

Leitlinie zur (allergen-) spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen

Schlüsselwörter

(Allergen-)spezifische Immuntherapie – Hypo-sensibilisierung – Leitlinie – Allergen – Allergenextrakt – allergische Erkrankung – allergische Rhinitis – allergisches Asthma

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 (BV-HNO), des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), des Bundesverbandes der Pneumologen (BDP) und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BVDD)

OLIVER PFAAR^{1,2}, CLAUDIUS BACHERT³, ALBRECHT BUFE⁴, ROLAND BUHL⁵, CHRISTOF EBNER⁶, PETER ENG⁷, FRANK FRIEDRICHS⁸, THOMAS FUCHS⁹, ECKARD HAMELMANN¹⁰, DORIS HARTWIG-BADE¹¹, THOMAS HERING¹², ISIDOR HUTTEGGER¹³, KIRSTEN JUNG¹⁴, LUDGER KLIMEK¹, MATTHIAS VOLKMAR KOPP¹⁵, HANS MERK¹⁶, UTA RABE¹⁷, JOACHIM SALOGA¹⁸, PETER SCHMID-GRENDELMEIER¹⁹, ANTJE SCHUSTER²⁰, NICOLAUS SCHWERK²¹, HELMUT SITTER²², ULRICH UMPFENBACH²³, BETTINA WEDI²⁴, STEFAN WÖHRL²⁵, MARGITTA WORM²⁶, JÖRG KLEINE-TEBBE²⁷

Entwicklungsstufe
S2k

AWMF-Leitlinien-Regis-
ter-Nummer
061-004

Fertigstellung
10. Oktober 2014

Gültigkeit
bis 31. Dezember 2019

Überprüfung
ab 1. Januar 2017

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

Englische Fassung
[http://link.springer.com/
journal/40629](http://link.springer.com/journal/40629)

KOMMENTIERENDE TEILNAHME UND PROZESSBEGLEITUNG: SUSANNE KAUL²⁸, ANJA SCHWALFENBERG²⁹

¹Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden; ²Universitäts-HNO-Klinik Mannheim; ³HNO-Universitätsklinik, Gent, Belgien; ⁴Abteilung für Experimentelle Pneumologie, Ruhr-Universität Bochum; ⁵III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Pneumologie, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz; ⁶Ambulatorium für Allergie und klinische Immunologie, Wien, Österreich; ⁷Klinik für Kinder und Jugendliche, Aarau und Kinderspital Luzern, Schweiz; ⁸Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Launsberg; ⁹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität, Göttingen; ¹⁰Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderzentrum Bethel, Evangelisches Krankenhaus Bielefeld; ¹¹Hals-Nasen-Ohrenarzt-Praxis, Lübeck; ¹²Lungenarztpraxis Tegel, Berlin; ¹³Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburger Landeskliniken, Salzburg, Österreich; ¹⁴Praxis für Dermatologie, Erfurt; ¹⁵Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKSH, Universität zu Lübeck, Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL); ¹⁶Klinik für Dermatologie und Allergologie – Hautklinik, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, Aachen; ¹⁷Abteilung Pneumologie, Klinik III, Johanniterkrankenhaus im Fläming, Treuenbrietzen; ¹⁸Hautklinik und Poliklinik, Universitätsmedizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz; ¹⁹Allergiestation, Dermatologische Universitätsklinik, Zürich, Schweiz; ²⁰Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf; ²¹Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover; ²²Institut für theoretische Chirurgie, Universität Marburg; ²³Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Viersen; ²⁴Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover; ²⁵Floridsdorfer Allergiezentrum (FAZ), Wien, Österreich; ²⁶Allergie-Centrum-Charité, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; ²⁷Allergie- und Asthma-Zentrum Westend, Berlin; ²⁸Abteilung Allergologie, Paul-Ehrlich-Institut, Langen; ²⁹Deutscher Allergie- und Asthmabund, Mönchengladbach

Zusammenfassung

Die vorliegende Leitlinie (LL) (S2k) zur (allergen-)spezifischen Immuntherapie (SIT) wurde von den deutschen, österreichischen und schweizerischen allergologischen Fachverbänden im Konsens mit den wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Berufsverbänden für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Haut- und Geschlechtskrankheiten, Kinder- und Jugendmedizin, Pneumologie sowie einer deutschen AllergikerSelbsthilfeorganisation (Deutscher Allergie- und Asthmabund [DAAB]) nach Kriterien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erarbeitet.

Die SIT ist eine kausale immunmodulierende Therapie. Durch die Gabe von Allergenextrakten werden spezifische blockierende Antikörper, toleranzinduzierende Zellen und Botenstoffe aktiviert, die eine weitere Verstärkung der durch Allergene ausgelösten Immunantwort verhindern, die spezifische Immunantwort blockieren und die Entzündungsreaktion im Gewebe dämpfen.

Produkte zur subkutanen Immuntherapie (SCIT) oder sublingualen Immuntherapie (SLIT) sind aufgrund ihrer heterogenen Zusammensetzung derzeit nicht vergleichbar. Desgleichen sind die angegebenen Allergenkonzentrationen unterschiedlicher Hersteller aufgrund unterschiedlicher Methoden zur Messung der wirksamen Inhaltsstoffe zurzeit 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 zur SLIT werden als wässrige Lösungen oder Tabletten angewandt.

Die klinische Wirksamkeit einer SIT wird mithilfe verschiedener Scores als primärer und sekundärer Zielparameter erfasst. Die European Medicines Agency (EMA) sieht für den primären Zielparameter einen kombinierten Symptom- und Medikations-score vor. Für eine Vergleichbarkeit verschiedener Studienergebnisse ist zukünftig eine Harmonisierung der Auswertescores, z. B. durch den von der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) empfohlenen kombinierten Symptom- und Medikationsscore (CSMS), erstrebenswert. Die aktuellen CONSORT („consolidated standards of reporting trials“)-Empfehlungen der ARIA/GA²LEN-Gruppe geben Standards für die Auswertung, Darstellung und Veröffentlichung von Studienergebnissen vor.

Präparate, die häufige Allergenquellen enthalten (Pollen der Süßgräser oder von Birke, Erle und Hasel, Hausstaubmilben, Bienen- und Wespengift), bedürfen in Deutschland aufgrund der Therapieallergene-Verordnung (TAV) in jedem Fall der Zu-

lassung. Im Zulassungsverfahren werden diese auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit überprüft. Aus Sicht der Autoren sollten zugelassene Allergenpräparate mit dokumentierter Wirksamkeit und Sicherheit oder im Rahmen der TAV verkehrsfähige Präparate, die bereits in klinischen Studien nach World-Allergy-Organization(WAO)- oder EMA-Standards eine Wirksamkeit und Sicherheit dokumentiert haben, bevorzugt eingesetzt werden. Individualrezepturen dienen der Verordnung seltener Allergenquellen (z. B. Pollen von Esche, Beifuß oder Ambrosia, Schimmelpilz Alternaria, Tierallergene) zur SIT. Sie können nicht mit den TAV-Allergenen gemischt werden.

Die allergische Rhinitis und ihre Folgeerkrankungen (wie Asthma bronchiale) verursachen volkswirtschaftlich enorme direkte und indirekte Kosten. Entsprechend werden die Therapieoptionen, insbesondere der SIT, sozioökonomisch anhand von Kosten-Nutzen- und Kosten-Effektivitäts-Analysen beurteilt. Die SIT ist auf längere Dauer betrachtet im Vergleich zur Pharmakotherapie bei allergischer Rhinitis und allergischem Asthma deutlich kosteneffektiver – ein Effekt, der stark von der Compliance der Patienten beeinflusst wird.

Metaanalysen belegen eindeutig die Wirksamkeit von SCIT und SLIT für bestimmte Allergene und Altersgruppen. Die Daten der kontrollierten Studien unterscheiden sich hinsichtlich ihres Umfangs, ihrer Qualität und Dosierungsschemata und erfordern eine produktspezifische Bewertung. Es empfiehlt sich daher die Beurteilung der Einzelpräparate nach klar definierten Kriterien. Eine verallgemeinernde Übertragung der Wirksamkeit von Einzelpräparaten auf alle Präparate einer Applikationsform verbietet sich. Auf der Internetseite der DGAKI (www.dgaki.de/Leitlinien/s2k-Leitlinie-sit) finden sich Tabellen mit einer präparatespezifischen Darstellung der in Deutschland sowie in der Schweiz und Österreich auf dem Markt befindlichen SIT-Produkte. Die Tabelle listet Studien für Erwachsene und Kinder auf, das Jahr der Zulassung, den zugrunde gelegten Score, die Anzahl der randomisierten und ausgewerteten Patienten, und das Auswertungsverfahren (ITT, FAS, PP) für Gräser- und Birkenpollen- sowie Hausstaubmilbenallergene sowie den Genehmigungsstatus für die Durchführung klinischer Studien.

Die Wirksamkeit der SCIT ist bei der allergischen Rhinokonjunktivitis bei Pollenallergie im Erwachsenenalter durch zahlreiche Studien sehr gut und im Kindes- und Jugendalter durch wenige Studien belegt. Bei Hausstaubmilbenallergie im Erwachsenenalter ist die Wirksamkeit durch einige und im Kindesalter durch wenige kontrollierte Studien belegt. Bei Schimmelpilzallergie (insbesondere Alter-

naria) liegen unabhängig vom Alter nur wenige kontrollierte Studien vor. Bei einer Tierallergie (in erster Linie auf Katzenallergene) finden sich nur kleine Studien mit teilweise methodischen Mängeln. Zur Wirksamkeit bei atopischer Dermatitis zeigte sich bisher nur ein moderater und uneinheitlicher Therapieeffekt bei einer hohen Heterogenität der durchgeführten Studien. Bei kontrolliertem Asthma bronchiale (Global Initiative for Asthma [GINA] 2007) bzw. bei intermittierendem und geringgradig persistierendem Asthma (GINA 2005) ist die SCIT für einzelne Präparate gut untersucht und als Therapieoption neben Allergenkarenz und Pharmakotherapie empfehlenswert, sofern ein eindeutiger kausaler Zusammenhang zwischen respiratorischen Symptomen und entsprechendem Allergen besteht.

Die Wirksamkeit der SLIT ist bei der allergischen Rhinokonjunktivitis durch eine Gräserpollenallergie bei Erwachsenen und Kindern sehr gut und bei Baumpollenallergie bei Erwachsenen gut belegt. Bei der Hausstaubmilbenallergie belegen neue kontrollierte Studien mit teilweise hohen Patientenzahlen die Wirksamkeit der SLIT bei Erwachsenen. Im Vergleich zur allergischen Rhinokonjunktivitis finden sich nur begrenzt Studien zur Wirksamkeit der SLIT bei allergischem Asthma. Dabei zeigen neuere Studien eine Wirksamkeit auf die Asthmasymptome in der Subgruppe gräserpollenallergischer Kinder, Jugendlicher und Erwachsener mit Asthma und eine Wirksamkeit der SLIT bei primär hausstaubmilbenallergischem Asthma bei Jugendlichen ab einem Alter von 14 Jahren und bei Erwachsenen.

Sekundärpräventive Aspekte, insbesondere die Reduktion von Neusensibilisierungen und ein vermindertes Asthmarisiko, sind wichtige Gründe, den Therapiebeginn im Kindes- und Jugendalter früh zu wählen. Dabei sollten solche Produkte berücksichtigt werden, für die entsprechende Effekte gezeigt worden sind.

Bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis kann eine SCIT oder SLIT mit Pollen- oder Milbenallergenextrakten durchgeführt werden, deren Wirksamkeit in mindestens einer doppelblind placebokontrollierten Studie gezeigt wurde. Derzeit erfolgen klinische Studien in den Indikationen Asthma und Hausstaubmilbenallergie, deren Ergebnisse teilweise publiziert sind bzw. noch ausstehen (vgl. DGAKI-Tabelle „Genehmigte/ evtl. abgeschlossene Studien“ via www.dgaki.de/Leitlinien/s2k-Leitlinie-sit (nach www.clinicaltrialsregister.eu)).

Bei der Indikationsstellung sind Faktoren, die die klinische Wirksamkeit erhöhen, zu beachten. Unterschiede zwischen SCIT und SLIT sind in erster Linie bei den Kontraindikationen zu berücksichti-

gen. Auch bei Vorliegen von Kontraindikationen kann im begründeten Einzelfall eine Indikation zur SIT vorliegen.

Die Injektionen zur SCIT sowie die Einleitung der SLIT werden von einem Arzt durchgeführt, der mit dieser Therapieform Erfahrung hat und bei einem allergologischen Zwischenfall zur Notfallbehandlung befähigt ist. Eine vorherige Aufklärung mit Dokumentation ist erforderlich („Therapieinformativblatt“, **Abb. 5**, **Abb. 6**; als Handout auch via www.dgaki.de/Leitlinien/s2k-Leitlinie-sit). Die Therapie sollte entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation des Herstellers durchgeführt werden. Sofern die SIT nach der Indikationsstellung von einem anderen Arzt durch- oder weitergeführt wird, ist eine enge Zusammenarbeit erforderlich, um eine konsequente Umsetzung und risikoarme Durchführung der Therapie sicherzustellen.

Generell wird die Durchführung sowohl der SCIT als auch der SLIT nur mit Präparaten empfohlen, für welche ein entsprechender Nachweis der klinischen Wirksamkeit aus entsprechenden Studien vorliegt.

Die Therapieadhärenz der SIT-Patienten ist unabhängig von der Applikationsform niedriger als von ärztlicher Seite angenommen wird; sie ist allerdings für den Therapieerfolg von entscheidender Bedeutung. Die Verbesserung der Adhärenz in der SIT ist eine der wichtigsten Aufgaben in der Zukunft, um eine kausale Wirksamkeit der Therapie zu gewährleisten.

Das Auftreten schwerer, potenziell lebensbedrohlicher systemischer Reaktionen bei der SCIT ist möglich, aber bei Einhaltung aller Sicherheitsmaßnahmen sehr selten. Die meisten unerwünschten Reaktionen sind leicht bis mittelschwer und lassen sich gut behandeln. Dosisabhängige unerwünschte lokale Symptome im Mund- und Rachenraum treten häufig bei der SLIT auf. Systemische Reaktionen hingegen sind zwar beschrieben, kommen aber deutlich seltener vor als bei der SCIT. Die SLIT zeigt im Hinblick auf anaphylaktische und andere schwere systemische Reaktionen ein besseres Sicherheitsprofil als die SCIT.

Das Risiko und die Folgen unerwünschter systemischer Reaktionen im Rahmen einer SIT 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 aktuellen Anaphylaxie-S2-Leitlinie der AWMF.

Die SIT zeigt in vielen Bereichen (z. B. Allergencharakterisierung, neue Applikationswege, Adjuvantien, schnellere und sichere Aufdosierung) einige innovative Entwicklungen, die teilweise bereits auf ihre klinische Wirksamkeit untersucht werden.

Zitierweise: Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, Friedrichs F, Fuchs T, Hamelmann E, Hartwig-Bade D, Hering T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp MV, Merk H, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Schuster A, Schwerk N, Sitter H, Umpfenbach U, Wedi B, Wöhrl S, Worm M, Kleine-Tebbe J. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases – S2k Guideline of the German Society for Allergology 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 Im-

munology (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

DOI: 10.1007/s40629-014-0032-2

1. Entwicklung und Zielsetzung der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie (LL) wurde im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) angefertigt und finanziert und ersetzt die 2009 publizierte S2-Leitlinie [1]. Sie ist gemäß den methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) als S2k-Leitlinie konzipiert worden. Auf der Internetseite der AWMF (www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/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 2012 hin der korrespondierende Autor beauftragt, die Koordination der Leitlinienüberarbeitung zu übernehmen. An der Erstellung der Leitlinie waren außer den Mitgliedern der DGAKI (diese sind: Oliver Pfaar, Jörg Kleine-Tebbe, Eckard Hamelmann, Bettina Wedi, Claus Bachert und Margitta Worm) Vertreter des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA, diese sind: Thomas Fuchs, Hans Merk, Uta Rabe), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA, diese sind: Albrecht Bufe, Matthias Volkmar Kopp, Antje Schuster), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI, diese sind: Christof Ebner, Isidor Huttegger, Stefan Wöhrl), 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: Ludger Klimek), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ, dies ist: Ulrich Umpfenbach), der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP,

dies ist: Nikolaus Schwerk), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP, dies ist: Roland Buhl), des Berufsverbandes der Hals-Nasen-Ohrenärzte (BVHNO, dies ist: Doris Hartwig-Bade), des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ, dies ist: Frank Friedrichs), des Bundesverbandes der Pneumologen (BdP, dies ist: Thomas Hering), des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BVDD, dies ist: Kirsten Jung) beteiligt. In beratender Funktion waren am Konsensusprozess zudem das Paul-Ehrlich-Institut (PEI, dies ist: Susanne Kaul) sowie der Deutsche Allergie- und Asthmabund (DAAB, dies ist: Anja Schwalfenberg) beteiligt.

Die Aktualisierung der Leitlinie erfolgte bei einer Konsensuskonferenz in Wiesbaden im April 2013 sowie im Umlaufverfahren bzw. webbasiert über ein hierfür angelegtes und von der AWMF autorisiertes Leitlinienportal (www.leitlinienentwicklung.de). Die finale Konsentierung durch alle Koautoren/Delegierten erfolgte am 18. Juli 2014. Hiernach erfolgte die Vorlage bei allen verantwortlichen Vorständen zur Autorisierung und Empfehlung zur Übernahme. Diese finale Autorisierung wurde bis zum 1. Oktober 2014 formal abgeschlossen.

Die Leitlinie richtet sich an alle Ärzte mit der Zusatzbezeichnung „Allergologie“ sowie an Ärzte, die allergische Patienten im Rahmen der SIT behandeln und/oder betreuen, und ist für alle Patientengruppen mit allergischer Rhinokonjunktivitis mit/ohne allergischem Asthma und allergischer Sensibilisierung auf Inhalationsallergene anwendbar.

Sie ist fünf Jahre nach ihrer Publikation von den Autoren auf ihre Gültigkeit zu überprüfen. Verantwortlich für dieses Vorgehen ist der Leitlinienkoordinator. 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

Bei der SIT werden Allergenextrakte als Molekülmischungen entweder über die Subkutis (SCIT, „subcutaneous immunotherapy“, subkutane Immuntherapie) oder über die Schleimhaut (SLIT, „sublingual immunotherapy“, sublinguale Immuntherapie) dem Immunsystem präsentiert. Der Patient

Abkürzungen

AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology	IFN	Interferon
ACE	Angiotensin converting enzyme, angiotensinkonvertierendes Enzym	IgA	Immunglobulin A
AD	Atopische Dermatitis	IgE	Immunglobulin E
AGES	Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH	IgG	Immunglobulin G
Al(OH) ₃	Aluminiumhydroxid	IL	Interleukin
AMG	Arzneimittelgesetz	ILIT	Intralymphatische Immuntherapie
APZ	Antigenpräsentierende Zellen	ITT	Intention to treat
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (Österreich)	KI	Konfidenzintervall
Baso	Basophiler Granulozyt	LL	Leitlinie
BGB	Bundesgesetzbuch	MPL	Monophosphoryl lipid A
BGR	Berufsgenossenschaftsregeln	NaCl	Natriumchlorid
Ca ₃ (PO ₄) ₂	Kalziumphosphat	NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
CONSORT	Consolidated standards of reporting trials	O ₂	Sauerstoff
CSMS	Kombinierter Symptom- und Medikationsscore	OAS	Orales Allergiesyndrom
DAAB	Deutscher Allergie- und Asthmabund	PAT	Preventive allergy treatment
DBPC	Doppelblind placebokontrolliert	PDCO	Paediatric Committee
DZ	Dendritische Zellen	PEF	Peak expiratory flow, maximaler expiratorischer Fluss
DELBI	Deutsches Leitlinien-Bewertungsinstrument	PP	Per protocol
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology	QALY	Quality-adjusted life year
EMA	European Medicines Agency	SCIT	Subcutaneous immunotherapy, subkutane Immuntherapie
Eos	Eosinophiler Granulozyt	SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
EPIT	Epidermale Immuntherapie	SIT	Spezifische Immuntherapie
FAS	Full analysis set	SLIT	Sublingual immunotherapy, sublinguale Immuntherapie
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second, expiratorische Einsekundenkapazität	SMD	Standardised mean difference, standardisierte Mittelwertdifferenz
GCP	Good clinical practice	TAV	Therapieallergene-Verordnung
GINA	Global Initiative for Asthma	TGF	Transforming growth factor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung	Th	T-Helferzelle
GMP	Good manufacturing practice	TRBA	Technische Regeln für biologische Arbeitsstoffe
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie	T _{reg}	Regulatorische T-Zelle
HIV	Humanes Immundefizienzvirus	TSS	Totaler Symptomscore
HMG	Heilmittelgesetz (Schweiz)	UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
HR	Hazard Ratio	VAS	Visual analogue scale, Visualisierte Analogskala
HRQL	Health-Related Quality of Life	WAO	World Allergy Organization
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio, inkrementelles Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis	WHO	Weltgesundheitsorganisation

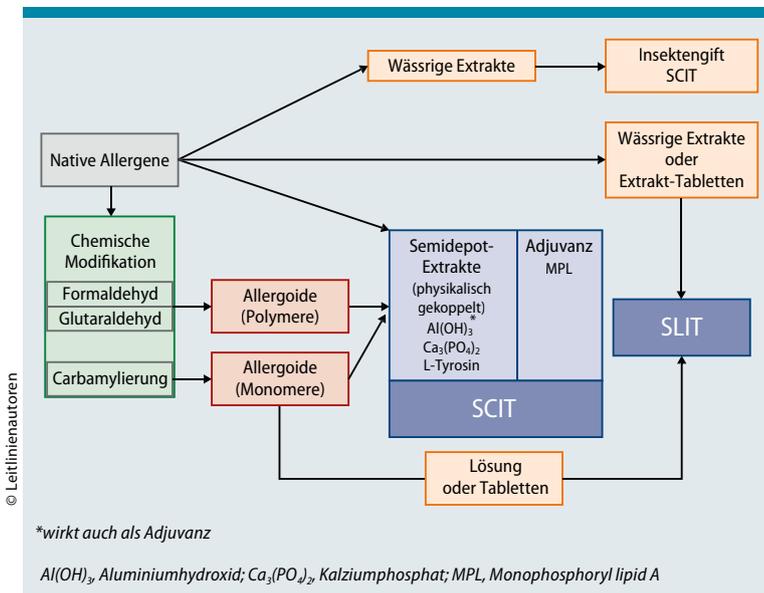


Abb. 2: Verfügbare Allergenextrakte zur SIT (zur Erläuterung vgl. Abschnitt 3.1.)

IL-10 und TGF- β frei. Beide Zytokine können lokal antiinflammatorisch wirken und die Proliferation von T-Zellen inhibieren. Zusätzlich trägt die Freisetzung von IL-10 zur Verstärkung der oben beschriebenen Produktion von blockierenden IgG-Antikörpern bei. Die lokal freigesetzten Zytokine dämpfen außerdem die lokale Mastzellaktivität und die Aktivierung der anderen Effektorzellen, die zur allergischen Entzündung beitragen.

Fazit: Die SIT ist eine kausale immunmodulierende Therapie. Durch die Gabe von Allergenextrakten werden spezifische blockierende Antikörper, toleranzinduzierende Zellen und Botenstoffe aktiviert, die eine weitere Verstärkung der durch Allergene ausgelösten Immunantwort verhindern, die spezifische Immunantwort blockieren und die Entzündungsreaktion im Gewebe dämpfen.

3. Allergenextrakte, ihre Bewertung und Zulassung

3.1. Herstellung und Zusammensetzung von Allergenextrakten

Durch herstellereigenspezifische Prozessierung entstehen Allergenextrakte, die sich in Zusammensetzung und Allergenaktivität voneinander unterscheiden und daher auch bei gleichen Allergenquellen nicht direkt vergleichbar sind. Es sollten vorzugsweise standardisierte Allergenextrakte zur SIT eingesetzt werden, da die Extrakte ansonsten erheblich in ihrer biologischen Aktivität variieren [10]. Die Gesamtaktivität wird mit In-vitro-Methoden bestimmt [11]. Die Bestimmung von Einzelaller-

genen (z. B. Majorallergenen) mit einheitlichen, validierten Methoden wird in internationalen Leitlinien befürwortet [12]. 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 Referenzpräparate sind zur Bestimmung des Bet-v-1- bzw. Phl-p-5a-Gehalts in entsprechenden Allergenpräparaten (nativ und rekombinant) vorgesehen [13].

Bis entsprechende ELISA-Systeme als Messmethoden des Europäischen Arzneibuchs zur Verfügung stehen, ist der Einsatz dieser Referenzen freiwillig. Daher können die Allergenkonzentrationen verschiedener Präparate zurzeit nicht verglichen werden, da die Hersteller unterschiedliche Antikörper und Messmethoden zur Hauptallergenbestimmung einsetzen.

Für die SCIT stehen nicht modifizierte (native) Extrakte mit unveränderter Konformation der Allergene und chemisch modifizierte Extrakte (sogenannte Allergoide) zur Verfügung. Das Konzept ist hierbei, dass Allergoide weniger reaktive B-Zell-Epitope und somit eine reduzierte IgE-Bindung besitzen, während T-Zell-Epitope und immunogene Wirkung erhalten bleiben sollen [14]. 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 z. B. Aluminiumhydroxid $[Al(OH)_3]$, Tyrosin oder Kalziumphosphat $[Ca_3(PO_4)_2]$, gekoppelt (**Abb. 2**).

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: Produkte zur SCIT oder SLIT sind aufgrund ihrer heterogenen Zusammensetzung derzeit nicht vergleichbar. Desgleichen sind die angegebenen Allergenkonzentrationen unterschiedlicher Hersteller aufgrund unterschiedlicher Messmethoden der wirksamen Inhaltsstoffe zurzeit nicht vergleichbar. Zur SCIT werden nichtmodifizierte Allergene als wässrige oder physikalisch gekoppelte (Semidepot-) Extrakte sowie chemisch modifizierte Extrakte (Allergoide) als Semidepotextrakte eingesetzt. Die Allergenextrakte zur SLIT werden als wässrige Lösungen oder Tabletten angewandt.

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

Die Wirksamkeit einer SIT wird anhand von Symptom scores [z. B. individuelle Symptome; totaler Symptom score (TSS)], Medikationsscores, kombinierten Symptom- und Medikationsscores, Lebensqualitäts-erfassungen (HRQL, „health-related quality of life“) und anderen Verfahren (z. B. „visual analogue scales“ [VAS], „well“ oder „severe days“) gemessen [15, 16, 17]. Die Erfassung der Allergenbelastung über die Zeit (z. B. über Pollenzählungen) und Daten zur Sicherheit sind notwendig. Daneben ist auch die Erfassung von Laboraten zu IgE, IgG und IgG4 sinnvoll. Als primärer Studienparameter werden vornehmlich kombinierte Symptom- und Medikationsscores benutzt, die in vielen Variationen vorgeschlagen wurden [18, 19, 20]. Die fehlende Validierung von primären und sekundären Erfolgsparametern stellt ein erhebliches Problem für die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen dar [15, 16, 17].

Die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) empfiehlt in erster Linie einen kombinierten Symptom-Medikationsscore 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 eine konkrete Empfehlung fest [21, 22].

Eine Taskforce-Arbeitsgruppe der EAACI hat aktuell spezifische Empfehlungen zu klinischen Endpunkten in Studien zur SIT publiziert [17]. Besonders hervorzuheben ist hierbei ein Standard für den kombinierten Symptom- und Medikationsscore (CSMS) als primären Endpunkt mit dem Ziel einer Harmonisierung in zukünftigen klinischen Studien.

Von wesentlicher Bedeutung ist, dass Studienergebnisse in geeigneter Form ausgewertet, dargestellt und veröffentlicht werden. Hierzu wurden Standards erarbeitet („consolidated standards of reporting trials“, CONSORT), die über Checklisten eine minimale und zugleich transparente Information zu den Studien garantieren sollen (www.consort-statement.org) [23]. Dazu gehört die Auswertung der klinischen Daten in einer „Intention-to-treat“ (ITT)-Analyse, welche alle in einer Studie eingeschlossenen Patienten (auch solche, die sehr früh wieder ausscheiden) berücksichtigt, wodurch sich die tatsächlichen Effekte der SIT unter Praxisbedingungen abbilden lassen [23, 24]. 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

Patienten, also auch über diejenigen, die unter Verletzung der Einschlusskriterien eingeschlossen oder vom Studienprotokoll abweichend behandelt wurden, für die Darstellung des Sicherheitsprofils der Therapie erfasst.

Fazit: Die klinische Wirksamkeit einer SIT wird mithilfe verschiedener Scores als primärer und sekundärer Zielparameter erfasst. Die EMA sieht für den primären Zielparameter einen kombinierten Symptom- und Medikationsscore vor. Für eine Vergleichbarkeit verschiedener Studienergebnisse ist zukünftig eine Harmonisierung der Auswertescores z. B. durch den von der EAACI empfohlenen CSMS erstrebenswert. Die aktuellen CONSORT-Empfehlungen der ARIA/GA²LEN-Gruppe geben Standards für die Auswertung, Darstellung und Veröffentlichung von Studienergebnissen vor.

3.3. Bedeutung der Zulassung von Allergenpräparaten

Allergenpräparate müssen in Deutschland gemäß dem deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) zugelassen werden. Es gibt aber Ausnahmeregelungen, die die individuellen Rezepturen für Therapieallergene von einer Zulassung freistellen. Unabhängig davon sind es gemäß AMG immer Fertigarzneimittel (**Tab. 1**).

Beide Arten von Produkten sind verschreibungs- und verkehrsfähig. Die individuellen Rezepturen werden zusätzlich seit 2008 in Deutschland durch die Therapieallergene-Verordnung (TAV) geregelt [25]. Demnach müssen individuelle Rezepturen, die mindestens einen Extrakt einer Allergenquelle enthalten, die häufig Allergien auslöst (**Tab. 2**), zugelassen werden.

Derzeit sind für 96 solcher individueller Rezepturen beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI) Zulassungsanträge anhängig (Stand Juni 2014; Mitteilung PEI). Diese Präparate bleiben bis zur Entscheidung über den Zulassungsantrag hinsichtlich der Verschreibungs- und Verkehrsfähigkeit den zugelassenen Präparaten gleichgestellt. Alle Präparate (mehr als 6.400), die solche Allergene enthielten und für die keine Zulassung angestrebt wurde, mussten dem PEI angezeigt werden, blieben bis maximal November 2011 zur Behandlung antherapierter Patienten verkehrsfähig und wurden dann vom Markt genommen [26]. Mit der TAV wurden auch die Vorschriften über die Chargenprüfung neu geregelt. Vor Inkrafttreten der TAV unterlagen nur zugelassene Allergenpräparate der staatlichen Chargenprüfung. Mit der TAV wurden auch alle angezeigten individuellen Präparate chargenprüfungspflichtig. Bei individuellen Rezepturen findet die Prüfung an den Stammextrakten statt, aus denen die individuellen Rezepturen hergestellt werden (Stammextrakt-

Tabelle 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 SIT 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, z. B. als Formula magistralis (patientenspezifische Mischungen von Allergenen).

2010 trat eine neue Verordnung in Kraft zur vereinfachten Zulassung von Allergenpräparaten (Allergenverordnung, AllergV SR812.216.2, www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20060055/index.html). 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.

Tabelle 2

Liste zulassungsbedürftiger Therapieallergene in Deutschland* [25]

Spezies aus der Familie Poaceae außer *Poa mays* (Süßgräser außer Mais)

Betula sp. (Arten der Gattung Birke)

Alnus sp. (Arten der Gattung Erle)

Corylus sp. (Arten der Gattung Hasel)

Dermatophagoides sp. (Arten der Gattung Hausstaubmilbe)

Bienengift

Wespengift

*Liste der Therapieallergene, die nach der Therapieallergene-Verordnung [25] einer Zulassung bedürfen und nach Ablauf von Übergangsvorschriften weder als Einzelpräparate noch in Mischungen ohne Zulassung in Verkehr gebracht werden dürfen.

Chargenprüfung), während sie bei allen anderen Präparaten überwiegend am Endprodukt durchgeführt wird.

Alle weiteren als Individualrezepturen hergestellten Therapieallergene [die keine Allergene des Anhangs der TAV enthalten (Beispiele in **Tab. 3**)] 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 allerdings nach AMG eine Herstellungserlaubnis benötigt, die die Einhaltung der „Good-manufacturing-practice“ (GMP)-Kriterien sicherstellt.

Zugelassene Präparate (www.pei.de/DE/medizin/allergene/allergene-node.html) sind durch die Zulassungsnummer (Zul.-Nr.) auf der Umverpackung und in der Fachinformation von individuellen Rezepturen zu unterscheiden.

Für die Zulassung von Allergenpräparaten (**Tab. 4**) sowohl zur Therapie als auch zur Diagnostik sowie für die Chargenprüfung ist in Deutschland das PEI zuständig. In Österreich regelt die Zulassung das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG), das sich bei der Erfüllung seiner Aufgaben der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES-Pharm-Med) bedient. In der Schweiz wird die Zulassung von Allergenen durch das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic beaufsichtigt. Die oben dargelegten Regeln treffen nur teilweise für Österreich und die Schweiz zu, insbesondere die TAV ist nur für Deutschland gültig.

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. Die Arzneimittel müssen die Anforderungen des jeweiligen, zum Zeitpunkt der Zulassung gültigen „Standes der Wissenschaft“ erfüllen [27]. Hierzu gehören heutzutage z. B. GMP, „good clinical practice“ (GCP), das Europäische Arzneibuch (Pharmacopoea Europaea) und die entsprechenden Leitlinien der EMA (www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003333.pdf [11], www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003605.pdf [21]).

Die Präparate werden nur für die Indikationen und die Patientengruppen zugelassen, für die in klinischen Prüfungen die Wirksamkeit und Sicherheit belegt wurden.

Seit 1993 wurden, mit Ausnahme von Bienen- und Wespengiftpräparaten, nur noch Zulassungen erteilt, wenn für diesen Nachweis mindestens eine doppelblind placebo-kontrollierte (DBPC) Studie erfolgreich

durchgeführt wurde, die dem jeweiligen Stand der Wissenschaft entsprach. Für Hymenoptereingiftpräparate wird aus ethischen Gründen keine Placebo-kontrolle verlangt; hier wird in der Regel gegen ein etabliertes Vergleichspräparat getestet. Bei älteren Zulassungen wurden – den damaligen Anforderungen entsprechend – zum Teil auch offene Studien für den Beleg der Wirksamkeit akzeptiert.

Die in jüngerer Zeit erhöhten Anforderungen haben zu einer hohen Qualität der in klinischen Studien erhobenen Daten und somit des Nachweises von Wirksamkeit und Sicherheit von aufgrund solcher Studien zugelassener Präparate geführt. Die der TAV unterstehenden Individualrezepturen (Tab. 2) unterliegen zwar bezüglich der Qualität der staatlichen Chargenprüfung an den Stammlösungen, eine behördliche Überprüfung des Herstellungsverfahrens, der Wirksamkeit und Sicherheit erfolgt aber erst im Zulassungsverfahren.

Aus Sicht der Autoren sollten zugelassene Allergenpräparate mit dokumentierter Wirksamkeit und Sicherheit oder im Rahmen der TAV verkehrsfähige Präparate, die bereits in klinischen Studien nach World-Allergy-Organization(WAO)- oder EMA-Standards eine Wirksamkeit und Sicherheit dokumentiert haben, bevorzugt eingesetzt werden. Eine aktuelle Übersicht zur Orientierung bezüglich der meisten aktuell zur Durchführung genehmigten klinischen Studien zur SIT 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 Arzt eine gute Möglichkeit, sich über die Datenlage zu diesem Präparat zu informieren.

Da zugelassene Fertigarzneimittel nicht das gesamte Spektrum der für eine SIT benötigten Allergenextrakte abdecken können, behalten individuelle Rezepturen dort ihre Berechtigung, wo der Extrakt individuell auf das allergologische Problem eines bestimmten Patienten zugeschnitten werden soll (Tab. 3) [28].

Fazit: Präparate, die häufige Allergenquellen enthalten (Pollen der Süßgräser oder von Birke, Erle und Hasel, Hausstaubmilben, Bienen- und Wespengift), bedürfen in Deutschland aufgrund der Therapieallergene-Verordnung (TAV) in jedem Fall der Zulassung. Im Zulassungsverfahren werden diese auf

Tabelle 3

Beispiele für Individualrezepturen zur spezifischen Immuntherapie mit Allergengruppen außerhalb der deutschen Therapieallergene-Verordnung* [25]

Beifußpollen (*Artemisia vulgaris*)

Eschenpollen (*Fraxinus excelsior*)

Alternaria (*Alternaria alternata*)

Tierallergene, z. B. der Katze (*Felis domesticus*)

Vorratsmilben (z. B. *Acarus siro*)

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

Tabelle 4

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 (z. B. Arzneimittel, bei deren Herstellung biotechnologische Verfahren eingesetzt werden); es kann unter bestimmten Voraussetzungen auch für andere Arzneimittel in Anspruch genommen werden

*Alle Verfahren, die zu einer Zulassung in mehreren bzw. allen europäischen Ländern führen, werden von der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) koordiniert.

Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit überprüft. Aus Sicht der Autoren sollten zugelassene Allergenpräparate mit dokumentierter Wirksamkeit und Sicherheit oder im Rahmen der TAV verkehrsfähige Präparate, die bereits in klinischen Studien nach WAO- oder EMA-Standards eine Wirksamkeit und Sicherheit dokumentiert haben, bevorzugt eingesetzt werden.

Individualrezepturen dienen der Verordnung seltener Allergenquellen (z. B. Pollen von Esche, Beifuß oder Ambrosia, Schimmelpilz *Alternaria*, Tierallergene) zur SIT. Sie können nicht mit den TAV-Allergenen gemischt werden.

3.4. Sozioökonomische Gesichtspunkte der SIT

Allergische Erkrankungen, so wie die allergische Rhinokonjunktivitis, haben für jeden einzelnen Patienten, aber auch für die Volkswirtschaft insgesamt eine enorme Bedeutung [29, 30, 31].

Nicht nur die direkt durch die Erkrankung verursachten Kosten, sondern auch die teils schwierig zu messenden indirekten Kosten belasten die Gesundheitssysteme [32]. Jede zehnte Krankschreibung in Deutschland wird einem allergischen Krankheitsbild zugeordnet. Die direkten Krankheitskosten für die allergische Rhinokonjunktivitis betragen bereits in den 1990er-Jahren mehrere Hundert Millionen Euro [31]. Therapieoptionen be-

stehen in der symptomatischen Therapie, der Allergenkenz sowie der kausalen Therapie mittels SIT. Im Rahmen des sowohl kurativen wie auch präventiven Ansatzes der SIT kann der individuelle Krankheitsverlauf günstig beeinflusst werden („disease modifying effect“). Patienten mit einer allergischen Rhinitis haben ein 3,5-fach erhöhtes relatives Risiko, in weniger als zehn Jahren an einem Asthma bronchiale zu erkranken [33]. Der SIT wird dabei ein präventiver Effekt im Hinblick auf die Verhinderung eines Etagenwechsels (zum allergischen Asthma bronchiale) oder von Neusensibilisierungen zugesprochen [24, 34].

Die wissenschaftlich-sozioökonomische Bewertung von Therapeutika erfolgt anhand von Kosten-Nutzen („cost-benefit“)- und Kosten-Effektivitäts („cost-effectiveness“)-Analysen, die es der Gesundheitspolitik möglich machen, Vergleiche zwischen verschiedenen Verfahren und Produkten durchzuführen sowie Vor- und Nachteile der Therapieverfahren aus sozioökonomischer Sicht zu erkennen. Die Ergebnisse solcher Analyseverfahren werden bei der Bewertung von Präparaten mit herangezogen und spielen bei der Entscheidung, inwieweit die Kosten dieser Therapien von den öffentlichen Gesundheitseinrichtungen übernommen werden, mittlerweile eine wichtige Rolle.

Mit dem standardisierten „quality-adjusted life year“ (QALY) wird die gewonnene Lebensqualität pro Jahr nach Intervention durch die SIT bestimmt und für inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Analysen genutzt [35]. 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 SIT) durch den jeweiligen QALY, erhält man das sogenannte inkrementelle Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis („incremental cost-effectiveness ratio“, ICER). Aktuelle Beispiele zeigen, dass der ICER bei der SIT unabhängig von der Applikationsform im gesundheitspolitisch akzeptierten Bereich für Behandlungen chronischer Erkrankungen liegt [36, 37]. Eine weitere Kosten-Effektivitäts-Analyse aus Deutschland unterstreicht das kostensparende Potenzial der SIT [38].

Legt man den kumulativen ICER pro Jahr zugrunde, wird deutlich, dass das hohe Investment für die SIT zu Beginn der Behandlung sich durchschnittlich nach sieben Jahren als kostenneutral erweist [39]. Das deckt sich mit der Tatsache, dass der wesentliche und prominenteste Effekt der SIT in ihrer Langzeitwirkung besteht. Hervorzuheben ist, dass diese Effekte stark von der Compliance 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: Die allergische Rhinitis und ihre Folgeerkrankungen (wie Asthma bronchiale) verursachen volkswirtschaftlich enorme direkte und indirekte Kosten. Entsprechend werden die Therapieoptionen, insbesondere der SIT, sozioökonomisch anhand von Kosten-Nutzen- und Kosten-Effektivitäts-Analysen beurteilt. Die SIT ist auf längere Dauer betrachtet im Vergleich zur Pharmakotherapie bei allergischer Rhinitis und allergischem Asthma deutlich kosteneffektiver – ein Effekt, der stark von der Compliance der Patienten beeinflusst wird.

4. Wirksamkeit in klinischen Studien

4.1. Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zur Bewertung der SIT

Systematische Übersichtsarbeiten („systematic reviews“) und Metaanalysen werden oft als die höchste Form der statistischen Bewertung von mehreren Studien bezeichnet. Ihre Aussagen sind von den Auswahlkriterien für die Studien sowie von Qualitätskontrollen abhängig, da die bewerteten Studien nicht selten sehr heterogen sind [40]. Zur SIT sind wiederholt Metaanalysen durchgeführt worden, wobei in neueren Metaanalysen vermehrt Studien mit großer Fallzahl und hoher Qualität eingeschlossen werden konnten. Übersichten der publizierten Metaanalysen bis einschließlich 2009 finden sich bei [41] und [42].

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 der in die Analyse aufzunehmenden Studien nach vorab festgelegten Kriterien. Beispielsweise könnten nur Studien mit mindestens 100 Probanden pro Arm oder solche, die ausschließlich kommerziell erhältliche SIT-Produkte untersuchen, ausgewählt werden. Calderon et al. [43] haben in ihrer Analyse bis 2009 33 klinische Studien zur SIT bei gräserpollenallergischen Patienten, welche den vorgegebenen Kriterien entsprachen, ausgewertet. Für eine aktuellere Metaanalyse von Studien zur SCIT und SLIT bei Patienten mit einer saisonalen allergischen Rhinitis wurden 28 neuere Studien herangezogen [44]. Eine ebenfalls kürzlich veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von SCIT und SLIT bei Patienten mit einer Hausstaubmilbenallergie umfasst 44 Studien, welche bis März 2013 publiziert worden sind [45].

Zusammenfassend belegen diese Metaanalysen

und Übersichtsarbeiten eine gut dokumentierte Wirksamkeit der SIT. Aufgrund der in allen Analysen beschriebenen Heterogenität der Einzelstudien unterstreichen die Autoren jedoch, dass eine generische Empfehlung im Sinn eines Klasseneffekts nicht möglich ist, sondern für jedes SIT-Präparat eigene Belege zu Wirksamkeit und Verträglichkeit erforderlich sind.

Für die Zukunft ist zu erwarten, dass im Zuge der TAV (s. oben, 3.3.) eine große Anzahl von Studien, verbunden mit ausreichend Evidenz zu verschiedenen Präparaten, vorliegen sollte.

Auf der Internetseite der DGAKI (www.dgaki.de/Leitlinien/s2k-Leitlinie-sit) finden sich Tabellen mit einer präparatespezifischen Darstellung der in Deutschland sowie in der Schweiz und Österreich auf dem Markt befindlichen SIT-Produkte. Diese Auflistung umfasst alle Präparate, wobei für einige Produkte:

- a) Studien vorhanden sind, die fünf Wirksamkeitskriterien erfüllen, welche sich in modifizierter Form an den Vorgaben des WAO-Konsensuspapiers zur Standardisierbarkeit von klinischen Studien zur SIT orientieren [46]. Da die Wirksamkeit einer SIT in Anbetracht der möglichen Nebenwirkungen und Kosten der Therapie nicht unter der einer Pharmakotherapie bzw. eines Antihistaminikums liegen sollte, wurde hierbei eine Schwelle von 20 % über Placebo als akzeptabel gewählt [46]. Die derzeit wirksamste Pharmakotherapie (MP29-02) erreicht eine Wirksamkeit von etwa 19 % über Placebo, sodass dieser Grenzwert bestätigt wird [47].
- b) eine Zulassung in Deutschland besteht.
- c) eine Genehmigung für die Durchführung von klinischen Studien von behördlicher Seite vorliegt sowie den Behörden das positive Votum der jeweiligen Ethikkommission vorgelegt wurde (nach www.clinicaltrialsregister.eu).

Die Tabelle listet Studien für Erwachsene und Kinder auf, das Jahr der Zulassung, den zugrunde gelegten Score, die Anzahl der randomisierten und ausgewerteten Patienten und das Auswertungsverfahren (ITT, FAS, PP) für Gräser- und Birkenpollen sowie Hausstaubmilbenallergene sowie den Genehmigungsstatus für die Durchführung von klinischen Studien.

Es ist zu beachten, dass die Qualität des Wirksamkeitsnachweises je nach Jahr der Zulassung unterschiedlich ist (es gelten jeweils die im Jahr der Zulassung vom PEI geforderten Kriterien) und eine Zulassung unabhängig von den hier aufgeführten Wirksamkeitskriterien ist (und beispielsweise eine fix vorgegebene prozentuale Wirksamkeit über Placebo für die Zulassung nicht gefordert wurde/wird).

Fazit: Metaanalysen belegen eindeutig die Wirksamkeit von SCIT und SLIT für bestimmte Allergene und Altersgruppen. Die Daten der kontrollierten Studien unterscheiden sich hinsichtlich ihres Umfangs, ihrer Qualität und Dosierungsschemata und erfordern eine produktspezifische Bewertung. Es empfiehlt sich daher die Beurteilung der Einzelpräparate nach klar definierten Kriterien. Eine verallgemeinernde Übertragung der Wirksamkeit von Einzelpräparaten auf alle Präparate einer Applikationsform verbietet sich.

4.2. Wirksamkeit der SCIT bei inhalativen Allergien

4.2.1. Wirksamkeit der SCIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis

Die Dokumentation der klinischen Wirksamkeit der SCIT bei der allergischen Rhinokonjunktivitis stützt sich auf viele, in Umfang und Qualität heterogene DBPC-Studien, die für saisonale Allergene (z. B. Gräserpollen, Birkenpollen) in einer systematischen Übersicht mit Metaanalyse 2007 zusammengefasst wurden [48]. In dieser Analyse wurden 15 Studien zur SCIT ausgewertet, welche eine Reduktion im Symptomscore (Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) -0,73; 95 %-Konfidenzintervall (KI) -0,97 bis -0,50; $p < 0,00001$) sowie im Medikationsscore (SMD -0,57; 95 %-KI -0,82 bis -0,33; $p < 0,00001$; aus 13 Studien) belegen konnten. In einer aktuelleren Metaanalyse von 2013 wurden insgesamt 17 klinische Studien (bis April 2011) zur Wirksamkeit der SCIT bei Patienten mit einer saisonalen allergischen Rhinitis ausgewertet [44]. Hierbei fand sich eine Minderung der Symptomscores (SMD -0,65; 95 %-KI -0,85 bis -0,45; $p < 0,00001$; alle 17 Studien), des Medikationsscores (SMD -0,55; 95 %-KI -0,75 bis -0,34; $p < 0,00001$; 16 Studien), des kombinierten Symptom- und Medikationsscores (SMD -0,48; 95 %-KI -0,67 bis -0,29; $p < 0,00001$; 8 Studien) sowie eine Besserung der Lebensqualität (SMD -0,53; 95 %-KI -0,66 bis -0,39; $p < 0,00001$; 8 Studien). Ebenfalls 2013 wurde eine evidenzbasierte Übersicht zur Wirksamkeit der SCIT auf der Grundlage von Ergebnissen aus sieben Studien an hausstaubmilbenallergischen Patienten publiziert, wobei sich zusammenfassend eine starke Heterogenität u. a. in den Angaben zu den eingesetzten Majorallergendosen, den gewählten Auswerteparametern sowie den eigentlichen Studienergebnissen zeigte [45].

In einem Vergleich bisher publizierter Metaanalysen von DBPC-SCIT-Studien mit solchen einer ausschließlichen Pharmakotherapie der saisonalen allergischen Rhinitis konnte nachgewiesen werden, dass die SCIT bereits im ersten Behandlungsjahr zu einer mindestens so starken Reduktion der allergischen Symptome führt wie die (rein symptomatische) medikamentöse Behandlung [49].

Trotz neuerer, methodisch überzeugender DBPC-Studien (unter anderem [50]) ist die Evidenz der klinischen Wirksamkeit der SCIT bei Kindern insgesamt weniger gut mit Daten belegt.

4.2.2. Wirksamkeit der SCIT bei allergischem Asthma bronchiale

Im Gegensatz zur Anwendung der SCIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis wird die Indikation zur SCIT beim allergischen Asthma bronchiale in der Regel mit größerer Zurückhaltung gestellt [51, 52, 53, 54, 55, 56, 57]. Die SCIT ist kein Ersatz für eine ausreichende antiasthmatische Therapie. Aufgrund zahlreicher Studien kann die SCIT beim intermittierenden (Schweregrad Nationale Versorgungsleitlinie [NVL]/Global Initiative for Asthma [GINA] I) und leichten persistierenden Asthma bronchiale (Schweregrad NVL/GINA II) empfohlen werden [51, 52, 54, 58]. Dies lässt sich aufgrund von Daten aus einer Metaanalyse der Cochrane Library begründen [59]. In dieser wurden 88 randomisierte kontrollierte, methodisch allerdings heterogene SCIT-Studien mit insgesamt 3.459 Patienten mit allergischem Asthma auf Hausstaubmilbenallergene (42), Pollenallergene (27), Tierallergene (10) und andere Allergene erfasst. Die Analyse sämtlicher ausgewerteter Arbeiten 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 Patienten mit SCIT im Vergleich zu den Kontrollgruppen kann als Hinweis für ein geringeres Risiko einer Asthmaexazerbation bei erneuter hoher Exposition auf das entsprechende Allergen interpretiert werden. In den 20 eingeschlossenen Studien mit Bestimmung der Lungenfunktionsparameter zeigte sich aber lediglich ein Trend zu einer Verbesserung der Lungenfunktion, jedoch ohne Signifikanz [59]. Da aber bei Patienten 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 SIT nicht geeignet.

Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen betrug 19,9% in der aktiv behandelten Gruppe im Vergleich zu 8,1% bei Patienten mit Placebo-injektionen. Einer von neun aktiv behandelten Patienten entwickelte eine systemische Reaktion unterschiedlichen Schweregrades auf die Allergeninjektionen. Leider wurde in dieser Cochrane-Studie keine separate Analyse für Kinder durchgeführt.

Die relativ kleine Gruppe von Patienten mit ungenügend kontrolliertem Asthma stellt eine Risiko-

gruppe für systemische Nebenwirkungen dar, weshalb die Indikationsstellung und Durchführung dieser Maßnahme bei diesen Patienten mit besonderer Sorgfalt geschehen sollte [60].

In einer aktuellen evidenzbasierten Auswertung von 19 Studien (hiervon drei Studien an Kindern) über die Wirksamkeit der SCIT bei Patienten mit einem (Hausstaubmilben-)allergischen Asthma fand sich nur in neun Studien eine statistisch signifikante Überlegenheit der SCIT gegenüber Placebo im jeweiligen Symptomscore bzw. in den symptombezogenen Scores [45]. Außerdem zeigte sich eine hohe Heterogenität bezüglich der eingesetzten (Majorallergen-)Dosen und der gewählten Auswerteparameter und -zeiträume [45].

Eine ausschließlich an Kindern mit allergischem Asthma durchgeführte Studie, in welcher eine SCIT mit einem Milbenallergoidextrakt erfolgte, ergab eine verbesserte Kontrolle des Asthmas bei signifikant reduzierter notwendiger Dosis der inhalativen Glukokortikoide im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne SCIT [61].

4.2.3. Wirksamkeit der SCIT nach Allergenquellen

4.2.3.1. Gräserpollen

Es finden sich in der Literatur viele klinische Studien, die eine Wirksamkeit der Behandlung von gräserpollenallergischen erwachsenen Patienten herausgestellt haben (unter anderem [62, 63, 64, 65, 66]). 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 (vgl. DGAKI-Tabelle „Studien mit positivem Wirksamkeitsnachweis: Gräserpollen“ via www.dgaki.de/Leitlinien/s2k-Leitlinie-sit). In einer DBPC-Studie an 35 Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen drei und 16 Jahren mit saisonalem gräserpollenassoziertem Asthma konnte gezeigt werden, dass eine SCIT mit einem nicht modifizierten (nativen) Allergenextrakt den Asthma-Symptom-Medikamenten-Score signifikant reduzieren kann [67].

4.2.3.2. Baumpollen

In einigen Wirksamkeitsstudien bei Birkenpollenallergien konnte eine Verminderung der Symptomatik und/oder des Medikamentenverbrauchs gezeigt werden (unter anderem [68, 69, 70, 71, 72, 73, 74]). Bei der Mehrzahl der auf dem Markt erhältlichen Frühblüherextrakte sind aber Wirksamkeit und Sicherheit nicht in DBPC-Studien nachgewiesen und entsprechende spezifisch pädiatrische Studien fehlen (vgl. DGAKI-Tabelle „Studien mit positivem Wirksamkeitsnachweis: Baumpollen“ via www.dgaki.de/Leitlinien/s2k-Leitlinie-sit).

4.2.3.3. Hausstaubmilben

Die Beurteilung der Wirksamkeit der SCIT bei durch Hausstaubmilben hervorgerufener Rhinokonjunktivitis basiert auf einigen Studien (unter anderem [75, 76, 77, 78, 79]), wobei auch bei dieser Indikation gilt, dass viele auf dem Markt erhältliche Milbenextrakte bezüglich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit nicht in DBPC-Studien untersucht worden sind und nur wenige spezifisch pädiatrische Studien (unter anderem [80]) vorliegen (vgl. DGAKI-Tabelle „Studien mit positivem Wirksamkeitsnachweis: Hausstaubmilben“ via www.dgaki.de/Leitlinien/s2k-Leitlinie-sit).

Bei Patienten mit ganzjährigem allergischen Asthma und Hausstaubmilbenallergie wurden im Rahmen einer SCIT mit Milbenextrakten weniger Symptome [75, 81, 82, 83], ein geringerer Medikamentenverbrauch [75, 81, 83, 84], eine Abnahme der allergenspezifischen bronchialen Hyperreaktivität [75, 83] und eine bessere Lebensqualität [75, 83] im Vergleich zur Placebobehandlung ermittelt. Dies ließ sich auch bei Kindern bestätigen: Eine SCIT mit einem Milbenallergoidextrakt ergab eine verbesserte Kontrolle des Asthmas bei signifikant reduzierter notwendiger Dosis der inhalativen Glukokortikoiden im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne SCIT (s. oben bei 4.2.2. [61]).

4.2.3.4. Tierallergene

Bei Allergien gegen Tierallergene konnte eine Wirksamkeit bisher für Katzenallergen- und zum Teil für Hundeallergenextrakte durch wenige Studien belegt werden [85, 86, 87, 88, 89]. Für die SIT mit Allergenen anderer Tierarten gibt es bislang nur vereinzelte Berichte.

4.2.3.5. Andere Allergenquellen

Bei Schimmelpilzallergien ist der Nachweis der klinischen Wirksamkeit auf wenige Studien mit *Alternaria-alternata*- und *Cladosporium-herbarum*-Extrakten begrenzt [90, 91, 92]. Eine dreijährige DBPC-Studie an Kindern mit einer Allergie auf *Alternaria alternata* konnte eine Wirksamkeit der SCIT ab dem zweiten Behandlungsjahr belegen [50].

4.2.4. Wirksamkeit der SIT bei anderen Indikationen

Die Datenlage zur Effektivität einer SIT mit Pollenallergenen bei der Therapie des oralen Allergiesyndroms (OAS) ist bisher unzureichend [93], sodass weitere Studien abgewartet werden müssen, bevor hier eine abschließende Bewertung möglich ist. Eine randomisiert-kontrollierte Studie (an 40 baumpollenallergischen Patienten, hiervon 20 mit einer SCIT und 20 mit einer SLIT behandelt) hat eine Verbesserung des OAS bei einem Teil der Patienten belegen können [94]. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist eine SIT aufgrund eines OAS ohne Atemwegssymptome durch Pollenallergene nicht indiziert.

Aktuelle Studien zeigen klinische Effekte einer SIT bei Patienten mit extrinsischer atopischer Dermatitis (AD) und korrespondierender, vermutlich klinisch relevanter Typ-I-Sensibilisierung (z. B. aerogetriggertes Ekzem; Übersicht in [95, 96]). Eine randomisierte doppelblinde Dosiswirkungsstudie zur SCIT an 89 erwachsenen Patienten mit einer chronischen AD sowie einer Hausstaubmilbensensibilisierung konnte eine signifikante Besserung des SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) über einen einjährigen Therapieverlauf belegen [97]. In einer aktuellen DBPC-Phase-III-Studie (SCIT) an 168 erwachsenen Patienten zeigte sich eine signifikante Besserung im SCORAD nur bei den Patienten mit einer schweren Verlaufsform der AD [98]. In einer 2013 durchgeführten Metaanalyse zur Wirksamkeit der SIT auf die AD, in welcher acht randomisierte und kontrollierte (hiervon sechs SCIT-, zwei SLIT-)Studien eingeschlossen worden sind, fand sich ein positiver Effekt [99]. Die Autorengruppe betont allerdings die hohe Heterogenität der durchgeführten Studien mit teilweise geringen Patientenzahlen, was die Aussage dieser Metaanalyse limitiert (moderate Evidenz). Die AD stellt keine Kontraindikation für eine SIT bei behandlungsbedürftigen allergischen Atemwegsbeschwerden dar.

Fazit: Die Wirksamkeit der SCIT ist bei der allergischen Rhinokonjunktivitis bei Pollenallergie im Erwachsenenalter durch zahlreiche Studien sehr gut und im Kindes- und Jugendalter durch wenige Studien belegt.

Bei Hausstaubmilbenallergie im Erwachsenenalter ist die Wirksamkeit durch einige und im Kindesalter durch wenige kontrollierte Studien belegt. Bei Schimmelpilzallergie (insbesondere *Alternaria*) liegen unabhängig vom Alter nur wenige kontrollierte Studien vor. Bei einer Tierallergie (in erster Linie auf Katzenallergene) finden sich nur kleine Studien mit teilweise methodischen Mängeln. Zur Wirksamkeit bei atopischer Dermatitis zeigte sich bisher nur ein moderater und uneinheitlicher Therapieeffekt bei einer hohen Heterogenität der durchgeführten Studien.

Bei kontrolliertem Asthma bronchiale (GINA 2007 [56]) bzw. bei intermittierendem und geringgradig persistierendem Asthma (GINA 2005 [55]) ist die SCIT für einzelne Präparate gut untersucht und als Therapieoption neben Allergenkarrenz und Pharmakotherapie empfehlenswert, sofern ein eindeutiger kausaler Zusammenhang zwischen respiratorischen Symptomen und entsprechendem Allergen besteht.

4.3. Wirksamkeit der SLIT bei inhalativen Allergien

4.3.1. Wirksamkeit der SLIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis

Die Datenlage zur Wirksamkeit der SLIT ist durch neue kontrollierte Studien bei Erwachsenen [100, 101, 102, 103, 104, 105, 106] und Kindern [107, 108, 109] mit

teilweise hohen Patientenzahlen ebenfalls gut. Der Umfang der Dokumentation zur klinischen Wirksamkeit zeigt wie bei der SCIT abhängig vom Produkt erhebliche Unterschiede. Während für bestimmte Produkte bisher keine randomisierten und großen kontrollierten Studien publiziert worden sind, stehen für einzelne Präparate und Allergene umfangreiche Daten zur Verfügung, welche auch in einer aktuellen Cochrane-Metaanalyse zur SLIT berücksichtigt worden sind ([110] als Aktualisierung von [111]). In die bis August 2009 durchgeführte Analyse gingen für die Symptomcores 23 Studien bei gräserpollenallergischen Patienten (SMD -0,35; 95%-KI -0,45 bis -0,24; $p < 0,00001$), neun Studien (hiervon zwei Studien mit Birkenpollenextrakten) bei baumpollenallergischen Patienten (SMD -0,42; 95%-KI -0,77 bis -0,06; $p = 0,02$) und neun Studien bei hausstaubmilbenallergischen Patienten (SMD -0,97; 95%-KI -1,80 bis -0,13; $p = 0,02$) ein.

In einer im Jahr 2013 publizierten Metaanalyse zur Wirksamkeit der SLIT bei Patienten mit einer saisonalen allergischen Rhinitis zeigte sich eine Reduktion im Symptomscore (SMD -0,33; 95%-KI -0,42 bis -0,25; $p < 0,00001$; 42 Studien), des Medikationsscores (SMD -0,27; 95%-KI -0,37 bis -0,17; $p < 0,00001$; 35 Studien), des kombinierten Symptom- und Medikationsscores (SMD -0,40; 95%-KI -0,55 bis -0,25; $p < 0,00001$; 6 Studien) sowie eine Besserung der Lebensqualitätsscores (SMD -0,37; 95%-KI -0,52 bis -0,22; $p < 0,00001$; 7 Studien) [44]. Eine evidenzbasierte Übersicht zur Wirksamkeit der SLIT bei Patienten mit einer (durch Hausstaubmilben bedingten) allergischen Rhinitis fand in nur zwei von acht berücksichtigten Studien einen signifikanten Unterschied im jeweiligen Symptomscore bzw. in den symptombezogenen Scores, wobei (wie auch in der Analyse der SCIT-Studien in der gleichen Publikation) eine hohe Heterogenität bezüglich der eingesetzten (Majorallergen-)Dosen sowie der gewählten Auswerteparameter und -zeiträume von den Autoren beschrieben worden ist [45].

Vergleichende Studien zwischen SLIT und SCIT bei Erwachsenen im Sinn eines direkten „Head-to-head“-Vergleichs zeigen eine klinische Wirksamkeit beider Therapien, sind aber methodisch unzureichend ([112], Übersichten in [41, 44]). Aufgrund der geringen Datenlage bzw. methodischer Mängel können Unterschiede von SLIT und SCIT in Bezug auf ihre Wirksamkeit weder direkt noch indirekt aus Metaanalysen angegeben werden [41, 44].

In einem aktuellen Vergleich bisher publizierter DBPC-Studien mit SLIT-Gräsertabletten bei der saisonalen allergischen Rhinitis mit Studien einer ausschließlichen Pharmakotherapie fand sich bei der SLIT eine mindestens so starke Reduktion der allergischen Symptome wie bei der rein medikamentösen Behandlung [113].

4.3.2. Wirksamkeit der SLIT bei allergischem Asthma bronchiale

Im Vergleich zur allergischen Rhinokonjunktivitis gibt es nur begrenzt Studien zur Wirksamkeit der SLIT bei Patienten mit allergischem Asthma bronchiale. Eine Gräsertablettenstudie zeigte eine Wirksamkeit bezüglich Asthma bronchiale in der Untergruppe der Kinder mit saisonalem allergischem Asthma [107]. Bei der Immuntherapie mit Milbenextrakten fanden sich heterogene Ergebnisse in Studien mit methodischen Mängeln [114, 115, 116, 117]. In einer aktuellen Studie wurden 604 hausstaubmilbenallergische Patienten ab einem Alter von 14 Jahren mit mildem bis moderatem Asthma eingeschlossen und über einen einjährigen Zeitraum mit einer SLIT in Form einer Hausstaubmilbentablette behandelt. Es fand sich hierbei in der Gruppe der aktiv behandelten Patienten eine gegenüber der Placebogruppe signifikante Abnahme der notwendigen Dosis an inhalativen Glukokortikoiden zur Kontrolle des Asthma bronchiale im Verlauf der Studie [118].

4.3.3. Wirksamkeit der SLIT nach Allergenquellen

4.3.3.1. Gräserpollen

Die Wirksamkeit der SLIT mit Gräserpollenextrakten bei allergischer Rhinokonjunktivitis mit oder ohne begleitendem Asthma ist in mehreren großen, in Europa [102, 104] und in den USA [119] durchgeführten Studien belegt [120] (vgl. DGAKI-Tabelle „Studien mit positivem Wirksamkeitsnachweis: Gräserpollen“ via www.dgaki.de/Leitlinien/s2k-Leitlinie-sit). Die stärkste Evidenz für die klinische Wirksamkeit (hinsichtlich Zahl und Methodik der Studien) ist für die bereits zugelassenen Sublingualtabletten vorhanden [43, 102, 104]. In einer randomisierten, kontrollierten Studie zum Vergleich der Wirksamkeit einer rein kosaisonalen und einer perennialen SLIT mit einem flüssigen Gräserpollen-SLIT-Präparat (bei 80 Kindern) zeigte sich eine bessere Wirksamkeit der perennialen Therapie im ersten Behandlungsjahr, während im zweiten und dritten Behandlungsjahr die klinischen Effekte vergleichbar waren [121].

Studien über eine Saison bei gräserpollenallergischen Kindern ab fünf Jahren mit Gräser-Tabletten zeigen mit beiden Tablettenprodukten eine vergleichbare Wirksamkeit wie in den zuvor durchgeführten Erwachsenenstudien [107, 108, 122]. Beide Präparate wurden daher auch für Kinder ab fünf Jahren zugelassen. Für beide Gräsertabletten konnte zudem bei Erwachsenen ein „Carry-over“-Effekt nachgewiesen werden: Die klinische Wirksamkeit war ein [123, 124] bzw. zwei Jahre [125] nach Beendigung einer dreijährigen Behandlung noch gegeben.

Auch für flüssige Gräser-SLIT-Präparate konnte in großen DBPC-Studien eine klinische Effektivität sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter

gezeigt werden [103, 109, 126, 127]. Für weitere flüssige Gräser-SLIT-Präparate liegen entweder widersprüchliche Studienergebnisse vor oder sie wurden gar nicht in DBPC-Studien untersucht.

4.3.3.2. Baumpollen

Auch bei baumpollenallergischen Patienten konnten einige wenige Wirksamkeitsstudien eine Verminderung der Symptomatik und/oder des Medikamentenverbrauchs belegen (unter anderem [105, 112, 128, 129]). Eine erste DBPC-Studie mit einem Birkenpollenextrakt zeigte nach einem Therapiejahr eine signifikante Reduktion von Symptom- und Medikationsscores im Vergleich zu Placebo [112]. In einer aktuelleren Studie an über 570 erwachsenen birkenpollenallergischen Patienten fand sich eine statistisch signifikante Überlegenheit eines flüssigen Baumpollenextrakts gegenüber Placebo bei einer prä-/kosaisonalen SLIT über zwei Jahre [105] (vgl. DGAKI-Tabelle „Studien mit positivem Wirksamkeitsnachweis: Baumpollen“ via www.dgaki.de/Leitlinien/s2k-Leitlinie-sit).

Allerdings liegen für viele flüssige Baumpollen (Birken- oder Birke-/Erle-/Haselmischungen-)SLIT-Präparate entweder heterogene Studienergebnisse vor oder sie wurden gar nicht in DBPC-Studien untersucht. Daten über die Wirksamkeit von Birken-tabletten bei der SLIT liegen nicht vor.

4.3.3.3. Hausstaubmilben

Die Studienlage zur Wirksamkeit der SLIT mit Hausstaubmilbenallergenen ist widersprüchlich. Mehrere erhältliche SLIT-Milbenprodukte wurden bislang nicht in klinischen Studien auf ihre Wirksamkeit geprüft.

Die meisten Studien wurden mit Patienten mit leichtem bis moderatem Asthma (mit begleitender milbeninduzierter Rhinitis) durchgeführt. Neben einigen positiven Studienergebnissen (unter anderem in [114, 117, 130, 131, 132, 133, 134]) liegen auch negative Studienergebnisse vor (unter anderem in [116, 135]) (vgl. DGAKI-Tabelle „Studien mit positivem Wirksamkeitsnachweis: Hausstaubmilben“ via www.dgaki.de/Leitlinien/s2k-Leitlinie-sit). Eine DBPC-Studie mit modifiziertem Milbenallergen in Tablettenform erwies sich als wirksam bei milder milbeninduzierter Rhinitis [134].

Eine aktuell publizierte Studie an 509 hausstaubmilbenallergischen erwachsenen Patienten mit Rhinitis stellte eine signifikante Besserung des Symptomscores nach einjähriger SLIT mit einer Milbentablette heraus, welche sogar im zweiten Beobachtungsjahr ohne Fortführung der SLIT angedauert hat [106]. In einer weiteren aktuell publizierten Studie mit einer Hausstaubmilbentablette an jugendlichen (ab 14 Jahren) und erwachsenen Patienten mit Bronchialasthma fand sich ebenfalls eine klinische Wirksamkeit der SLIT (s. oben, 4.3.2.) [118].

4.3.3.4. Wirksamkeit der SLIT mit anderen Allergenextrakten

Für andere inhalative Allergenquellen (Tierhaare, Schimmelpilze, Kräuterpollen) liegen einzelne Studien vor, die aber derzeit eine schlüssige Bewertung der Therapiewirksamkeit nicht zulassen.

Fazit: Die Wirksamkeit der SLIT ist bei der allergischen Rhinokonjunktivitis durch eine Gräserpollenallergie bei Erwachsenen und Kindern sehr gut und bei Baumpollenallergie bei Erwachsenen gut belegt. Bei der Hausstaubmilbenallergie belegen neue kontrollierte Studien mit teilweise hohen Patientenzahlen die Wirksamkeit der SLIT bei Erwachsenen.

Im Vergleich zur allergischen Rhinokonjunktivitis finden sich nur begrenzt Studien zur Wirksamkeit der SLIT bei allergischem Asthma. Dabei zeigen neuere Studien eine Wirksamkeit auf die Asthmasymptome in der Subgruppe gräserpollenallergischer Kinder, Jugendlicher und Erwachsener mit Asthma und eine Wirksamkeit der SLIT bei primär hausstaubmilbenallergischem Asthma bei Jugendlichen ab einem Alter von 14 Jahren und bei Erwachsenen.

4.4. Prävention von Asthma und Neusensibilisierungen

Für einzelne Präparate wurde in kontrollierten, aber offenen Studien gezeigt, dass die SIT neben dem primären allergenspezifischen Effekt auch sekundär präventive Eigenschaften und damit das Potenzial hat, den Langzeitverlauf der allergischen Krankheit günstig zu beeinflussen. Junge Patienten mit beginnender Manifestation allergischer Symptome sind damit eine wichtige Zielgruppe für die frühzeitige Durchführung einer SIT.

Bei allergischer Rhinokonjunktivitis konnte für ein SCIT-Präparat mit Birken- oder Gräserallergenen oder einer Birken-Gräser-Mischung eine Minderung des Risikos der Entwicklung von allergischem Asthma in einem prospektiven, aber offenen Studiendesign demonstriert werden („preventive allergy treatment (PAT) study“ [136, 137]). Dieser Effekt ist auch sieben Jahre nach Beendigung einer SCIT gegenüber der nur symptomatisch behandelten Kontrollgruppe nachweisbar [34].

Bei Mono- und Oligosensibilisierungen kann die Entwicklung neuer Sensibilisierungen reduziert werden [138, 139, 140, 141]. Hinweise auf diese und andere sekundär präventive Effekte konnten bis zu zwölf Jahre nach Beendigung der SCIT mit einem modifizierten Allergenpräparat im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe in einem offenen Studiendesign beschrieben werden [139].

Eine neuere Studie zur SLIT konnte eine Reduktion der Neusensibilisierungen zeigen, wogegen dieser Effekt in einer anderen (ebenfalls offenen) Studie nicht belegt werden konnte [142, 143].

Tabelle 5

Faktoren, die die klinische Wirksamkeit der SIT erhöhen^{a, b}

kurze Erkrankungsdauer
geringe Beteiligung der unteren Atemwege
junges Lebensalter (Das Paediatric Committee [PDCO] der European Medicines Agency [EMA] empfiehlt einen Beginn der Therapie nicht unter fünf Jahren.)
gute Compliance und Adhärenz
hohe kumulative Dosis der SIT

^aJe mehr Punkte zutreffen, desto wahrscheinlicher lassen sich mithilfe einer spezifischen Immuntherapie (SIT) sowohl Symptome und Medikamentenverbrauch reduzieren als auch ein Etagenwechsel mit Entwicklung eines Asthma bronchiale und eine Verbreiterung des Allergenspektrums verhindern.
^bgilt nur für Inhalationsallergene

Tabelle 6

Indikation zur SIT mit Allergenen^a

Nachweis einer Immunglobulin-E(IgE)-vermittelten Sensibilisierung (vorzugsweise ^b mit Hauttest und/oder ^c In-vitro-Diagnostik) und eindeutiger Zusammenhang mit klinischer Symptomatik (ggf. Provokationstestung)
Verfügbarkeit von standardisierten bzw. qualitativ hochwertigen Allergenextrakten
Wirksamkeitsnachweis der geplanten SIT für die jeweilige Indikation und Altersgruppe
Allergenkarenz nicht möglich oder nicht ausreichend
Alter der Patienten ≥ 5 Jahre

^aAlle Punkte sollten erfüllt sein. ^bSensibilisierungsnachweis in der Schweiz vorzugsweise mit dem Hauttest. ^cUnd bezieht sich auf seltene Allergene bzw. diagnostisch unsichere Ergebnisse. ^dOder bezieht sich auf Bedingungen, die keinen Hauttest zulassen und die Diagnostik bei Kindern unter fünf Jahren.

Tabelle 7

Nützliche Allergenkomponenten bei der Indikationsstellung einer Immuntherapie (Majorallergene^a versus Panallergene^b)

Majorallergene^a	
Bet v 1	⇒ Birke, <i>Betula pendula</i> (früher <i>Betula verrucosa</i>)
Phl p 1/5	⇒ Gräser, <i>Phleum pratense</i> (Wiesenlieschgras)
Der p 1/2	⇒ Hausstaubmilben, <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
Alt a 1	⇒ Alternaria, <i>Alternaria alternata</i>
Ole e 1	⇒ Esche – keine eigene Komponente ^c stattdessen aufgrund der sehr hohen Kreuzreaktivität: Ölbaum: <i>Olea europaea</i>
Art v 1	⇒ Beifuß, <i>Artemisia vulgaris</i>
Amb a 1	⇒ „Ragweed“, <i>Ambrosia artemisiifolia</i> (beifußblättrige Ambrosie)

Komponenten, die positive Hauttests erklären, aber nicht als Indikation für Immuntherapie gelten sollten (Panallergene^b)

Profiline: z. B.: 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)
Polcalcine: z. B.: Aln g 4 (Erle), Amb a 9 („Ragweed“), Art v 5 (Beifuß), Bet v 4 (Birke), Phl p 7 (Gras)

^aDer Name einer Allergenkomponente leitet sich aus den ersten drei Buchstaben des Gattungs- und dem ersten Buchstaben des Artnamens ab, z. B. 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: Buchenartige (PR-10-Proteine): Bet v 1 (Birke) ⇔ Aln a 1 (Erle) ⇔ Cor a 1 (Haselnuss); Gräser (Gräser-Gruppe-1-Allergen): Phl p 1 (Wiesenlieschgras) ⇔ Cyn d 1 (Hundszahngas) ⇔ Lol p 1 (Weidelgras) ⇔ Tri a 1 (Weizen); Hausstaub- und Mehlmilben: Cystein-Proteasen: Der p 1 ⇔ f1, NPC2-Familie: Der p 2 ⇔ f2. Das tagesaktuelle internationale WHO/IUIS-Online-Verzeichnis für alle Allergenkomponenten ist unter folgender URL abrufbar: www.allergen.org.

^bDefinition: Ein Majorallergen ist eine Allergenkomponente, gegen die mehr als 50 % der sensibilisierten Allergiker spezifisches Immunglobulin E (IgE) aufweisen (z. B. bei Gräserpollenallergie: Majorallergenen: Phl p 1, 2, 5, 6; Minorallergene: Phl p 11). Panallergene kommen in vielen Arten vor und sind klinisch meist unbedeutend, erklären aber irrelevant positive Haut- und/oder Bluttests auf Extraktbasis: z. B. Profilin sind zurzeit aus 48 Pflanzenarten beschrieben. Täglich kommen neue Vertreter hinzu, für aktuelle Listen siehe: www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam.

Die präventive Wirkung im Hinblick auf eine Beteiligung der unteren Atemwege (Asthmaentwicklung) ist auch bei der SLIT bisher größtenteils nur in offenen Studien belegt [142, 144, 145]. In einer multinationalen DBPC-Studie wird zurzeit prospektiv bei über 800 Kindern mit gräserpollenallergischer Rhinitis – aber ohne den Nachweis von Asthma – untersucht, ob mit einer frühzeitigen Intervention durch eine Gräserpollentablette während der drei Jahre der Behandlung und in den folgenden zwei Jahren danach die Entwicklung von Asthma verhindert werden kann [146]. Erste Daten werden im Jahr 2016 erwartet.

Fazit: Sekundärpräventive Aspekte, insbesondere die Reduktion von Neusensibilisierungen und ein vermindertes Asthmarisiko, sind wichtige Gründe, den Therapiebeginn im Kindes- und Jugendalter früh zu wählen. Dabei sollten solche Produkte berücksichtigt werden, für die entsprechende Effekte gezeigt worden sind.

5. Indikationen und Kontraindikationen

5.1. SCIT und SLIT

Verschiedene Variablen beeinflussen den Erfolg der SIT und sollten daher bei der Therapieplanung berücksichtigt werden (Tab. 5).

In Tab. 6 findet sich ein Überblick über die Indikation zur spezifischen Immuntherapie mit Inhalationsallergenen.

Abb. 3 gibt den klinischen Algorithmus zur fachgerechten Diagnostik und Indikationsstellung der SIT mit saisonalen Allergenen wieder.

Tab. 7 stellt mögliche Vorteile der komponentenbasierten Diagnostik bei der Indikationsstellung für die SIT dar. In ausgewählten Situationen (polysensibilisierte Patienten) kann der Einsatz der In-vitro-Komponentendiagnostik den Erfolg einer SIT schon zum Zeitpunkt der Indikationsstellung begünstigen. Patienten ohne Sensibilisierung gegen Majorallergenkomponenten haben möglicherweise einen schlechteren Therapieerfolg der SIT [147]. Allerdings stehen hier weiterführende prospektive Untersuchungen noch aus. Alleinige Sensibilisierungen gegen Panallergene stellen keine SIT-Indikation dar.

Bei nachgewiesener Hausstaubmilbenallergie steht die SIT zur Verfügung, sofern Maßnahmen zur Milbenkarenz (milbenallergendichte Matratzenüberzüge [„encasings“], waschbare Bettdecken und weitere Maßnahmen zur Reduzierung der Hausstaubmilbenallergene) nicht ausreichend sind (Abb. 4) und nach dreimonatiger Milbenkarenz keine Besserung eingetreten ist. Eine 2008 publizierte Metaanalyse hat die Effektivität der Milbensanierung in Frage gestellt [148]. Nur bei 17 der 54 eingeschlossenen Studien konnte eine signifikante Reduktion der Hausstaubmilben dokumentiert werden. Insgesamt waren die Interventionsmaßnahmen sehr heterogen,

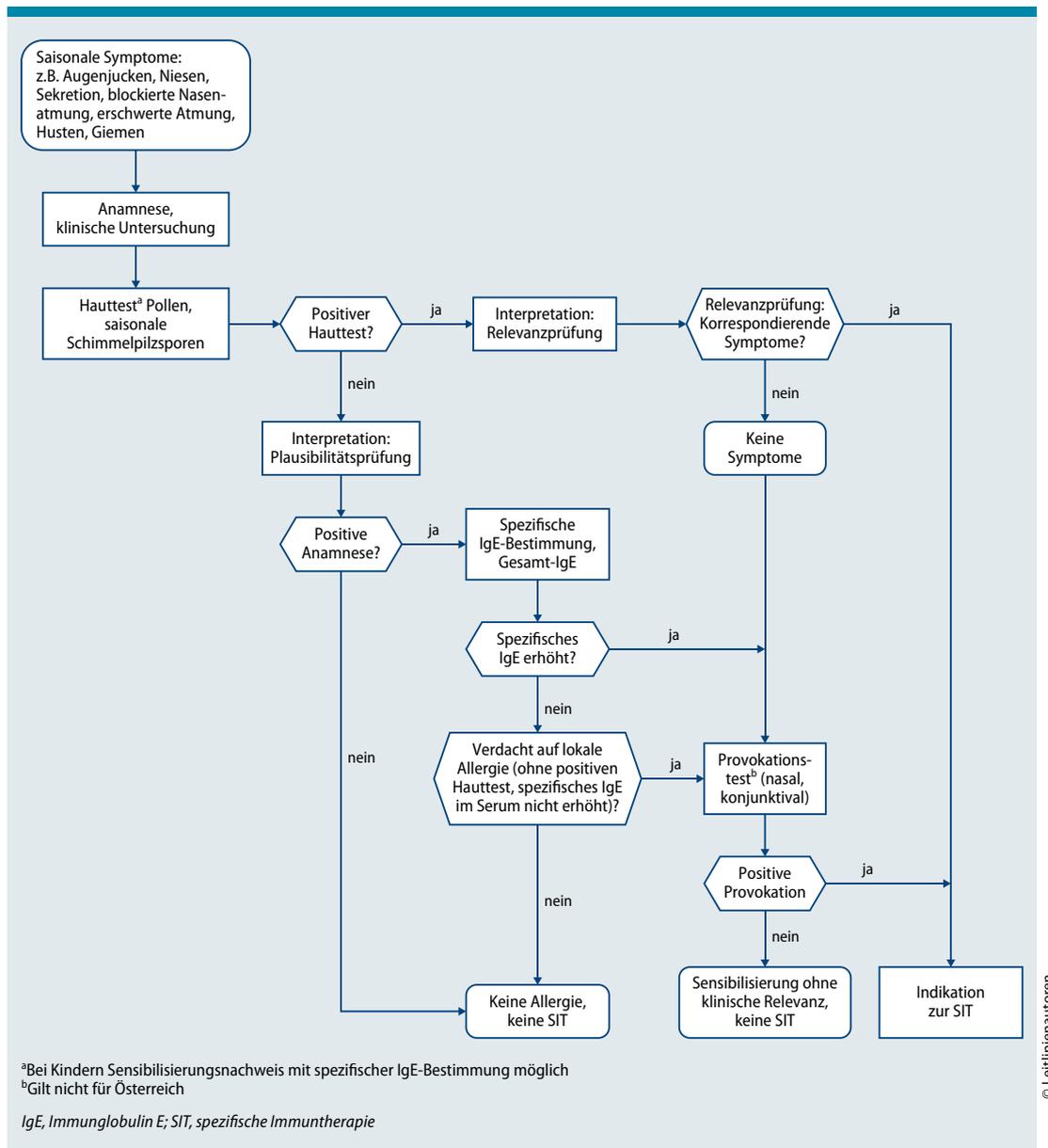


Abb. 3: Diagnostik zur spezifischen Immuntherapie (SIT) mit saisonalen Allergenen (klinischer Algorithmus)

eine Subgruppenanalyse von Kindern fand nicht statt. Aufgrund der methodischen Defizite dieser Metaanalyse kann die Schlussfolgerung der Autoren nicht nachvollzogen werden. Daher sind die dargestellten Interventionsmaßnahmen bei Patienten mit einer klinisch relevanten Hausstaubmilbenallergie primär indiziert [149, 150]. Auch die deutsche S3-Leitlinie zur Allergieprävention unterstreicht den Wert von milbensanierenden Maßnahmen zur Sekundär- und Tertiärprävention [150].

Allergenkarenz stellt die Maßnahme der Wahl bei Tierallergien dar. Kann eine Allergenkarenz nicht gewährleistet werden, kommt in einzelnen Fällen

eine SCIT mit Tierallergenextrakten (am ehesten bei einer Katzenallergie) infrage (**Abb. 4**).

Bei einer Schimmelpilzallergie ist die vollständige Meidung der Allergene nur in Ausnahmefällen möglich. Bei einer saisonalen Schimmelpilzallergie, entsprechender Indikation und gut charakterisierten Therapieallergenen (*Alternaria*, *Cladosporium*) kann eine SCIT mit Schimmelpilzallergenen erwogen werden [50, 90, 91].

Die Effektivität der SIT hängt von der optimalen therapeutischen Dosis jedes einzelnen klinisch relevanten Allergens ab. Die Erkenntnisse zu Wirksamkeit und immunologischen Effekten der SIT

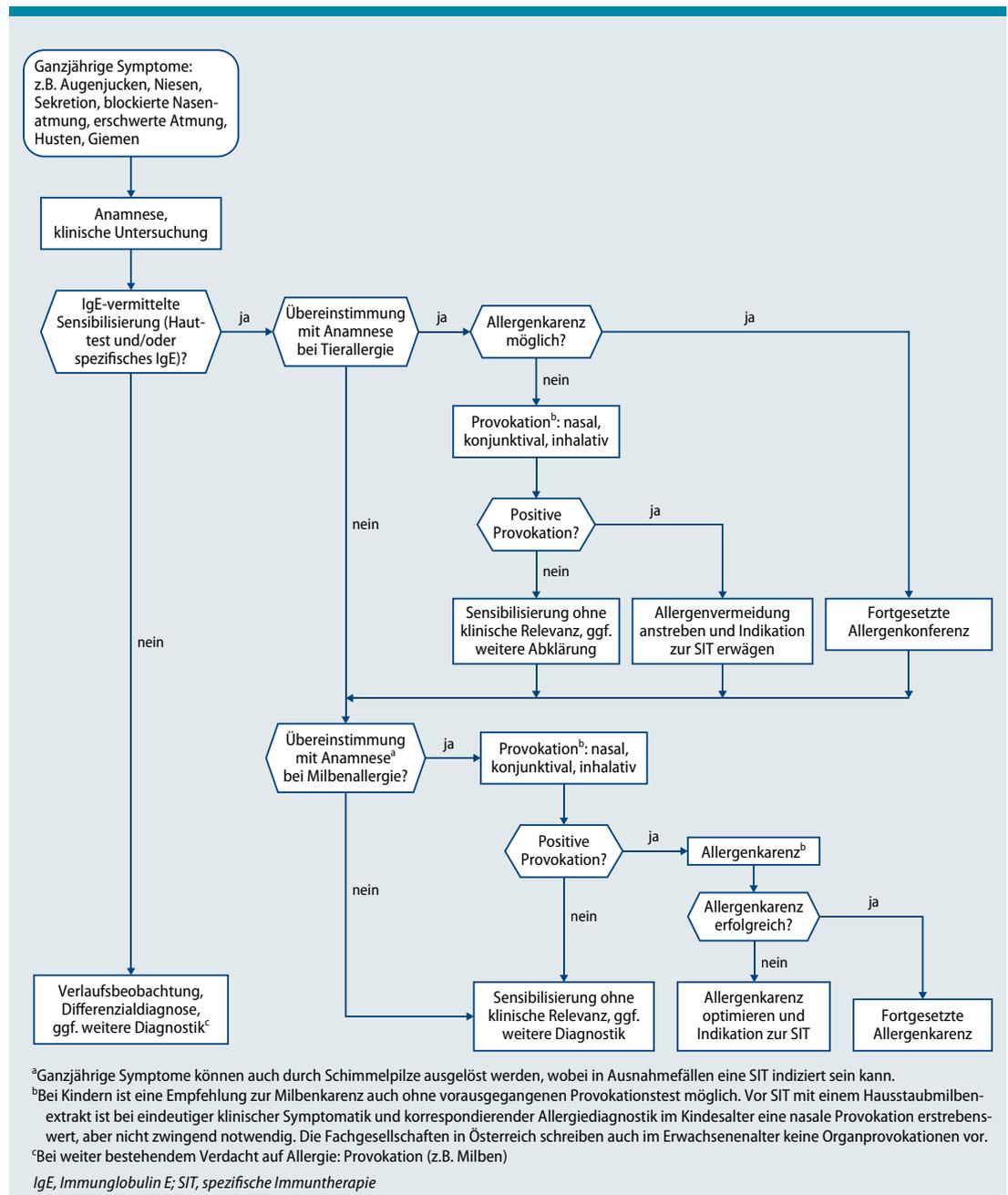


Abb. 4: Diagnostik zur Indikation der spezifischen Immuntherapie (SIT) mit ganzjährigen Allergenen

basieren überwiegend auf Studien, bei denen eine Monotherapie mit einem Allergenextrakt durchgeführt wurde. Es sollten daher keine unterschiedlichen (nicht homologen) Allergengruppen in einer zur Therapie verwendeten Allergenpräparation gemischt werden, wenn der Einsatz einer solchen Mischung nicht durch Daten aus klinischen Studien gestützt wird. In einer aktuellen SCIT-DBPC-Studie mit einer chemisch modifizierten Mischung von Baumpollen- und Gräserpollenall-

ergenen fand sich eine signifikante (wenn auch moderate) klinische Wirksamkeit über die gesamte Baumpollen- und Gräserpollensaison im zweiten Behandlungsjahr [151].

Saisonale und ganzjährige Allergene werden grundsätzlich nicht in einem Extrakt gemischt, um z. B. während der Pollensaison den ganzjährigen Allergenanteil nicht unnötig reduzieren zu müssen. Dies gilt genauso für Kombinationen aus Milben- und Tierallergenen, Milben und Schimmelpilz-

allergenen oder Extrakte mit Pollen- und Schimmelpilzallergenen, die aufgrund enzymatischer Abbauvorgänge niemals gemischt werden dürfen [152].

Bei der Entscheidung zur SCIT sind einige Kontraindikationen zu berücksichtigen (**Tab. 8**). Aus Gründen der Sicherheit stellen bei Erwachsenen ein teilkontrolliertes oder ein unkontrolliertes Asthma bronchiale (**Tab. 9**) (Einteilung nach [153] bzw. neuen GINA-Empfehlungen, 2007 [56]) eine Kontraindikation für eine SIT dar. Für die Altersgruppe der Kinder ist das „teilkontrollierte Asthma“ in der deutschen NVL restriktiver definiert als für Erwachsene; bei Kindern kann ggf. auch bei teilkontrolliertem Asthma (nach NVL-Definition [153]) mit selten auftretender Symptomatik eine SIT erfolgen.

Durchführende Ärzte sollten neben den Empfehlungen der Leitlinie die Fach- und Gebrauchsinformationen der Allergenhersteller beachten, die vom Paul-Ehrlich-Institut genehmigt und im Hinblick auf produktspezifische Kontraindikationen bindend sind.

Obwohl eine Schwangerschaft als Kontraindikation für den Beginn einer SIT gilt, ist die Fortsetzung der SCIT bei einer lebensbedrohlichen Allergie durch Insektengift (Biene, Wespe) und guter Verträglichkeit ratsam und die Fortführung der SIT mit Aeroallergenen bei guter Verträglichkeit möglich (jeweils nach den Empfehlungen der Fach- und Gebrauchsinformation) [154, 155]. Nur im Einzelfall (z. B. bei einer lebensbedrohlichen Insektengiftallergie) kann die SCIT während einer Schwangerschaft begonnen werden.

Eine Medikation mit β -Blockern (auch in lokaler Form, wie Ophthalmika) ist in den Fachinformationen als Kontraindikation unter SCIT aufgeführt. Diskutiert werden eine Erhöhung des Risikos unerwünschter Atemwegsreaktionen (bronchiale Obstruktion) und die Gefahr, dass eine im Notfall erforderliche Adrenalintherapie weniger effektiv ist [156]. Im Einzelfall ist gemeinsam mit dem verordnenden Arzt über die unter Umständen notwendige Fortführung der Therapie mit diesen Substanzen zu entscheiden. Auch wenn konkrete Daten fehlen, so lässt eine Therapie mit Immunsuppressiva oder einigen Biologika eine Wirkungsabschwächung der SIT vermuten [156].

Auch bei der sublingualen Form der SIT sind Indikationen und Kontraindikationen (**Tab. 6, Tab. 8**) zu beachten. Systemische Nebenwirkungen werden bei der SLIT im Vergleich zur SCIT seltener beobachtet. Patienten mit einer chronischen Erkrankung der Mundschleimhaut sind für die SLIT nicht geeignet. Darüber hinaus gelten ähnliche Kontraindikationen wie bei der SCIT (**Tab. 8**), wobei die Gebrauchs- und Fachinformationen des jeweiligen Herstellers zu beachten sind.

Tabelle 8

Kontraindikationen^{a, d} bei SIT mit Allergenen

Subkutane Applikation (SCIT)	Sublinguale Applikation (SLIT)
Teil- oder unkontrolliertes Asthma bronchiale (Einteilung nach neuen GINA-Guidelines, 2007 bzw. nach NVL, s. Tab. 9)	Teil- oder unkontrolliertes Asthma bronchiale (Einteilung nach neuen GINA-Guidelines, 2007 bzw. nach NVL, s. Tab. 9)
Erkrankungen, bei denen die Gabe von Adrenalin kontraindiziert ist (außer bei Insektengiftallergie)	keine Kontraindikation
Behandlung mit β -Blockern (lokal, systemisch) ^b	präparatespezifische Unterschiede, s. Fach- und Gebrauchsinformationen
schwere Autoimmunerkrankungen ^c , Immundefekte, Immundefizienz, Immunsuppression	schwere Autoimmunerkrankungen ^c , Immundefekte, Immundefizienz, Immunsuppression
maligne neoplastische Erkrankung mit aktuellem Krankheitswert	maligne neoplastische Erkrankung mit aktuellem Krankheitswert
schwerwiegende systemische Reaktionen bei durchgeführter SIT in der Vergangenheit	schwerwiegende systemische Reaktionen bei durchgeführter SIT in der Vergangenheit
	akute Entzündungen der Mundhöhle mit schweren Symptomen
unzureichende Compliance	unzureichende Compliance

^aIn begründeten Einzelfällen ist auch bei Vorliegen der genannten Kontraindikationen unter Abwägung von Nutzen und Risiko eine spezifische Immuntherapie möglich.

^bIn Deutschland wird derzeit auch eine Therapie mit ACE(angiotensinkonvertierendes Enzym)-Hemmern als Kontraindikation einer subkutanen Immuntherapie (SCIT) mit Insektengift genannt. ^cZu den schweren Autoimmunerkrankungen, die eine Kontraindikation für die SIT darstellen, sind nicht zu zählen: Hashimoto-Thyreoiditis, rheumatoide Arthritis, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, Diabetes Mellitus Typ 1 u. a.; s. auch unter 5.2.

^dBei der Beurteilung der Kontraindikationen sind die jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformationen der jeweiligen Produkte zu berücksichtigen.

^eGINA, global initiative for Asthma; NVL, nationale Versorgungsleitlinie; SIT, spezifische Immuntherapie^e

Tabelle 9

Grade der Asthmakontrolle

(mit freundl. Genehmigung, © ÄZQ, BÄK, KBV und AWMF 2013, NVL [153], modifiziert nach GINA 2007 [56], www.ginasthma.org)

Kriterium	kontrolliertes Asthma (alle Kriterien erfüllt)	teilweise kontrolliertes Asthma (ein bis zwei Kriterien innerhalb einer Woche erfüllt)	unkontrolliertes Asthma
Symptome tagsüber	≤ 2x pro Woche nein	> 2x pro Woche ja	drei oder mehr Kriterien des „teilweise kontrollierten Asthmas“ innerhalb einer Woche erfüllt
Einschränkung von Aktivitäten im Alltag	nein	ja	
Nächtliche/s Symptome / Erwachen	nein	ja	
Einsatz einer Bedarfsmedikation / Notfallbehandlung	≤ 2x pro Woche nein	> 2x pro Woche ja	
Lungenfunktion (PEF oder FEV ₁)	normal	< 80% des Sollwertes (FEV ₁) oder des persönlichen Bestwertes (PEF)	
Exazerbation ¹	nein	eine oder mehrere pro Jahr	

Die Angaben beziehen sich auf eine beliebige Woche innerhalb der letzten vier Wochen

grün = gilt nur für Erwachsene, rot = gilt nur Kinder/Jugendliche, blau = allgemeine Empfehlung

¹Jegliche Exazerbation in einer Woche bedeutet definitionsgemäß ein „unkontrolliertes Asthma“. Definition Exazerbation: Episode von Definition mit Atemnot, Husten, pfeifenden Atemgeräuschen und/oder Brustenge, die mit einem Abfall von PEF oder FEV₁ einhergeht.

FEV₁, expiratorische Einsekundenkapazität; NVL, nationale Versorgungsleitlinie; PEF, peak expiratory flow

5.2. SIT trotz Kontraindikationen

In ausgesuchten Fällen kann eine Immuntherapie auch eingeleitet werden, wenn relative Kontraindikationen vorliegen. Ein typisches Beispiel für eine abgelaufene, durch Medikamente gut kompensierbare Autoimmunerkrankung, die keine Kontraindikation für eine SIT darstellen muss, ist eine medikamentös gut eingestellte Autoimmunthyreoiditis Hashimoto. Bei anderen Autoimmunerkrankungen wie z. B. multipler Sklerose, Myasthenia gravis, Lupus erythematoses, rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn kann eine SIT nach individueller Abwägung unter Berücksichtigung von Krankheitsaktivität und Verlauf eingeleitet werden.

Ein Sonderfall unter den in **Tab. 8** geführten Kontraindikationen bei Immundefizienz ist der erworbene Immundefekt bei chronischer, unter hochaktiver antiretroviraler Therapie (HAART) 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 Patienten [157, 158]. Während die SCIT unter HAART sicher ist und den Krankheitsverlauf nicht verschlechtert, liegen für die klinische Wirksamkeit einer SCIT bei HIV-positiven Patienten aber derzeit keine Daten vor. Bei eindeutiger Indikationsstellung kann also bei HIV-positiven Patienten unter HAART, deren Erkrankungszustand stabil ist, im Einzelfall eine SCIT begonnen werden.

Da Alter keine Kontraindikation mehr für eine SIT darstellt, und die Inzidenz von Tumorerkrankungen mit dem Alter ansteigt, gibt es eine steigende Population von Patienten mit allergischer Rhinitis/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 Patienten mit Melanom und Insektengiftallergie und einer Patientin mit Pollinose und Brustkrebs, konnte die SIT abgeschlossen werden. Bei den meisten dieser Patienten konnte nach sogar mehr als fünf Jahren Tumor-Follow-up keine Reaktivierung beobachtet werden [159].

Bei eindeutigen, streng gefassten Indikationen für die SCIT (schwere anaphylaktische Reaktionen auf Insektentische in der Anamnese) berichtet eine Schweizer Fallserie von 25 Patienten mit Herzkrankungen und klarer Indikation für die Einnahme von β -Blockern keine Erhöhung von schweren Nebenwirkungen unter der SCIT [160].

Die Evidenz für die Triggerung von Autoimmunerkrankungen durch SIT beruht auf kasuistischen Beschreibungen (15 Artikel mit 22 Fällen, davon 12 mit Vaskulitis) [161].

Eine registerbasierte Beobachtungsstudie aus Dänemark zeigte dagegen, dass über eine zehnjäh-

rige 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 [162].

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 SIT abgebrochen werden, bis der Zusammenhang geklärt wurde.

Fazit: Bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis kann eine SCIT oder SLIT mit Pollen- oder Milbenallergenextrakten durchgeführt werden, deren Wirksamkeit in mindestens einer doppelblind placebokontrollierten Studie gezeigt wurde. Derzeit erfolgen klinische Studien in den Indikationen Asthma und Hausstaubmilbenallergie, deren Ergebnisse teilweise publiziert sind bzw. noch ausstehen (vgl. DGAKI-Tabelle „Genehmigte/evtl. abgeschlossene Studien“ via www.dgaki.de/Leitlinien/s2k-Leitlinie-sit (nach www.clinicaltrialsregister.eu)).

Bei der Indikationsstellung sind Faktoren, die die klinische Wirksamkeit erhöhen, zu beachten (**Tab. 5**). 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 SIT vorliegen.

6. Durchführung der spezifischen Immuntherapie

Die SIT wird von Ärzten durchgeführt, welche entweder über die Zusatzweiterbildung Allergologie oder über ausreichende entsprechende Therapieerfahrungen verfügen und zur Notfallbehandlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (anaphylaktischer Schock, schwerer Asthmaanfall u. a.) in der Lage sind [163, 164]. Seit 1. Januar 1996 müssen die Fach- und Gebrauchsinformationen der in Deutschland verwendeten Hyposensibilisierungslösungen folgenden Warnhinweis enthalten: „Hyposensibilisierungsimpfstoffe zur Injektion dürfen nur durch allergologisch weitergebildete bzw. allergologisch erfahrene Ärzte verschrieben und angewendet werden.“ (Paul-Ehrlich-Institut, Bescheid vom 5. April 1995). In Österreich dürfen Hyposensibilisierungslösungen von allergologisch erfahrenen Fachärzten verordnet und Hyposensibilisierungen durchgeführt werden. Die Erhaltungstherapie der SIT kann dort an einen Allgemeinmediziner delegiert werden. In der Schweiz kann die SIT auch von Grundversorgern durchge-

führt werden, sofern zuvor eine allergologische Abklärung stattgefunden hat.

Die Patienten sind vor der Einleitung einer SIT über die Durchführung, Art und Dauer der Behandlung, die erwarteten Wirkungen, eventuelle Risiken sowie über mögliche Alternativen aufzuklären [165]. Diese Aufklärung muss dokumentiert werden (Patientenrechtegesetz des Bundesgesetzbuchs [BGB]; § 630 f BGB: Dokumentation der Behandlung, unter www.patienten-rechte-gesetz.de/bgb-sgbv/dokumentation.html).

Schriftliche Informationen („Therapieinformationsblatt“, **Abb. 5, Abb. 6**; als Handout auch www.dgaki.de/Leitlinien/s2k-Leitlinie-sit) über die Durchführung der SIT und über den Umgang mit möglichen Nebenwirkungen sollten dem Patienten zur Verfügung gestellt werden. Eine ausreichende Dokumentation der Beratung ist obligat und eine schriftliche Einwilligung des Patienten bzw. der Eltern empfehlenswert.

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

Hat die Behandlung nach einem bzw. spätestens zwei Jahren keinen erkennbaren Erfolg, sollte sie möglichst von dem Arzt, der die Indikation gestellt hat, kritisch überprüft werden. Gegebenenfalls kann ein Wechsel des Präparats bzw. ein Wechsel von einer präseasonalen zu einer ganzjährigen Therapie erwogen werden. Auch ein Therapieabbruch kann eine Option sein. Generell wird die Durchführung sowohl der SCIT als auch der SLIT nur mit Präparaten empfohlen, für welche ein entsprechender Nachweis der klinischen Wirksamkeit aus entsprechenden Studien vorliegt. (s. oben, 4.).

6.1. SCIT mit Inhalationsallergenen

Vor der Injektion wird der Patient nach aktuellen allergischen oder anderen relevanten Symptomen (z. B. Fieber, anderen Infektzeichen), der Verträglichkeit der letzten Injektion, durchgemachten Erkrankungen, neuer oder veränderter Medikamenteneinnahme und Impfungen befragt und das Intervall zur letzten Injektion geprüft [165]. Eine Verwechslung der Allergenpräparate kann z. B. durch lautes Vorlesen von Präparat und Patientennamen im Beisein des Patienten verhindert werden.

Zur Injektion, die eine ärztliche Tätigkeit darstellt, dient eine 1-ml-Spritze mit Feingraduierung bis zu 0,01 ml mit einer Injektionsnadel (Größe Nr. 14–18, kurzer Anschluss, Nadel von ausreichender

Praxis/Stempel		Krankenkasse bzw. Kostenträger	
		Name, Vorname des Versicherten	
		geb. am	
Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.	Status	
Betriebsstätten-Nr.	Arzt-Nr.	Datum	

THERAPIEINFORMATIONSBLAATT SCIT

Patienteninformation zur subkutanen spezifischen Immuntherapie (Hyposensibilisierung)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient.

eine Allergie kann in vielen Fällen durch regelmäßige Injektionen des für Ihre Krankheit bzw. die Krankheit Ihres Kindes verantwortlichen Allergens – beispielsweise Pollen, Hausstaubmilben, Wespenn- oder Bienengift – ursächlich behandelt werden. Das Allergen wird hierbei bei Ihnen bzw. Ihrem Kind in steigender Konzentration und Menge bis zu einer bestimmten Höchststufe unter die Haut des Oberarms gespritzt. Die Behandlung wird empfohlen, wenn Allergien nicht ausreichend gemieden werden können und eine Behandlung mit Medikamenten unbefriedigend war. Die allgemeine Überempfindlichkeit und Infektanfälligkeit der Schleimhäute wird oft zusätzlich günstig beeinflusst. Alternativ könnte die Applikationsform der Allergengabe variiert werden (statt Injektion unter die Haut am Oberarm eine Gabe des Allergens unter die Zunge), wenn geeignete Allergenpräparate vorhanden sind und Ihre individuellen Besonderheiten dies zulassen. Die Therapie verlangt insgesamt ein hohes Maß an Mitarbeit und Zuverlässigkeit. Ihre Mitarbeit ist enorm wichtig für den Erfolg und die Sicherheit der Therapie! Damit die Behandlung bei Ihnen bzw. Ihrem Kind Erfolg hat, beachten Sie bitte folgende Punkte:

- Bitte geben Sie die Medikamente an, die Sie bzw. Ihr Kind regelmäßig, gelegentlich oder neuerdings einnehmen. Dies gilt auch für Medikamente, die Sie nur einmalig in zeitlichem Zusammenhang mit einer Hyposensibilisierungs-Spritze einnehmen. Einige wenige Medikamente können die Hyposensibilisierung ungünstig beeinflussen.
- Kommen Sie regelmäßig zu den von Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt angegebenen Terminen zur Behandlung. Kinder bis zum 12. Lebensjahr mit einem sie begleitenden Erwachsenen (Mutter, Vater etc.). Wenn die Kinder älter als 12 Jahre sind und allein zur Hyposensibilisierung gehen sollen, erklären Sie als Eltern durch Ihre u. g. Unterschrift Ihre Erlaubnis hierzu.
- Berichten Sie bitte vor jeder neuen Hyposensibilisierung zu folgenden Fragen:
 - Wie haben Sie bzw. Ihr Kind die letzte Injektion vertragen? Sind beispielsweise Schwellungen der Haut oder Schleimhäute, Schnupfen, Niesreiz, Hautausschlag, Juckreiz, Kreislaufprobleme, Übelkeit, Schwindel, Husten, Atemnot aufgetreten?
 - Leiden Sie bzw. Ihr Kind momentan an einer Infekt-, Atemnot-, Husten- oder Schnupfen?
 - Haben sich Ihre Medikamente bzw. die Medikamente Ihres Kindes geändert? Informieren Sie Ihren Arzt unbedingt über die Einnahme neuer/ zusätzlicher Medikamente, insbesondere von blutdrucksenkenden Mitteln (Beta-Blocker und ACE-Hemmer).
 - Haben Sie bzw. Ihr Kind eine Impfung erhalten oder planen Sie diese?
 - Ist eine bisher bei Ihnen bzw. Ihrem Kind unbekannt Erkrankung neu aufgetreten?
 - Ist eine Schwangerschaft eingetreten?
- Nach der Behandlung müssen Sie sich unbedingt 30 Minuten in den von Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt angewiesenen Räumlichkeiten aufhalten. Kinder unter 12 Jahren wie oben beschrieben in Begleitung eines Erwachsenen. Folgende Nebenwirkungen können auftreten: am häufigsten Schwellungen, Rötungen und Juckreiz an der Injektionsstelle, sehr selten Schnupfen, Niesreiz, Hautausschlag, Atemnot, Kreislaufbeschwerden, Magen-Darm-Beschwerden und äußerst selten allergische Schockreaktionen.

Melden Sie sich daher sofort bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, wenn Sie die o. g. Symptome, beispielsweise in Form von Unwohlsein, Juckreiz, Hautausschlag, Niesen, Naselaufen, Atemnot, Husten, Schwindel, Herzklappen oder andere Beschwerden bemerken. Dies können Nebenwirkungen der Behandlung sein, die sofort durch Ihren Arzt behandelt werden müssen.

- Ab 30 Minuten nach der Hyposensibilisierung kommen Nebenwirkungen nur noch sehr selten vor, sind jedoch nicht ausgeschlossen. Treten im weiteren Verlauf stärkere Beschwerden wie beispielsweise Atemnot, Hautausschlag oder Schwindel, Kreislaufbeschwerden, Herzrasen, Übelkeit/Erbrechen auf, so kontaktieren Sie sofort Ihre behandelnde Ärztin/Ihren Arzt oder suchen Sie umgehend den nächsten erreichbaren Arzt oder das nächste Krankenhaus auf. Häufiger können solche Nebenwirkungen durch Saunabesuch, heißes Duschen, starke körperliche Anstrengungen und alkoholische Getränke ausgelöst werden. Gelegentlich können Sie aber so müde werden, dass Ihre Fahrtüchtigkeit eingeschränkt ist.
- Vermeiden Sie während der gesamten Hyposensibilisierung, vor allem aber unmittelbar vor und nach der Spritze, den Kontakt mit Ihrer Allergie verursachenden Stoffen! Ihr Arzt wird Sie hierzu beraten.
- Vermeiden Sie starke körperliche Anstrengung/Sport kurz vor und am gleichen Tag nach der Injektion.
- Ein Behandlungserfolg stellt sich erst bei regelmäßigen Therapie-Terminen ein, wie sie mit dem Arzt vereinbart sind. Nehmen Sie daher die vereinbarten Termine wahr bzw. informieren Ihren Arzt ausreichend frühzeitig, wenn Sie absehen können, dass Ihnen ein Termin nicht möglich sein wird.
- Bitte beachten Sie diese Hinweise, damit die Behandlung möglichst erfolgreich ohne Nebenwirkungen abläuft! Die obigen Ausführungen ersetzen nicht das Studium des Beipackzettels und können nur als zusätzliche Information dienen. Weitere wichtige Informationen erfahren Sie durch Ihre Ärztin oder Ihren Arzt im Rahmen eines Aufklärungsgesprächs vor Behandlungsbeginn.

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

Einverständniserklärung zur subkutanen spezifischen Immuntherapie

Ich habe die Information zu meiner allergischen Erkrankung und über die Möglichkeiten der Behandlung durchgelesen und verstanden. Ich bin über die geplante Immuntherapie von meinem Arzt aufgeklärt worden und bin mit der geplanten Therapieform und dem ausgewählten Präparat einverstanden. Meine Fragen zu dieser Behandlung sind beantwortet. Ich wurde von meinem Arzt über eventuell auftretende Nebenwirkungen aufgeklärt und bin mir bewusst, dass ein Behandlungserfolg nicht mit vollständiger Sicherheit vorausgesetzt werden kann. Bei Auftreten von Nebenwirkungen werde ich meinen behandelnden Arzt kontaktieren. Weiterführende Informationen entnehme ich der Gebrauchsinformation. Darüber hinaus steht mir der Arzt weiterhin als Ansprechpartner zur Verfügung.

Ich bestätige, keine weiteren Fragen zu haben.

Ort	Datum	Unterschrift Patient/In (ggfs. gesetzliche Vertreter*)
Ort	Datum	Unterschrift Arzt

*Sollten 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 Unterschreibende das alleinige Sorgerecht hat.

Abb. 5: Therapieinformationsblatt subkutane Immuntherapie (SCIT), als Handout auch www.dgaki.de/Leitlinien/s2k-Leitlinie-sit

<p>Praxis/Stepl:</p>	<p>Krankenkasse bzw. Kostenträger</p> <p>Name, Vorname des Versicherten</p> <p style="text-align: center;">geb. am</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Kassen-Nr.</td> <td style="width: 33%;">Versicherten-Nr.</td> <td style="width: 33%;">Status</td> </tr> <tr> <td>Betriebsstätten-Nr.</td> <td>Arzt-Nr.</td> <td>Datum</td> </tr> </table>	Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.	Status	Betriebsstätten-Nr.	Arzt-Nr.	Datum
Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.	Status					
Betriebsstätten-Nr.	Arzt-Nr.	Datum					

THERAPIEINFORMATIONSBLATT SLIT

Patienteninformation zur sublingualen spezifischen Immuntherapie

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Bei der spezifischen Immuntherapie kann in vielen Fällen der Körper durch die kontinuierliche Einnahme des jeweiligen Allergenauslösers eine natürliche Toleranz entwickeln. Wenn die Behandlung erfolgreich ist, kann sich im Laufe der Behandlung Ihr Körper wieder an den Allergenauslöser gewöhnen und wird unempfindlicher gegen diesen (die Ursache der Allergie wird behoben). Die Überempfindlichkeit und Infektanfälligkeit der Schleimhäute wird oft zusätzlich günstig beeinflusst. Bei der sogenannten sublingualen Immuntherapie (unter die Zunge) wird die Therapie in Form von flüssigen Lösungen oder als Tablette durchgeführt. Die Behandlung wird empfohlen, wenn Allergene nicht ausreichend gemieden werden können und eine Behandlung mit Medikamenten unbefriedigend war. Sie erzeugt keine neuen Allergien.

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.

Damit die Behandlung bei Ihnen bzw. Ihrem Kind Erfolg hat, beachten Sie bitte folgende Punkte:

1. 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).
2. Erscheinen Sie regelmäßig zu den Kontrollterminen bei Ihrem Arzt und lassen Sie sich rechtzeitig die Folgeverordnung verschreiben. Um ein optimales und lang anhaltendes Therapieergebnis (über das Therapieende hinaus!) zu erzielen, wird eine Therapiedauer von 3 Jahren empfohlen.
3. 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-Darmschmerzen 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.
4. Teilen Sie bitte Ihrem Arzt umgehend mit, wenn Ihnen ein Zahn gezogen wird oder andere Operationen im Mundhöhlenbereich geplant werden, Sie eine Entzündung in der Mundhöhle haben, neue Medikamente einnehmen oder eine Schwangerschaft vorliegt. Bitte lesen Sie auch dazu die Gebrauchsinformation in der Medikamentenpackung aufmerksam durch.
5. Nehmen Sie daher die vereinbarten Termine wahr bzw. informieren Ihren Arzt ausreichend frühzeitig, wenn Sie absuchen können, dass Ihnen ein Termin nicht möglich sein wird.

6. Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt über das weitere Vorgehen bei Auftreten von Nebenwirkungen, wenn Sie an anderen Krankheiten leiden (z. B. Grippe, Verschlechterung eines Asthmas) und denken Sie an die regelmäßigen Kontroll- und Rezeptabholtermine bei Ihrem Arzt.
7. Bitte beachten Sie diese Hinweise, damit die Behandlung möglichst erfolgreich ohne Nebenwirkungen abläuft! Die obigen Ausführungen ersetzen nicht das Studium des Beipackzettels und können nur als zusätzliche Information dienen. Weitere wichtige Informationen erfahren Sie durch Ihre Ärztin oder Ihren Arzt im Rahmen eines Aufklärungsgesprächs vor Behandlungsbeginn.

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

Einverständniserklärung zur sublingualen spezifischen Immuntherapie

Ich habe die Information zu meiner allergischen Erkrankung und über die Möglichkeiten der Behandlung durchgelesen und verstanden. Ich bin über die geplante sublinguale Immuntherapie und Alternativen von meinem Arzt aufgeklärt worden und bin nach ausreichender Bedenkenzeit mit der geplanten Therapieform und dem ausgewählten Präparat einverstanden. Meine Fragen zu dieser Behandlung sind beantwortet. Ich wurde von meinem Arzt über eventuell auftretende Nebenwirkungen aufgeklärt und bin mir bewusst, dass ein Heilungserfolg nicht mit vollständiger Sicherheit vorausgesetzt werden kann. Bei Auftreten von Nebenwirkungen werde ich meinen behandelnden Arzt kontaktieren. Weiterführende Informationen entnehme ich der Gebrauchsinformation. Darüber hinaus steht mir der Arzt weiterhin als Ansprechpartner zur Verfügung.

Ich bestätige, keine weiteren Fragen zu haben.

		Unterschrift Patient/In (ggf. gesetzliche Vertreter*)
Ort	Datum	
		Unterschrift Arzt
Ort	Datum	

*Sollten beide Elemente vorgeberechtigt sind und nur ein Element unterschrieben, erklärt er/sie mit der Unterschrift, dass das Einverständnis des anderen Elementes vorliegt oder darüber Unterscheidende des allseitigen Sorgerechts hat.

Länge). Zunächst erfolgt eine Desinfektion des Hautgebietes, in welchem die Injektion appliziert wird. Die Injektionen erfolgen streng subkutan in eine abgehobene Hautfalte nach vorheriger bzw. je nach Injektionsvolumen wiederholter Aspiration handbreit über dem Olekranon an der Streckseite der Oberarme und werden unter Angabe des Injektionsorts und der Dosis dokumentiert. Nach der Injektion muss der Patient mindestens 30 Minuten unter ärztlicher Beobachtung bleiben [165]. Schon in dieser Zeit ist der Patient angehalten, sämtliche auf eine allergische Reaktion hinweisende Symptome unverzüglich dem Personal mitzuteilen. Nach der Wartezeit ist die Injektionsstelle zu kontrollieren. Bei einer verstärkten Lokalreaktion ist der Durchmesser zu dokumentieren, da unter Umständen bei der nächsten Injektion eine Dosisanpassung gemäß der jeweiligen Gebrauchs- und Fachinformation des eingesetzten SCIT-Präparats zu erfolgen hat (s. unten, 8.1.).

Nach dreijähriger Übergangsfrist ist in Deutschland seit dem 11. Mai 2013 im Rahmen der Biostoffverordnung BGR 250/TRBA 250 (Berufsgenossenschaftsregeln/Technische Regeln für biologische Arbeitsstoffe im Gesundheitswesen und in der Wohlfahrtspflege) die nationale Richtlinie zur Vermeidung von Verletzungen durch scharfe/spitze Instrumente im Krankenhaus- und Gesundheitssektor verbindlich in Kraft getreten (Übersicht in [166]). Diese regelt im Sinn des staatlichen Arbeitsschutzes und der Unfallverhütungsvorschriften den Umgang u. a. auch mit Injektionsnadeln, wie sie zur SCIT verwendet werden. Der Einsatz verletzungssicherer Injektionssysteme in der Allergologie (SCIT-Spritzen mit Retraktionssystemen, Nadelschutzschildern o. ä.) ist seitdem für angestellte Tätige ohne Ausnahme verpflichtend. Der Allergologe als Unternehmer trägt hier eine besondere Sorgfaltspflicht gegenüber sich selbst wie auch insbesondere gegenüber seinen Mitarbeitern. Es ist davon auszugehen, dass die Umsetzung dieser Biostoffverordnung in der allergologischen Praxis zukünftig verstärkt durch die Gesundheitsämter überprüft wird.

Kurz vor und für den Rest des Tages nach der Injektion sollten Augmentationsfaktoren für allergische Reaktionen (z. B. körperliche Belastung, Saunabesuche, Alkoholgenuss) gemieden werden. Zwischen einer SCIT-Injektion und einer planbaren Impfung sollte der Abstand mindestens eine Woche betragen [165]. Impfungen sollten daher in der Erhaltungsphase der SCIT durchgeführt und zwischen zwei mit vierwöchigem Abstand applizierten Injektionen gegeben werden. Sofort notwendige Impfungen (z. B. Tetanus nach Verletzungen) können jederzeit erfolgen. Die Fortsetzung der SIT erfolgt dann entweder gemäß den Fach- und Gebrauchsinformationen oder zwei Wochen nach der

Abb. 6: Therapieinformationsblatt sublinguale Immuntherapie (SLIT), als Handout auch auf www.dgaki.de/Leitlinien/s2k-Leitlinie-sit

Impfung mit der zuletzt verabreichten Dosis (Übersicht in [167]).

Die Therapie wird im Allgemeinen ambulant durchgeführt. Bei einer Rush-Aufdosierung (s. unten) oder bei Risikopatienten (ausgeprägtere Allgemeinreaktionen, relative Kontraindikationen) kann die Einleitung der SCIT unter stationären Bedingungen sinnvoll sein.

Die Allergenextrakte zur SCIT werden vorwiegend als Semidepotlösungen angewandt. Die Therapieabstände liegen in der Steigerungsphase (häufig Verdoppelung der vorherigen Dosis; beachte Fach- und Gebrauchsinformationen!) zwischen drei bis sieben Tagen bei wässrigen Lösungen und ein bis zwei Wochen bei Semidepotlösungen. Bei Cluster- oder Rush-Steigerungsschemata werden mehrere Injektionen je Behandlungstag verabreicht (Übersichten in [168, 169]). Nach Erreichen der tolerierten Maximaldosis können die Injektionsabstände entsprechend der jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformation auf vier bis acht Wochen verlängert werden. Bei saisonalen Aeroallergenen wird die Therapie bis zur Maximaldosis außerhalb der Allergensaison eingeleitet und für mindestens drei weitere Jahre fortgeführt [165]. Kürzlich ist mit einem Präparat die generelle Durchführung einer rein intrasaisonalen Aufdosierung untersucht worden, wobei sich eine gute Verträglichkeit dieses Ansatzes gezeigt hat [170]. Wissenschaftliche Erkenntnisse zur Effektivität eines solchen Vorgehens liegen bisher nicht in publizierter Form vor, so dass für einen intrasaisonalen Start der SCIT bei Pollenallergien bisher keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden kann. 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 beim Beginn einer neuen Charge bei entsprechender Fach- und Gebrauchsinformation im Rahmen der Fortsetzungsbehandlung eine Reduktion der vorgesehenen Dosis erforderlich werden. Es gibt allerdings Präparate verschiedener Hersteller, die diese Reduktion nicht mehr fordern.

Bei Überschreiten des Injektionsabstands wird die Dosis gemäß Fach- und Gebrauchsinformation reduziert, und zwar umso mehr, je größer die Zeitüberschreitung ist [165]. Die Dauer der SCIT sollte bei Atemwegsallergien mindestens drei Jahre betragen. Obwohl keine kontrollierten Studien für die parallele Immuntherapie mit zwei unterschiedlichen Allergenextrakten in gleicher Sitzung existieren, hat es sich im klinischen Alltag bewährt, zwischen den Injektionen bzw. den sublingualen Applikationen aus Sicherheitsgründen einen Abstand von mindestens 30 Minuten zu belassen.

Nach der letzten Injektion ist die übliche Beobachtungszeit von 30 Minuten einzuhalten.

Bei Patienten mit allergischem Asthma wird empfohlen, während der Therapiedauer ein „Peak-flow“-Protokoll führen zu lassen und in regelmäßigen Intervallen Lungenfunktionsuntersuchungen durchzuführen.

6.2. SLIT mit Inhalationsallergenen

Die SLIT wird ambulant gemäß der vom Hersteller beigefügten Fach- und Gebrauchsinformation durchgeführt. Empfehlungen zur praktischen Durchführung finden sich zudem bei [120, 165].

Je nach Präparat und Herstellerangaben ist die erste Dosis unter Aufsicht und Nachbeobachtung eines allergologisch erfahrenen Arztes einzunehmen ([120] als Aktualisierung von [171]). Gemäß der jeweiligen Fachinformationen kann die SLIT mit einigen SLIT-Präparaten während des Pollenflugs begonnen werden (intrasaisonaler Beginn).

Bei Virusinfekten des Respirationstrakts kann die Einnahme entweder nach ärztlicher Empfehlung fortgeführt werden bzw. ist diese zu unterbrechen (s. Fach- und Gebrauchsinformation). Sie kann anschließend je nach Gebrauchsinformation des Präparats wieder auf die Maximaldosis gesteigert werden. Bei akuten Entzündungen oder Verletzungen der Mund-/Rachenschleimhaut, bei größeren chirurgischen Eingriffen (Zahnextraktion) in der Mundhöhle, bei akuter Gastroenteritis oder bei unkontrolliertem Asthma sollte unter Berücksichtigung der Gebrauchsinformation kein Allergenextrakt zur SLIT eingenommen werden (s. jeweilige Fach- und Gebrauchsinformationen).

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. Bei einer mehrtägigen Pause der Einnahme sollte je nach Fach- und Gebrauchsinformation die Dosis reduziert werden, und zwar umso mehr, je größer die Zeitüberschreitung ist.

Die Dauer der SLIT sollte analog zu den Erfahrungen mit der SCIT mindestens drei Jahre betragen. Wird die Behandlung in einer anderen Praxis fortgesetzt, sollte besonders bei Fragen zur Wirksamkeit und Sicherheit eng mit dem Arzt kooperiert werden, der die Indikation ursprünglich gestellt hat.

Fazit: Die Injektionen zur SCIT sowie die Einleitung der SLIT werden von einem Arzt durchgeführt, der mit dieser Therapieform Erfahrung hat und bei einem allergologischen Zwischenfall zur Notfallbehandlung befähigt ist. Eine vorherige Aufklärung mit Dokumentation ist erforderlich („Therapieinformationsblatt“, **Abb. 5**, **Abb. 6**; als Handout

Tabelle 10

Gründe für Non-Compliance bei der spezifischen Immuntherapie (SIT) (modifiziert nach [173])**Patienteninformation**

- mangelhafte Aufklärung bzw. Motivation des Patienten
- fehlendes Wissen über primäre und sekundär-präventive Effekte der SIT (Etagenwechsel, Neusensibilisierung)

Therapiedurchführung

- Nebenwirkungen
- fehlende Reduzierung der Beschwerden bzw. des Medikamentenverbrauchs
- falsche Auswahl der Patienten

Klinik-/Praxismanagement

- hoher Zeitaufwand für den Patienten (insbesondere bei SCIT)
- mangelnde Integration der Therapie in den Alltag
- fehlende Recall-Systeme bzw. „Counseling“ der Patienten z. B. infolge fehlender finanzieller Ressourcen

auch via www.dgaki.de/Leitlinien/s2k-Leitlinie-sit. Die Therapie sollte entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation des Herstellers durchgeführt werden. Sofern die SIT nach der Indikationsstellung von einem anderen Arzt durch- oder weitergeführt wird, ist eine enge Zusammenarbeit erforderlich, um eine konsequente Umsetzung und risikoarme Durchführung der Therapie sicherzustellen.

Generell wird die Durchführung sowohl der SCIT als auch der SLIT nur mit Präparaten empfohlen, für welche ein entsprechender Nachweis der klinischen Wirksamkeit aus entsprechenden Studien vorliegt.

6.3. Compliance und Adhärenz

Der Begriff Compliance beschreibt das passive Befolgen der Anweisungen des Arztes durch den Patienten, wodurch der Patient hauptverantwortlich für den Erfolg oder das Versagen einer Therapie ist [172, 173]. Der moderne Begriff der Adhärenz („adherence“) beschreibt hingegen die Übereinstimmung der gemeinsamen Therapieentscheidung zwischen Arzt und Patient bzw. das gemeinsame Setzen der Therapieziele und deren Einhaltung [173, 174].

Für die SIT 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 SIT auch deren Therapieadhärenz [165, 175, 176].

Aufgrund der Applikation der SCIT durch den Arzt 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. Insgesamt fehlt es an geeigneten, unabhängigen Studien zur Compliance/Adhärenz, die unter „Real-life“-Bedingungen auf dieses wesentliche Problem eingehen.

So werden in einem Review von Senna [177] Daten aus klinischen Studien zur SCIT und SLIT zusammengetragen. 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 Therapie-regimen und Indikationen sowie Patientengruppen zusammengefasst wurden.

Im Rahmen einer randomisiert kontrollierten Studie erhielten 271 Patienten (Alter 15 bis 65 Jahre) mit allergischer Rhinitis mit oder ohne Begleitasthma eine SLIT über drei Jahre [145]. Die Autoren fanden bei knapp 72 % der über den gesamten Zeitraum therapierten Patienten eine Adhärenzrate von mehr als 80 % und bei 18 % eine Adhärenzrate zwischen 60 % und 80 % [145]. Keine Unterschiede in den Complianceraten zwischen SCIT und SLIT finden sich in einer Übersichtsarbeit von Incorvaia et al. [30], unabhängig von der Applikationsform liegen die in neueren Studien gefundenen Raten zwischen 75 und 90 %. Allerdings stammen diese Daten aus klinischen Studien und spiegeln wahrscheinlich nur sehr ungenau die Therapieadhärenz im Versorgungsalltag wider [120].

Die mangelnde Therapietreue gefährdet jedoch den Therapieerfolg. Zu diesem Schluss führt eine Analyse realer GKV(gesetzliche Krankenversicherung)-SCIT-Verordnungsdaten von Claes et al. [178], der eine über die Jahre rückläufige Persistenzrate zeigt: Bei lediglich 24 % der mit gängigen SCIT-Produkten behandelten Patienten wurde die SCIT auch im dritten Jahr durchgeführt. Ähnlich negative Resultate liefern als „poster“ bzw. „letter“ publizierte Daten aus Deutschland und Italien für die SLIT über drei Jahre (13,2 %–22,7 %) [179, 180, 181]. In einer weiteren Analyse realer GKV-Verordnungsdaten wurde die Persistenz von 1.409 mit marktführenden SCIT- und SLIT-Produkten behandelten Patienten ermittelt [182]. Diese Analyse ermittelte unbefriedigende Persistenzraten im dritten Therapie-jahr von 34 % bis zu 51 % der Patienten. Eine Auswertung der GKV-Verordnungsdaten von 562 Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen vier und 18 Jahren ergab für die SIT eine Persistenzrate von 44,1 % im dritten Jahr [183].

In einer Arbeit von Sondermann et al. [173] wurden SCIT- und SLIT-Patienten unter anderem nach erfolgter Therapie zu nachteiligen Aspekten der Behandlung befragt. Dies kann Aufschluss über Gründe für nicht zufriedenstellende Therapieadhärenz geben. 69,5 % der Patienten bemängelten die starke zeitliche Beanspruchung und 62,5 % die Nebenwirkungen der Therapie. 60,7 % der Patienten 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 Therapie-durchführung und dem Praxismanagement zu suchen (Tab. 10). Die Compliance der Patienten sollte durch eine verantwortungsvolle Organisation in der Arztpraxis und Erhöhung der Mitverantwortung des mündigen Patienten gesteigert werden. Sowohl für die SLIT als auch für die SCIT sind Recall-Systeme notwendig, um eine ausreichende Therapieadhärenz und Compliance sicherzustellen. Die Verbesserung der Adhärenz in der SIT ist eine der wichtigsten Aufgaben in der Zukunft, um eine kausale Wirksamkeit der Therapie zu gewährleisten. Zusätzliche Anreize und Unterstützungen der ärztlichen Leistung (wie z. B. der bayrische Selektivvertrag) sind wünschenswert.

Fazit: Die Therapieadhärenz der SIT-Patienten ist unabhängig von der Applikationsform niedriger als von ärztlicher Seite angenommen wird; sie ist allerdings für den Therapieerfolg von entscheidender Bedeutung. Die Verbesserung der Adhärenz in der SIT ist eine der wichtigsten Aufgaben in der Zukunft, um eine kausale Wirksamkeit der Therapie zu gewährleisten.

7. Subkutane Immuntherapie mit Insektengiftallergenen

Bei etwa 3,5% der Bevölkerung tritt nach einem Hymenopterenstich (z. B. Biene, Wespe) eine Allgemeinreaktion mit Symptomen einer Soforttypallergie (Anaphylaxie) auf [184].

Die Reaktion kann in verschiedenen Schweregraden auftreten, die bei der Indikationsstellung zur SIT berücksichtigt werden sollten. Die Erfolgsrate einer entsprechend den Empfehlungen durchgeführten SIT liegt mit der Standard-Erhaltungsdosis zwischen 75-85% für Bienengiftallergiker und 90-95% für Wespengiftallergiker. Bei Therapieversagen kann durch eine Steigerung der Erhaltungsdosis fast immer noch ein Therapieerfolg erzielt werden [184].

Zu Indikationsstellung, Kontraindikationen, Durchführung, Möglichkeiten der Therapiekontrolle und Therapiedauer wird auf die aktuelle Leitlinie „Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie“ verwiesen (S2-AWMF-LL Registernummer 061-020, [184]).

8. Sicherheit, Risikofaktoren und unerwünschte Wirkungen

8.1. SCIT

Die spezifische Immuntherapie mit SCIT-Präparaten ist bei sachgerechter Applikation, indikationsbezogener Patientenselektion und Durchführung in einer mit dieser Therapieform erfahrenen Praxis/Klinik sicher und gut verträglich [165, 185, 186].

Lokale Reaktionen an der Stichstelle mit Rötung, Schwellung und Juckreiz treten sehr häufig auf, sind aber durch lokale Behandlungsmaßnahmen (z. B. 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 Patientendaten zeigen, dass gesteigerte Lokalreaktionen kein erhöhtes individuelles Risiko für das Auftreten systemischer Reaktionen bieten [187].

Bei Al(OH)₃-haltigen SCIT-Produkten können selten, besonders bei unkorrekter intradermaler Applikationstechnik, aber auch als Ausdruck einer Al(OH)₃-Kontaktallergie, einer Proteinkontaktdermatitis oder einer vaskulitischen Reaktion Granulome als Fremdkörperreaktionen entstehen [188, 189, 190]. In diesen Fällen empfiehlt es sich, die Therapie auf ein nicht Al(OH)₃-haltiges Allergenextrakt umzustellen. Mögliche systemische Risiken durch Aluminium als Adjuvanz werden seit einiger Zeit kritisch diskutiert. Aufgrund zunehmender Anfragen an das PEI veröffentlichte dieses 2014 eine Sicherheitsbewertung von Aluminium in Therapieallergenen auf der Homepage (www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2014/ablage2014/2014-01-21-sicherheitsbewertung-von-aluminium-in-therapieallergenen.html). In der Stellungnahme werden sowohl die lokale Verträglichkeit, das Sensibilisierungspotenzial, die Toxizität und die Daten aus der Pharmakovigilanz in Deutschland adressiert. Demnach ist das Sensibilisierungspotenzial von Aluminium insgesamt als geringgradig einzuschätzen, bei der SCIT wurde nur vereinzelt von einer Sensibilisierung der Patienten berichtet [189, 190, 191]. Toxische Wirkungen sind abhängig von der resorbierten Menge an Aluminium [191]. Der Beitrag einer SCIT zur lebenslangen Akkumulation von Aluminium im Organismus ist dabei 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.

Tabelle 11

Risikofaktoren für systemische Reaktionen während der spezifischen Immuntherapie (SIT) (modifiziert nach [165, 186, 197, 202])

aktuelle allergische Symptome und potenzielle Allergenbelastung
akute Infekte
Mastzellerkrankungen
Hyperthyreose
instabiles bzw. unzureichend behandeltes Asthma
hoher Sensibilisierungsgrad des Patienten
inadäquate Dosissteigerung während der Einleitungstherapie
Medikamentenanwendung (β -Blocker)
unangemessene Kreislaufbelastungen, übermäßiger Alkoholkonsum, starke körperliche Anstrengung, Sauna (kurz vor und für den Rest des Tages nach der Injektion sollten Augmentationsfaktoren gemieden werden)
ungeeignete Injektionstechnik
Überdosierung des Allergenextrakts
vom Hersteller empfohlene Dosisreduktion bei Wechsel auf neue Packung (Produktionscharge) übersehen

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 retrospektiven Analyse einer großen Patientenpopulation (2.206 Patienten) und einer hohen Gesamtanzahl von Injektionen (192.505 Injektionen) über einen zehnjährigen Beobachtungszeitraum fanden sich insgesamt 115 systemische Reaktionen (5,2% der Patienten bzw. 0,06% aller Injektionen), welche nahezu alle in der 30-minütigen Nachbeobachtungsphase auftraten (keine fatalen Reaktionen) [192, Übersicht in 186]. In einer neueren, zwischen 2008 und 2011 von der American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) durchgeführten Erhebung auf Basis von durchschnittlich 6,3 Millionen Injektionsvisiten pro Jahr fanden sich bei etwa 0,1% aller Injektionsvisiten systemische Reaktionen, wobei fatale Reaktionen ebenfalls nicht beobachtet wurden [193, 194]. Fatale Reaktionen mit klarem Zusammenhang zur SCIT wurden auf der Basis einer Befragung von amerikanischen Allergologen für den Zeitraum zwischen 1990 und 2001 auf etwa 1 pro 2,5 Millionen Injektionen geschätzt [195].

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 [196]. Schwere Reaktionen sind teilweise durch Risikofaktoren erklärbar und meistens durch Umsicht und Prophylaxe vermeidbar (186, 165, 197). **Tab. 11** gibt einen Überblick über mögliche Risikofaktoren, die mit dem Auftreten von systemischen Reaktionen bei der SIT verbunden sein können.

Die WAO hat 2010 eine neue einheitliche Klassifikation von systemischen Nebenwirkungen der SCIT in fünf Graden publiziert (**Tab. 12**) [198].

Bei wiederholt auftretenden schweren Reaktionen oder unzureichender Compliance (z. B.: Patient verbleibt nicht ausreichend lang in der Praxis, Intervallüberschreitungen, unangemessene körperliche Belastung oder vermeidbarer Allergenkontakt im zeitlichen Zusammenhang mit der Injektion) sollte die Entscheidung über die Fortsetzung oder den Abbruch der Therapie von einem Allergologen unter Abwägung der Risiken bei Therapiefortsetzung, der Dringlichkeit der Indikation und der Therapiealternativen getroffen werden (s. auch oben, 6.).

Zu diesem Zweck ist der Patient gegebenenfalls an den Arzt zu überweisen, der die Indikation zur SCIT ursprünglich gestellt hat. Die oben beschriebenen 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 Antihistaminikum möglich, um die Häufigkeit und den Schweregrad möglicher systemischer Reaktionen zu mindern. Allerdings sind diese trotz dieser Prämedikation nicht ausgeschlossen [156, 168, 169, 199, 200].

Das Management schwerer unerwünschter Wirkungen wird unten bei 9. (Notfalltherapie) ausführlich beschrieben.

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

8.2. SLIT

Die spezifische Immuntherapie mit SLIT-Präparaten ist bei sachgerechter Applikation, indikationsbezogener Patientenselektion und Durchführung sicher und gut verträglich [110, 120]. Nebenwirkungen bei der SLIT sind dosisabhängig und treten je nach Präparat bei 40 bis 75% der Betroffenen als lokale vorübergehende Schleimhautreaktionen (Juckreiz oder Missempfindung in der Mundhöhle, Mundschleimhautschwellung, Halsreizung) auf [120, 201, 202, 203].

Diese kommen vor allem bei der Einleitung der SLIT vor, sind vorwiegend milder Ausprägung und nehmen in der Regel ein bis drei Wochen nach Beginn der Therapie ab [120]. Sie können jedoch gerade in der Frühphase der Therapie zu einem Therapieab-

Tabelle 12

Gradeinteilung systemischer Nebenwirkungen bei der subkutanen Immuntherapie (SCIT) nach World Allergy Organization (WAO) 2010 [198] sowie bei der sublingualen Immuntherapie (SLIT) nach WAO 2013 [205]

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Symptom(e)/klinische Zeichen an einem Organ Haut generalisierter Juckreiz, Urtikaria, Flush oder Hitze- bzw. Wärmegefühl ^a oder Angioödem (nicht Larynx, Zunge oder Uvula) oder Obere Atemwege Rhinitis (z. B. Niesreiz, wässriger Schnupfen, Juckreiz in der Nase und/oder nasale Obstruktion) oder starkes Räuspern (Juckreiz im Gaumen) oder Hustenreiz in den oberen Atemwegen (nicht Lunge, Kehlkopf oder Luftröhre) oder Konjunktiven Rötung, Juckreiz oder Tränenfluss oder andere Übelkeit, metallischer Geschmack oder Kopfschmerzen	Symptom(e)/klinische Zeichen an mehr als einem Organ oder Untere Atemwege Asthma: Husten, Giemen, Kurzatmigkeit (z. B. < 40 % PEF- oder FEV ₁ -Abfall, der auf inhalative Bronchodilatoren anspricht) oder Verdauungstrakt Bauchkrämpfe, Erbrechen oder Durchfall oder andere Uteruskontraktionen	Untere Atemwege Asthma (z. B. $\geq 40\%$ PEF- oder FEV ₁ -Abfall, mit fehlendem Ansprechen auf inhalative Bronchodilatoren) oder Obere Atemwege Kehlkopf-, Uvula- oder Zungen-ödem mit oder ohne Stridor	Untere oder obere Atemwege Atemstillstand mit oder ohne Ohnmacht oder Herz/Kreislauf Blutdruckabfall mit oder ohne Ohnmacht	Tod

Patienten können darüber hinaus ein Vernichtungsgefühl (Todesangst) spüren, insbesondere bei Grad 2, 3 oder 4.

Beachte: Kinder mit Anaphylaxie teilen selten Vernichtungsgefühl (Todesangst) mit; ihr verändertes Verhalten kann ein Anaphylaxiehinweis sein: z. B. auffällig ruhiges, gereiztes oder ungewöhnliches Verhalten.

Die Einteilung (Grad 1–4) berücksichtigt mithilfe eines zusätzlichen Buchstabens (a–d oder z) den Einsatz von Adrenalin im zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn der Reaktion(en): a: ≤ 5 Minuten; b: > 5 Minuten bis ≤ 10 Minuten; c: > 10 Minuten bis ≤ 20 Minuten; d: > 20 Minuten; z: kein Einsatz von Epinephrin (weitere Details in [198]).

Der letztendliche Grad wird erst nach Ablauf der gesamten Reaktion ermittelt, unabhängig von der Gabe der Medikamente. Der endgültige Bericht sollte die ersten Symptom(e)/Hinweis(e), die Zeitspanne zwischen subkutaner Injektion^b und Beginn der Reaktion und mit einem zusätzlichen Buchstaben den Umstand berücksichtigen, ob und wann Adrenalin gegeben wurde oder nicht: z. B. *Grad 2a; Rhinitis: 10 Minuten*

Abschlussbericht: Grad a–d, oder z _____, erste Symptom(e)/Hinweis(e) _____ Beginn (Zeit) der ersten Symptome _____
 Kommentare (zur Reaktion und Behandlung): _____

^aDiese Symptomkonstellation kann sich rasch zu einer schwereren Reaktion entwickeln.

^bBereits in den ersten Minuten nach der Injektion auftretende Symptome können ein Hinweis auf eine schwere Anaphylaxie sein. Leichte Symptome können sich in dieser Situation rasch zu einer schweren Anaphylaxie entwickeln und zum Tod führen.

bruch führen. Daher ist eine umfassende Aufklärung der Patienten zu Beginn der Therapie von besonderer Bedeutung (s. auch „Therapieinformationsblatt SLIT“, **Abb. 6**; als Handout auch auf www.dgaki.de/Leitlinien/s2k-Leitlinie-sit). Gastrointestinale Symptome werden im Rahmen der SLIT mit einer Häufigkeit von 14 % beschrieben [110]. Eine Prämedikation mit Antihistaminika ist auch bei der SLIT potenziell geeignet, das Ausmaß vor allem lokaler Reaktionen zu vermindern. Fehlende Compliance, neu auftretende Kontraindikationen, persistierende, inakzeptable lokale Nebenwirkungen, schwergradige Reaktionen nach der Einnahme und ein Ausbleiben des klinischen Ansprechens nach zweijähriger SLIT sind Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Therapie [165].

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, Patienten 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 [120].

Tabelle 13

Gradeinteilung lokaler Nebenwirkungen bei der sublingualen Immuntherapie (SLIT) nach World Allergy Organization (WAO) (modifiziert nach [205])

Symptom/Zeichen	Grad 1: leicht	Grad 2: mittel	Grad 3: schwer	unklarer Schweregrad
Juckreiz/Schwellung im Mund, an der Zunge oder den Lippen; Irritation* im Rachen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Sodbrennen oder Uvulaödem	nicht störend <i>und</i> keine symptomatische Behandlung erforderlich <i>und</i> kein Abbruch der SLIT aufgrund lokaler Nebenwirkungen	störend <i>oder</i> symptomatische Behandlung erforderlich <i>und</i> kein Abbruch der SLIT aufgrund lokaler Nebenwirkungen	Grad 2 <i>und</i> Abbruch der SLIT aufgrund lokaler Nebenwirkungen	Abbruch der Behandlung, aber keine subjektive oder objektive Beschreibung des Schweregrads durch den Patienten/Arzt

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

Obwohl das Risiko für unerwünschte schwere systemische Reaktionen bei der SLIT geringer als bei der SCIT ist [120, 196], sind in der Literatur doch elf Fälle mit z. T. schweren Anaphylaxien nach sublingualer Einnahme von Allergenen in Tropfen- oder Tablettenform beschrieben (Übersicht in [202]). Allerdings erfolgte hierbei die Behandlung nicht entsprechend den heute üblichen Standards (nicht standardisierte Extrakte, Rush-Protokolle, zu hohe Dosis, Patienten mit vorherigem Abbruch einer SCIT aufgrund schwerer Reaktionen) [202]. Ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten schwerer systemischer Nebenwirkungen der SLIT – gleich wie bei der SCIT – ist ein ungenügend kontrolliertes Asthma [202].

Die Empfehlung eines Expertenteams, bei Patienten mit schweren Nebenwirkungen unter SCIT einen Wechsel auf eine SLIT vorzunehmen [176], kann nicht unterstützt werden, da eine Anamnese mit schweren systemischen Reaktionen nach subkutaner Applikation von Allergenen auch bei der SLIT einen Risikofaktor für potenzielle schwere systemische Reaktionen darstellt [204].

Die WAO empfiehlt die Übernahme der Gradeinteilung der systemischen Reaktionen nach SCIT auch für die SLIT und schlägt zudem eine neue, einheitliche Klassifikation von lokalen Nebenwirkungen bei der SLIT vor (Tab. 13) [120, 205]. Ziel beider Klassifikationen ist, weltweit ein einfaches, standardisiertes Meldesystem zu schaffen, das es erlaubt, Häufigkeit und Schweregrad von Nebenwirkungen der SIT (SLIT und SCIT) genauer zu bestimmen.

Fazit: Dosisabhängige unerwünschte lokale Symptome im Mund- und Rachenraum treten häufig bei der SLIT auf. Systemische Reaktionen hingegen sind zwar beschrieben, kommen aber deutlich seltener vor als bei der SCIT. Die SLIT zeigt im Hinblick auf anaphylaktische und andere schwere systemische Reaktionen ein besseres Sicherheitsprofil als die SCIT.

8.3. Meldung von Nebenwirkungen der SIT in Deutschland, Österreich und der Schweiz

In Deutschland ist der Inhaber der Zulassung eines Arzneimittels nach § 63c Abs. 2 des AMG (www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_63c.html) verpflichtet, jeden ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer schwerwiegenden UAW innerhalb von 15 Tagen der zuständigen Bundesoberbehörde bzw. bei in Drittländern aufgetretenen Nebenwirkungen zusätzlich an die europäische EudraVigilance-Datenbank zu melden. Darüber hinaus ist geplant, dass nicht schwerwiegende Nebenwirkungen vom Inhaber der Zulassung innerhalb von 90 Tagen an die europäische Datenbank zu melden sind.

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. Ärzte, Apotheker und andere Angehörige der Fachkreise, aber auch Patienten, Erziehungsberechtigte und Angehörige sollten daher ebenfalls jeden Verdachtsfall einer UAW dem nationalen Meldesystem (für Allergenpräparate in Deutschland dem PEI) anzeigen (AMG § 11a Abs. 1). Die Möglichkeit einer Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch Patienten in Deutschland findet sich unter <https://verbraucher-uaw.pei.de/fmi/iwp/cgi?-db=Verbraucher-UAW&-loadframes>.

In Österreich nimmt die operativen Aufgaben der Arzneimittelsicherheit das Institut Pharmakovigilanz des BASG/AGES Medizinmarktaufsicht wahr. Gemäß österreichischem Arzneimittelgesetz und Pharmakovigilanzverordnung 2006 (www.basg.gv.at/ueber-uns/gesetzliche-grundlagen/anzneimittel [AMG § 75j]) sind Angehörige der Berufsgruppen Ärzte, Zahnärzte, Tierärzte, Dentisten, Hebammen, Apotheker, Drogisten sowie Gewerbetreibende, die gemäß der Gewerbeordnung 1994 zur Herstellung von Arzneimitteln oder zum Großhandel mit Arz-

neimitteln berechtigt sind, und Zulassungsinhaber von Arzneispezialitäten verpflichtet, auftretende UAW an das Institut Pharmakovigilanz des BASG/AGES Medizinmarktaufsicht zu melden. Wie auch in Deutschland 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 vermutete nicht schwerwiegende 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 Patienten die Möglichkeit, UAW elektronisch zu melden unter www.basg.gv.at/pharmakovigilanz/elektronische-meldung/registrierung/patientengehoeriger.

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 [206]. Die Meldung erfolgt mittels speziellem Formular an eines der regionalen Pharmakovigilanzzentren. Diese übernehmen die Dateneingabe und elektronische Weiterleitung (anonymisiert betreffend Patient und Primärmelder) an die Swissmedic. Sie führt die zentrale schweizerische UAW-Datenbank und leitet schwerwiegende und neue UAW an die betroffenen pharmazeutischen Firmen weiter. Zudem übermittelt sie alle Berichte an die Weltgesundheitsorganisation (WHO). Hersteller und Vertreiber unterstehen 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. Die Hersteller sind angewiesen, quartalsweise jeweils einen „safety update report“ ihrer zugelassenen Medikamente an die Arzneimittelbehörde zu senden.

9. Notfalltherapie

Systemische Reaktionen nach SIT treten meist innerhalb der ersten 30 Minuten nach Applikation auf. Patienten 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 [165].

Tabelle 14

Notfallausrüstung zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen (S2-AWMF-LL Registernummer 061-025, 2014 [207])

Stethoskop, Blutdruckmessgerät
Stauschlauch, Spritzen, Venenverweilkanülen, Infusionsbesteck
Sauerstoff mit Maske/Brille
Guedel-Tubus, Beatmungsbeutel, Absaugvorrichtung, Intubationsbesteck
Adrenalin zur Injektion
H1-Antihistaminika zur intravenösen Injektion
Infusionslösungen (physiologische NaCl-/Elektrolytlösungen, kolloidale Lösungen)
Glukokortikoid zur intravenösen Injektion
Bronchodilatator (rasch wirksames β 2-Mimetikum zur Inhalation bzw. zur intravenösen Injektion)
evtl. automatischer externer Defibrillator
evtl. Pulsoximeter
NaCl, Natriumchlorid

Systemische Reaktionen müssen wegen der Gefahr der raschen Verschlimmerung ohne Verzögerung behandelt werden [207, 208]. Der Umgang mit obligaten Medikamenten und Ausrüstungsgegenständen für den allergologischen Notfall (Tab. 14) [207] muss dem beteiligten Personal vertraut sein. Die geeignete Lagerung des Patienten, Adrenalin i. m. (150 μ g für Patienten von 15–30 kgKG, 300 μ g für Patienten mit > 30 kgKG), eine Infusionstherapie über einen großlumigen intravenösen Zugang und eine Sauerstoff(O₂)-Gabe gehören zu den Erstmaßnahmen. Der frühzeitige Einsatz von Adrenalin i. m. zur Akuttherapie einer anaphylaktischen Reaktion ist sinnvoll, um rasch medikamentöse Wirkungen (Kreislaufstabilisierung) zu gewährleisten [208]. Aus praktischen Gründen ist das Vorhalten eines Adrenalin-Autoinjektors zu empfehlen, um unverzüglich therapeutisch intervenieren zu können. Eine regelmäßige Schulung in Sofortmaßnahmen bei allergischen Allgemeinreaktionen ist zu empfehlen [207].

Zu den Frühzeichen einer schweren Reaktion zählen Brennen und Jucken von Handflächen und Fußsohlen, perianaler oder perigenitaler Juckreiz, Harn- und Stuhldrang, Niesattacken und generalisierter Pruritus. Weitere Atemwegs- und/oder Kreislaufsymptome können rasch hinzutreten.

Die therapeutischen Empfehlungen zur Notfalltherapie der Anaphylaxie beruhen nur begrenzt auf Daten aus klinischen Studien, sie sind jedoch derzeit weltweit sowie auf europäischer Ebene [209] und auch national im Einklang bezüglich der Empfehlung einer primären Anwendung von Adrenalin i. m. [207], die auch für die Akuttherapie des Notfalls im Rahmen einer SIT gilt.

Die dargestellten Empfehlungen gelten analog auch für anaphylaktische Reaktionen, welche im Rahmen einer SLIT auftreten.

Tabelle 15

Bedarf an zukünftigen Studien zur spezifischen Immuntherapie (SIT) (modifiziert nach dem „PRACTALL“-Konsensusreport der EAACI und AAAAI [193] sowie dem aktuellen ARIA-Report [221])

Entwicklung und Durchführung von klinischen Studien	<ul style="list-style-type: none"> – Standardisierung und Validierung von klinischen Endpunkten (z. B. kombinierter Symptom-Medikationsscore) für Studien zur SIT mit dem Ziel einer zukünftigen Vergleichbarkeit der klinischen Dokumentation von unterschiedlichen Präparaten, jeweils getrennt für Kinder, Jugendliche und Erwachsene – klare Definition des relevanten Erfassungszeitraums von klinischen Symptomen (standardisierte Einteilung der Schwere der gemessenen Pollenexposition) – weiterführende Validierung und Standardisierung des Einsatzes von Allergenexpositions-kammern, damit diese bei der SIT nicht nur im Rahmen von Phase-II-Studien eingesetzt werden können – ausführlichere Untersuchung von immunologischen Mechanismen, die der SIT zugrunde liegen
spezifische Fragestellungen	<ul style="list-style-type: none"> – SIT bei polysensibilisierten Patienten – (sekundär-)präventive Effekte wie Verhinderung des Etagenwechsels und von Neusensibilisierungen bei welchen SIT-Präparaten – Langzeiteffekte der SIT (Erwachsene und Kinder) – Erfassung und Analyse der Sicherheit der SIT bei Patienten, welche bei bestimmten Kofaktoren oder (relativen) Kontraindikation eine SIT erhalten – mehr Daten aus nicht interventionellen Anwendungsbeobachtungen, um die Wirksamkeit der SIT unter Praxisbedingungen besser beurteilen zu können – direkte Vergleiche von verschiedenen Präparaten (unmodifiziert [nativ] vs. chemisch-modifiziert), Schemata und Applikationswegen in einem direkten „Head-to-Head“-Vergleich
Patientenauswahl für klinische Studien	<ul style="list-style-type: none"> – Entwicklung von Methoden/Biomarkern, um auf der Grundlage von Responder-Phänotypen ideale Patienten für die SIT auszuwählen – Phänotypisierung getrennt nach Indikation (allergische Rhinitis, Asthma bronchiale und atopische Dermatitis)
Messung des Allergen-gehalts in verschiedenen Extrakten	<ul style="list-style-type: none"> – Standardisierung, Validierung und allgemeine Akzeptanz von Messmethoden zur Bestimmung des (Major-)Allergengehalts
Biomarker	<ul style="list-style-type: none"> – Identifikation und Validierung von Biomarkern als prädiktiven Faktoren für den Erfolg einer SIT
Wirksamkeit und Sicherheit der SIT in unterschiedlichem Lebensalter	<ul style="list-style-type: none"> – mehr Studien nach neusten Qualitätsmaßstäben über die klinische Wirksamkeit, immunologische Effekte und Sicherheit getrennt nach Lebensalter (Kinder, Erwachsene, > 65 Jahre)
neue Ansätze bei der SIT	<ul style="list-style-type: none"> – Untersuchung und Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit der SIT durch den Einsatz von neuen Adjuvantien, synthetisch hergestellten Peptiden, rekombinant hergestellten oder modifizierten Therapieallergenen sowie durch neue Wege der Allergenapplikation wie intralymphatische oder epikutane Immuntherapie
Sicherheit und Tolerabilität der SIT	<ul style="list-style-type: none"> – klare internationale Definition von Kontraindikationen bei der SIT – zentrales Register für die Erfassung systemischer Reaktionen der SIT in der Routinebehandlung
Adhärenz	<ul style="list-style-type: none"> – Entwicklung von weiteren Programmen zur Erhöhung der Patienten-Compliance
Sozioökonomie	<ul style="list-style-type: none"> – Kosteneffizienz der SIT im Langzeitverlauf (> 3 Jahre)

Fazit: Das Risiko und die Folgen unerwünschter systemischer Reaktionen im Rahmen einer SIT 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 aktuellen Anaphylaxie-S2-LL der AWMF (S2-AWMF-LL Registernummer 061-025, [207]).

10. Zukunftsperspektiven der SIT

Durch Verwendung neuartiger oder optimierter Adjuvantien können eine stärkere Stimulation des Immunsystems bei gleichbleibenden Dosen oder höhere Dosen ohne erhöhtes Risiko eingesetzt werden [210, 211]. Mittels rekombinanter Allergene können Immuntherapeutika hochstandardisiert in genau definierter Konzentration und Qualität hergestellt

werden [212]. Durch Modifizierung solcher Allergene können neuartige Präparate hergestellt werden, die ebenfalls bezüglich optimierter Wirkung/Nebenwirkung Potenzial bieten. Erste solche Produkte werden nun im Rahmen von Phase-II-Studien untersucht [213]. Zudem können durch rekombinante Allergene auch neue Indikationen der SIT wie etwa Nahrungsmittelallergien fokussiert werden.

Durch den Einsatz von Allergenen an anderen Applikationsorten [epidermale Immuntherapie (EPIT) oder intralymphatische Immuntherapie (ILIT)] können durch Pflasterapplikationen respektive mit bereits wenigen Injektionen (drei bis sechs an der Zahl) ähnlich gute Immunantworten wie mit der herkömmlichen SIT erzielt werden [214]. Auch solche Verfahren sind bereits in klinischer Untersuchung in Phase II, teils auch früher Phase III, mit bisher durchaus Erfolg versprechenden Ergebnissen [215, 216, 217].

Die Kombination insbesondere mit dem Anti-IgE-Antagonisten Omalizumab erlaubt eine SIT bei Patienten mit einem mittleren bis schweren Asthma bronchiale oder einer Hymenopterenfichtallergie, die aufgrund allergischer Nebenwirkungen einer SIT bislang nicht zugänglich waren [218, 219].

Fazit: Die SIT zeigt in vielen Bereichen (z. B. Allergencharakterisierung, neue Applikationswege, Adjuvanzen, schnellere und sichere Aufdosierung) einige innovative Entwicklungen, die teilweise bereits auf ihre klinische Wirksamkeit untersucht werden.

11. Bedarf an zukünftigen Studien zur SIT

Trotz des seit über einem Jahrhundert [220] durchgeführten klinischen Einsatzes der SIT zur (kausalen) Therapie von Typ-I-allergischen Erkrankungen wie der allergischen Rhinitis und dem allergischen Asthma steht die Beantwortung diverser wichtiger Fragen zu dieser Therapieform noch aus. Diese sollte auf der Grundlage großer, multizentrischer Studien erfolgen (**Tab. 15**, modifiziert nach [193] und [221]).

Final

10. Oktober 2014 (ed: Pfaar), nach Konsentierung und Freigabe durch die Leitlinien-Autoren am 18. Juli 2014 und durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften und Berufsverbände bis 1. Oktober 2014

Koordinator

Prof. Dr. Oliver Pfaar

Prof. Dr. Oliver Pfaar

Zentrum für Rhinologie und Allergologie
HNO-Universitätsklinik Mannheim
An den Quellen 10
65189 Wiesbaden, Deutschland
E-Mail: oliver.pfaar@allergiezentrum.org

Interessenkonflikt

Die Angaben bezüglich potenzieller Interessenkonflikte wurden durch die Steuergruppe bewertet, dabei wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit der Autoren im Hinblick auf die Erstellung der Leitlinie beeinträchtigen könnten. Die Interessenkonflikterklärungen sind tabellarisch – neben dem Leitlinienreport – auf der entsprechenden Internetseite der AWMF zur S2k-Leitlinie zur „(allergen-)spezifischen Immuntherapie“ hinterlegt und dort abrufbar (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-004.html). Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

Zitierweise

Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, Friedrichs F, Fuchs T, Hamelmann E, Hartwig-Bade D, Hering T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp MV, Merk H, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Schuster A, Schwerk N, Sitter H, Umpfenbach U, Wedi B, Wöhrl S, Worm M, Kleine-Tebbe J. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases – S2k Guideline of the German Society for Allergology 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 (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014;23:282–319

DOI: 10.1007/s40629-014-0032-2

Literatur

1. Kleine-Tebbe J, Bufe A, Ebner C et al. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI). *Allergo J* 2009;18:509–37
2. Bagnasco M, Altrinetti V, Pesce G et al. Pharmacokinetics of Der p 2 allergen and derived monomeric allergoid in allergic volunteers. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138:197–202
3. Martínez-Gómez JM, Johansen P, Erdmann I, Senti G, Cramer R, Kündig TM. Intralymphatic injections as a new administration route for allergen-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:59–65
4. Allam JP, Würtzen PA, Reinartz M et al. Phl p 5 resorption in human oral mucosa leads to dose-dependent and time-dependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation, and enhances their migratory and TGF-beta1 and IL-10-producing properties. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:638–45.e1
5. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:780–91
6. Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 response and blocking IgG activity. *J Immunol* 2004;172:3252–9
7. Takhar P, Smurthwaite L, Coker HA et al. Allergen drives class switching to IgE in the nasal mucosa in allergic rhinitis. *J Immunol* 2005;174:5024–32
8. Reisinger J, Horak F, Pauli G et al. Allergen-specific nasal IgG antibodies induced by vaccination with genetically modified allergens are associated with reduced nasal allergen sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:347–54
9. Akdis M, Verhagen J, Taylor A et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004;199:1567–75

10. Li JT, Lockey RF, Bernstein I, Portnoy JM, Nicklas RA. Allergen immunotherapy: a practice parameter. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(1 Suppl 1):1–40
11. European Medicines Agency; Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on allergen products: production and quality issues. EMEA/CHMP/BWP/304831/2007. London, 20 November, 2008
12. Ree R van, Chapman MD, Ferreira F et al. The CREATE project: development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. *Allergy* 2008;63:310–26
13. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe, eds. Monograph: Allergen Products – Producta Allergenica 07/2014:1063. as implemented of 01.07.2014. Strasbourg: Council of Europe; 2014.p. 3945–47
14. Grammer LC, Shaughnessy MA, Patterson R. Modified forms of allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:397–401
15. Pfaar O, Kleine-Tebbe J, Hörmann K, Klimek L. Allergen-specific immunotherapy: which outcome measures are useful in monitoring clinical trials? *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:289–309
16. Calderon MA, Eichel A, Makatsori M, Pfaar O. Comparability of subcutaneous and sublingual immunotherapy outcomes in allergic rhinitis clinical trials. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:249–56
17. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014;69:854–67
18. Grouin JM, Vicaut E, Jean-Alphonse S et al. The average adjusted symptom score, a new primary efficacy endpoint for specific allergen immunotherapy trials. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1282–8
19. Didier A, Melac M, Montagut A, Lheritier-Barrand M, Tabar A, Worm M. Agreement of efficacy assessments for five-grass pollen sublingual tablet immunotherapy. *Allergy* 2009;64:166–71
20. Clark J, Schall R. Assessment of combined symptom and medication scores for rhinoconjunctivitis immunotherapy clinical trials. *Allergy* 2007;62:1023–8
21. European Medicines Agency; Committee for medicinal products for human use (CHMP), eds. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. CHMP/EWP/18504/2006. London, 20. November 2008
22. Bousquet J, Schünemann HJ, Bousquet PJ et al. How to design and evaluate randomized controlled trials in immunotherapy for allergic rhinitis: an ARIA-GA(2)LEN statement. *Allergy* 2011;66:765–74
23. Bousquet PJ, Brozek J, Bachert C et al. The CONSORT statement checklist in allergen-specific immunotherapy: a GA2LEN paper. *Allergy* 2009;64:1737–45
24. Brehler R, Klimek L, Kopp MV, Christian Virchow J. Specific immunotherapy-indications and mode of action. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:148–58
25. Verordnung über die Ausdehnung der Vorschriften über die Zulassung der Arzneimittel auf Therapieallergene, die für einzelne Personen auf Grund einer Rezeptur hergestellt werden, sowie über Verfahrensregelungen der staatlichen Chargenprüfung (Therapieallergene-Verordnung). *Bundesgesetzbl* 2008;51:2177–8
26. Englert S, May S, Kaul S, Vieths S. Die Therapieallergene-Verordnung. Hintergrund und Auswirkungen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2012; 55:351–57
27. Kaul S, Jappe U, Vieths S, May S. Überwachung von Allergenextrakten zur spezifischen Immuntherapie: rechtliche Grundlagen und Verfahren. *Allergo J* 2008;17:385–93
28. May S, Hausteil D. Die individuelle Rezeptur in der spezifischen Immuntherapie. Notwendigkeit und Fehlerquellen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001;44:719–23
29. Incorvaia C, Agostinis F, Amoroso S et al. Pharmacoeconomics of subcutaneous allergen immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39 Spec No:17–20
30. Incorvaia C, Mauro M, Ridolo E et al. Patient's compliance with allergen immunotherapy. *Patient Prefer Adherence* 2008;2:247–51
31. Bocking C, Renz H, Pfeffler PI. Prävalenz und sozioökonomische Bedeutung von Allergien in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2012;55:303–7
32. Lamb CE, Ratner PH, Johnson CE et al. Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employer perspective. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1203–10
33. Shaaban R, Zureik M, Soussan D et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008;372:1049–57
34. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943–8
35. Hagen A, Gorenou V, Schonermark MP. Specific immunotherapy (SIT) in the treatment of allergic rhinitis. *GMS Health Technol Assess* 2010;6:Doc01 doi: 10.3205/hta000079
36. Ronaldson S, Taylor M, Bech PG, Shenton R, Bufe A. Economic evaluation of SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet (Grazax®) in children. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014;6:187–96
37. Brüggjenjürgen B, Reinhold T, Brehler R et al. Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:316–24
38. Westerhout KY, Verheggen BG, Schreder CH, Augustin M. Cost effectiveness analysis of immunotherapy in patients with grass pollen allergic rhinoconjunctivitis in Germany. *J Med Econ* 2012;15:906–17
39. Schädlich PK and Brecht JG. Economic evaluation of specific immunotherapy versus symptomatic treatment of allergic rhinitis in Germany. *Pharmacoeconomics* 2000; 17: 37–52
40. Bachert C. Comparison of solutions for sublingual immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;142:89–90
41. Calderon MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:30–8
42. Compalati E, Penagos M, Tarantini F, Passalacqua G, Canonica GW. Specific immunotherapy for respiratory allergy: state of the art according to current meta-analyses. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:22–8
43. Calderon M, Mösges R, Hellmich M, Demoly P. Towards evidence-based medicine in specific grass pollen immunotherapy. *Allergy* 2010;65:420–34
44. Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1361–6
45. Calderon MA, Casale TB, Nelson HS, Demoly P. An evidence-based analysis of house dust mite allergen immunotherapy: a call for more rigorous clinical studies. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1322–36
46. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J et al. Recommendations for standardization of clinical trials with allergen specific immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;62:317–24

47. Carr W, Bernstein J, Lieberman P et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1282–9.e10
48. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD001936
49. Matricardi PM, Kuna P, Panetta V, Wahn U, Narkus A. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:791–9.e6
50. Kuna P, Kaczmarek J, Kupczyk M. Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to *Alternaria alternata* in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:502–8.e1–6
51. Bergmann KC. Spezifische Immuntherapie bei allergischem Asthma bronchiale. *Pneumologie* 2003;57:84–90
52. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. WHO Position paper. *Allergy* 1998;53(44 Suppl):1–42
53. Buhl R, Berdel D, Criée CP et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie* 2006;60:139–83
54. Gillissen A, Bergmann KC, Kleine-Tebbe J et al. Die spezifische Immuntherapie bei allergischem Asthma. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:204–9
55. Global Initiative for Asthma (GINA), ed. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2005). www.ginasthma.org
56. Global Initiative for Asthma (GINA), ed. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2007). www.ginasthma.org
57. Walker SM, Durham SR, Till SJ et al. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1177–200
58. Bousquet J. Specific immunotherapy in asthma. *Allergy* 1999;54 Suppl 56:37–8
59. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD001186
60. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:169–75
61. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:942–9
62. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:319–25
63. Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy* 2005;60:801–7
64. Pfaar O, Urry Z, Robinson DS et al. A randomized placebo-controlled trial of rush preseasonal depigmented polymerized grass pollen immunotherapy. *Allergy* 2012;67:272–9
65. Dubuske L, Frew A, Horak F et al. Ultrashort-specific immunotherapy successfully treats seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:239–47
66. Brewczynski P, Kroon A. Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Immuntherapie mit modifizierten Gräserpollenallergenen. *Allergologie* 1999;22:411–20
67. Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:263–8
68. Arvidsson MB, Löwhagen O, Rak S. Effect of 2-year placebo-controlled immunotherapy on airway symptoms and medication in patients with birch pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:777–83
69. Balda BR, Wolf H, Baumgarten C et al. Tree-pollen allergy is efficiently treated by short-term immunotherapy (STI) with seven preseasonal injections of molecular standardized allergens. *Allergy* 1998;53:740–8
70. Bødtger U, Poulsen LK, Jacobi HH, Malling HJ. The safety and efficacy of subcutaneous birch pollen immunotherapy – a one-year, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2002;57:297–305
71. Neerven RJ van, Arvidsson M, Ipsen H, Sparholt SH, Rak S, Würtzen PA. A double-blind, placebo-controlled birch allergy vaccination study: inhibition of CD23-mediated serum-immunoglobulin E-facilitated allergen presentation. *Clin Exp Allergy* 2004;34:420–8
72. Hoiby AS, Strand V, Robinson DS, Sager A, Rak S. Efficacy, safety, and immunological effects of a 2-year immunotherapy with Depigoid birch pollen extract: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1062–70
73. Pfaar O, Robinson DS, Sager A, Emuzyte R. Immunotherapy with depigmented-polymerized mixed tree pollen extract: a clinical trial and responder analysis. *Allergy* 2010;65:1614–21
74. Drachenberg KJ, Heinzkill M, Urban E. Kurzzeit-Immuntherapie mit Baumpollen-Allergoiden und dem Adjuvanz Monophosphoryl Lipid A. Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Multi-centerstudie. *Allergologie* 2002;25:466–74
75. Ameal A, Vega-Chicote JM, Fernández S et al. Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic asthma. *Allergy* 2005;60:1178–83
76. Pichler CE, Marquardsen A, Sparholt S et al. Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy* 1997;52:274–83
77. Riechelmann H, Schmutzhard J, Werf JF van der, Distler A, Kleinjans HA. Efficacy and safety of a glutaraldehyde-modified house dust mite extract in allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:e104–9
78. Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, Frew AJ. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1076–82
79. Blainey AD, Phillips MJ, Ollier S, Davies RJ. Hyposensitization with a tyrosine adsorbed extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in adults with perennial rhinitis. A controlled clinical trial. *Allergy* 1984;39:521–8
80. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:288–98
81. Olsen OT, Larsen KR, Jacobsen L, Svendsen UG. A 1-year, placebo-controlled, double-blind house-dust-mite immunotherapy study in asthmatic adults. *Allergy* 1997; 52: 853–9
82. Wang H, Lin X, Hao C et al. A double-blind, placebo-controlled study of house dust mite immunotherapy in Chinese asthmatic patients. *Allergy* 2006;61:191–7
83. Garcia-Robaina JC, Sanchez I, Torre F de la, Fernandez-Caldas E, Casanovas M. Successful management of mite-allergic asthma with modified extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* in a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1026–32
84. Blumberga G, Groes L, Haugaard L, Dahl R. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy* 2006;61:843–8

85. Bucur J, Dreborg S, Einarsson R. Immunotherapy with dog and cat allergen preparations in dog-sensitive and cat-sensitive asthmatics. *Ann Allergy* 1989;62:355–61
86. Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H et al. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:955–64
87. Hedlin G, Heilborn H, Lilja G et al. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96: 879–85
88. Nanda A, O'Connor M, Anand M et al. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1339–44
89. Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnevig V et al. Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. I. Clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:478–87
90. Dreborg S, Agrell B, Foucard T, Kjellman NI, Koivikko A, Nilsson S. A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. I. Clinical results. *Allergy* 1986;41:131–40
91. Horst M, Hejjaoui A, Horst V, Michel FB, Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:460–72
92. Malling HJ, Dreborg S, Weeke B. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. V. Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with *Cladosporium herbarum*. *Allergy* 1986;41:507–19
93. Mari A, Ballmer-Weber BK, Vieths S. The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:267–73
94. Mauro M, Russello M, Incorvaia C et al. Birch-apple syndrome treated with birch pollen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:416–22
95. Bussmann C, Böckenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1292–8
96. Novak N. Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:542–46
97. Werfel T, Breuer K, Rueff F et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy* 2006;61:202–5
98. Novak N, Bieber T, Hoffmann M et al. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:925–31.e4
99. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:110–7
100. Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006;61:185–90
101. Dahl R, Kapp A, Colombo G et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:434–40
102. Didier A, Malling HJ, Worm M et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1338–45
103. Worm M. Efficacy and tolerability of high dose sublingual immunotherapy in patients with rhinoconjunctivitis. *Allergy Immunol (Paris)* 2006;38:355–60
104. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:802–9
105. Worm M, Rak S, Blay F de et al. Sustained efficacy and safety of a 300IR daily dose of a sublingual solution of birch pollen allergen extract in adults with allergic rhinoconjunctivitis: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Transl Allergy* 2014;4:7
106. Bergmann KC, Demoly P, Worm M et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1608–14.e6
107. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:167–73.e7
108. Wahn U, Tabar A, Kuna P et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:160–6.e3
109. Wahn U, Klimek L, Ploszczuk A et al. High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:886–93.e5
110. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD002893
111. Wilson DR, Torres LJ, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002893
112. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004;59:45–53
113. Devillier P, Dreyfus JF, Demoly P, Calderon MA. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *BMC medicine* 2014;12:71
114. Bousquet J, Scheinmann P, Guinépain MT et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1999;54:249–60
115. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, and Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000;55:842–9
116. Hirsch T, Sahn M, Leupold W. Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D.pt.) in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:21–7
117. Bahceciler NN, Isik U, Barlan IB, Basaran MM. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:49–55
118. Mosbech H, Deckelmann R, Blay F de et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:568–75.e7
119. Nelson HS, Nolte H, Creticos P, Maloney J, Wu J, Bernstein DI. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:72–80.e1–2
120. Canonica GW, Cox L, Pawankar R et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *The World Allergy Organization journal* 2014;7:6
121. Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G et al. Direct comparison between continuous and coseasonal regimen for sublingual immunotherapy in children with grass allergy: a randomized controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:803–7

122. Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:64–71.e1–4
123. Didier A, Malling HJ, Worm M et al. Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43:568–77
124. Durham SR, Emminger W, Kapp A et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:131–8.e1–7
125. Durham SR, Emminger W, Kapp A et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:717–25.e5
126. Ott H, Sieber J, Brehler R et al. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. *Allergy* 2009;64:179–86
127. Pfaar O, Klimek L. Efficacy and safety of specific immunotherapy with a high-dose sublingual grass pollen preparation: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:256–63
128. Drachenberg K, Pfeiffer P, Urban E. Sublinguale Immuntherapie. Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Multicenterstudie mit einem standardisierten Birken- und Gräser-/Roggenpollenextrakt. *Allergologie* 2001;24:525–34
129. Horak F, Stübner P, Berger UE, Marks B, Toth J, Jäger S. Immunotherapy with sublingual birch pollen extract. A short-term double-blind placebo study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8:165–71
130. Tonnel AB, Scherpereel A, Douay B et al. Allergic rhinitis due to house dust mites: evaluation of the efficacy of specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2004;59:491–7
131. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L et al. Randomized controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet* 1998;351:629–32
132. Lue KH, Lin YH, Sun HL, Lu KH, Hsieh JC, Chou MC. Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:408–15
133. Niu CK, Chen WY, Huang JL, Lue KH, Wang JY. Efficacy of sublingual immunotherapy with high-dose mite extracts in asthma: a multi-center, double-blind, randomized, and placebo-controlled study in Taiwan. *Respir Med* 2006;100:1374–83
134. Passalacqua G, Pasquali M, Ariano R et al. Randomized double-blind controlled study with sublingual carbamylated allergoid immunotherapy in mild rhinitis due to mites. *Allergy* 2006;61:849–54
135. Guez S, Vatrinet C, Fadel R, Andre C. House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000;55:369–75
136. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251–6
137. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006;61:855–9
138. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57:306–12
139. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Two-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006;61:198–201
140. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1295–302
141. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, and Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392–7
142. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:206–10
143. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:969–75
144. Novembre E, Galli E, Landi F et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851–7
145. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004;59:1205–10
146. Valovirta E, Berstad AK, Blic J de et al. Design and recruitment for the GAP trial, investigating the preventive effect on asthma development of an SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in children with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Ther* 2011;33:1537–46
147. Schmid-Grendelmeier P. Rekombinante Allergene. Routine-diagnostik oder Wissenschaft? *Hautarzt* 2010;61:946–53
148. Götzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma: systematic review. *Allergy* 2008;63:646–59
149. Kopp MV, Niggemann B, Forster J. House dust mite allergy: complete removal of the provoking allergen is a primary therapeutic approach. *Allergy* 2009;64:1402–3
150. Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I et al. S3-Leitlinie Allergieprävention – Update 2009. *Allergo J* 2009;18:332–41
151. Pfaar O, Biedermann T, Klimek L, Sager A, Robinson DS. Depigmented-polymerized mixed grass/birch pollen extract immunotherapy is effective in polysensitized patients. *Allergy* 2013;68:1306–13
152. Nelson HS. Specific immunotherapy with allergen mixes: what is the evidence? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:549–53
153. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), eds. Nationale Versorgungs Leitlinie Asthma – Langfassung, 2. Aufl. Version 5, 2009, zuletzt geändert: August 2013. www.leitlinien.de/nvl/asthma/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-2aufl-vers5-lang.pdf
154. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ et al. GA(2) LEN/EAA-CI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;65:1525–30
155. Demoly P, Piette V, Daures JP. Treatment of allergic rhinitis during pregnancy. *Drugs* 2003;63:1813–20
156. Wedi B, Rueff F. Pharmakoprophylaxe und Begleitmedikation bei spezifischer Immuntherapie. *Hautarzt* 2011;62:663–70
157. Fodeman J, Jariwala S, Hudes G, Jerschow E, Rosenstreich D. Subcutaneous allergen immunotherapy in 3 patients with HIV. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:320–1
158. Randhawa IS, Junaid I, Klaustermeyer WB. Allergen immunotherapy in a patient with human immunodeficiency virus: effect on T-cell activation and viral replication. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:495–7

159. Wöhrl S, Kinaciyan T, Jalili A, Stingl G, Moritz KB. Malignancy and specific allergen immunotherapy: the results of a case series. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:313–9
160. Müller UR, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:606–10
161. Linneberg A, Madsen F, Skaaby T. Allergen-specific immunotherapy and risk of autoimmune disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:635–9
162. Linneberg A, Jacobsen RK, Jespersen L, Abildstrom SZ. Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with incidence of autoimmune disease, ischemic heart disease, and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:413–9
163. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), ed. Stellungnahme der AkdÄ zur allergenspezifischen Immuntherapie. *Dtsch Arztebl* 2007;104:A3355–7
164. Zylka-Menhorn V. Hyposensibilisierung bald nur noch durch „erfahrene Ärzte“. *Dtsch Arztebl* 1995;92:A-1434
165. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006;61 Suppl 82:1–20
166. Klimek L. Umsetzung der EU-Richtlinie 2010/32/EU fordert verletzungssichere Spritzen: im HNO-Bereich ist hiervon insbesondere auch die subkutane Immuntherapie (SCIT) betroffen. *HNO-Mitteilungen* 2013;63:189
167. Fischer PJ, Friedrichs F. Praktische Durchführung der Hyposensibilisierung. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013;161:608–15
168. Calabria CW. Accelerated immunotherapy schedules. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:389–98
169. Calabria CW, Cox L. Accelerated immunotherapy schedules and premedication. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:251–63, ix
170. Pfaar O, Wolf H, Klimek L, Schnitker J, Wüstenberg E. Immunologic effect and tolerability of intra-seasonal subcutaneous immunotherapy with an 8-day up-dosing schedule to 10,000 standardized quality-units: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2012;34:2072–81
171. Canonica GW, Bousquet J, Casale T et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009;64 Suppl 91:1–59
172. Haynes R. Einleitung. In: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. *Compliance Handbuch*. München: Oldenbourg; 1986. p. 11–8
173. Sondermann N, Shah-Hosseini K, Henkel K, Schwalfenberg A, Mösges R. Erfolgsfaktoren der Adherence bei Hyposensibilisierung. *Allergologie* 2011;34:441–6
174. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487–97
175. Baiardini I, Braidò F, Bonini M, Compalati E, Canonica GW. Why do doctors and patients not follow guidelines? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:228–33
176. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8–160
177. Senna G, Ridolo E, Calderon M, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. Evidence of adherence to allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:544–8
178. Claes C, Mittendorf T, Graf von der Schulenburg JM. Persistenz und Frequenz von Verordnungen im Bereich der subkutanen allergenspezifischen Immuntherapie (SCIT) bei GKV-Patienten in Deutschland. *Med Klin (Munich)* 2009;104:536–42
179. Aschemann U, Schulte P, Hecker H. Untersuchung zur Compliance eines anwenderfreundlichen Allergoids. *Allergo J* 2010;19(S1):63
180. Egert-Schmidt A, Martin E, Müller U, Schulte M, Thum-Oltmer S. Patienten-Compliance in der Spezifischen Immuntherapie – Ein Vergleich von SCIT- und SLIT-Präparaten. *Allergo J* 2011;20(S1):S40
181. Senna G, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. How adherent to sublingual immunotherapy prescriptions are patients? The manufacturers' viewpoint. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:668–9
182. Sieber J, De Geest S, Shah-Hosseini K, Mösges R. Medication persistence with long-term, specific grass pollen immunotherapy measured by prescription renewal rates. *Curr Med Res Opin* 2011;27:855–61
183. Eberle P, Schreder H, Shah-Hosseini K, Mösges R. Medikamenten-Persistenz bei Kindern und Jugendlichen unter einer Langzeithyposensibilisierung mit Gräserpollenextrakten. Ergebnisse einer Versorgungsstudie anhand von Verordnungsdaten. *Allergologie* 2013;36:9–18
184. Przybilla B, Rueff F, Walker A et al. Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. *Allergo J* 2011;20:318–39
185. Cox L, Calderon M, Pfaar O. Subcutaneous allergen immunotherapy for allergic disease: examining efficacy, safety and cost-effectiveness of current and novel formulations. *Immunotherapy* 2012;4:601–16
186. Malling HJ. Minimising the risks of allergen-specific injection immunotherapy. *Drug Saf* 2000;23:323–32
187. Kelso JM. The rate of systemic reactions to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:225–7
188. Vogelbruch M, Nuss B, Körner M, Kapp A, Kiehl P, Böhm W. Aluminium-induced granulomas after inaccurate intradermal hyposensitization injections of aluminium-adsorbed depot preparations. *Allergy* 2000;55:883–7
189. Netterlid E, Hindsén M, Björk J et al. There is an association between contact allergy to aluminium and persistent subcutaneous nodules in children undergoing hyposensitization therapy. *Contact Dermatitis* 2009;60:41–9
190. Frost L, Johansen P, Pedersen S, Veien N, Ostergaard PA, Nielsen MH. Persistent subcutaneous nodules in children hyposensitized with aluminium-containing allergen extracts. *Allergy* 1985;40:368–72
191. Lopez S, Pelaez A, Navarro LA, Montesinos E, Morales C, Carda C. Aluminium allergy in patients hyposensitized with aluminium-precipitated antigen extracts. *Contact Dermatitis* 1994;31:37–40
192. Ragusa FV, Passalacqua G, Gambardella R et al. Nonfatal systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: a 10-year experience. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997;7:151–4
193. Burks AW, Calderon MA, Casale T et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1288–96.e3
194. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAI and ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, year 3: what practices modify the risk of systemic reactions? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:274–8, 278.e1
195. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM, Immunotherapy Committee AAoAA, and Immunology: Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113, 1129–36.
196. Lüderitz-Püchel U, Keller-Stanislawski B, Haustein D. Neubewertung des Risikos von Test- und Therapieallergenen. Eine Analyse der UAW-Meldungen von 1991 bis 2000. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 2001;44:709–18
197. Makatsori M, Calderon MA. Anaphylaxis: still a ghost behind allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14(4): 316–22

198. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:569–74. e1–574. e7
199. Nielsen L, Johnsen CR, Mosbech H, Poulsen LK, Malling HJ. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1207–13
200. Reimers A, Hari Y, Müller U. Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2000;55:484–8
201. Cox LS, Larenas-Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finnegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1021–35
202. Calderon MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2012;67:302–11
203. Passalacqua G, Garelli V, Sclifo F, Canonica GW. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and conjunctivitis. *Immunotherapy* 2013;5:257–64
204. Groot H de, Bijl A. Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. *Allergy* 2009;64:963–4
205. Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:93–8
206. Swissmedic, ed. Neues Heilmittelgesetz: Meldepflicht der Fachleute für unerwünschte Arzneimittelwirkungen. *Schweiz Ärztezeitung* 2002;83:819–22
207. Ring J, Beyer K, Biedermann T et al. Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis. S2 Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Society for Psychosomatic Medicine (DGPM), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE) and the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB) *Allergo J Int* 2014;23:96–112
208. Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:389–99
209. Dhimi S, Panesar SS, Rader T et al. The acute and long-term management of anaphylaxis: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy* 2013;3:14
210. Reeve L, Baldrick P, Hewings S, Skinner M. A battery of genotoxicity studies with an allergy vaccine adjuvanted with monophosphoryl lipid A (MPL(R)) for the treatment of grass pollen allergy. *J Appl Toxicol* 2012;32:608–16
211. Pfaar O, Cazan D, Klimek L, Larenas-Linnemann D, Calderon MA. Adjuvants for immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:648–57
212. Jutel M, Solarewicz-Madejek K, Smolinska S. Recombinant allergens: The present and the future. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:1534–43
213. Patel D, Couroux P, Hickey P et al. Fel d 1-derived peptide antigen desensitization shows a persistent treatment effect 1 year after the start of dosing: a randomized, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:103–9. e1–7
214. Johansen P, Moos S von, Mohanan D, Kündig TM, Senti G. New routes for allergen immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:1525–33
215. Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:17908–12
216. Senti G, Moos S von, Tay F et al. Epicutaneous allergen-specific immunotherapy ameliorates grass pollen-induced rhinoconjunctivitis: A double-blind, placebo-controlled dose escalation study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:128–35
217. Senti G, Cramer R, Kuster D et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1290–6
218. Kopp MV. Role of immunomodulators in allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011;66:792–7
219. Larenas-Linnemann D, Wahn U, Kopp M. Use of omalizumab to improve desensitization safety in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:937.e2
220. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572–3
221. Bousquet J, Schönemann HJ, Samolinski B et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1049–62