atemwege oder des Herz-Kreislauf-Systems beinhalten. In einer zwischen 2008 und 2013 von der American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) und dem American College of Allergy, Allergy and Immunology (ACAAI) durchgeführten Erhebung auf Basis von 28,9 Millionen Injektionsvisiten bei 344.480 Patient/-innen fanden sich bei insgesamt 1,9% der Patient/-innen systemische Reaktionen, davon bei 0,49/10.000 Injektionen (0,08% der Patient/-innen) Grad 3 und in 63 Fällen (0,02% der Patient/-innen) Grad 4 nach WAO-Klassifizierung [339, 340]. 14% der systemischen Reaktionen begannen mehr als 30 Minuten nach der Injektion, diese waren jedoch meist mild bis moderat, keine fatal. Es wurde über 2 bestätigte fatale Reaktionen unter der Betreuung von Allergologen und 2 weitere bei Nichtallergologen berichtet [340, 341, 342]. In der Fortsetzung der Erhebung wurden von 2015 bis 2017 fünf weitere bestätigte Todesfälle gemeldet, was 0,8 fatalen Reaktionen pro Jahr über einen Zeitraum von insgesamt 9 Jahren entspricht [343].

Der European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI), der von 2012 bis 2014 in Frankreich, Deutschland und Spanien erhoben wurde, zeigte im Rahmen von 3.398 SCIT-Therapien bei 57.463 SCIT-Dosen 97 systemische Reaktionen nach der MedDRA-Terminologie [www.medra.org], d. h. in 2,9% aller Behandlungen bzw. 0,17% aller Injektionen. Fatale Reaktionen traten nicht auf [344]. In der Untergruppe der Kinder und Jugendlichen ($11,7 \pm 3,9$ Jah-

re) ergaben sich bei 1.127 Behandlungen mit 19.669 Injektionen bei 1,53% der Patient/-innen systemische Reaktionen [345]. In der Gesamtgruppe waren die Verwendung von unmodifizierten Extrakten, keine Anwendung von symptomatisch wirkenden Allergiemedikamenten (als möglicher Hinweis auf eine nicht zufriedenstellende Symptomkontrolle), Asthma, Sensibilisierung auf Tiere oder Pollen, Cluster- versus Rush-Schema und frühere Episoden von Anaphylaxie mit einem höheren Risiko für systemische Reaktionen verbunden.

In einer weiteren prospektiven Beobachtungsstudie von 2012 bis 2014 an 581 pädiatrischen Patient/-innen zeigten sich bei 10.015 Injektionen bei 2,2% der Patient/-innen systemische Reaktionen vom Soforttyp, bei 7,4% vom Spättyp [346]. Schwere systemische Reaktionen vom Grad III in der Klassifikation nach Ring und Messmer [347] wurden in 0,03% aller Behandlungen beobachtet, alle traten innerhalb von 30 Minuten nach der Injektion auf. Grad IV Reaktionen wurden nicht gesehen [346].

Gemäß den Daten aus dem PEI (1991 – 2000) wurde die Inzidenz von schweren Reaktionen mit 0,002 – 0,0076% (bezogen auf Injektionen) bei nichtmodifizierten (nativen) Allergenextrakten und mit 0,0005 – 0,01% bei chemisch modifizierten Allergenextrakten (Allergoide) errechnet [348]. Schwere Reaktionen sind teilweise durch Risikofaktoren erklärbar und meistens durch Umsicht und Prophylaxe vermeidbar [328, 330, 349]. Tabelle 13 gibt einen Überblick über mögliche Risikofaktoren, die mit dem Auftreten von systemischen Reaktionen bei der AIT verbunden sein können.

Fazit 38: Die meisten unerwünschten Reaktionen sind leicht bis mittelschwer und lassen sich gut behandeln. Das Auftreten schwerer, potenziell lebensbedrohlicher systemischer Reaktionen bei der SCIT ist möglich, jedoch bei Einhaltung aller Sicherheitsmaßnahmen sehr selten.

Empfehlung 22: Nach Auftreten einer schweren Reaktion im Kontext einer AIT soll die Entscheidung über die Fortsetzung oder den Abbruch der Therapie von einem Allergologen/einer Allergologin bzw. einem/einer in dieser Therapie erfahrenen Arzt/Ärztin unter Abwägung der Risiken bei Therapiefortsetzung, Indikation und der Therapiealternativen gemeinsam mit dem/der Patient/-in getroffen werden (s. auch oben, Kapitel 5 und 6). *Starker Konsens, Zustimmung 100%.*

Zu diesem Zweck ist der/die Patient/-in gegebenenfalls an den/die Arzt/Ärztin zu überweisen, der/die die Indikation zur SCIT ursprünglich gestellt hat. Die oben beschrie-

benen Risikofaktoren sollten ermittelt und in Zukunft im Zusammenhang mit der SCIT vermieden werden. Im Fall der Fortsetzung der Therapie wird eine Dosisreduktion entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation des jeweiligen Präparats empfohlen. Bei unerwünschten Begleitreaktionen ist eine Prämedikation mit einem oralen Histamin 1 (H1)-Rezeptorantagonisten möglich, um die Häufigkeit und den Schweregrad möglicher systemischer Reaktionen zu mindern. Allerdings sind diese trotz dieser Prämedikation nicht ausgeschlossen [280, 324, 325, 352, 353, 354]. Eine umfassende Aufklärung des/der Patient/-in zu Beginn der Therapie ist von besonderer Bedeutung (s. auch Kapitel 6). Das Management schwerer unerwünschter Wirkungen wird in Kapitel 8 (Notfalltherapie) ausführlich beschrieben.

7.2. SLIT

Die AIT mit SLIT-Präparaten wird bei sachgerechter Applikation, indikationsbezogener Patient/-innenselektion und Durchführung als sicher eingestuft [125, 355]. Nebenwirkungen bei der SLIT sind dosisabhängig [183, 356, 357] und werden in zusammenfassenden Arbeiten in einer Größenordnung von ca. 45 – 80% angegeben [358, 359]. Nebenwirkungen sind in der Regel mild und treten überwiegend als lokale Schleimhautreaktionen (oropharyngealer Juckreiz, Missempfindungen, Mund-/Rachenschleimhautschwellungen, Ulzerationen der Zunge, etc.) auf [125, 183, 350, 356, 357, 358, 359, 360, 361]. Lokale UAW manifestieren sich überwiegend in der Einleitungsphase bzw. den ersten Behandlungswochen [362] und limitieren sich zumeist nach wenigen Therapiewochen [125]. Sie stellen jedoch insbesondere in der Einleitungsphase einen relevanten Risikofaktor für einen vorzeitigen Therapieabbruch dar. Daher ist eine umfassende Aufklärung des/der Patient/-in zu Beginn der Therapie von besonderer Bedeutung (s. auch Kapitel 6, Stichwort „Aufklärung“). Gastrointestinale Symptome werden bei der SLIT mit einer Häufigkeit von 14% beschrieben [355]. Eosinophile Ösophagitis, abdominelle Beschwerden, Dyspnoe, Asthma Exazerbationen, aber auch generalisierter Juckreiz und Anaphylaxie werden bei einzelnen Patient/-innen berichtet [125, 183, 356, 357, 358, 359]. Obwohl das Risiko für unerwünschte schwere systemische Reaktionen bei der SLIT geringer als bei der SCIT einzustufen ist [125, 348], sind in der Literatur schwere Reaktionen bei der SLIT beschrieben [350, 358]. Teils erfolgte jedoch hierbei die Behandlung nicht entsprechend den heute üblichen Standards (nicht standardisierte Extrakte, Rush-Protokolle, zu

hohe Dosis, Patient/-innen mit vorherigem Abbruch einer SCIT aufgrund schwerer Reaktionen) [350]. Nach [99] wurde bei 6 Patient/-innen Adrenalin zur Behandlung systemischer Nebenwirkungen eingesetzt, schwere Anaphylaxien werden hier aber nicht berichtet. In den USA muss SLIT-Patient/-innen aus Sicherheitsgründen ein Adrenalin-Autoinjektor für die Eigenbehandlung anaphylaktischer Reaktionen verordnet werden. Eine entsprechende Empfehlung gibt es in Europa nicht. Ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten schwerer systemischer Nebenwirkungen der SLIT – ebenso wie bei der SCIT – ist ein ungenügend kontrolliertes Asthma [350].

Bezüglich des Sicherheitsprofils der SLIT gilt es zu bedenken, dass die meisten Nebenwirkungen zu Hause auftreten, ohne Möglichkeit einer raschen ärztlichen Intervention bei (sehr seltenen) systemischen Reaktionen. Es ist deshalb wichtig, Patient/-innen respektive deren Eltern genau zu informieren über das Vorgehen bei Auftreten von Nebenwirkungen, beim Vergessen der Einnahme der SLIT-Produkte und über Situationen, in denen die SLIT vorübergehend ausgesetzt werden soll. Dazu gehören u. a. elektive Operationen im mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Bereich, das Vorhandensein von oropharyngealen Infektionen und Läsionen (Ulcera, Gingivitis, Periodontitis), Gastroenteritiden und Asthmaexazerbationen [125]. Bei für Patient/-innen belastenden lokalen Nebenwirkungen wie Juckreiz oder geringer Schleimhautschwellung kann die prophylaktische Einnahme eines oralen H1-Rezeptorantagonisten, gerade zu Beginn der Behandlung, erwogen werden. Bei wiederholtem Auftreten stärkerer Lokalreaktionen soll eine Dosisanpassung oder ggf. ein Therapieabbruch erfolgen.

Empfehlung 23: Da die SLIT zu Hause und ohne unmittelbare ärztliche Aufsicht durchgeführt wird, soll auf eine sorgfältige und umfassende Aufklärung über die korrekte Durchführung, mögliche Nebenwirkungen, deren Management und Risikofaktoren geachtet werden. *Starker Konsens, Zustimmung 100%.*

Eine Anamnese mit schweren systemischen Reaktionen nach subkutaner Applikation von Allergenen stellt auch bei der SLIT einen Risikofaktor für potenzielle schwere systemische Reaktionen dar [363]. Die WAO empfiehlt die Übernahme der Gradeinteilung der systemischen Reaktionen nach SCIT [274] (modifiziert nach (Tab. 14) [339]) auch für die SLIT und schlägt zudem eine einheitliche Klassifikation von lokalen Nebenwirkungen bei der SLIT vor (Tab. 15) [125, 364].

Ziel beider Klassifikationen ist, weltweit ein einfaches, standardisiertes Meldesystem zu schaffen, das es erlaubt, Häufigkeit und

Tab. 14. Gradeinteilung systemischer Nebenwirkungen bei der Allergen-Immuntherapie nach den Kriterien der World Allergy Organization (WAO) 2017 [274] (modifizierte Einteilung auf der Basis von [339]; freie Übersetzung durch LL-Autoren).

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
			Anaphylaxie	
Symptome(e)/Klinische Zeichen an einem Organ vorhanden	Symptome(e)/Klinische Zeichen mit zwei oder mehr als zwei Organmanifestationen (aus Grad 1)	<u>Untere Atemwege</u> – Milder Bronchospasmus, z. B. Husten, „Wheezing“, Kurzatmigkeit, Besserung durch Behandlung	<u>Untere Atemwege</u> – schwerer Bronchospasmus, keine Besserung oder Verschlechterung durch/trotz Behandlung	<u>Untere oder Obere Atemwege</u> – Atemstillstand [§]
<u>Haut</u> – Urticaria und/oder Erythem-Wärme und/oder Pruritus, an anderer Stelle lokalisiert als die Injektionsstelle Und/oder – Kribbeln oder Juckreiz der Lippen* oder – Angioödem (nicht laryngeal)*				
ODER		UND/ODER	UND/ODER	UND/ODER
<u>Obere Atemwege</u> – Nasale Symptome (zum Beispiel Niesreiz, wässriger Schnupfen, nasaler Juckreiz und/oder nasale Obstruktion) Und/oder – Starkes Räuspern (Juckreiz am Gaumen) Und/oder – Hustenreiz, welcher nicht durch einen Bronchospasmus bedingt ist		<u>Gastrointestinale Symptome</u> – Abdominale Krämpfe* und/oder Erbrechen/Durchfall – jegliche(s) Symptom(e)/Anzeichen von Grad 1 sollten berücksichtigt/genannt werden	<u>Obere Atemwege</u> – Laryngeales Ödem mit Stridor – jegliche(s) Symptom(e)/Anzeichen von Grad 1 oder Grad 3 sollten berücksichtigt/genannt werden	<u>Herz/Kreislauf</u> – Kollaps/Hypotension ^{†§} Und/oder – Ohnmacht (nicht vasovagale Reaktion) – jegliche(s) Symptom(e)/Anzeichen von Grad 1, Grad 3 oder 4 sollten berücksichtigt/genannt werden
ODER		ANDERE		
<u>Konjunktivale Symptome</u> – Rötung, Juckreiz oder Tränenfluss		– Uteruskrämpfe		
ODER				
<u>Andere Symptome</u> – Übelkeit – metallischer Geschmack				

Der letztendliche Grad wird erst nach Ablauf der gesamten Reaktion ermittelt, unabhängig von der Gabe der verabreichten Medikamente. Der endgültige Bericht sollte die ersten Symptome/Hinweis(e), die Zeitspanne zwischen Allergenexposition und Beginn der Reaktion und mit einem zusätzlichen Buchstaben den Umstand berücksichtigen, ob und wann Adrenalin gegeben wurde oder nicht: a ≤ 5 Minuten; b > 5 Minuten bis ≤ 10 Minuten; c > 10 Minuten bis ≤ 20 Minuten; d > 20 Minuten; z keine Gabe von Adrenalin. Abschlussbericht: Grad 1 – 5; a – d, oder z; Erstes Symptom(e)/Klinische(s) Zeichen; Zeit bis zum Auftreten des/der ersten Symptom(e)/Klinische(n) Zeichens. (Beispiel für einen Bericht in [274].

*Reaktionen an der Applikationsstelle werden als lokale Reaktionen gewertet. Mundschleimhautsymptome wie Pruritus nach SLIT oder Wärme und/oder Pruritus bei SCIT wird als lokale Reaktion gewertet. Ein Kribbeln oder Jucken der Lippen oder des Mundes könnte jedoch als systemische allergische Reaktion interpretiert werden, wenn das bekannte Allergen, zum Beispiel Erdnuss, akzidentell in den Mund genommen oder geschluckt wird von einem/einer Patient/-in mit einer entsprechenden Anamnese. Magen-Darm-Reaktionen nach SLIT oder oraler Immuntherapie (OIT) werden auch als lokale Reaktionen angesehen, es sei denn, sie treten mit anderen systemischen Manifestationen von Nebenwirkungen auf. SLIT- oder OIT-Reaktionen im Zusammenhang mit dem Magen-Darm-Trakt und anderen systemische Manifestationen werden als systemische allergische Reaktionen klassifiziert. Lokale Reaktionen bei der SLIT werden nach der WAO-Einteilung klassifiziert [364]. Eine Todesfolge wird nicht in dieser Klassifikation erhoben, sondern als schwerwiegende Nebenwirkung (severe adverse event (SAE)) beurteilt.

[†]Als Hypotension wird nach den Kriterien des ‚National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network‘ Expertengruppe [365] definiert: „Hypotension (nach Minuten bis mehreren Stunden) nach Exposition des/der Patient/-in mit dem bekannten Allergen“.

A) Kinder und Jugendliche: niedriger systolischer Blutdruck (altersabhängig) oder stärkerer Abfall als 30%

- 1 Monat bis 1. Lebensjahr < 70 mmHg
- 1 Jahr bis 10. Lebensjahr < 70 mmHg + (2 × Lebensalter)
- 11 Jahr bis 17. Lebensjahr < 90 mmHg

B) Erwachsene: Systolischer Blutdruck < 90 mmHg oder stärkerer Abfall als 30% Abfall ggü. Ausgangsbefund.

[§]Tod wird als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE, serious adverse event) berichtet (Anmerkung der Autoren).

Tab. 15. Gradeinteilung lokaler Nebenwirkungen bei der sublingualen Immuntherapie (SLIT) nach World Allergy Organization (WAO) 2013 (modifiziert nach [364]; freie Übersetzung durch LL-Autoren).

Symptom/Klinisches Zeichen	Grad 1: leicht	Grad 2: mittel	Grad 3: schwer	Unklarer Schweregrad
Juckreiz/Schwellung im Mund, an der Zunge oder den Lippen; Irritationen* im Rachen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Sodbrennen oder Uvulaödem	nicht störend und keine symptomatische Behandlung erforderlich und kein Abbruch der SLIT aufgrund lokaler Nebenwirkungen	störend oder symptomatische Behandlung erforderlich und kein Abbruch der SLIT aufgrund lokaler Nebenwirkungen	Grad 2 und Abbruch der SLIT aufgrund lokaler Nebenwirkungen	Abbruch der Behandlung, aber keine subjektive oder objektive Beschreibung des Schweregrads durch den/die Patient/-in/Arzt/Ärztin

Jede Lokalreaktion kann frühzeitig (< 30 Minuten) oder verzögert auftreten. *zum Beispiel Gaumenjucken, Brennen oder Schwellung im Hals (ergänzt durch LL-Autoren).

Schweregrad von Nebenwirkungen der AIT (SLIT und SCIT) genauer zu bestimmen [366].

Fehlende Adhärenz, neu auftretende Kontraindikationen, persistierende, inakzeptable lokale Nebenwirkungen, schwergradige Reaktionen nach der Einnahme und ein ausbleibendes klinisches Ansprechen nach einjähriger SLIT können Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Therapie sein. Bei Erfolglosigkeit sollte die Diagnose kritisch überprüft werden. Lassen sich keine konkurrierenden Allergien nachweisen, kann über einen Präparatewechsel nachgedacht werden, da die Zusammensetzung unterschiedlicher Allergenextrakte je nach Firma variiert [367].

Fazit 39: Dosisabhängige unerwünschte lokale Symptome im Mund- und Rachenraum treten häufig zu Beginn der SLIT auf und bergen das Risiko eines frühzeitigen Therapieabbruchs. Systemische Reaktionen hingegen, insbesondere schwere oder anaphylaktische, sind zwar in Einzelfällen beschrieben, kommen aber deutlich seltener vor als bei der SCIT.

Empfehlung 24: Zur Reduktion belastender lokaler Symptome können orale H1-Antihistaminika als Prämedikation eingesetzt werden. *Starker Konsens, Zustimmung 100%.*

7.3. Meldung von Nebenwirkungen der AIT in Deutschland, Österreich und der Schweiz

In Deutschland ist der Inhaber der Zulassung eines Arzneimittels verpflichtet, jeden ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall von 1) schwerwiegenden Nebenwirkungen, die im In- oder Ausland auftreten, innerhalb von 15 Tagen, 2) nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen, die im Inland oder einem

Mitgliedsstaat der Europäischen Union auftreten, innerhalb von 90 Tagen nach Bekanntwerden elektronisch an die EudraVigilance-Datenbank nach Artikel 24 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 nach AMG zu melden. Die Meldung des Verdachts von UAW im alltäglichen Gebrauch ist von großer Wichtigkeit, um möglichst viele Daten über die Sicherheit der Arzneimittel zu erhalten und eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Arzneimittel zu ermöglichen. Ärztinnen und Ärzte, Apotheker/-innen und andere Angehörige der Fachkreise sollten daher ebenfalls jeden Verdachtsfall einer UAW dem nationalen Meldesystem (für Allergenpräparate in Deutschland dem PEI) anzeigen (pdf Meldeformular: postalisch, per Fax oder Email). Die Möglichkeit einer Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch Patient/-innen in Deutschland findet sich online unter <https://nebenwirkungen.bund.de>.

In Österreich ist mit der Vollziehung der hoheitlichen Aufgaben das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) betraut. Das Geschäftsfeld Medizinmarktaufsicht ist Teil der AGES (= AGES MEA) und nimmt die operativen Aufgaben des BASG wahr. Gemäß österreichischem Arzneimittelgesetz und Pharmakovigilanzverordnung (PhVO) 2013 (<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20008606>) sind Angehörige der Berufsgruppen Ärztinnen und Ärzte, Zahnärztinnen und Zahnärzte, Tierärztinnen und Tierärzte, Dentistinnen und Dentisten, Hebammen, Apothekerinnen und Apotheker, Drogistinnen und Drogisten sowie Gewerbetreibende, die gemäß der Gewerbeordnung 1994 zur Herstellung von Arzneimitteln oder zum Großhandel mit Arzneimitteln berechtigt sind, und Zulassungsinhaber von Arzneyspezialitäten verpflichtet, auftretende UAW an die AGES MEA zu melden. Wie auch in Deutsch-

Tab. 16. Notfallausstattung zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen bei der AIT (in Anlehnung an [320]).

Stethoskop
Blutdruckmessgerät
Pulsoxymeter, evtl. Blutzuckermessgerät
Stauschlauch, Venenverweilkanülen (in verschiedenen Größen), Spritzen, Infusionsbesteck, Pflaster zur Fixierung der Kanülen
Sauerstoff und Vernebler mit Sauerstoffmaske (verschiedene Größen)
Beatmungsbeutel mit Masken (verschiedene Größen)
Absaugvorrichtung
ggf. Guedel-Tubus
Volumen (zum Beispiel balancierte Vollelektrolytlösung)
Arzneistoffe zur Injektion: Adrenalin, Glukokortikoid, H1-Rezeptorantagonist
kurzwirksamer β_2 -Adrenozeptoragonist, zum Beispiel Salbutamol zur Inhalation, bevorzugt als Dosieraerosol mit adäquater Inhalierhilfe

land haben Zulassungsinhaber Informationen über sämtliche vermutete schwerwiegende UAW, die im Europäischen Wirtschaftsraum und in Drittländern aufgetreten sind, innerhalb von 15 Tagen nach Kenntnisnahme elektronisch an die Eudravigilanz-Datenbank zu übermitteln. Informationen über sämtliche vermuteten nicht schwerwiegenden UAW, die im Europäischen Wirtschaftsraum aufgetreten sind, hat der Zulassungsinhaber innerhalb von 90 Tagen, nachdem er davon Kenntnis erlangt hat, elektronisch an die Eudravigilanz-Datenbank zu übermitteln (AMG § 75j Abs. 3). Auch in Österreich haben Patient/-innen die Möglichkeit, UAW elektronisch zu melden unter <https://www.basg.gv.at/marktbeobachtung/meldewesen/nebenwirkungsmeldung-human>.

In der Schweiz unterstehen medizinische Fachpersonen seit Einführung des neuen Arzneimittelgesetzes (Heilmittelgesetz, HMG) 2002 einer Meldepflicht für bestimmte UAW, die tödlich oder lebensbedrohlich verlaufen, schwere oder bleibende Schäden verursachen oder solche, die nicht oder ungenügend in der Arzneimittelinformation (Arzneimittelkompendium) erwähnt sind [368]. Die Meldung erfolgt elektronisch über das ELViS Meldetool (Elektronisches Vigilance System) direkt an die Swissmedic, wobei diese in enger Zusammenarbeit mit den regionalen Pharmakovigilanz-Zentren bearbeitet und bewertet werden. Die Swissmedic führt die zentrale schweizerische UAW-Datenbank und leitet eingehende Meldungen an die betroffenen pharmazeutischen Firmen und die Weltgesundheitsorganisation (WHO) weiter. In der Schweiz unterstehen Hersteller und Vertreiber als Zulassungsinhaber ebenfalls der Meldepflicht von UAW und Qualitätsmängeln. Als meldepflichtige UAW gelten schwerwiegende oder bisher nicht bekannte UAW, Häufung bekannter oder bisher nicht

bekannter UAW, Qualitätsmängel und ungewöhnliche Einschränkungen des Vertriebs.

In der EU und der Schweiz sind die Zulassungsinhaber verpflichtet, nach der Zulassung „period safety update reports“ (PSURs) an das „PSUR repository“, welches von der European Medicines Agency (EMA) in enger Zusammenarbeit mit den EU-Mitgliedsstaaten und der Industrie entwickelt wurde, zu senden.

Fazit 40: In Deutschland, Österreich und der Schweiz besteht grundsätzlich eine Meldepflicht beim Auftreten von schwerwiegenden UAW bei der AIT, allerdings finden sich länderspezifische Regelungen bezüglich der praktischen Durchführung.

8. Notfalltherapie

Zu den Frühzeichen einer schweren Reaktion zählen Brennen und Jucken von Handflächen und Fußsohlen, perianaler oder perigenitaler Juckreiz, Husteln/Husten, Harn- und Stuhldrang, Niesattacken und generalisierter Pruritus. Atemwegs- und/oder Kreislaufsymptome können rasch hinzutreten. Systemische Reaktionen nach AIT treten meist innerhalb der ersten 30 Minuten nach Applikation auf. Patient/-innen müssen bei der SCIT deshalb mindestens 30 Minuten nach Injektion unter Beobachtung in ärztlicher Verantwortung bleiben und sollen jede auf eine allergische Reaktion verdächtige Symptomatik sofort melden [33]. Es sind jedoch auch systemische Reaktionen, die später als 30 Minuten auftreten können, beschrieben [346]. Patient/-innen und deren Eltern sollten diesbezüglich aufgeklärt und instruiert werden.

Systemische Reaktionen müssen wegen der Gefahr der raschen Verschlimmerung ohne Verzögerung behandelt werden [369]. Der Umgang mit obligaten Medikamenten und Ausrüstungsgegenständen für den allergologischen Notfall (Tab. 16) [320] muss dem beteiligten Personal vertraut sein. Die Therapie einer schweren systemischen Reaktion soll stadiengerecht und gemäß der Anaphylaxie-Leitlinie erfolgen. Die geeignete Lagerung des Patient/-innen, Adrenalin i. m. (150 µg für Patient/-innen von 7,5/15 – 25/30 kgKG, je nach Präparat, 300 µg für Patient/-innen > 30 kgKG, bei höherem Gewicht ab 60 kg auch 500 µg möglich), eine Volumentherapie über einen großlumigen intravenösen Zugang und eine Sauerstoff (O₂)-Gabe gehören zu den Erstmaßnahmen bei Patient/-innen mit respiratorischen und/oder kardiovaskulären Symptomen. Bei obstruktiver Ventilationsstörung soll Salbutamol frühzeitig eingesetzt werden. Der frühzeitige Einsatz von Adrenalin i. m. zur

Akuttherapie einer anaphylaktischen Reaktion ist sinnvoll, um rasch pharmakologische Effekte (zum Beispiel Kreislaufstabilisierung) zu gewährleisten [369]. Bei nicht ausreichendem Ansprechen ist eine wiederholte Adrenalingabe sinnvoll. Aus praktischen Gründen ist das Vorhalten von Adrenalin-Autoinjektoren in adäquater Dosierung zu empfehlen, um unverzüglich therapeutisch intervenieren zu können. Eine regelmäßige Schulung aller beteiligten Mitarbeiter in Sofortmaßnahmen bei allergischen Allgemeinreaktionen soll erfolgen [320].

Die therapeutischen Empfehlungen zur Notfalltherapie der Anaphylaxie beruhen nur begrenzt auf Daten aus klinischen Studien, sie sind jedoch derzeit weltweit (WAO) [369] sowie auf europäischer Ebene (EAACI, [370, 371]) und auch national im Einklang bezüglich der Empfehlung einer primären Anwendung von Adrenalin i. m. [320], die auch für die Akuttherapie des Notfalls im Rahmen einer SCIT gilt. Die dargestellten Empfehlungen gelten analog für anaphylaktische Reaktionen, wenn sie im Rahmen einer SLIT auftreten würden.

Fazit 41: Das Risiko und die Folge unerwünschter systemischer Reaktionen im Rahmen einer AIT können durch Schulung des Personals, Beachtung der Sicherheitsstandards und rasche Anwendung von Notfallmaßnahmen, einschließlich der frühzeitigen Adrenalin i.m.-Gabe wirksam vermindert werden. Details der Akuttherapie und des Managements anaphylaktischer Reaktionen finden sich in der gleichnamigen S2k-Leitlinie von 2021.

Empfehlung 25: Für die Durchführung der AIT und der möglichen Therapie unerwünschter Nebenwirkungen sollen eine umfangreiche Schulung des Personals, die Beachtung der entsprechenden Sicherheitsstandards und beim Auftreten die rasche Anwendung von erforderlichen Notfallmaßnahmen einschließlich der frühzeitigen i.m.-Gabe von Adrenalin erfolgen. *Starker Konsens, Zustimmung 100%.*

9. Zukunftsperspektiven der AIT

Zusätzlich zu den etablierten Applikationsformen der subkutanen und sublingualen Immuntherapie ist die klinische Entwicklung der epidermalen Immuntherapie und der oralen Immuntherapie zur Behandlung von Erdnussallergien weit fortgeschritten [372, 373]. Hier kann in Zukunft damit gerechnet werden, dass weitere Allergene und Indikationen folgen.

Die intralymphatische Immuntherapie verspricht Vorteile insbesondere im Hinblick auf die Reduktion der notwendigen Injektionen und die niedrige Allergendosis, muss aber aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse in weiteren Studien überprüft werden [374].

Die Kombination eines Allergens oder Allergenmixes mit TLR-Agonisten (TLR4, TLR9) soll zu einer verstärkten Immundeviation von Th2 nach Th1 und einer Induktion von regulatorischen T-Zellen (Treg) führen [375]. SCIT-Präparate, die TLR4-Agonisten enthalten sind bereits auf dem Markt und für die Kombination mit TLR9-Agonisten sind bereits mehrere positive Studien durchgeführt worden.

Die gleichzeitige Gabe einer AIT mit Biologika (anti-IgE, anti-Typ 2 Inflammation [376, 377]) soll sowohl Nebenwirkungen reduzieren, als auch die allergische Typ-2 Entzündung eindämmen. Für die Kombination aus anti-IgE (Omalizumab) mit einer AIT finden sich vielversprechende Resultate im Hinblick auf die Reduktion von Nebenwirkungen. Größere, randomisierte und placebokontrollierte Studien sind allerdings notwendig, um diese Strategie in die klinische Routine zu überführen [377, 378].

Für die Kombination von anti-IL4 mit einer SCIT konnte bislang kein klinischer Vorteil gezeigt werden, obwohl sie zu einer Suppression von Th2-Zellen und der Spätphasenreaktion führte [376]. Die Zulassung und weitere Entwicklung neuer Biologika, die Typ-2-Reaktionen unterdrücken, wird aber sehr wahrscheinlich zu neuen Erkenntnissen in dieser Hinsicht führen.

Ein anderer Ansatz wird in der Entwicklung einer allergenspezifischen passiven Immuntherapie mit humanen monoklonalen IgG4 Antikörpern zur Erhöhung des IgG/IgE Verhältnisses verfolgt. In einer Studie mit IgG4 gegen Fel d 1 fand sich eine schnell wirkende und effektive Reduktion der klinischen Symptome nach Provokation mit Katzenallergenen [379].

Die Entwicklung modifizierter Allergene oder von Allergenfragmenten verspricht ein großes Potential im Hinblick auf die Verbesserung des Wirkungs-Nebenwirkungsprofils, die Standardisierung der Präparate und die Dauer der Behandlung. Die Strategien reichen von Nukleinsäurebasierten Methoden über die Entwicklung von Peptiden zur rekombinanten Herstellung von Wildtypen oder modifizierten Varianten der Allergene [380]. Hierzu finden sich mehrere positive Phase II Studien für verschiedene Allergene, aber auch eine negative Phase III Studie für Peptide zur Behandlung von Katzenallergikern, deren Weiterentwicklung gestoppt wurde (s. Kap. 4.8.2, Stichwort „Haustierallergene“).

Durch die Anwendung moderner Methoden der Vakzinologie sind in diesem Bereich

in Zukunft relevante Neuentwicklungen zu erwarten [9].

Fazit 42: Es besteht die Notwendigkeit, die Allergen-Immuntherapie bezüglich einer gesteigerten und anhaltenden Wirksamkeit und Sicherheit weiterzuentwickeln. Derzeit befinden sich viele innovative Ansätze in der Entwicklung.

Zusammenfassung der Fazits

Die wesentlichen Immunmodifikationen der AIT sind i) die temporäre Induktion regulatorischer Immunzellen (DCreg, Treg, Breg), ii) die Reduktion allergenspezifischer angeborener (innater) Immunität und T-Helfer-Zellaktivität, und iii) die Bildung allergenblockierender IgG- und IgA-Antikörper. Letztendlich entsteht so aus dem primär Th2-dominierten ein „T-Zell-normalisierter“ Endotyp als immunologische Voraussetzung einer klinischen Allergentoleranz.

Produkte zur AIT (SCIT sowie SLIT) sind aufgrund ihrer heterogenen Zusammensetzung nicht vergleichbar. Desgleichen sind die angegebenen Allergenkonzentrationen unterschiedlicher Hersteller aufgrund unterschiedlicher Messmethoden der wirksamen Inhaltsstoffe bisher ebenfalls nicht vergleichbar. Zur SCIT werden nicht-modifizierte Allergene als wässrige oder physikalisch gekoppelte (Semidepot-) Extrakte sowie chemisch modifizierte Extrakte (Allergoide) als Semidepotextrakte eingesetzt. Die Allergenextrakte und Allergoide zur SLIT werden in wässriger Lösung oder Tabletten angewandt. Zukünftig wird gemäß Europäischem Arzneibuch die Mengenangabe von Bet v 1 in Birkenpollen- und Phl p 5a in Wiesenlieschgras-Extrakten verpflichtend.

Die klinische Wirksamkeit einer AIT wird mithilfe von Patient Reported Outcomes (PROs) als primärer und sekundärer Zielparame-ter erfasst. Die EMA sieht in klinischen Phase III-Studien für den primären Zielparame-ter einen kombinierten Symptom- und Medikationsscore (CSMS) vor. Die CONSORT-Empfehlungen geben Standards für die Auswertung, Darstellung und Veröffentlichung von Studienergebnissen vor. Die Ergebnisse der Placebogruppe sind genauso detailliert zu beschreiben wie die der Verumgruppe.

Präparate, die häufige Allergenquellen enthalten (Pollen von Süßgräsern (außer Mais), Birke, Erle, Hasel; Hausstaubmilben; Bienen- und Wespengift), bedürfen in Deutschland aufgrund der TAV in jedem Fall der Zulassung. Im Zulassungsverfahren

werden diese auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit überprüft. Zugelassene oder anderweitig verkehrsfähige Allergenpräparate, die eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz gemäß EMA-Guidelines zeigen, sollen bevorzugt eingesetzt werden. Individualrezepturen dienen der Verordnung seltener Allergenquellen zur AIT. Sie können nicht mit den TAV-Allergenen gemischt werden. Für Österreich und Schweiz gelten landesspezifische Regelungen.

Allergische Rhinokonjunktivitis und allergisches Asthma bronchiale verursachen gesamtgesellschaftlich beträchtliche direkte, indirekte und intangible Kosten. Die AIT ist im Langzeitverlauf bei gegebener Indikationsstellung und leitliniengerechtem Einsatz im Vergleich zur alleinigen Pharmakotherapie bei guter Therapieadhärenz deutlich kosteneffektiver. Bei der Wahl des Therapeutikums ist individuell zu entscheiden, wobei hier nach deutschem Sozialrecht Nutzen vor Kosten prioritär sind.

Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen belegen die Wirksamkeit von SCIT und SLIT für bestimmte Indikationen, Allergene und Altersgruppen. Die Daten der berücksichtigten kontrollierten Studien unterscheiden sich erheblich hinsichtlich ihres Umfangs, ihrer Qualität, der Präparate sowie Dosierungsschemata und erfordern eine produktspezifische Bewertung. Eine verallgemeinernde Übertragung der Wirksamkeit von Einzelpräparaten auf alle Präparate einer Applikationsform ist nicht möglich.

Es empfiehlt sich die Beurteilung der Einzelpräparate nach klar definierten Kriterien. Auf der Internetseite der DGAKI (<https://dg-aki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-ait/>) findet sich eine tabellarische Übersicht einer präparatespezifischen Darstellung der AIT-Produkte, welche die homologen Gruppen der Gräser-, Baumpollen (Betulaceae) und Hausstaubmilben-Allergene beinhalten und welche in Deutschland und/oder Österreich und/oder der Schweiz vertrieben werden.

Die Wirksamkeit der SCIT ist bei der allergischen Rhinokonjunktivitis bei Gräserpollenallergie im Erwachsenenalter durch zahlreiche Studien sehr gut und im Kindes- und Jugendalter durch wenige Studien belegt. Hinweise auf asthma-präventive Effekte im Kindes- und Jugendalter ergaben sich aus einer nicht-kontrollierten und einer RWE-Studie. Allgemein finden sich produktspezifische Unterschiede bei der Bewertung der Wirksamkeit, woraus sich die Notwendigkeit der produktspezifischen Bewertung ableiten lässt. Diese gilt auch für alle folgenden Allergengruppen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der SLIT ist bei der allergischen Rhinokonjunktivitis durch eine Gräserpollenallergie bei Erwachsenen und Kindern sehr gut belegt, allerdings finden sich auch hier produktspezifische Unterschiede bei der Bewertung der Wirksamkeit. Hinweise auf asthma-präventive Effekte im Kindes- und Jugendalter ergaben sich aus einer kontrollierten Studie.

Die Wirksamkeit der SCIT mit Gräserpollenextrakten bei saisonalem allergischem Asthma durch Gräserpollenallergie ist bei Erwachsenen gut und bei Kindern nur durch wenige Studien belegt.

Zur Wirksamkeit einer SLIT bei durch Gräserpollenallergie ausgelöstem saisonalen Asthma bronchiale liegen bei Erwachsenen sehr wenige, bei Kindern und Jugendlichen wenige aussagekräftige Studien vor. Auf der Basis der derzeitigen Datenlage besteht nur eine begrenzte Evidenz zur Empfehlung einer SLIT bei durch Gräserpollen ausgelöstem allergischem Asthma.

Die Wirksamkeit der SCIT ist bei der allergischen Rhinokonjunktivitis bei Baumpollen (Betulaceae)-Allergie im Erwachsenenalter durch zahlreiche Studien sehr gut belegt, wogegen sich keine spezifischen Studien im Kindes- und Jugendalter finden. Erste Real World Analysedaten auf der Basis von Krankenkassen-Verordnungszahlen sprechen für eine Wirksamkeit in allen Altersgruppen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der SLIT ist bei der allergischen Rhinokonjunktivitis durch eine Baumpollenallergie bei Erwachsenen sehr gut belegt. Für Kinder und Jugendliche mit einer Baumpollenallergie gibt es Hinweise aus wenigen Studien für eine Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie.

In einer DBPC-Studie finden sich Hinweise auf Wirksamkeit der SCIT mit Baumpollenextrakten bei saisonalem allergischem Asthma durch eine Baumpollen (Betulaceae)-Allergie bei Erwachsenen. Die Wirksamkeit der SCIT mit Baumpollenextrakten bei saisonalem allergischem Asthma ist bei Erwachsenen und bei Kindern nur unzureichend untersucht. Real World Analysedaten auf der Basis von Krankenkassen-Verordnungszahlen liefern aber Hinweise für eine Wirksamkeit in dieser Indikation.

Die SLIT mit Baumpollen kann bei Patient/-innen mit kontrolliertem Asthma sicher eingesetzt werden. Allerdings zeigten die Studien zur allergischen Rhinokonjunktivitis divergente Effekte bezüglich der Asthma Symptomkontrolle.

Für andere zu den Birken- und Buchengewächsen nicht-kreuzreaktiven Baumpollen wie beispielsweise Eschen-, Zypressen- und Platanenpollen ist kaum Evidenz für die klinische Wirksamkeit vorhanden und die Verfügbarkeit von Therapielösungen limitiert.

Es liegen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der SCIT mit HDM-Extrakten bei allergischer Rhinokonjunktivitis für erwachsene Patient/-innen vor. Die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie bei Kindern wurde in Studien mit geringen Fallzahlen demonstriert; es mangelt allerdings an doppelblind placebokontrollierten SCIT Studien zeitgemäßer Qualität.

Für einzelne HDM SLIT Präparate sind in Studien mit großen Fallzahlen die Wirksamkeit und Sicherheit bei der allergischen Rhinokonjunktivitis bei erwachsenen und adoleszenten Patient/-innen belegt. Auch für Kinder mit allergischer Rhinokonjunktivitis bei einer HDM-Allergie zeigten Studien die Wirksamkeit und Sicherheit der SLIT.

Für Erwachsene ist die Wirksamkeit und Sicherheit der SCIT auf das durch HDM-Allergie-bedingte allergische Asthma in Studien belegt worden. Klinische Endpunkte in den Studien unterscheiden sich aber erheblich, sodass ein Vergleich der in unterschiedlichen Studien gezeigten Wirksamkeit nicht möglich ist. Für Kinder und Jugendliche ist die Datenlage begrenzt, gleichwohl es Daten gibt, die für Wirksamkeit und Sicherheit der HDM-SCIT beim allergischen Asthma sprechen.

Für Erwachsene mit HDM-Allergie-bedingtem allergischen Asthma sind Wirksamkeit und Sicherheit der SLIT in Studien belegt worden. Klinische Endpunkte in den Studien unterscheiden sich aber erheblich, sodass ein Vergleich der in unterschiedlichen Studien gezeigten Wirksamkeit nicht möglich ist. Für Kinder und Jugendliche ist die Datenlage begrenzt, gleichwohl es Daten gibt, die für Wirksamkeit und Sicherheit der HDM-SLIT beim allergischen Asthma bei einer HDM-Allergie sprechen.

Für Präparate mit Vorratsmilben-Extrakten ist kaum Evidenz für die klinische Wirksamkeit vorhanden und die Verfügbarkeit von Therapiepräparaten limitiert.

Die Wirksamkeit für eine AIT bei Ragweedpollen Allergie ist für die SCIT bei Erwachsenen mit allergischer Rhinokonjunktivitis gut und bei Asthma schwach belegt, es fehlen Daten für Kinder. Für die SLIT ist die Wirksamkeit eines Tablettenpräparates mit einem Ragweedpollen-Extrakt für Erwachse-

ne und Kinder mit einer allergischen Rhinokonjunktivitis sehr gut belegt.

Für die Wirksamkeit der AIT mit anderen Allergenextrakten (außer Gräser, Birke, Milben, Ragweed) liegen einzelne Studien für SCIT und SLIT vor, die aber derzeit eine Bewertung der Therapiewirksamkeit nicht zulassen.

Bei einer Erdnussallergie sind verschiedene Applikationswege der AIT untersucht worden, wobei für die orale Toleranzinduktion (OTI) die meisten klinischen Studien vorliegen. Ein OTI-Präparat für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit bestätigter Diagnose einer Erdnussallergie ist aktuell zugelassen.

Zur Behandlung der AD besteht keine AIT Zulassung. Die AD stellt jedoch keine Kontraindikation zur AIT bei anderweitig indizierter AIT dar. Eine SCIT und SLIT mit HDM-Extrakten haben bei Patient/-innen mit AD, die unter HSM-Allergie leiden, in den meisten Studien positive Effekte gezeigt.

Bei der Indikation für den Beginn einer AIT sind verschiedene Voraussetzungen unabdingbar. Unter bestimmten Voraussetzungen kann die AIT auch bei leichteren Symptomen der Patient/-innen mit dem Behandlungsziel einer Krankheitsmodifikation zum Einsatz kommen.

Für die Therapiefestlegung ist eine offene Kommunikation mit den Patient/-innen und Familienangehörigen bezüglich der Applikationsroute und organisatorischer Vorkehrungen unabdingbar.

Eine komponentenbasierte IgE-Diagnostik kann besonders im Fall einer Polysensibilisierung bei der Einschätzung der Erfolgsaussichten der AIT hilfreich sein.

Verschiedene Kontraindikationen finden sich für die AIT, wobei nur vereinzelt Unterschiede zwischen den Applikationsformen vorliegen.

Bei der Indikationsstellung sind Faktoren, die die klinische Wirksamkeit beeinflussen können, zu beachten. Bei gegebener Indikation und nach Prüfung der weiteren Morbiditäten ist eine AIT auch bei Patient/-innen über 65 Jahren oder mit Autoimmunerkrankungen möglich. Unterschiede zwischen SCIT und SLIT sind in erster Linie bei den Kontraindikationen zu berücksichtigen. Auch bei Vorliegen von Kontraindikationen kann im begründeten Einzelfall eine Indikation zur AIT vorliegen.

Die Pharmakotherapie ist die Grundlage der Therapie sowohl von allergischer Rhinokonjunktivitis als auch von Asthma und die AIT wird zusätzlich zu dieser angewandt.

Es gelten in Deutschland, Österreich und der Schweiz unterschiedliche gesetzliche Bestimmungen für Ärztinnen und Ärzte, die die AIT durchführen.

Eine ausführliche und gut dokumentierte ärztliche Aufklärung ist Voraussetzung für die Durchführung der AIT. Das „Therapieinformationsblatt SCIT“ und das „Therapieinformationsblatt SLIT“ können hierbei hilfreich sein.

Die Therapieadhärenz der AIT-Patient/-innen ist unabhängig von der Applikationsform niedriger als von ärztlicher Seite angenommen; sie ist allerdings für den Therapieerfolg von entscheidender Bedeutung. Die Verbesserung der Adhärenz in der AIT ist eine der wichtigsten Aufgaben, um eine optimale Wirksamkeit der Therapie zu gewährleisten. Maßgeblich für eine hohe Adhärenz sind die Beachtung patientenspezifischer Voraussetzungen, die umfängliche Instruktion der Patient/-innen sowie ein optimiertes Praxis-/Klinik-Management.

Verschiedene Vorkehrungen und Prozeduren sind hilfreich, um eine leitliniengerechte Durchführung der SCIT zu gewährleisten. Diese finden sich ebenfalls in den entsprechenden Fach- und Gebrauchsinformationen der SCIT-Präparate.

Verschiedene Vorkehrungen und Prozeduren sind auch bei der SLIT hilfreich, um eine leitliniengerechte Durchführung zu gewährleisten. Diese orientieren sich an den Empfehlungen in den Fach- und Gebrauchsinformationen der SLIT-Präparate.

Die Anwendung aluminiumadjuvantierter SCIT Präparate stellt nach derzeitiger Erkenntnis kein Risiko für toxische Effekte bei Kindern oder Erwachsenen dar.

Die meisten unerwünschten Reaktionen sind leicht bis mittelschwer und lassen sich gut behandeln. Das Auftreten schwerer, potenziell lebensbedrohlicher systemischer Reaktionen bei der SCIT ist möglich, jedoch bei Einhaltung aller Sicherheitsmaßnahmen sehr selten.

Dosisabhängige unerwünschte lokale Symptome im Mund- und Rachenraum treten häufig zu Beginn der SLIT auf und bergen das Risiko eines frühzeitigen Therapieabbruchs. Systemische Reaktionen hingegen, insbesondere schwere oder anaphylaktische, sind

zwar in Einzelfällen beschrieben, kommen aber deutlich seltener vor als bei der SCIT.

In Deutschland, Österreich und der Schweiz besteht grundsätzlich eine Meldepflicht beim Auftreten von schwerwiegenden UAW bei der AIT, allerdings finden sich länderspezifische Regelungen bezüglich der praktischen Durchführung.

Das Risiko und die Folge unerwünschter systemischer Reaktionen im Rahmen einer AIT können durch Schulung des Personals, Beachtung der Sicherheitsstandards und rasche Anwendung von Notfallmaßnahmen, einschließlich der frühzeitigen Adrenalin i.m.-Gabe wirksam vermindert werden. Details der Akuttherapie und des Managements anaphylaktischer Reaktionen finden sich in der gleichnamigen S2k-Leitlinie von 2021.

Es besteht die Notwendigkeit, die Allergen-Immuntherapie bezüglich einer gesteigerten und anhaltenden Wirksamkeit und Sicherheit weiterzuentwickeln. Derzeit befinden sich viele innovative Ansätze in der Entwicklung.

Finanzierung

Die Konsensuskonferenz in Hannover (Räumlichkeiten, technische Ausstattung, Abendessen, Mittagessen) sowie die digitalen Konferenzen (GoToTraining) und der AWMF-Moderator wurden ebenso wie die Methodiker für den Evidenzreport von der DGAKI finanziert. Die Reise- und Übernachtungskosten für die 1. Konsensuskonferenz in Präsenz der Beteiligten wurde von den jeweiligen Fachgesellschaften bzw. Organisationen finanziert. Darüber hinaus wurden keine Entschädigungen gezahlt.

Interessenkonflikt

Die Interessenkonflikte wurden mittels des AWMF-Portals [interessenkonfliktbeurteilung-online.de](https://www.awmf.org/interessenkonfliktbeurteilung) erfasst, durch die Interessenkonfliktbeauftragte der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie bewertet (Details siehe Leitlinienreport) und AWMF-konform tabellarisch erfasst. Leitlinienreport und Interessenkonflikt-Tabelle sind hier abrufbar: www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-004.html.

Literatur

- [1] 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, et al. 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 (ÖGAI), 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 (BVHNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int.* 2014; 23: 282-319.
- [2] Maintz L, Bussmann C, Bieber T, Novak N. Contribution of histamine metabolism to tachyphylaxis during the buildup phase of rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123: 701-703.
- [3] Pilette C, Nouri-Aria KT, Jacobson MR, Wilcock LK, Detry B, Walker SM, Francis JN, Durham SR. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF-beta expression. *J Immunol.* 2007; 178: 4658-4666.
- [4] Novak N, Mete N, Bussmann C, Maintz L, Bieber T, Akdis M, Zumkehr J, Jutel M, Akdis C. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 1153-1158.e2.
- [5] Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, Christmann S, Knap J, Saloga J. Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. *Eur J Immunol.* 1997; 27: 1131-1139.
- [6] Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of immune tolerance to allergens: role of IL-10 and Tregs. *J Clin Invest.* 2014; 124: 4678-4680.
- [7] Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, Jensen-Jarolim E, Knol EF, Kleine-Tebbe J, Bohle B, Chaker AM, Till SJ, Valenta R, Poulsen LK, Calderon MA, Demoly P, Pfaar O, Jacobsen L, Durham SR, Schmidt-Weber CB. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2017; 72: 1156-1173.
- [8] Möbs C, Ipsen H, Mayer L, Slotoch C, Petersen A, Würtzen PA, Hertl M, Pfützner W. Birch pollen immunotherapy results in long-term loss of Bet v 1-specific TH2 responses, transient TR1 activation, and synthesis of IgE-blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 1108-1116.e6.
- [9] Pfaar O, Bonini S, Cardona V, Demoly P, Jakob T, Jutel M, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Klysner S, Kopp MV, Kuna P, Larché M, Muraro A, Schmidt-Weber CB, Shamji MH, Simonsen K, Somoza C, Valovirta E, Ziegelmayer P, Zuberbier T, et al; FASIT group. Perspectives in allergen immunotherapy: 2017 and beyond. *Allergy.* 2018; 73 (Suppl 104): 5-23.
- [10] Zissler UM, Jakwerth CA, Guertel FM, Pechtold L, Aguilar-Pimentel JA, Dietz K, Suttner K, Piontek G, Haller B, Hajdu Z, Schiemann M, Schmidt-Weber CB, Chaker AM. Early IL-10 producing B-cells and coinciding Th/Tr17 shifts during three year grass-pollen AIT. *EBioMedicine.* 2018; 36: 475-488.
- [11] Berings M, Karaaslan C, Altunbulakli C, Gevaert P, Akdis M, Bachert C, Akdis CA. Advances and highlights in allergen immunotherapy: On the way to sustained clinical and immunologic tolerance. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140: 1250-1267.
- [12] Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140: 1485-1498.