

Redaktion

M. Meurer, Dresden
S. Ständer, Münster
E. von Stebut-Borschitz, Mainz
R.-M. Szeimies, Recklinghausen



3 Punkte sammeln auf...

**springermedizin.de/
eAkademie**

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

S.A. Grundmann · P. Mosters · R. Brehler

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Münster

Spezifische Immuntherapie

Zusammenfassung

Die subkutane Immuntherapie (SCIT) und sublinguale Immuntherapie (SLIT) sind zurzeit die einzigen routinemäßig verfügbaren Therapieoptionen, die allergische Erkrankungen nachhaltig beeinflussen können. Die dauerhafte Reduktion von Symptomen und der verminderte Bedarf an symptomatischer Medikation führen zu einer anhaltenden Verbesserung der Lebensqualität. Dennoch ist angesichts der relativ geringen Anwendungsquote eine Unterversorgung allergischer Patienten festzustellen. Nach adäquater Diagnostik sollte die Indikation zur spezifischen Immuntherapie (SIT) bei Patienten mit allergischer Rhinitis und eindeutig allergischem Asthma immer geprüft werden und ggf. als Standardtherapie angeboten werden. Aufgrund der derzeitigen Studienlage ist es nicht möglich, die Wirksamkeit der Extrakte unterschiedlicher Hersteller direkt zu vergleichen, auch der Vergleich der Wirksamkeit zwischen SLIT und SCIT ist nicht möglich. Prinzipiell sollten Präparate mit dokumentierter Wirksamkeit und Sicherheit vorgezogen werden. Für Allergene, die nach der aktuellen Therapie-Allergene-Verordnung zugelassen sind, ist die Wirksamkeit sicher belegt. Unabhängig von den Applikationsrouten müssen Bemühungen dahingehend verstärkt werden, Patienten über 3 Jahre in der Behandlung zu halten. Die SIT überzeugt auch sozioökonomisch gesehen bereits kurze Zeit nach Therapiebeginn.

Schlüsselwörter

Allergie · Lebensqualität · Allergische Rhinitis · Allergisches Asthma · Allergene

Die SIT greift in den grundlegenden immunologischen Krankheitsverlauf IgE-vermittelter Erkrankungen ein

Die allergische Rhinitis ist eine der häufigsten Atemwegserkrankungen

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags kennen Sie

- die Häufigkeit und sozioökonomische Bedeutung allergischer Erkrankungen,
- die Therapieoptionen allergischer Erkrankungen, insbesondere der spezifischen Immuntherapie,
- die Indikationen und Kontraindikationen,
- die Allergenextraktauswahl,
- die praktische Durchführung,
- die Therapieoptimierung und neue Ansätze.

Einleitung

Die Geschichte der spezifischen Immuntherapie (SIT) hat sich seit ihrer Erstbeschreibung vor 100 Jahren vom empirischen Geniestreich zu einer wissenschaftlich basierten Therapieform entwickelt. Bei kontinuierlicher Prävalenzsteigerung von Patienten mit Allergie gegen ubiquitäre Aeroallergene liegt ihre Bedeutung insbesondere in der Tatsache, dass sie bislang die einzige kurative Therapieform darstellt, die in den grundlegenden immunologischen Krankheitsverlauf IgE-vermittelter Erkrankungen eingreift und damit über eine symptomatische Therapie hinausgeht. Oft wird die allergische Rhinokonjunktivitis trivialisiert, ohne zu beachten, dass Komorbiditäten wie das Asthma bronchiale immer noch prinzipiell tödliche Erkrankungen darstellen.

Häufigkeit und sozioökonomische Bedeutung der allergischen Erkrankungen

Die allergische Rhinitis ist eine der häufigsten Atemwegserkrankungen und die häufigste immunologische Erkrankung überhaupt. Die Prävalenz hat über Jahrzehnte zugenommen. So leiden innerhalb der deutschen Bevölkerung bis zu ein Drittel an allergischer Rhinokonjunktivitis und ca. 5–8% an allergischem Asthma – Zahlen die vergleichbar mit anderen westlichen Ländern sind [1].

Als „**allergischer Marsch**“ wird der Beginn der allergischen Erkrankung mit Nahrungsmittelallergie und atopischer Dermatitis im Kindesalter bezeichnet, gefolgt von allergischem Asthma und allergischer Rhinokonjunktivitis. Die Lebenszeitprävalenz von Asthma und allergischer Rhinitis steigt signifikant. Ein Großteil der Allergiker erkrankt vor dem 30. Lebensjahr, wobei zunehmend die Erstmanifestationen allergischer Erkrankungen auch in höherem Lebensalter zu beobachten sind [2].

Specific immunotherapy

Abstract

SCIT (subcutaneous immunotherapy) and SLIT (sublingual immunotherapy) are the only routinely available therapies, which modify allergic diseases sustainably. The ongoing reduction of symptoms and the lower need of symptomatic medication are able to improve the quality of life over a long period of time. However, allergic patients are underprovided due to low use of SIT (specific immunotherapy). After thorough diagnostic workup, the indication has to be checked carefully especially in patients with allergic rhinitis and allergic asthma, to insure that SIT is standard therapy. Allergen extracts are manufacturer-specific preparations, therefore their effects cannot be compared directly, just as SCIT and SLIT efficacy cannot be compared directly. In general, preparations with proven efficacy and safety profile should be preferred. Allergens listed in the TAV (Therapeutic Allergen Regulation) fulfill these requirements. However, it is important to ensure adherence for 3 years of therapy, independent of the route of application. SIT has proven socioeconomic benefit already after a short time of therapy.

Keywords

Allergy · Life quality · Allergic rhinitis · Allergic asthma · Allergens

Strikt zu unterscheiden sind Allergie und Sensibilisierung. Während der Nachweis einer Sensibilisierung auf Hauttests und dem Nachweis spezifischer IgE-Antikörper basiert, ist der Begriff Allergie nur angebracht, wenn eine Sensibilisierung tatsächlich auch zu klinisch manifesten Symptomen führt. Eine belgische Untersuchung an Messebesuchern (n=2320) zeigt auf, dass ca. 40% der untersuchten Personen zwar gegen mindestens 1 Allergen sensibilisiert waren, unter einer manifesten Allergie litten aber nur 31%. Bei gegen inhalative Allergene sensibilisierten Studienteilnehmern, für die die SIT prinzipiell eine geeignete Therapieoption darstellt (Baumpollen-, Gräser- und Hausstauballergie), lag der Anteil der manifest Erkrankten bei 70–80% [3]. Die Insektengiftallergie hat eine geringere Prävalenz und ist vor allem durch potenziell lebensbedrohliche Reaktionen (insbesondere bei gleichzeitig bestehender systemischer Mastozytose) morbiditätsrelevant. Die Indikationsstellung und Therapie der VIT („venom immunotherapy“) unterliegt umfangreichen Besonderheiten und ist deshalb nicht Bestandteil dieser Übersichtsarbeit.

Die Kosten allergischer Atemwegserkrankungen sind immens, insbesondere wenn indirekte Kosten, die aus verminderter Arbeitsleistung und Arbeitsunfähigkeit resultieren, einbezogen werden. Während für eine milde allergische Rhinitis insgesamt Kosten von gut 1000 EUR pro Jahr veranschlagt werden, steigen die Kosten bei moderater bis schwerer allergischer Rhinokonjunktivitis in Verbindung mit moderatem bis schwerem allergischem Asthma auf gut 7000 EUR pro Jahr [4].

Obwohl nur ca. ein Viertel der Patienten mit allergischer Rhinitis wegen spezifischer Beschwerden innerhalb eines Jahres einen Arzt aufgesucht hat, liegt die allergische Rhinitis unter den Aspekten Lebensqualität und Arbeitsproduktivität vor Volkskrankheiten wie Diabetes und Bluthochdruck [5].

Ein Großteil der Patienten behandelt sich selbst mit freiverkäuflichen Medikamenten. In einer Telefonbefragung an 1004 zufällig ausgewählten Teilnehmern unterzogen sich lediglich 28% der mit einer Allergie in ärztlicher Behandlung befindlichen Patienten einer SIT, wobei ein Großteil der Patienten (70%), die diese erhielten, mit dem Behandlungserfolg zufrieden war. Von den verbliebenen Allergikern in ärztlicher Behandlung reichte 32% eine Allergenmeidung zu Symptomkontrolle aus, 30% gaben an, nicht so starke Beschwerden gehabt zu haben, 13% hatten kein Vertrauen in den Erfolg einer solchen Therapie, und jeweils 12% kannten die Behandlungsmöglichkeit nicht, bzw. die Behandlung war ihnen zu zeitaufwendig; 10% gaben an, kein für sich passendes Behandlungsangebot gefunden zu haben, und nur bei 9% war die Therapie aus gesundheitlichen Gründen nicht möglich [6]. Die kürzlich veröffentlichte „Wasem-Analyse“ untersucht an einer Kohorte von 725.000 Patienten mit allergischer Rhinitis und 260.000 Patienten mit allergischem Asthma gezielt die verordneten Therapien. Im Gegensatz zum Anstieg der Gesamtzahl allergischer Patienten in der untersuchten Kohorte scheint der Anteil derer, die eine SIT erhalten, unterproportional. So werden nur 7% der Patienten mit Rhinitis und 5% der Patienten mit allergischem Asthma mit SIT behandelt. Diese Ergebnisse sprechen für eine Unterversorgung allergischer Patienten. Durch Progredienz der Erkrankung ist insbesondere durch Zunahme des allergischen Asthmas auf Dauer mit einem beträchtlichen Anstieg der Kosten im Gesundheitswesen zu rechnen [7].

Therapieoptionen und Wirkungsweise der spezifischen Immuntherapie

Symptomatische Therapie allergischer Erkrankungen

Allergenkarenz ist eine grundlegende Empfehlung im Behandlungskonzept allergischer Patienten. Bei Allergien gegenüber Haustieren kann die Exposition durch geeignete Maßnahmen minimiert werden, jedoch ist eine Allergenkarenz z. B. bei Pollenallergien mit einer normalen Lebensführung kaum vereinbar. Rein symptomatische Therapieansätze mit topischen Steroiden, Antihistaminika und Leukotrienrezeptorantagonisten sind zwar geeignet, die Symptomatik zu lindern, für viele Patienten ist der Effekt aber nicht ausreichend. Unter den alternativen Therapieverfahren gibt es nur für die Akupunktur Untersuchungen, die einen positiven Effekt bei der Birken- und Gräserpollenallergie belegen; der Effekt war auch unter Kosten-Nutzen-Abwägung aber nicht ausreichend genug, um eine reguläre Erstattung durch die Krankenkasse zu empfehlen [8].

Spezifische Immuntherapie – etablierte Verfahren

Die SIT ist die derzeit einzige krankheitsmodifizierende Behandlungsmethode, die neben einer Entwicklung dauerhafter Toleranz gegenüber individuellen Aeroallergenen auch eine relativ rasch ein-

Der Begriff Allergie ist angebracht, wenn eine Sensibilisierung zu klinisch manifesten Symptomen führt

Bei häufigen inhalativen Allergenen sind 70–80% der Sensibilisierten symptomatisch

Die Kosten allergischer Atemwegserkrankungen sind immens

Ein Großteil der Patienten behandelt sich selbst mit freiverkäuflichen Medikamenten

Es besteht eine Unterversorgung allergischer Patienten

Allergenkarenz ist eine grundlegende Empfehlung im Behandlungskonzept allergischer Patienten

Topische Steroide und Antihistaminika sind die führenden symptomatischen Therapien

Die SIT verfolgt einen kausalen Ansatz und ist krankheitsmodifizierend

Der Effekt der SCIT ist größer als der Effekt, der mit einer symptomatischen, medikamentösen Therapie erzielt werden kann

Die sublinguale Therapie ist vor allem bei der Gräserpollenallergie eine anerkannte Alternative

setzende Symptomlinderung verspricht [9]. Sie bewirkt eine tiefgreifende Änderung der Immunantwort auf Allergene, die durch eine Herabregulation der T-Helfer-2-Antwort und eine Induktion regulatorischer T-Zellen mit der Ausschüttung von IL-10 und TGF- β gekennzeichnet ist. Die Induktion hemmender IgG-Antikörper mit Einfluss auf Antigenpräsentation und Effektorzellfunktion wird als wesentliches Wirkprinzip angesehen, welches durch eine komplexere Regulation der allergenspezifischen Immunantwort ergänzt wird. Das Immunsystem entwickelt abhängig von der Allergendosis durch Konfrontation mit biologisch hohen Allergenkonzentrationen Toleranz [10]. Die SIT wurde zu Beginn des letzten Jahrhunderts durch Noon und Freeman empirisch entwickelt. Die letzten Jahrzehnte wurden von Erkenntnissen über Allergene und von der Charakterisierung und Standardisierung von Allergenextrakten geprägt. Die Studienlage zeigt heute die höchste Evidenz für die Wirksamkeit einer SIT mit Gräserpollenextrakten bei allergischer Rhinokonjunktivitis.

Subkutane Immuntherapie

Die subkutane Applikationsform ist das Verfahren mit der längsten klinischen Erfahrung und basiert auf unzähligen Studien, die für zahlreiche Allergene die klinische Wirksamkeit bei allergischer Rhinokonjunktivitis und auch bei allergischem Asthma belegen [11]. Bei Zusammenfassung der Studien zum allergischen Asthma lässt sich in Metaanalysen die „Standard Mean Difference“ (SMD) für den Symptomscore mit $-0,59$ ($-0,83$, bis $-0,35$) und für den Medikationsscore mit $-0,53$ ($-0,80$, bis $0,27$) berechnen [12].

Gezeigt werden kann, dass der Effekt bereits im ersten Jahr nach Einleitung einer subkutanen Immuntherapie (SCIT) größer ist als der Effekt, der mit einer symptomatischen, medikamentösen Therapie erzielt werden kann [13].

Sublinguale Immuntherapie

Als nichtinvasive Therapiealternative hat sich in den letzten Jahren die sublinguale Therapie etabliert und ist aufgrund der Studienlage vor allem bei der Gräserpollenallergie anerkannt [14]. Bei einer sublingualen Immuntherapie (SLIT) wird das Allergen ebenfalls von dendritischen Zellen, hier allerdings von denen der Mundschleimhaut, aufgenommen und zu lokalen Lymphknoten transportiert, um dort immunologisch wirksam zu werden.

Metaanalysen zur klinischen Wirksamkeit der SLIT bei allergischer Rhinitis und Asthma wurden sowohl für Erwachsene als auch Kinder publiziert [15]. Die Studienlage bezüglich des Effektes auf die Asthmaerkrankung ist nicht präzise herausgearbeitet, da sich viele Studien primär vor allem der allergischen Rhinitis gewidmet haben. Wegen lokaler Nebenwirkungen beurteilt gerade die pädiatrische Fachgesellschaft die SLIT im Hinblick auf die Therapieadhärenz noch zurückhaltend.

Aufgrund der derzeitigen Studienlage ist weder der Vergleich der Wirksamkeit unterschiedlicher Allergenpräparate zur SCIT noch der Vergleich der Wirksamkeit von SCIT und SLIT möglich. Der Vergleich des Therapieeffektes in unterschiedlichen Studien kann aufgrund unterschiedlicher Patientenkollektive, unterschiedlicher Berechnung von Symptom- und Medikationsscores und unterschiedlicher methodischer Ansätze bei der Auswertung nicht miteinander verglichen werden. Da eine vergleichende Bewertung der Wirksamkeit unterschiedlicher Allergenpräparate nicht möglich ist, kann auch keine Rangfolge für die Wirksamkeit verschiedener Präparate gebildet werden. Prinzipiell gilt aber, dass die Wirksamkeit neu zugelassener SIT-Präparate sicher nachgewiesen wurde.

Zur Wirksamkeit der SLIT liegen derzeit große, aussagekräftige Studien für die Behandlung mit einzelnen Gräserpollenextrakten vor. Solange für Allergene aus anderen Allergenquellen große Studien fehlen, kann es als gerechtfertigt angesehen werden, für solche Allergene der SCIT – bei derzeit noch besserer Studienlage – den Vorrang zu geben. Neben 2 Gräserpollentabletten hat nur 1 Birkenpollen bzw. Birken-, Erlen-, Haselpollenextrakt zur SLIT derzeit den Status eines zugelassenen Fertigarzneimittels. Der Zulassungsstatus verfügbarer Allergenextrakte kann aktuell auf der Seite des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) eingesehen werden [16].

Tab. 1 Kontraindikationen (Mod. nach [26])

Teil- oder unkontrolliertes Asthma bronchiale mit FEV ₁ <70% des Sollwertes trotz adäquater Pharmakotherapie
Kardiovaskuläre Erkrankung mit erhöhtem Risiko von Nebenwirkungen nach Adrenalingabe (außer bei Insektengiftallergie)
Behandlung mit β -Blockern (lokal, systemisch)
Maligne neoplastische Erkrankungen mit aktuellem Krankheitswert
Beginn einer SIT in der Schwangerschaft (Fortführung einer problemlosen SIT bei Eintritt der Schwangerschaft aber möglich)
Schwere Autoimmunerkrankung und Immundefizienz mit aktuellem Krankheitswert
Maligne Neoplasie mit aktuellem Krankheitswert

Indikationen und Kontraindikationen

Indikationen für die spezifische Immuntherapie

Leitliniengemäß ist eine SIT indiziert, wenn eine intermittierende Symptomatik moderat bis schwer ausgeprägt ist oder eine persistierende Beschwerdesymptomatik vorliegt. Maßnahmen zur Allergen-karenz werden vorausgesetzt. Klinisch kann eine SIT als sinnvoll erachtet werden, wenn

- Allergenkarrenz bei IgE-vermittelter Sensibilisierung nicht möglich oder nicht ausreichend ist,
- Symptome bereits seit zumindest 2 Jahren bestehen,
- die Erkrankung die Lebensqualität beeinträchtigt,
- mutmaßlich eine längerfristige symptomatische Therapie erforderlich ist,
- die Entwicklung eines allergischen Asthmas droht.

Ein früher Beginn der SIT ist besonders erfolgreich und berechtigt den Einsatz in einem frühen Erkrankungsstadium. Eine SIT gilt bei allergischen Erkrankungen in der Kindheit als besonders wirksam und kann ab einem Alter von etwa 5 Jahren begonnen werden. Die Studienlage zur SCIT bei Kindern ist noch als unzureichend angesehen, in meist kleineren Studien wurde der positive Erfolg aber insbesondere bei Pollen-, Hausstaub- und Tierallergien belegt [17, 18], wobei 3 Jahre als adäquate Dauer für die Behandlung angesehen werden [19]. Im höheren Lebensalter sind Kontraindikationen häufig limitierend, wobei in einer placebokontrollierten Studie für die SLIT gezeigt werden konnte, dass die Therapie mit Milbenextrakt bei Patienten in einem Alter über 60 Jahren hoch wirksam ist [20]. Auch bei Polysensibilisierungen hat sich die Therapie als Erfolg versprechend erwiesen, da einzig sie in der Lage ist, die Erkrankung nachhaltig zu modulieren [21]. Insgesamt ist eine sorgfältige Risiko-Nutzen Bewertung jedes Einzelfalles sinnvoll. Die Herstellerempfehlungen sind aus forensischer Sicht grundsätzlich zu beachten. Insgesamt sind schwere unerwünschte Wirkungen selten, die Inzidenz liegt nach jahrelanger Erfahrung unter optimierten Dosen und mit standardisierten Allergenpräparaten zwischen 0,0005 und 0,01% [22].

Spezifische Immuntherapie und Asthma

Bei durch adäquate Pharmakotherapie kontrolliertem und mit einer Rhinitis assoziiertem Asthma bronchiale wirkt die spezifische Immuntherapie nicht nur auf die allergische Rhinokonjunktivitis, sondern auch auf das allergische Asthma. Klar gezeigt werden konnte in einer Studie an Kindern, dass durch SCIT mit Milbenallergen der Bedarf an inhalativen Steroiden signifikant gesenkt werden konnte [23]. Eine wichtige Kontraindikation (■ **Tab. 1**) aber ist ein schweres und insbesondere ein unkontrolliertes Asthma, das einer der wichtigsten unabhängigen Risikofaktoren für sowohl milde, aber auch schwerwiegende Nebenwirkungen einer SIT ist [24]. Das Asthma sollte vor Beginn einer SIT unter Pharmakotherapie kontrolliert sein und die FEV₁ (forciertes expiratorisches Einsekunden-volumen) mindestens 70% des Normwertes betragen. In den Asthmaleitlinien spielt die SIT zur Behandlung des Asthmas keine Rolle. Eine Metaanalyse belegt aber die Wirksamkeit hinsichtlich einer Verbesserung von Asthmasymptomen, der Verringerung der Asthmamedikation und der allergenspezifischen bronchialen Hyperreagibilität [12].

Eine SIT ist indiziert, wenn eine intermittierende moderate bis schwere Symptomatik oder eine persistierende Beschwerdesymptomatik vorliegt

Ein früher Beginn der SIT ist besonders erfolgreich und berechtigt den Einsatz in einem frühen Erkrankungsstadium

Die Indikation sollte trotz geringer Nebenwirkungsraten sorgfältig gestellt werden

Allergisches Asthma kann sinnvoll therapeutisch beeinflusst werden, wobei unkontrolliertes Asthma eine Kontraindikation ist

β-Blocker sind eine Kontraindikation für die SCIT, nicht aber für die SLIT

Kontraindikation sind auch klinisch relevante Autoimmunerkrankungen und aktuelle Tumorerkrankungen

Therapieerfolge werden klinisch und anhand von Scores erhoben

Die Präparate müssen unter den Aspekten Wirksamkeit und Produktqualität ausgewählt werden

Einfluss von Komedikation

Die systemische, aber auch lokale Anwendung (Augentropfen) von β-Blockern ist nach Leitlinie eine Kontraindikation für eine SCIT, nicht aber für die SLIT. Zugrunde liegt ein postulierte vermindertes Ansprechen auf Adrenalin im Fall einer schweren behandlungsbedürftigen Nebenwirkung. Nach Leitlinie gilt die β-Blocker-Therapie nicht als Kontraindikation für die SLIT; zu beachten ist aber, dass β-Blocker in der Fachinformation verschiedener sublingualer Präparate als Kontraindikation aufgeführt sind. Bei der spezifischen Immuntherapie mit Insektengiften scheinen ACE-Hemmer das Risiko für Nebenwirkungen zu erhöhen und sollten daher durch andere Antihypertensiva ersetzt werden.

Als Kontraindikation gelten auch klinisch relevante Autoimmunerkrankungen und aktuelle Tumorerkrankungen. Die Beeinflussung der Wirksamkeit der SIT durch immunmodulatorische oder -suppressive Komedikation ist nicht ausreichend untersucht, solche Medikamente stellen in der Regel eine Kontraindikation für die SIT dar.

Eine Beeinflussung der Wirksamkeit durch Komedikation ist kaum untersucht. In einer kleinen Studie an Kindern mit Asthma und Hausstaubmilbenallergie schien der Erfolg der SIT durch gleichzeitige Therapie mit Montelukast verringert zu sein [25].

Bewertung des klinischen Effektes in Studien zur spezifischen Immuntherapie

Die Bewertung des klinischen Effekts der SIT kann zurzeit nur anhand von Symptom- und Medikationsscores (SMS) erfolgen. In klinischen Studien wird in der Regel der Vergleich eines kombinierten Symptom-Medikation-Scores zwischen aktiv und placebotherapierten Patienten als Wirksamkeitsparameter herangezogen. Verbessert werden kann die Aussage von Studien bei Beobachtung der Patienten in einer Baseline-Saison vor Beginn der Intervention.

Ein Vergleich des klinischen Effekts unterschiedlicher Allergenextrakte in verschiedenen Studien scheitert in der Regel daran, dass bis dato kein einheitlicher SMS definiert wurde und der Effekt auch von anderen Faktoren, wie z. B. dem Pollenflug und der Ausprägung der Beschwerdesymptomatik der eingeschlossenen Patienten, abhängt. Im Weiteren werden in Studien teils Mediane, teils Mittelwerte angegeben, was die Ergebniswahrnehmung ebenfalls deutlich beeinflussen kann.

Wünschenswert sind objektivierbare Parameter, die mit dem klinischen Erfolg einer SIT korrelieren. Hier sind die Untersuchungen des IgE-blockierenden Faktors und des sTRAIL („serum-soluble TNF-related apoptosis-inducing ligand“) möglicherweise ein Lösungsansatz, für den Einsatz in der klinischen Routine sind sie aber nicht ausreichend validiert [27].

Studien, die den klinischen Effekt einer SIT durch Exposition in einer **Pollenexpositions-kammer** untersuchen, bieten einen hohen Grad an Vergleichbarkeit, sind aber zum Nachweis der klinischen Wirksamkeit eines Präparates, der für die reguläre Zulassung benötigt wird, nicht zugelassen. Für die Erstellung von Dosis-Wirkungs-Kurven hat sich ein solches Studiendesign aber durchaus bewährt [28].

Allergenextraktauswahl

Die Entscheidung zur Immuntherapie in einem individuellen Fall und die Auswahl des Allergenextrakts sollte grundsätzlich von einem qualifizierten Arzt (allergologische Qualifikation über das Kerngebiet oder die Zusatzweiterbildung Allergologie) getroffen werden. Dabei muss aufgrund der fehlenden vergleichenden Untersuchungen der Allergenextrakte verschiedener Hersteller, die Studienlage für jedes einzelne Produkt berücksichtigt werden. Aktuell wird gefordert, dass für die wichtigsten Allergene

- die Wirksamkeit jedes einzelnen Extrakts unabhängig von der Art der Applikationsweise (beispielsweise subkutan oder sublingual) aufgrund von ausreichend gepowerten Studien beurteilt wird,
- qualitativ hochwertige Allergenextrakte mit gesichertem Wirksamkeitsnachweis verwendet werden.

Eine technische Leitlinie regelt aktuell auf europäischer Ebene Qualitätsanforderungen an Allergenextrakte und deren Einordnung und Zusammensetzung. Hierbei ist zu beachten, dass die Definition homologer Gruppen auf Strukturähnlichkeit von Allergenen basiert und weniger auf deren botani-

Tab. 2 Therapie-Allergene-Verordnung (TAV)

Die TAV bedeutet, dass für neu zugelassene Präparate der wichtigsten Allergene Studien zur Dosis-Wirkungs-Beziehung, Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen müssen
Die TAV regelt die Zulassung neuer Präparate und führt auf Dauer zu einer größeren Sicherheit für Ärzte und Patienten
Zur spezifischen Immuntherapie (SIT) mit den wichtigsten Allergenen sind neben nach den neuen Vorschriften zugelassenen Therapieallergenen auch Präparate mit Altzulassungen verfügbar. Extrakte mit selteneren Allergenen unterliegen nur einer Chargenfreigabe
Ein Antrag auf Zulassung als Fertigarzneimittel beinhaltet den Nachweis von doppelblinden, placebokontrollierten Wirksamkeitsnachweisstudien
Da für viele früher verwendete Allergenmischungen keine Zulassung beantragt wurde, hat sich die Menge der Präparate zur Hyposensibilisierung deutlich verringert

Tab. 3 Extraktabhängig lassen sich optimale Dosierungen definieren

Zur Beurteilung eines Extraktes sollte die Angabe der Menge des Major-Allergens deklariert werden, die Bestimmungsmethode ist anzugeben. Auf dieses Allergen reagieren die meisten sensibilisierten Patienten
Die Dosis-Wirkungs-Beziehung muss in Dosisfindungsstudien nachgewiesen werden
Üblich sind herstellerspezifische „Stärkeangaben“ für Allergenextrakte, aus denen unterschiedliche Einheiten resultieren. Ein Vergleich des Allergengehaltes aufgrund firmenspezifischer Einheiten ist nicht möglich
Vorgeschriebene, validierte Analysemethoden zur Quantifizierung von Major-Allergenen mit Bezug zu definierten Referenzallergenen werden in Zukunft wohl verpflichtend sein

scher Verwandtschaft. Das Hauptallergen der Birke ist Bet v 1, homologe Allergene finden sich in Hasel- und Erlenpollen. Damit kann zur Behandlung eines Baumpollenallergikers entweder ein Extrakt aus einem Gemisch der 3 Pollenarten verwendet werden oder auch ein Extrakt allein aus Birkenpollen. Eschenpollen zeigen keine Kreuzreaktionen mit Birkenpollen, sondern eher mit Allergenen in Olivenpollen; diese beiden Bäume stellen daher eine andere homologe Allergengruppe dar. Als dritte Gruppe seien Allergene in Gräser- und Getreidepollen angeführt.

Die European Medicines Agency (EMA) fordert für die Zulassung der wichtigsten Allergene [Spezies aus der Familie Poaceae außer *Poa mays* (Süßgräser außer Mais), Birke, Erle, Hasel, *Dermatophagoides* sp. (Arten der Gattung Hausstaubmilbe), Bienen- und Wespengift] zunächst eine Dosisfindungsstudie und im Anschluss den Wirksamkeitsnachweis in entsprechend großen doppelblinden, placebokontrollierten Wirksamkeitsstudien. Diese Forderungen einer evidenzbasierten Therapie sind 2008 in die Therapie-Allergene-Verordnung (TAV; [Tab. 2](#)) eingegangen, in der das geforderte Studienprogramm für eine Zulassung festgelegt ist. Derzeit sind Allergenextrakte, die nach neuen Kriterien zugelassen wurden, neben Extrakten mit Altzulassung auf dem Markt und damit Präparate mit gut dokumentierter Wirksamkeit neben Präparaten, deren Wirksamkeit nie wirklich belegt wurde. Bei Allergenen mit ausreichender Datenlage, wie z. B. bei der Gräserpollenallergie, sollte die SIT nur mit Präparaten durchgeführt werden, für die eine entsprechende Studienlage – unabhängig von der Applikationsroute – existiert.

Bei selteneren Allergenen sind Studien mit ausreichenden Patientenzahlen in der Regel nicht realistisch, sodass hier solch hohe Kriterien an den Wirksamkeitsnachweis nicht gestellt werden können.

Die TAV hat dazu geführt, dass seit 2008 von den mehr als 6000 Allergenzusammenstellungen die Mehrzahl vom Markt genommen wurde.

Quantifizierung von Allergenen zur Immuntherapie

In zahlreichen Studien wurde belegt, dass die Wirkung der SIT von der verabreichten Allergendosis (Peak-Dosis) abhängt. In den meisten Studien zur Dosis-Wirkungs-Beziehung der SCIT war die höchste geprüfte Allergendosis am wirksamsten. Ob diese Dosis in allen Fällen die optimale Allergendosis darstellt, bleibt dabei offen. Optimale Allergendosis bedeutet, dass eine weitere Dosissteigerung keine weitere Steigerung der Wirksamkeit nach sich zieht. Limitiert werden solche Studien allerdings durch die steigende Nebenwirkungsrate bei steigenden Allergendosen, insbesondere bei subkutaner Allergenapplikation.

Aktuell werden seitens der Industrie regelmäßig herstellerspezifisch starke Einheiten zur Definition von Allergenextrakten angegeben. Diese Untersuchungen basieren auf Proteinbestimmung,

Wirksamkeitsnachweise werden für die Zubereitungen häufiger Allergene gefordert

Extraktabhängig lassen sich optimale Dosierungen definieren

Begonnen werden sollte mit dem Allergen, das die klinisch ausgeprägteste Symptomatik verursacht

Es wird zwischen nicht modifizierten (nativen) und modifizierten Allergenextrakten (Allergoiden) unterschieden

Die meisten Präparate auf dem deutschen Markt sind Depotpräparate

Die Injektion muss grundsätzlich durch einen Arzt erfolgen

elektrochemischen Verfahren (beispielsweise Immunelektrophorese), Quaddelgröße im Pricktest und In-vitro-Inhibitionstests (RAST-Inhibition). Ein Vergleich der Allergenkonzentration in Präparaten unterschiedlicher Hersteller ist auf dieser Basis nicht möglich. Gefordert wird jedoch die Angabe der Konzentration von **Major-Allergenen** in Allergenextrakten (■ Tab. 3). Als Major-Allergene werden diejenigen Allergene bezeichnet, auf die mehr als 50% der gegen das Allergenextrakt sensibilisierten Patienten reagieren. Der gewünschte Vergleich von Allergenpräparaten unterschiedlicher Hersteller ist aber nur möglich, wenn Analyseverfahren standardisiert werden und in Extrakten mit mehreren Major-Allergenen nicht nur die Konzentration eines Allergens gemessen wird. Verbindliche, validierte Analysemethoden und die Definition entsprechender Referenzallergene werden in europäischen Projekten wie dem CREATE-Programm und Nachfolgeprojekten erarbeitet, diese Methoden werden in Zukunft verpflichtend sein. Daher kann derzeit allein aufgrund der Kenntnis von Allergenkonzentrationen einzelner Major-Allergene in Allergenextrakten nicht auf deren Wirksamkeit geschlossen werden. Einfacher wird die Standardisierung bei Verwendung rekombinanter Allergene, da diese wie bei anderen Pharmaka auch in Gewichtseinheiten quantifizierbar sind. Praktische Durchführung der spezifischen Immuntherapie

Wahl der Allergenextrakte

Bei der Wahl der Allergenextrakte orientiert man sich an der Ausprägung der Symptomatik, dem Beschwerdezeitraum, der Einschränkung der Lebensqualität und der Meidbarkeit der einzelnen Allergene. Begonnen werden sollte in der Regel mit dem Allergen, das die klinisch ausgeprägteste Symptomatik verursacht. Patienten mit Allergien gegen verschiedene Allergene können mit mehreren Extrakten gleichzeitig behandelt werden, wobei eine Behandlung mit mehr als 3 Extrakten gleichzeitig kaum praktikabel ist.

Grundsätzlich wird zwischen nicht modifizierten (nativen) und modifizierten Allergenextrakten (Allergoiden) unterschieden. Bei der Herstellung von Allergoiden wird das Allergen mittels einer Formaldehyd- oder Glutaraldehydbehandlung in seiner 3-dimensionalen Struktur verändert, was zu einer verringerten IgE-Bindungsfähigkeit führt. Modifizierte Allergene bieten die Möglichkeit einer rascheren Aufdosierung bei geringer Nebenwirkungsrate. Da die sequenzielle Struktur der Allergene (T-Zell-Epitope) nicht verändert wird, bleibt nach heutiger Vorstellung die Wirksamkeit der Therapie erhalten.

Die meisten Präparate auf dem deutschen Markt stellen Depotpräparate dar, Allergene werden an Aluminiumhydroxid, Thyrosin oder Kalziumphosphat gebunden, wodurch eine Verzögerung der Allergenfreisetzung erreicht wird. Aktuell ist die Verwendung von Aluminium im Fokus, da Aluminium gesundheitsschädliche Wirkungen zugeschrieben werden. Die Frage ist aber, wie hoch die zusätzliche Aluminiumbelastung durch eine SIT neben der üblichen Aufnahme durch Nahrungsmittel, Kosmetika, Deodorantien usw. ist. Hierzu hat das PEI Stellung genommen, und beurteilt eine übliche 3-jährige Behandlung mit Injektionen alle 4 bis 6 Wochen als wenig relevant im Vergleich zur Akkumulation aus anderen Quellen.

Gelegentlich werden andere **Adjuvantien** zur Verstärkung der immunologischen Wirkung eingesetzt. Auf dem deutschen Markt ist ein Präparat erhältlich, dem zur Verstärkung der Wirkung Monophosphoryl-Lipid-A (MPL; Bestandteile von Bakterien) zugesetzt wurde. Aktuell konnte belegt werden, dass diese Substanz die Wirkung einer Immuntherapie mit einer definierten Allergenmenge tatsächlich deutlich steigern kann [29]. Andere Adjuvantien sind derzeit im Stadium der experimentellen Prüfung.

Vorbereitung und Voraussetzungen

In einer Aufklärung sind Ziele, Informationen zur Durchführung und – nach Patientenrechtegesetz – Informationen zu anderen Therapien neben möglichen unerwünschten Wirkungen zu thematisieren. Auch die Aufklärung über das Risiko schwerer Nebenwirkungen (Anaphylaxie) ist zu dokumentieren. Zu tödlichen Verläufen gibt es zwar keine offizielle Datenlage, tödliche Anaphylaxien sind jedoch berichtet. Die Injektion muss grundsätzlich durch einen Arzt erfolgen, für die Behandlung allergischer Reaktionen müssen Erfahrung und entsprechende apparative Ausstattung sowie Notfallmedikation vorhanden sein, um auch lebensbedrohliche Anaphylaxien beherrschen zu können:

- Infusion,
- Adrenalin,
- inhalative β_2 -Sympathomimetika,
- Antihistaminika,
- Kortikosteroide,
- Defibrillator.

Optimaler Behandlungsbeginn

Lange Zeit galt die strikte Empfehlung, die SCIT außerhalb der Allergensaison zu beginnen. Befürchtet wurden allergische Reaktionen durch die zusätzliche natürliche Allergenexposition bei Dosissteigerung während der Pollensaison. Belegt wurde kürzlich die Sicherheit der Therapie für einzelne Allergenextrakte auch bei Beginn einer SIT während der Pollensaison; für native Allergene wurde die Dosis aber nur auf ein Zehntel der üblichen Höchstdosis während der Saison gesteigert. Eine Wirksamkeit der Behandlung während der aktuellen Pollensaison konnte nicht belegt werden [30].

Damit ist zu hinterfragen, wie lange eine SIT durchgeführt werden muss, um klinisch wirksam zu sein. Für die SLIT mit einer Gräserpollentablette wurde eine signifikante Wirksamkeit 30 Tage nach Behandlungsbeginn belegt [31], der Effekt war bei Beginn 2 Monate vor der Pollensaison aber größer. Für die SCIT liegen keine systematischen Untersuchungen zum Eintritt der Wirksamkeit vor. Für die Kurzzeitimmuntherapie ist belegt, dass schon 4 Injektionen für eine Reduktion der Symptome in der kommenden Pollensaison ausreichen können [29, 32].

Unseres Erachtens ist in diesem Zusammenhang auch die Diskussion um die **Therapieadhärenz** zu führen. Gezeigt wurde, dass weniger als 50% der Patienten, die eine SIT beginnen, egal ob SCIT oder SLIT, die Therapie tatsächlich über 3 Jahre durchhalten [33].

Ablauf der subkutanen Immuntherapie

Die Behandlung erfolgt ambulant. Bei einer perennialen (ganzjährigen) SCIT wird die Erhaltungsdosis in Abhängigkeit vom Allergenpräparat nach einer Steigerungsphase von bis zu 20 Wochen erreicht. In der Steigerungsphase werden die Injektionen in der Regel in 7- bis 14-tägigen Abständen verabreicht. Die Erhaltungsdosis soll in 4- bis 6-wöchigen Intervallen appliziert werden.

Bei Pollenallergien kann die SCIT präseasonal erfolgen, vor der Saison werden meist 4 bis 6 Injektionen im Wochenabstand indiziert. Im direkten Vergleich scheint die ganzjährige Behandlung einer präseasonalen Therapie in ihrer Wirksamkeit aber überlegen [34].

Vor jeder Injektion müssen aktuelle Kontraindikationen erfragt werden. Eine Überwachungszeit von einer halben Stunde post injectionem muss gewährleistet sein. Hält ein Patient die vorgeschriebene Überwachungszeit trotz Anmahnung wiederholt nicht ein, muss die Therapie beendet werden. Körperliche Anstrengung vor und nach der Injektion kann eine Anaphylaxie triggern und ist zwingend zu meiden. Auch aktuelle Infekte stellen ein Risiko dar und können eine zeitlich befristete Kontraindikation darstellen.

Ablauf der sublingualen Immuntherapie

Im Gegensatz zur SCIT sind schwere unerwünschte Wirkungen bei einer SLIT kaum berichtet worden, letale Nebenwirkungen sind, soweit uns bekannt, bislang nicht vorgekommen. Bei Verwendung von Präparaten mit hoher Allergendosis ist nur die erste Applikation unter ärztlicher Aufsicht vorgesehen.

Ansonsten wird die Behandlung prinzipiell zu Hause in eigener Regie durchgeführt. In Abhängigkeit vom verwendeten Präparat ist die Behandlung ganzjährig oder prä-/kosaisonal (Beginn der Therapie 2 bis 4 Monate vor der Pollensaison und Ende jeweils am Ende der Saison) möglich. Das Allergen wird für 2 min unter der Zunge appliziert und dann geschluckt. Im Anschluss sollten Allergenreste mit einem Schluck Wasser gespült werden. Die Behandlung sollte nicht unmittelbar nach dem Zähneputzen erfolgen. Zu beachten ist, dass bei Verletzungen der Mundschleimhaut unerwünschte Wirkungen verstärkt auftreten können, daher sollte nach Zahnextraktion, Zahnfleischbehandlungen, bei Aphthen usw. keine Applikation erfolgen.

Für die SLIT mit einer Gräserpollentablette wurde eine Wirksamkeit 30 Tage nach Behandlungsbeginn belegt

Die ganzjährige Behandlung scheint einer präseasonalen Therapie in ihrer Wirksamkeit überlegen zu sein

Eine Überwachungszeit von einer halben Stunde post injectionem muss gewährleistet sein

Die SLIT-Gabe muss bis auf die Erstgabe nicht überwacht werden

In Abhängigkeit vom verwendeten Präparat ist die Behandlung ganzjährig oder prä-/kosaisonal möglich

Die Therapiedauer sollte mindestens 3 Jahre betragen

Eine ausreichende Länge der Therapie ist für krankheitsmodifizierende Effekte notwendig

Ziel der Verwendung von Adjuvantien ist eine verstärkte immunologische Wirkung

Die Verwendung von rekombinanten Allergenen bietet theoretisch die Möglichkeit einer Behandlung nur mit patientenindividuellen Allergenen

Lokale Nebenwirkungen an der Mundschleimhaut sind in den ersten Therapiewochen ausgesprochen häufig und können durch Vorbehandlung mit Antihistaminika (ca. 1–2 h vor der Allergeneinnahme) abgemildert werden. Empfohlen werden kann auch, die Allergenexposition nicht unter der Zunge zu applizieren, sondern im Bereich der Wangentasche. Hier ist die Dichte der dendritischen Zellen hoch und die Anzahl der Effektorzellen geringer.

Behandlungsdauer

Die SCIT sollte auf jeden Fall über 3 Jahre und die SLIT über zumindest 3 Jahre durchgeführt werden, wobei eine Verlängerung der Therapiedauer zumindest für die SCIT statistisch gesehen keinen Vorteil geboten hat [35].

Verfolgt man einen individualisierten Ansatz, sollte empfohlen werden die Therapie fortzusetzen, bis keine klinische Verbesserung zu beobachten ist, bzw. 1 Jahr über die Beschwerdefreiheit hinaus.

Zeigt sich insgesamt ein unzureichendes Therapieansprechen, kann ein Präparatewechsel erwogen werden.

Eine ausreichende Länge der Therapie ist nach heutiger Auffassung insbesondere für krankheitsmodifizierende Effekte notwendig. Der Langzeiteffekt einer SIT ist allerdings nur für wenige Allergenpräparate in Studien untersucht worden. Die längste Nachbeobachtung zeigt, dass ein Effekt einer SCIT mit einem Gräserpollenallergoid auch 12 Jahre nach Therapieende noch nachweisbar gewesen ist [36]. Für die SLIT ist ein Effekt über 2 Jahre nach Ende einer 3-jährigen Behandlung mit einer Gräserpollentablette belegt worden [37]. Erfahrungsgemäß lässt sich nach einer erfolgreichen SIT der Therapieerfolg bei einem Rezidiv mit einer Wiederholung der Therapie boostern (auffrischen), wobei dies studienmäßig nicht ausreichend untersucht ist.

Auch nach erfolgreicher SIT bleiben Sensibilisierungen sowohl im Hauttest wie auch im spezifischen IgE nachweisbar. Tests zum Nachweis von Sensibilisierungen können zum Nachweis von Veränderungen im Sensibilisierungsspektrum eines individuellen Patienten empfohlen werden. Die Bestimmung des spezifischen IgGs kann im Rahmen von Studien zum Nachweis einer Auseinandersetzung mit dem Immunsystem verwendet werden. Bei einzelnen Patienten kann aber das klinische Ansprechen auf die SIT nicht durch den Nachweis von IgG-Antikörpern belegt werden.

Therapieoptimierung und neue Ansätze

Adjuvantien

Ziel der Verwendung von Adjuvantien ist eine verstärkte immunologische Wirkung durch Modulation der allergenspezifischen T-Zell-Antwort und somit Verstärkung der Toleranzentwicklung. Auf dem deutschen Markt steht ein Präparat mit Monophosphoryl-Lipid-A (MPL) zur Verfügung, für das gezeigt werden konnte, dass das Adjuvans den Therapieeffekt signifikant verstärkt [29]. Andere Adjuvantien befinden sich im Stadium der tierexperimentellen, teils auch klinischen Forschung.

Rekombinante Allergene

In Allergenextrakten findet sich neben Allergenen auch nichtallergenes Material. Individuelle Patienten sind in der Regel nur gegen einzelne Allergene, die in einem Extrakt vorhanden sind, tatsächlich sensibilisiert.

Die Verwendung von rekombinanten Allergenen bietet theoretisch die Möglichkeit einer Behandlung nur mit patientenindividuellen Allergenen, auf der anderen Seite können rekombinante Moleküle in konstanter Qualität und großen Mengen produziert werden; eine Mengenangabe in Gewichtseinheiten ist wie bei anderen Pharmaka möglich. Die klinische Wirksamkeit ist für die Behandlung mit rekombinanten Gräserpollen-, Birkenpollen- und Katzenallergenen belegt worden [38]. Die SCIT mit einer Mischung 5 rekombinanter Gräserpollenproteine führt zu einer Senkung des SMS um 38,5% im Vergleich zum Placebo [39]. Die Wirksamkeit einer Therapie mit rekombinanten Bet v 1 war der Therapie mit nativem Birkenpollenextrakt und natürlichem Bet v 1 ebenbürtig.

Auch bei rekombinanten Proteinen kann die 3-dimensionale Struktur des Allergens ähnlich wie bei chemischer Modifikation in der Produktion von Allergoiden verändert werden. Eine Faltungs-

variante des Bet v 1-Moleküls hat sich in hoher Dosis (80 µg) als klinisch wirksam und verträglich erwiesen [28].

Peptidbasierte Immuntherapien enthalten lediglich die notwendigen immundominanten T-Zell-Epitope, die immunogene Wirkung entfalten. Wegen fehlender IgE-bindender Epitope lösen sie zumindest theoretisch weniger Nebenwirkungen aus. Bei Katzenallergie ist die Behandlung mit einer Mischung aus 7 Peptiden des Major Allergens Fel d 1 prinzipiell wirksam [40]. Diese Peptide sind in der Lage, über MHC-Klasse-II-Antigen-präsentierende Zellen mit T-Zellen zu interagieren und somit eine Toleranz zu erzeugen, ohne eine IgE-vermittelte Aktivierung hervorzurufen. Derzeit wird die intradermale Applikation dieser Peptide bei Katzenallergikern untersucht [41].

„Virus-like particles“ und „CpG motifs“

Alle oben genannten Therapien basieren auf dem Konzept der allergenspezifischen Immuntherapie. Denkbar ist auch eine **„allergenunspezifische“ Immuntherapie**. Erste klinische Erfahrungen mit in der Behandlung von Infektionserkrankungen und malignen Erkrankungen bereits erfolgreich eingesetzten „virus-like particles“ (VLP) und/oder CpG-Vakzinen hatten eine gute klinische Verträglichkeit und scheinen klinische Effekte auch bei allergischen Erkrankungen zu haben [42].

Alternative Applikationswege

Intralymphatische Immuntherapie

Studien zur intralymphatischen Immuntherapie (ILIT) wurden publiziert und zeigen teils eine gute Wirksamkeit nach nur 3 Injektionen mit einem Bruchteil der für eine SCIT notwendigen Allergendosis. Die Rationale zur ILIT basieren auf der Tatsache, dass die Interaktion des Immunsystems mit Allergenen überwiegend im Lymphknoten stattfindet [43]. Die Injektionen wurden sonographisch gesteuert durchgeführt, die Schmerzhaftigkeit dieser Injektion war gering. Kontrollierte Dosisfindungsstudien mit Erprobung von Injektionsintervallen, Allergenen und Adjuvantien sind für eine Optimierung des Wirkungs-/Sicherheitsprofils unerlässlich.

Epikutane spezifische Immuntherapie

Hierfür werden die Allergene in Vaseline unter **okklusiven Pflastern** appliziert, teils nach Vorbehandlung der Haut mittels „tape-stripping“. In ersten Studien ließ sich eine Wirksamkeit nachweisen, klinisch ist das Verfahren allerdings noch nicht etabliert [44].

Fazit für die Praxis

- Die SIT ist die einzige krankheitsmodifizierende Therapie zur Behandlung von Allergien.
- Neben der SCIT steht insbesondere für die Behandlung der Gräserpollenallergie die SLIT zur Verfügung.
- Da Studien mit verschiedenen Allergenextrakten nicht vergleichbar sind, kann eine Reihenfolge der Wirksamkeit verschiedener Präparate nicht gebildet werden. Die Auswahl von Extrakten erfordert die Kenntnis von Studien zum Wirksamkeitsnachweis.
- Die SIT ist hochgradig kosteneinsparend und sollte bei gegebener Indikation Patienten als Standardtherapie angeboten werden.
- Notwendig ist eine ausreichend lange Therapie.
- In den Vordergrund gestellt werden müssen heute Bemühungen zur Erhöhung der Therapieadhärenz.
- Aufklärung über Ziele, Zeitaufwand, Durchführung und Nebenwirkungen sind notwendig – auch zur Motivation von Patienten.

Peptidbasierte Immuntherapien lösen zumindest theoretisch weniger Nebenwirkungen aus

Die ILIT zeigt teils eine gute Wirksamkeit nach nur 3 Injektionen mit einem Bruchteil der für eine SCIT notwendigen Allergendosis

Korrespondenzadresse



Dr. S.A. Grundmann

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Münster
Von-Esmarch-Str. 58, 48149 Münster
sonja.grundmann@ukmuenster.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Grundmann erhielt Erstattung für Kongressgebühren von Bencard, ALK und Novartis. Reise- und Übernachtungskosten wurden erstattet von Bencard, ALK und Novartis. Sie bekam Honorare für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltungen von Novartis und ALK. P. Mosters erhielt Erstattung für Kongressgebühren von Allergopharma und Honorare für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltungen von Allergopharma. R. Brehler erhielt Honorare für Beratertätigkeiten von Allergopharma, Novartis und Stallergenes. Des Weiteren erhielt er Erstattung für Kongressgebühren von Allergopharma, Novartis und Stallergenes. Reise- und Übernachtungskosten wurden ihm erstattet von Allergopharma, Novartis, Stallergenes und ALK. Er bekam Honorare für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltungen von Allergopharma, Novartis, Stallergenes, Bencard und HAL. Für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien erhielt er Honorare von Allergopharma, Novartis, Leti, HAL, Stallergenes und ALK (Annahme auf ein Drittmittelkonto der Klinik).

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC (2005) Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 116(2):377–383
- Klimek L (2013) The new face of ENT allergology. *HNO* 61(10):817
- Blomme K, Tomassen P, Lapeere H et al (2012) Prevalence of allergic sensitization versus allergic rhinitis symptoms in an unselected population. *Int Arch Allergy Immunol* 160(2):200–207
- Bruggenjurgen B, Reinhold T, Brehler R et al (2008) Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 101(3):316–324
- Hoz Caballer B de la, Rodriguez M, Fraj J et al (2012) Allergic rhinitis and its impact on work productivity in primary care practice and a comparison with other common diseases: the Cross-sectional study to evaluate work Productivity in allergic Rhinitis compared with other common diseases (CAPRI) study. *Am J Rhinol Allergy* 26(5):390–394
- FORSA., Umfrage.; 2012 updated 2012. http://www.derma.de/fileadmin/ingang/FORSA_Allergien.de (Zugegriffen: 13. April 2014)
- Biermann J, Merk HF, Wehmann W et al (2013) Allergic disorders of the respiratory tract – findings from a large patient sample in the German statutory health insurance system. *Allergo J* 22(6):366–373
- Brinkhaus B, Ortiz M, Witt CM et al (2013) Acupuncture in patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 158(4):225–234
- Walker SM, Durham SR, Till SJ et al (2011) Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 41(9):1177–1200
- Akdis M, Akdis CA (2014) Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol* 133(3):621–631
- Calderon MA, Casale T, Cox L et al (2013) Allergen immunotherapy: a new semantic framework from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL consensus report. *Allergy* 68(7):825–828
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM (2010) Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD001186
- Matricardi PM, Kuna P, Panetta V et al (2011) Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 128(4):791–799
- Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S (2010) Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD002893
- Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN (2006) Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 61(10):1162–1172
- Paul-Ehrlich-Institut. Liste Zugelassener Therapieallergene. 2014 updated 2014 27.03.2014. <http://www.pei.de/DE/arzneimittel/allergene/therapie-allergene/therapie-allergene-node.html> (Zugegriffen: 13. April 2014)
- Halken S, Agertoft L, Seidenberg J et al (2010) Five-grass pollen 300IR SLIT tablets: efficacy and safety in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 21(6):970–976
- Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D et al (1997) A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 336(5):324–331
- Stelmach I, Sobocinska A, Majak P et al (2012) Comparison of the long-term efficacy of 3- and 5-year house dust mite allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 109(4):274–278
- Bozek A, Ignasiak B, Filipowska B, Jarzab J (2013) House dust mite sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 43(2):242–248
- Pfaar O, Biedermann T, Klimek L et al (2013) Depigmented-polymerized mixed grass/birch pollen extract immunotherapy is effective in polysensitized patients. *Allergy* 68(10):1306–1213
- Kleine-Tebbe J (2003) Spezifische Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Atemwegserkrankungen: Schlusswort. *Dtsch Arztebl* 100(24):1688

23. Zielen S, Kardos P, Madonini E (2010) Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 126(5):942–949
24. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM (2004) Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol* 113(6):1129–1136
25. Majak P, Rychlik B, Pulaski L et al (2010) Montelukast treatment may alter the early efficacy of immunotherapy in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 125(6):1220–1227
26. Brehler R, Klimek L, Kopp MV, Virchow JC (2013) Specific immunotherapy-indications and mode of action. *Dtsch Arztebl Int* 110(9):148–158
27. Yalcin AD, Gumuslu S, Parlak GE, Bisgin A (2012) Soluble trail as a marker of efficacy of allergen-specific immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis. *Med Sci Monit* 18(10):CR617–CR621
28. Meyer W, Narkus A, Salapatek AM, Hafner D (2013) Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of new recombinant hypoallergenic Bet v 1 in an environmental exposure chamber. *Allergy* 68(6):724–731
29. Patel P, Holdich T, Fischer von Weikersthal-Drachenberg KJ, Huber B (2014) Efficacy of a short course of specific immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis to ragweed pollen. *J Allergy Clin Immunol* 133(1):121–129
30. Pfaar O, Wolf H, Klimek L et al (2012) 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* 34(10):2072–2081
31. Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R et al (2009) Early onset of action of a 5-grass-pollen 300-IR sublingual immunotherapy tablet evaluated in an allergen challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol* 124(3):471–477
32. DuBuske LM, Frew AJ, Horak F et al (2011) Ultrashort-specific immunotherapy successfully treats seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy Asthma Proc* 32(3):239–247
33. Sieber J, De Geest S, Shah-Hosseini K, Mosges R (2011) Medication persistence with long-term, specific grass pollen immunotherapy measured by prescription renewal rates. *Curr Med Res Opin* 27(4):855–861
34. Tworek D, Bochenska-Marciniak M, Kuprys-Lipinska I et al (2013) Perennial is more effective than preseasonal subcutaneous immunotherapy in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Am J Rhinol Allergy* 27(4):304–308
35. Durham SR, Walker SM, Varga EM et al (1999) Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 341(7):468–475
36. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP (2006) Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 61(2):198–201
37. Durham SR, Emminger W, Kapp A et al (2012) SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 129(3):717–725
38. Pauli G, Larsen TH, Rak S et al (2008) Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 122(5):951–960
39. Jutel M, Jaeger L, Suck R et al (2005) Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 116(3):608–613
40. Worm M, Lee HH, Kleine-Tebbe J et al (2011) Development and preliminary clinical evaluation of a peptide immunotherapy vaccine for cat allergy. *J Allergy Clin Immunol* 127(1):89–97
41. Patel D, Couroux P, Hickey P et al (2012) 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* 131(1):103–109
42. Klimek L, Schendzielorz P, Mueller P et al (2013) Immunotherapy of allergic rhinitis: new therapeutic opportunities with virus-like particles filled with CpG motifs. *Am J Rhinol Allergy* 27(3):206–212
43. Senti G, Cramer R, Kuster D et al (2012) Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *J Allergy Clin Immunol* 129(5):1290–1296
44. Senti G, Graf N, Haug S et al (2009) Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 124(5):997–1002

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? Welche der genannten Allergenzusammenstellungen ist unter Kenntnis des Leitallergene-Prinzips *keine* Mischung?

- ☐ Lieschgras und Beifuß
- ☐ Hund, Katze, Pferd
- ☐ Birke, Hasel, Erle
- ☐ Hausstaub und Schimmelpilz
- ☐ Gräser und Kräuter

? Ein 8-jähriges Kind mit ausgeprägter Rhinoconjunctivitis allergica stellt sich mit der Mutter in Ihrer Allergologiesprechstunde vor. Die Symptome bestehen seit ca. 4 Jahren. Sie stellen eine Hausstaubmilbensensibilisierung fest. Welche Aussage zur Indikationsstellung einer SIT trifft am ehesten zu?

- ☐ Eine SIT ist bei drohender Entwicklung eines allergischen Asthmas indiziert.
- ☐ Eine SIT sollte erst ab einem Alter von etwa 10 Jahren begonnen werden.
- ☐ Eine SIT ist bei medikamentös nicht kontrollierbarem Asthma indiziert.
- ☐ Eine Allergenkarrenz ist vor Indikationsstellung einer SIT nicht notwendig.
- ☐ Eine SIT ist bei Nachweis weiterer Sensibilisierungen nicht Erfolg versprechend.

? Welche Aussage zur spezifischen Immuntherapie ist falsch?

- ☐ Die SIT sollte in der Regel über zumindest 3 Jahre regelmäßig durchgeführt werden.
- ☐ Die SIT ist die einzige kausale Behandlungsform.
- ☐ Die SIT ist ab dem 60. Lebensjahr nicht mehr indiziert.
- ☐ Die SIT ist auch bei Polysensibilisierung wirksam.
- ☐ Die SIT kann auch in Kombination mit Antihistaminika durchgeführt werden.

? Was zählt zu den Merkmalen der TAV? Die TAV ...

- ☐ fordert für alle Allergene placebokontrollierte Studien.
- ☐ hat zu einer Zunahme der Präparatevielfalt auf dem Markt geführt.
- ☐ fordert vor allem von Präparaten zur Behandlung häufiger Allergien Dosisfindungs- und doppelblind-, placebokontrollierte Wirksamkeitsstudien.
- ☐ ist der TÜV der Allergologen.
- ☐ soll vor allem zur Verminderung der Nebenwirkung der Präparate beitragen.

? Welche Aussage zur Allergieprävalenz trifft zu?

- ☐ Die Prävalenz allergischer Erkrankungen nimmt tendenziell ab.
- ☐ Die meisten sensibilisierten Patienten sind auch symptomatisch.
- ☐ Der allergische Marsch beginnt häufig im Kindesalter.
- ☐ Erstmanifestationen im Alter sind zu vernachlässigen.
- ☐ Sensibilisierung gegenüber Hunden ist häufiger als gegenüber Pollen.

? Wie sind die sozioökonomischen Folgen von Allergien zu beurteilen?

- ☐ Eine SIT ist auf lange Sicht teurer als eine gute symptomatische Therapie.
- ☐ Etwa 40% der sensibilisierten Patienten werden mit einer SIT behandelt.
- ☐ Die Lebensqualität und Arbeitsproduktivität werden durch eine Allergie wenig beeinflusst.
- ☐ Etwa 25% der Patienten mit allergischer Rhinitis suchen ärztliche Hilfe auf.
- ☐ Die überdurchschnittliche Vergütung allergologischer Leistungen führt zu einer künstlichen Zunahme der Prävalenzdaten.

? Zu den Kontraindikationen einer SIT mit Pollenextrakten gehört *nicht*:

- ☐ Behandlung mit β -Blockern (lokal, systemisch)
- ☐ Maligne Erkrankung mit aktuellem Krankheitswert
- ☐ FEV₁ <70% trotz adäquater Pharmakotherapie
- ☐ Sensibilisierung gegen multiple Allergene
- ☐ Schwere kardiale Erkrankung mit erhöhtem Risiko von Nebenwirkungen durch Adrenalingabe

? Ein 59-jähriger Patient mit Birkenpollenallergie wird seit 2 Jahren mittels SCIT behandelt. Welcher der folgenden Punkte sollte *nicht* vor jeder Injektion zur Hyposensibilisierung mit dem Patienten besprochen werden?

- ☐ Einnahme von neuen Medikamenten
- ☐ Verträglichkeit der letzten Spritze
- ☐ Ausschluss von neu aufgetretenen Begleiterkrankungen
- ☐ Nachweis von spez. Antikörpern
- ☐ Frage nach aktuellen Beschwerden

? Worin besteht der Vorteil rekombinanter Allergene gegenüber anderen Pharmaka? Rekombinante Allergene ...

- ☐ sind länger haltbar.
- ☐ können warm gelagert werden.
- ☐ sind genauer standardisierbar.
- ☐ sind prinzipiell billiger.
- ☐ können in höherer Dosis verabreicht werden.

? Für die sublinguale SIT gilt:

- ☐ Im Vergleich zur SCIT bessere Wirksamkeit bei Asthma
- ☐ Bei Gräserpollenallergie ist die Wirksamkeit für SCIT und SLIT-Produkte belegt.



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

- ☐ Präparate müssen nicht nach TAV zugelassen werden.
- ☐ Die SLIT zeigt keine Nebenwirkungen.
- ☐ Wird mit Peptiden durchgeführt

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.



e.Akademie – mehr Service für alle!

Die e.Akademie macht es Ihnen noch einfacher, Ihre Fortbildung zu planen, Ihren Lernerfolg zu messen und zu dokumentieren:

- Die **Kursübersicht** umfasst alle Fortbildungen der e.Akademie. Hier können Sie die gewünschten Kurse starten, für die spätere Teilnahme vormerken und die Kursdetails einsehen. Auf Wunsch können Sie die Kursübersicht auch nach Zeitschriften oder Fachgebieten einschränken.
- **Mein Kursplaner** zeigt alle Kurse an, die Sie vorgemerkt oder bereits begonnen haben.
- **Mein Kursarchiv/Punktekonto** bietet Ihnen jederzeit einen Überblick über die Ergebnisse Ihrer Kursteilnahme und Ihr persönliches Punktekonto. Darüber hinaus haben Sie die

Möglichkeit, Ihre Teilnahmebescheinigungen einzusehen und Kurse zu Übungszwecken zu wiederholen.

➤ **e.Akademie aktuell** informiert Sie über aktuelle Fortbildungsthemen. Sie können diesen kostenlosen monatlichen Newsletter bestellen unter springermedizin.de/Newsletter

Teilnehmen und weitere Informationen unter:
springermedizin.de/eAkademie

Unser Tipp: Noch mehr Fortbildung bietet das e.Med-Komplettpaket. Hier stehen Ihnen in der e.Akademie alle Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin zur Verfügung.

Testen Sie e.Med gratis und unverbindlich unter
springermedizin.de/eMed