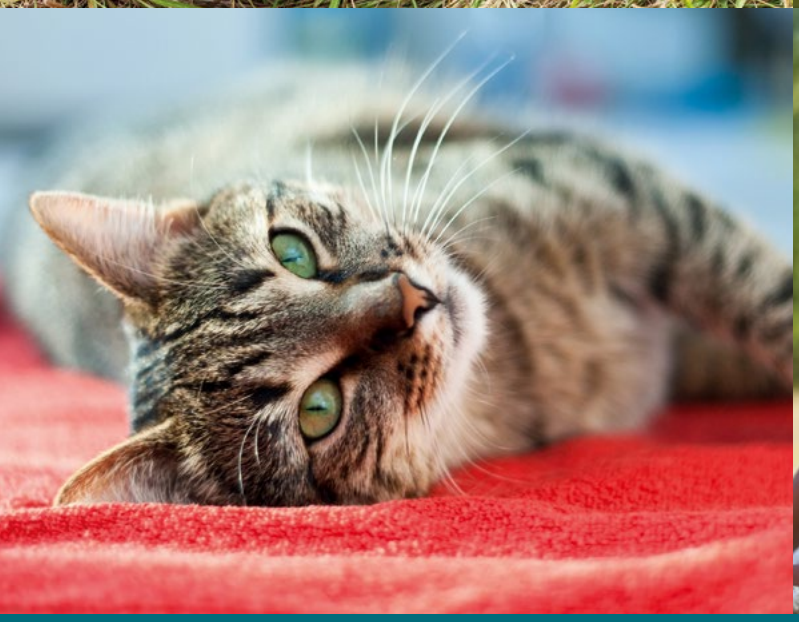
PÄDIATRISCHE ALLERGOLOGIE

IN KLINIK UND PRAXIS



SONDERHEFT 2022

ALLERGEN-IMMUNTHERAPIE

GPA
GESELLSCHAFT
PÄDIATRISCHE
ALLERGOLOGIE
UMWELTMEDIZIN

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Sie halten das Sonderheft Allergen-Immuntherapie 2022 der „Pädiatrischen Allergologie in Klinik und Praxis“ der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) in den Händen. Wir, die Mitglieder der WAG-AIT der GPA, der Vorstand der GPA und die Schriftleitung der „Pädiatrischen Allergologie“ freuen uns über Ihr Interesse an diesem Heft und hoffen, Ihnen damit eine praxistaugliche Hilfe für die Versorgung Ihrer Patientinnen und Patienten mit einer allergischen Erkrankung an die Hand geben zu können.

Dieses Heft ist nicht einfach nur ein Update des Vorgängers von 2016. Neben Überarbeitungen sind auch viele neue Aspekte eingeflossen, die in den letzten Jahren an Relevanz in der Allergen-Immuntherapie als einziger verfügbarer kausaler Allergiebehandlung bei Kindern und Jugendlichen gewonnen haben.

Unser Dank gilt den Autorinnen und Autoren, von denen viele auch aktiv an der Erstellung der neuen Leitlinie zur AIT beteiligt waren. Sie haben aus ihrer wissenschaftlichen Expertise und praktischen Erfahrung Artikel verfasst, die jedem von uns im Alltag mit allergiekranken Kindern und Jugendlichen weiterhelfen. Sie dürfen sich sicher sein: Nach Lektüre dieses Hefts sind Sie auf dem aktuellen Wissensstand im Feld der pädiatrischen Allergen-Immuntherapie.

Dieses Feld ist sicher nicht frei von Problemen. Welche Therapien stehen uns in Zukunft für Kinder noch zur Verfügung? Wie können Sicherheit und Wirksamkeit evtl. auch außerhalb von doppelblind-placebokontrollierten Studien nachgewiesen werden? Wie kann die Finanzierung der Allergen-Immuntherapie für Kinder auch in Zukunft gesichert werden? Dazu gehören Klarheit und zuverlässige Verfügbarkeit von Diagnostik- und Therapieallergenen auch auf der Zielgeraden der Therapie-Allergenverordnung. Ebenso benötigen die Ärztinnen und Ärzte, die diese Kinder versorgen, klare Rahmenbedingungen zur Verordnungs- und Erstattungsfähigkeit der für die Kinder und Jugendliche ausgewählten Therapien.

Die GPA wird sich weiterhin für eine sichere, gesicherte und wirksame Therapie für alle Altersgruppen aktiv einsetzen. Folgen Sie uns deshalb auch in Zukunft über unsere aktuellen Informationskanäle wie die Homepage und den regelmäßig erscheinenden Newsletter, und unterstützen Sie unsere Arbeit mit Ihrer Mitgliedschaft in den regionalen Arbeitsgemeinschaften der GPA. Diskutieren Sie gerne aktuelle Fragen mit uns in den regelmäßig stattfindenden Webinaren und lesen Sie weiter in der vierteljährlich als eJournal erscheinenden „Pädiatrischen Allergologie in Klinik und Praxis“. Ein guter Start zu allen allergologischen Inhalten ist immer die Seite ↗ www.gpau.de.

Wir wünschen Ihnen nun viel Freude mit der Lektüre unseres Sonderhefts. Wir hoffen mit Ihnen, die Freude an einer kausalen Allergiebehandlung bei Kindern und Jugendlichen auch in Zukunft leben und teilen zu können. Vielleicht sind wir mit diesem Heft in Praxis wie Klinik ein kleiner Helfer für die nächsten Jahre. Vielleicht können wir ein paar Fragen auch von erfahrenen Kolleginnen und Kollegen beantworten, hoffentlich aber können wir bei allen Lust auf diese dankbare und wichtige Aufgabe wecken.

Dr. med. Michael Gerstlauer

Universitätsklinikum Augsburg
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Stenglinstr. 2 | 86156 Augsburg
michael.gerstlauer@uk-augsburg.de

Dr. med. Hans-Ulrich Umpfenbach

Praxis für Kinder- und Jugendmedizin,
Kinderpneumologie, Umweltmedizin
Venloer Str. 67 | 41751 Viersen-Dülken
info@kinderarzt-umpfenbach.de

Prof. Dr. med. Christian Vogelberg

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der TU Dresden
Fetscherstr. 74 | 01307 Dresden
christian.vogelberg@uniklinikum-dresden.de

Inhalt / Impressum

Indikationen und Kontraindikationen der Allergen-Immuntherapie im Kindesalter 6
Diagnostik vor Beginn einer Allergen-Immuntherapie 9
Praktische Aspekte bei der Durchführung der Allergen-Immuntherapie 15
Allergen-Immuntherapie bei der Behandlung der Gräser- und Baumpollenallergie 22
Allergen-Immuntherapie bei der Hausstaubmilbenallergie 28
Allergen-Immuntherapie bei der Behandlung der Hymenopterengiftallergie 32
Therapie-Allergene-Verordnung (TAV) auf der Zielgeraden 37
Allergen-Immuntherapie bei seltenen Allergenen 39
Allergen-Immuntherapie bei Polysensibilisierung im Kindesalter 42
Maßnahmen zur Sicherung der Therapieadhärenz 45
Allergen-Immuntherapie und Biologika 47
Akutbehandlung allergischer Komplikationen im ambulanten Umfeld 50
Beispiel aus der Praxis: Arzneimitteltoleranz durch Dauerinhalation 52
Beispiel aus der Praxis: Atopische Dermatitis und Allergen-Immuntherapie 55
Beispiel aus der Praxis: Allergen-Immuntherapie bei Kindern unter 5 Jahren 57
Beispiel aus der Praxis: Vorgehen nach Anaphylaxie unter AIT 58
In eigener Sache: Das Leitbild der GPA 60

Abkürzungen

AAI:	Adrenalin-Autoinjektor
AIT:	Allergen-Immuntherapie
FEV1:	forciertes exspiriertes Volumen nach 1 s
HG-SIT:	Hymenopterengift-Spezifische Immuntherapie
HMA:	Hausstaubmilbenallergie/-allergene
IgE:	Immunglobulin E
LLR:	starke Lokalreaktion
PAMP:	pathogen associated molecular pattern
PAN:	pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie
SCORAD:	severity score of atopic dermatitis
SCIT:	Subkutane Allergen-Immuntherapie
SLIT:	Sublinguale Allergen-Immuntherapie
SOTI:	Spezifische orale Toleranzinduktion
(S)SR:	(schwere) systemische Reaktion
TAV:	Therapieallergene-Verordnung
WAO:	World Allergy Organization

Die von den Autorinnen und Autoren dieses Sonderhefts angegebenen Interessenkonflikte sind auf S. 59 aufgeführt.

Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis, Sonderheft „Allergen-Immuntherapie 2022“

Herausgeber:
Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V., Rathausstraße 10, 52072 Aachen, Tel. 0241 9800-486, Fax 0241 9800-259, gpa.ev@t-online.de, www.gpau.de

Verlag:
iKOMM • Information und Kommunikation im Gesundheitswesen GmbH, Grimbartweg 6, 45149 Essen, Tel. 0201 95972802, Fax 0201 95972803, info@ikomm.info, www.ikomm.info;
Verlagsleitung: Albrecht Habicht

Schriftleitung:
Dr. med. Michael Gerstlauer, Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg, michael.gerstlauer@uk-augsburg.de;
Prof. Dr. med. Albrecht Bufe, Henkenbergstraße 24, 44797 Bochum, bufealb@gmail.com;
Dr. med. Armin Grübl, Kinderklinik München Schwabing – Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Schwabing, München Klinik gGmbH und Klinikum Rechts der Isar (AöR) der Technischen Universität München, Kölner Platz 1, 80804 München, armin.gruebl@tum.de

Redaktion:
Dr. med. Susanne Meinrenken, Bremen, susanne.meinrenken@sprachzeug.de

Bildnachweis: Titelseite: o. l.: 123rf | luljoz, o. r.: 123rf | spring75, u. l.: 123rf | fotovampir, u. r.: 123rf | stylephotographs, S. 3 links: M. Gerstlauer, S. 3 Mitte: U. Umpfenbach, S. 3 rechts: C. Vogelberg, S. 9: M. Gerstlauer, S. 12: 123rf | farinosa, S. 15: fotolia | gpointstudio, S.19, 20: M. Gerstlauer, S. 22: iKOMM GmbH, S. 25: 123rf | galsand2, S. 30: M. Gerstlauer, S. 32: 123rf | prudek, S. 34: 123rf | darios, S. 39: iStockphoto | Astrid860, S. 40: 123rf | takashikiji, S. 42: 123rf | Elizaveta Galitckaia, S. 45: 123rf | milkos, S. 47: 123rf | mahirates, S. 50: S. Rabe, S. 51: S. Schmidt

Layout: kippconcept gmbh, Bonn

ISSN: 2364-3455

Stand: September 2022

Indikationen und Kontraindikationen der Allergen-Immuntherapie im Kindesalter

Tobias Ankermann, Kiel

Unter einer Allergen-Immuntherapie (AIT) wird die Gabe von möglichst hohen Dosen spezifischer standardisierter und charakterisierter Allergene über einen langen Zeitraum mit dem Ziel verstanden, die allergenspezifische Immunantwort auf das definierte Allergen zu beeinflussen. Die AIT gilt heute über 100 Jahre nach den ersten Berichten durch Holbrook Curtis (1900) [3] und Leonard Noon (1911) [6] als einzige Behandlung mit sowohl Effekt auf die Symptomlast und den Medikamentenverbrauch als auch Einfluss auf die Krankheitsprogression allergischer Erkrankungen [7, 9, 10, 11]. Der folgende Beitrag gibt einen Überblick darüber, bei welchen Erkrankungen und mit welchen Allergenen eine AIT indiziert ist, und bei welchen Voraussetzungen zurzeit Kontraindikationen zum Einsatz einer AIT bei Kindern gesehen werden.

Indikationen zur AIT

Welche Allergien können mit einer AIT behandelt werden?

Bei Kindern wird eine sichere Indikation zur AIT bei der allergischen Rhinitis/Rhinokonjunktivitis (ARK), Asthma bronchiale und bei der Insektengiftallergie mit systemischen Reaktionen nach Hymenopterastichen gesehen (s. Übersicht 1). In klinischen Studien ergaben sich bei Kindern [7]

- eine Reduktion der Symptomlast bei Asthma und ARK,
- eine Verringerung der spezifischen und unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität bei Asthma,
- eine Reduktion der Entwicklung von neuen Sensibilisierungen und eine Verringerung des Risikos ein Asthma bronchiale zu entwickeln, und
- eine Reduktion des Medikamentenverbrauchs.

Zudem zeigen Langzeitdaten zur Real-world-Evidenz (RWE), dass eine AIT bei Kindern, die bei Indikation einer ARK mit Gräserpollen, Baumpollen und Milbenallergenen durchgeführt wurde, den Bedarf an Asthmamedikamenten, die Progression einer Asthmaerkrankung und das Neuauftreten von Asthma im Verlauf reduziert [1, 4, 12, 14]. Bei der Insektengiftallergie wird durch die AIT das Auftreten systemischer Reaktionen nach sequenziellen Stichen signifikant reduziert [11] (vgl. Artikel in diesem Journal). Die Intervention mit einer AIT senkt zudem die mit der Behandlung von mit Asthma und ARK assoziierten Kosten [2, 7].

Obwohl einzelne Daten belegen, dass Kinder mit einer Atopischen Dermatitis (AD) im Hinblick auf Symptome (z. B. SCORAD) und Medikamentenverbrauch von einer AIT (sowohl subkutan [SCIT] als auch sublingual [SLIT]) profitieren (Übersicht bei [7]), wird die Atopische Dermatitis gegenwärtig nicht als Standardindikation für eine AIT gesehen (s. Übersicht 1). Eine Atopische Dermatitis stellt bei Indikation zu einer AIT bei anderer Indikation aber keine Kontraindikation dar [7] (vgl. Beispiel aus der Praxis in diesem Journal, S. 55).

Auch Nahrungsmittelallergien und die pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie (PAN) stellen nach derzeitiger Einschätzung alleine keine sichere Indikation zur Durchführung einer AIT dar (Übersicht bei [7, 13]). Für einzelne Antigene (z. B.

Übersicht 1. Erkrankungen, bei denen eine Allergen-Immuntherapie bei Kindern indiziert ist

Indikation zur AIT, Konsens bei:

- Allergischer Rhinokonjunktivitis
- Asthma bronchiale, kontrolliert
- Insektengiftallergie (Hymenoptera)

Indikation zur AIT in Diskussion (zurzeit nicht als Indikation allein gesehen) bei:

- Atopischer Dermatitis
- Pollenassoziierter Nahrungsmittelallergie
- Nahrungsmittelallergie
- Verstärkten Lokalreaktionen und ausschließlich die Haut betreffenden systemischen Reaktionen bei Insektengiftallergie (Hymenopteragiftallergie)

Erdnuss, Hühnerei) existiert eine oral applizierte (transmukosale) Immuntherapie, die als spezifische orale Toleranzinduktion (OTI) eine Sonderform der AIT darstellt [8].

Generell kann eine AIT entsprechend der Zulassung des verwendeten Präparats ab dem 5. Lebensjahr begonnen werden. In begründeten Einzelfällen (z. B. Hymenopterenallergie; s. auch Artikel in diesem Journal, S. 32) kann nach Aufklärung über den „off-label-use“ und Abwägung der Risiken eine AIT auch vor dem 5. Lebensjahr begonnen werden.

Welche Allergene eignen sich für eine AIT?

Die Wertigkeit der verschiedenen Therapieelemente für die Behandlung von allergischen Erkrankungen stellt die Abbildung dar. Für Gräserpollenallergien liegen valide Daten zur Wirksamkeit der AIT (subkutane AIT [SCIT] und sublinguale AIT [SLIT]) bei der ARK und weniger für die AIT beim Asthma bronchiale vor. Insbesondere für die Indikation Asthma bronchiale liegen für die SLIT nur spärliche Daten vor [7]. Weniger gut ist die Evidenz für die AIT mit Baumpollen (Betulaceae) bei Kindern. Aber auch aufgrund von RWE-Daten wird eine Indikation zur AIT mit Baumpollen gesehen [7]. Für nicht zu den Betulaceae gehörende Baumpollen wird auch aufgrund der spärlichen Daten empfohlen, die klinische Relevanz von Sensibilisierungen sorgfältig zu überprüfen.

Bei der Milbenallergie wird eine Indikation zur AIT bei eindeutiger Relevanz der Sensibilisierung bei ARK und bei Asthma gesehen. Bei Asthma ab Therapiestufe 3 nach NVL sollte eine Indikation zur AIT mit Milbenallergenen von erfahrenen allergologisch tätigen Fachärztinnen oder -ärzten für Kinderpneumologie (oder Pneumologie) gestellt werden und die Therapie auch von erfahrenen Ärztinnen und Ärzten begleitet werden [7].

Bei anderen Allergenen sollte das Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig im Einzelfall geprüft werden. Insbesondere bei Tierallergenen ist eine Einzelfallabwägung notwendig. Besondere Situationen mit Unmöglichkeit der Expositionsvermeidung (z. B. Kind von Reiterhofbesitzer mit Pferdehaarallergie, Katze und Kind in landwirtschaftlichen Betrieb) kann in Einzelfällen (Ausnahmen) und wenn ein Präparat zur Verfügung steht, eine AIT mit Tierallergenen erwogen werden. Bei der AIT mit Tierallergenen ist aber mit einer Häufung von unerwünschten Wirkungen zu rechnen.

Für Allergien mit perennialen Schimmelpilzen wird derzeit keine Indikation für eine AIT gesehen. Bei saisonalen Schimmelpilzen (z. B. Alternaria, Cladosporium) kann eine AIT erwogen werden. Die vorliegenden Daten sind aber spärlich [7].

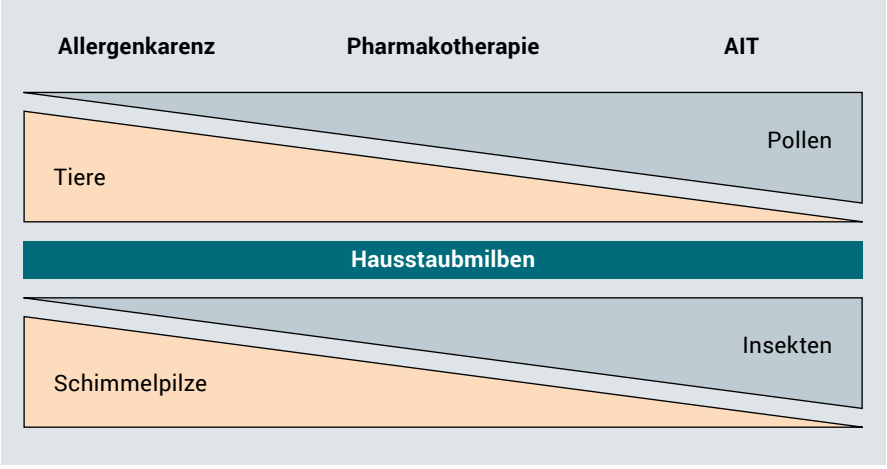
Welche Präparate eignen sich für eine AIT bei Kindern?

Ein Kriterium für die Indikationsstellung stellt der Wirksamkeitsnachweis der AIT für die gegebene klinische Erkrankung mit dem zur Anwendung geplanten Präparat dar. Als Kriterien für die Wirksamkeit werden angesehen:

- ein verminderter Medikamentenverbrauch,
- Reduktion der Symptomlast und
- präventive Effekte (Verringerung von Neusensibilisierungen, Reduktion der Krankheitslast im Langzeitverlauf).

Für jedes einzelne Präparat sollte dies im Einzelfall geprüft werden. Eine echte Vergleichbarkeit von verschiedenen Präparaten ist nicht möglich, weil methodisch korrekte Vergleichsuntersuchungen fehlen. Die vorhandenen klinischen Untersuchungen sind bei Kindern im Hinblick auf Patientenkollektive (Alter, Mono- oder Polysensibilisierung), Studiendesign, Verblindung (lokale Nebenwirkungen!), Dosis (auch kumulative Dosis), Allergene, Therapiedauer, Parameter zur Beurteilung der Symptomlast, verwendete objektive Messparameter (z. B. Provokation), Frequenz der Applikation, so unterschiedlich, dass ein Vergleich der Präparate nicht sicher möglich ist [7].

Abbildung. Wertigkeit und Eignung der Therapieelemente (Allergenkarenz, Pharmakotherapie, Hyposensibilisierung (= Allergen-Immuntherapie, AIT) allergischer Erkrankungen im Kindesalter für die wichtigsten Allergengruppen



modifiziert nach Frank Friedrichs, Aachen [in 5]

Übersicht 2. Kontraindikationen für eine Allergen-Immuntherapie bei Kindern*:

Bei SLIT und SCIT:

- Unkontrolliertes Asthma bronchiale
- Schwerwiegende systemische Reaktionen bei AIT in der Anamnese
- Maligne Erkrankungen mit aktuellem Krankheitswert
- Schwere Autoimmunerkrankungen mit aktuellem Krankheitswert
- Schwere Immundefizienz, erworben und angeboren
- Akute Inflammationssyndrome/Infektionen
- Kardiovaskuläre Erkrankungen mit konsekutivem Risiko bei Adrenalingabe
- Unzureichende Compliance/Adhärenz
- Schwere psychiatrische Erkrankungen

Bei SLIT zusätzlich:

- Entzündliche Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z. B. eosinophile Ösophagitis) Entzündungen und Wunden der Mundhöhle

Allgemein gilt: Beginn einer AIT nicht in der Schwangerschaft!

* In Einzelfällen kann eine AIT bei sorgfältiger Abwägung potenzieller Risiken und Vorteile auch bei Vorliegen von den genannten Kontraindikationen möglich sein (z. B. SCIT bei Hymenopteraallergie und Erkrankungen mit Risiko bei Adrenalingabe)

modifiziert nach [7]

Die verwendeten Präparate sollten immer entsprechend der Zulassung verwendet werden. In begründeten Ausnahmefällen ist eine Aufklärung über den „off-label-use“ notwendig.

Kontraindikationen für eine AIT

Als Kontraindikationen für eine AIT bei Kindern werden zurzeit folgende Bedingungen angesehen (s. Übersicht 2).

Keine absolute Kontraindikation für eine AIT stellen z. B. eine Hashimoto-Thyreoiditis, eine rheumatoide Arthritis (außer systemische Form: Morbus Still), eine Colitis ulcerosa und Morbus Crohn oder ein Diabetes mellitus Typ 1 dar [7].

Eine AIT sollte nicht in der Schwangerschaft begonnen werden. Ausnahme kann z. B. eine lebensbedrohliche Insektengiftallergie sein. Wird eine Jugendliche in der Aufdosierungsphase schwanger und erhält noch nicht die Enddosis, sollte die Fortführung kritisch überdacht werden. Die vorliegenden Daten zeigen, dass die Fortsetzung einer AIT nicht mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit, Aborte, konnatale Fehlbildungen und anderen Komplikationen einer Schwangerschaft einhergeht [7].

Priv. Doz. Dr. med. habil Tobias Ankermann

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Städtisches Krankenhaus Kiel gGmbH
Chemnitzstraße 33 | 24116 Kiel
tobias.ankermann@krankenhaus-kiel.de

Literatur

1 Fritzsching B, Contoli M, Porsbjerg C et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study. The Lancet regional health Europe 2022; 13: 100275

2 Hankin CS, Cox L, Lang D et al. Allergen immunotherapy and health care cost benefits for children with allergic rhinitis: a large-scale, retrospective, matched cohort study. Ann Allergy Asthma Immunol 2010; 104: 79–85

3 Holbrook Curtis H. The immunizing cure of hay-fever. Medical News 1900; 77: 16–8

4 Jutel M, Brüggenjürgen B, Richter H, Vogelberg C. Real-world evidence of subcutaneous allergoid immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis and asthma. Allergy 2020; 75: 2050–8

5 Niggemann B, Friedrichs F. Praktische Aspekte der Hyposensibilisierungsbehandlung im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 2000; 148: 375–82

6 Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. The Lancet 1911; 177: 1572–3

7 Pfaar O, Ankermann T, Augustin M et al. Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Allergologie 2022; in press

8 Pulik K, Ruszczyński M, Krenke R. Oral immunotherapy in children with a food allergy-Where do we stand? – Review. Clinical and experimental pharmacology & physiology 2022; 49: 191–201

9 Roberts G, Pfaar O, Akdis CA et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 2018; 73: 765–98

10 Rudman Spergel AK, Minnicozzi M, Wheatley LM, Togias A. Is Allergen Immunotherapy in Children Disease Modifying? A Review of the Evidence. Curr Allergy Asthma Rep 2018; 18: 47

11 Sturm GJ, Varga EM, Roberts G et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. Allergy 2018; 73: 744–64

12 Vogelberg C, Brüggenjürgen B, Richter H, Jutel M. Real-World Adherence and Evidence of Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy in Grass and Tree Pollen-Induced Allergic Rhinitis and Asthma. Patient Prefer Adherence 2020; 14: 817–27

13 Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B et al. Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies. Allergologie select 2021; 5: 195–243

14 Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. Allergy 2018; 73: 165–77

Diagnostik vor Beginn einer Allergen-Immuntherapie

Fritz Horak, Wien und Philipp Utz, Mannheim

Die genaue Diagnostik ist die Grundvoraussetzung für eine korrekte Indikationsstellung zur Allergen-Immuntherapie (AIT). Hierbei spielen neben der gründlichen Anamnese der Haut-Pricktest und die Bestimmung des spezifischen IgE eine zentrale Rolle. In vielen Bereichen gibt uns die molekulare Allergiediagnostik zusätzliche Informationen zur Relevanz einer Sensibilisierung (primäre Sensibilisierung versus Kreuz-Sensibilisierung) und hilft dann bei der Auswahl des richtigen Allergens für die AIT. In ausgewählten Fällen kann eine spezifische Provokationstestung (nasal, konjunktival) notwendig sein, wenn Anamnese und weitere Diagnostik zu diskrepanten Ergebnissen führen.

Anamnese

Selbstverständlich spielt auch im Kontext der Allergen-Immuntherapie die Anamnese eine zentrale Rolle. Es gilt, die klinische Symptomatik, ihre Lokalisation und auch den Schweregrad zu erfassen. Für letzteres bietet sich die Anwendung einer visuellen Analogskala an [16].

Ein Symptom-Medikations-Tagebuch kann helfen, die Saisonalität und auch die Symptomschwere zu erfassen. Hierfür stehen inzwischen zahlreiche Apps zur Verfügung, deren Auswertungen auch mit der betreuenden Praxis oder Ambulanz geteilt werden können [15].

Basisdiagnostik

Für den Nachweis allergischer Sensibilisierungen stehen in der kinderallergologischen Sprechstunde Haut-Pricktest und der Nachweis des spezifischen IgE zur Verfügung.

Haut-Pricktest

Beim Haut-Pricktest (SPT) wird (Mastzell-) membrangebundenes IgE nachgewiesen. Vorteile sind neben der raschen Verfügbarkeit der Ergebnisse auch Kosteneffektivität und das für Patientinnen und Patienten sowie deren Eltern illustrative Resultat. Nachteile umfassen die zu beachtenden Karenzzeiten bei Medikation, die Vorhaltung der Testlösungen mit wechselnder Verfügbarkeit und auch das zumindest theoretische Risiko einer systemischen Reaktion.

Spezifisches IgE

Für die Herstellung von Assays zum Nachweis von spezifischen Immunglobulin-E-Antikörpern im Serum wird zumeist Allergenextrakt aus natürlichen Quellen verwendet. Nach Bindung der spezifischen IgE mit dem Allergen werden Immunglobuline mit markierten Anti-IgE-Antikörpern inkubiert, das gemessene Lumineszenz-Signal wird in International Units pro Volumeneinheit und auch semiquantitativ in sogenannten „Klassen“ angegeben. Vorteile dieser Methode sind die Durchführbarkeit unabhängig vom Hautzustand und vom Reaktionsrisiko der Patientin bzw. des Patienten sowie die Messung zahlreicher Werte in einem Laborauftrag. An potenziellen Nachteilen sind die Dauer bis zum Erhalt der Ergebnisse und die kostenintensive teil-budgetierte Durchführung zu nennen.

Wie beim Hauttest verfügt auch die *in-vitro* Diagnostik über eingeschränkte

Haut-Pricktest beim Kind an typischer Stelle (Unterarm)

Sensitivität und Spezifität, wobei letztere auf der Kreuzreaktivität zahlreicher hochkonservierter Allergenkomponenten (Panallergene) beruht.

Bei der Anwendung beider Methoden ist ebenso die Möglichkeit von falsch-negativen Befunden zu berücksichtigen; die Diagnostik ist bei entsprechendem klinischem Verdacht deshalb auf weitere Verfahren auszuweiten [28].

Erweiterte Diagnostik: Molekulare Allergiediagnostik

Allgemein

Für die Haut-Pricktests und IgE-Bestimmung wird in der Regel der Gesamtextrakt verwendet. Darin enthalten sind einerseits klinisch relevante Majorallergene, andererseits auch eine große Anzahl an weniger oder nicht relevanten Minorallergenen, die teilweise als sogenannte Panallergene in vielen verschiedenen Pflanzenarten vorkommen und häufig zu klinisch nicht relevanten Kreuzreaktionen bei der Testung führen [26]. Einige der Majorallergene stehen stellvertretend für eine größere Anzahl homologer (= strukturähnlicher) Allergene und können als Marker- oder Referenzallergene für verschiedene homologe Gruppen stehen (z. B. Bet v1 als Referenzallergen für die Birkengruppe, die auch Erle, Hasel, Buche etc. umfasst) [14].

Bei monosensibilisierten Patientinnen und Patienten, die im entsprechenden Belastungszeitraum allergietypische Beschwerden aufweisen, stellt die Allergiediagnostik und die Zuordnung zu einer AIT meist kein Problem dar. Anders verhält es sich bei polysensibilisierten Patientinnen und Patienten, bei welchen es schwierig ist, das relevante Allergen zu finden [24] (s. Artikel Polysensibilisierung auf S. 42). Gerade hier führt die molekulare Allergiediagnostik (MAD) zu einer Verbesserung der Diagnostik und insbesondere der Therapieentscheidung für eine AIT [5, 22].

Eine Liste der kommerziell verfügbaren Allergene, die zur Bestimmung vor einer AIT relevant sind, wurde kürzlich publiziert [5]. Eine Zusammenfassung der wichtigsten Majorallergene und deren Bedeutung als Entscheidungshilfe für eine AIT stellt die Tabelle dar.

Tabelle. Molekulare Allergiediagnostik als Entscheidungshilfe für eine Allergen-Immuntherapie

Allergiebeschwerden[1]	Relevante Majorallergene	Allergen-Immuntherapie gegen[2]
Saisonal		
Gräserpollen	Phl p1, p5	Lieschgras[3]
Baumpollen	Bet v1	Birke
	Ole e1	Esche/Ölbaum
Unkräuterpollen	Art v1	Beifuß
	Amb a1	Ragweed
Ganzjährig		
Hausstaubmilben	Der p1, Der p2, (Der p23)	Haustaubmilben[4]
Hund	Can f1, Can f5	Hundeepithelien
Katze	Fel d1	Katzenepithelien
Alternaria	Alt a1	Alternaria
Wespe, Hornisse	Ves v1, v5	Wespengift
Biene, Hummel	Api m1	Bienengift

1) mittels Anamnese bzw. Beschwerdekalender/Pollenapp zu erheben; Pollensaison siehe z. B.: ↗ www.polleninfo.org
2) unter Berücksichtigung der Indikationen/Kontraindikationen [23]
3) bzw. Gräser-Mix
4) zumeist Milbenmix (Der p/Der f), bei Monosensibilisierung gegen D. pteronyssinus oder D. farinae AIT nur gegen die jeweilige Milbe

Pollen

Gräserpollen

Die Allergene Phl p1 und Phl p5 sind die wichtigsten Majorallergene und können als Referenzallergene der Süßgräserpollen verwendet werden [14].

Als Minor- oder Panallergene gelten Phl p12 (Profilin) und Phl p7 (Polcalcin), die v. a. als Kreuzallergene mit anderen Pflanzen relevant sind, klinisch aber eine untergeordnete Rolle spielen [5].

Bei einer Studie zur sublingualen AIT (SLIT) mit einer Gräsertablette zeigte sich unabhängig davon, ob ein Patient bzw. eine Patientin entweder gegen Phl p1 oder Phl p5 monosensibilisiert war, kein Unterschied in der Wirksamkeit [21].

Interessant ist die Beobachtung, dass mit Zunahme der positiven Einzelallergene (sogenanntes „molecular spreading“) einerseits die Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei der AIT steigt [25], es andererseits zu einer verstärkten Reaktion im nasalen bzw. konjunktivalen Hauttest [9] kommen

kann. Kinder zeigten darüber hinaus in einer großen Geburtskohorten-Studie, dass ein breiteres molekulares Sensibilisierungsspektrum mit einem erhöhten Risiko für Asthma, Ekzem und Rhinitis assoziiert war. Hier sind aber weitere Untersuchungen notwendig [13].

Empfehlung: Aus den vorliegenden Daten ist zu schließen, dass für die meisten Patientinnen und Patienten vorerst die Bestimmung von Phl p1+Phl p5 (bzw. als kommerziell verfügbare Kombination Phl p1,5) ausreichend für die Diagnostik einer Gräserpollenallergie und bei entsprechender Klinik für die Entscheidung zu einer AIT ist.

Baumpollen

Birke: Die weitaus größte Gruppe der in unseren Breiten relevanten Baumpollen stellt jene der buchenartigen Bäume dar. Hier ist als das wichtigste Majorallergen Bet v1 der Birke zu nennen, das auch als Referenzallergen für die gesamte homologe Gruppe der Baumpollen oder Frühblüherpollen angesehen werden kann [6, 14]. Als PR 10-Protein (pathogenesis related protein) spielt es auch bei der pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie (z. B. mit Karotte, Apfel etc.) eine wichtige Rolle. Als Minorallergene sind Bet v2 (Profilin), und Bet v4 (Polcalcin) zu nennen, die mit Phl p12 und Phl p7 der Süßgräser stark kreuzreaktiv sind.

Esche gehört zur homologen Gruppe der Ölbäume [14] und spielt v. a. im Süden Deutschlands und in Österreich eine zunehmende Rolle. Da das Hauptallergen Fra e1 derzeit nicht kommerziell erhältlich ist, kann aufgrund der hohen Strukturhomologie Ole e1 (Olivenbaum) als Markerallergen der Ölbaumgruppe auch für Eschenpollenallergiker und -allergikerinnen herangezogen werden.

Empfehlung: In Regionen mit ähnlicher Saisonalität von Birken- und Eschenpollen sollten bei Patientinnen und Patienten, die im Extrakt gegen beide Baumpollen-Arten sensibilisiert sind, die Majorallergene Bet v1 und Ole e1 bestimmt werden, um eine Zuordnung zu einer Birken- bzw. Eschenpollenallergie treffen zu können.

Kräuterpollen

Bei den Kräuterpollen bestehen relativ große regionale Unterschiede. Während in den meisten Gebieten Deutschlands Beifuß die größte Rolle bei Kräuter-Allergien spielt, wird in Ost-Österreich zunehmend auch Ragweed relevant [30]. Dabei kann es wie bei den Baumpollen zu einer Kreuzreaktivität der Extrakte kommen. Amb a1 ist das wichtigste Major-Allergen des Ragweed mit >95 % Sensibilisierung bei Personen mit einer Ragweed-Allergie. Das zu Amb a1 homologe Art v6 spielt klinisch kaum eine Rolle bei Beifuß-Allergie, kann aber für Kreuzreaktivitäten bei der Extrakt-Testung relevant sein. Wichtigstes Major-Allergen beim Beifuß ist Art v1; 70–95 % der Beifußallergikerinnen und -allergiker weisen eine entsprechende Sensibilisierung auf [30].

Art v3 als LTP spielt eher im mediterranen Raum eine Rolle [27], kann aber bei Nahrungsmittelallergien auch in unseren Breiten diagnostisch eingesetzt werden [29]. Für die Diagnostik zur Entscheidung vor einer AIT ist es jedoch nicht relevant.

Durch Bestimmung von Art v1 und Amb a1 lassen sich sowohl gegen Ragweed/Beifuß monosensibilisierte Patientinnen und Patienten finden als auch klinisch nicht relevante Kreuzreaktivitäten von echten Kosensibilisierungen unterscheiden. Dies hat für die Indikation zur AIT eine große Bedeutung [12].

Eine untergeordnete Rolle spielen in unseren geografischen Breiten Glaskraut (Majorallergen Par j2; relevant im mediterranen Raum) und Spitzwegerich (Pla l1). Letzterer kann bei Kosensibilisierung gegen Gräserpollen aufgrund der ähnlichen Saisonalität vor allem in Regionen mit hoher Spitzwegerich-Belastung (z. B. West-Österreich, Süddeutschland) von Relevanz sein [30].

Empfehlung: In Regionen mit ähnlicher Saisonalität und relevanter Belastung von Beifuß- und Ragweedpollen sollten bei Patientinnen und Patienten, die im Extrakt gegen beide Kräuterpollen-Arten sensibilisiert sind, die Majorallergene Amb a1 und Art v1 bestimmt werden, um eine Zuordnung zu einer Ragweed- bzw. Beifußallergie (bzw. relevanten Kosensibilisierung) treffen zu können. Bei positiver Extrakttestung auf Wegerich kann zur Abgrenzung von einer Gräserpollenallergie eine Bestimmung von Pla l1 erfolgen.

Tiere, Milben, Schimmelpilze

Milben

Für Milbenallergen bleibt der Hauttest das meist angewandte Testverfahren. Üblicherweise wird in Europa mit Extrakt von *D. pteronyssinus* und *D. farinae* getestet. Ebenso ist die Bestimmung der spezifischen IgE gegen diese beiden Spezies etabliert und breit verfügbar. In den meisten Fällen führt dieses Vorgehen zu einem kongruenten Befund, da eine hohe (wenn auch nicht vollständige) Kreuzreaktivität unter den erwähnten Milbenspezies vorliegt [1].

Eine weitergehende Diagnostik bleibt Sonderfällen vorbehalten und umfasst auch die Suche nach Sensibilisierungen gegen Vorratsmilben und Schaben. In

diesem Rahmen steht auch komponentenbasierte Diagnostik zur Verfügung. Die meisten Menschen mit Milbenallergie in Mitteleuropa sind gegen die Majorallergene Der p1 und 2 sensibilisiert, das Tropomyosin Der p10 ist auch bei Patientinnen und Patienten mit Allergie gegen Schalentiere nachweisbar [20]. Für Der p23 konnte gezeigt werden, dass eine Sensibilisierung mit tendenziell stärkeren rhinokonjunktivalen Beschwerden, aber auch mit einem höheren Risiko für Asthma einhergeht [5]. Für Kleinkinder mit Hausstaubmilbensensibilisierung ließ sich ein erhöhtes Risiko für ein Asthma bronchiale im späteren Leben nachweisen.

Empfehlung: Für die Diagnose einer Milbensensibilisierung können Hauttests durchgeführt oder spezifische IgE bestimmt werden, Extrakte aus *D. pteronyssinus* und *D. farinae* kommen in Europa primär zum Einsatz. Ergänzend kann die Bestimmung von Der p1,2,23 erfolgen. Eine alleinige Sensibilisierung gegen Der p10 stellt keine Indikation für eine AIT dar.

Felltragende Tiere

Bei Allergien gegen Säugetiere fällt häufig die Korrelation von Exposition und Reaktion leicht und die Anamnese führt die weitere Diagnostik. Auch wenn in den meisten Fällen vor dem Beginn einer AIT mit Tierallergenen alle Möglichkeiten zur Allergenkarenz genutzt werden sollten, stehen auch hier zur Diagnostik Hauttestlösungen sowie serologische Diagnostik mit Gesamtextrakten und komponentenbasierten Verfahren zur Verfügung.

Es sind z. B. die Majorallergene des Hundes Can f1 und f5 zu erwähnen, wobei Zweitgenanntes als Prostata-Kallikrein nur bei nicht kastrierten Rüden exprimiert wird. Bei der Katze sind die korrespondierenden Komponenten Fel d1 sowie Fel d4.

Bedeutende Variabilität in der Zusammensetzung der Hauttestlösungen ist für Hundeepithel-Extrakt beschrieben, hier kann die Bestimmung von spez. IgE gegen Can f1 eine Erhöhung der Sensitivität bewirken, wohingegen beim Katzenallergen keine Unterschiede zwischen Haut- und *in vitro* Diagnostik gesehen wurden [3]. Für die Abklärung einer Pferdeallergie existieren weniger umfangreiche Daten, keine zur Verlässlichkeit der Hauttestlösung. Das Lipocalin Eq c1 kann ebenfalls zur Diagnostik einer Pferdesensibilisierung herangezogen werden [20].

Eine hohe serologische Kreuzreaktivität zwischen verschiedenen felltragenden Haustieren lässt sich durch strukturverwandte Lipocaline und Albumine (z. B. Fel d2-Can f3-Equ c3) erklären [14].

Empfehlung: In diesem Bereich ist die AIT weiter eine Ausnahme. Hauttestlösungen, spezifische IgE-Assays und auch Komponentendiagnostik sind für die Fragestellung einer Sensibilisierung gegen felltragende Tiere jedoch verfügbar und führen bei positivem Befund primär zur Karenzempfehlung.

Schimmelpilze

Obwohl Alternaria in Europa an 5. Position der häufigsten Sensibilisierungen rangiert, spielen AIT mit Schimmelpilzextrakten in der pädiatrischen Allergologie eine untergeordnete Rolle [7]. Symptome im Spätsommer, nach Regenfällen, bei Tätigkeiten wie Stallreinigung oder beim Besuch eines sogenannten „Maislabyrinths“ können auf eine relevante Allergie gegen Alternaria hinweisen. Auch Asthma-Beschwerden sind bei Kindern mit Alternaria-Allergie nicht selten [26]

Testallergene für Schimmelpilze im Innenraum (Asp. fumigatus oder Pen. notatum) wie auch im Freien (Alt. alternata, Clad. cladosporoides) sind für den Hauttest ebenso verfügbar wie entsprechende Extrakte für die IgE-Bestimmung [23]. Für die Suche nach Alternaria-Sensibilisierungen wurden falsch-negative Befunde sowohl im Haut-Pricktest als auch bei der Bestimmung der spezifischen IgE berichtet [17]. Bei klinischem Verdacht sollte bei nicht zum Beschwerdebild passendem Befund einer Testmodalität (*in vivo* oder *in vitro*) ein weiterer Test bzw. eine Provokationstestung ergänzt werden. Für die Komponentendiagnostik steht Alt a1 Majorallergen aus der Zellwand von Alternariasporen zur Verfügung.

Empfehlung: Eine AIT mit Alternaria-Extrakt ist kommerziell verfügbar, zum Nachweis von Sensibilisierungen kann zunächst auf Hauttest oder serologische Diagnostik zurückgegriffen werden.

Sonderrolle Insekten

Angesichts der erheblichen Rate an Doppelsensibilisierungen gegen Bienen- und Wespengift bringt die Komponentendiagnostik häufig Vorteile bei der Indikationsstellung einer AIT mit Insektengift. An dieser Stelle sei die Rolle von Ves v1 und v5 bzw. Api m1 bei der Erfassung von genuinen Wespen- bzw. Bienengiftsensibilisierungen ohne Beeinflussung z. B. durch sogenannte kreuzreaktive Kohlenhydrat-Seitenketten („CCD“) kurz erwähnt und auf den umfassenden Artikel von S. Gernert und C. Müller (S. 32) in diesem Journal verwiesen.

Erweiterte Diagnostik: Provokationstest

Die erweiterte Diagnostik mittels Provokationstests (nasal, konjunktival) ist immer dann indiziert, wenn die klinische Anamnese mit der *in-vivo* (SPT) oder *in-vitro* Diagnostik (IgE, molekulare Allergiediagnostik) nicht übereinstimmt [4, 8]: Dies gilt beispielsweise, wenn ganzjährige Rhinitis-Beschwerden bestehen, eine Milbenallergie vermutet wird (aber in der Allergie-Testung nicht nachgewiesen werden kann) und andere Ursachen (HNO-Konsil) ausgeschlossen wurden. Außerdem kann die Provokationstestung von Nutzen sein, wenn bei mehreren positiven Testbefunden (inkl. Molekulare Allergiediagnostik, wenn vorhanden) das klinisch relevante Allergen gefunden werden soll – z. B. ganzjährige Rhinitis, Sensibilisierung gegen Katze (Fel d1) und Milben (Der p1+2) bei Katze im Haushalt; Gräser versus Spitzwegerich-Sensibilisierung, Relevanz einer Alternaria-Sensibilisierung etc..

Für die nasale Provokationstestung (NPT) stehen verschiedene Protokolle zur Verfügung. Zumeist wird eine Kombination aus klinischem Score [8, 18] und objektiver Messung des Nasen-Flusses genutzt. Letztere kann entweder mittels (akustischer) Rhinomanometrie [10] oder (weniger aufwendig) mittels Messung des inspiratorischen nasalen Spitzenflusses (peak nasal inspiratory flows, PNIF) [29] bestimmt werden. Standardisierte Testlösungen sind von verschiedenen Herstellerfirmen (meist 0,1–1 %) verfügbar und werden in der Regel mittels Nasensprays appliziert. Bei zu erwartender starker Reaktion können auch Verdünnungen hergestellt werden. Obwohl die NPT eine sehr sichere Methode ist, sollte sie bei Kindern mit Asthma unter Spirometrie-Kontrolle stattfinden [10]. Kontraindikationen (Kinder < 5 Jahre, akute Entzündung bzw. rezente Operation im HNO-Bereich, schlecht kontrolliertes Asthma etc.) und Karenzfristen für bestimmte Medikamente (nasale Kortikosteroide, Antihistaminika etc.) sind dabei zu beachten [8].

Zur konjunktivalen Provokationstestung (KPT) bei Kindern gibt es weniger klinische Erfahrung und Daten in der Literatur [27]. Das liegt auch daran, dass das wiederholte Eintropfen der Augen von Kindern meist schlechter toleriert wird als die Applikation eines Nasensprays bei der NPT. Bei den Kontraindikationen kommen zu den oben genannten noch akute Augeninfektionen oder Augenoperationen dazu [11]. Zur Interpretation werden in der Regel nur subjektive Parameter und Symptomen-Scores genützt. Die Sicherheit der KPT wird wie auch bei der NPT als hoch angesehen [19].

Eine Aktualisierung der bestehenden Leitlinie für die nasale und konjunktivale Provokationstestung ist für Ende 2022 geplant [31].

Die spezifische bronchiale Provokationstestung mit Allergenen kommt bei Kindern aufgrund von Sicherheitsbedenken und der bestehenden Alternativen kaum mehr zur Anwendung.

Fazit

Die AIT ist eine der wichtigsten Säulen der allergologischen Therapie gerade auch im Kindesalter. Eine exakte Anamnese ist entscheidend und soll einer weiteren Diagnostik immer vorangestellt werden. Die Basisdiagnostik bestehend aus Haut-Allergietest oder Bestimmung der spezifischen IgE für die für die Patientin bzw. den Patienten relevanten Allergene und stellt den nächsten Schritt in der Diagnostik dar. In vielen Fällen (v. a. Allergie gegen Baum- oder Kräuterpollen, sowie Insektengifte bei Doppel-Sensibilisierungen, teilweise auch bei Allergien gegen Tierepithelien) bedarf es der molekularen Allergiediagnostik, um relevante Sensibilisierungen von Kreuz-Sensibilisierungen zu differenzieren und die korrekte AIT einzuleiten. Als weitere Hilfe für ausgewählte Fälle bleibt noch die nasale oder konjunktivale Provokationstestung bei unterschiedlichen Ergebnissen in Anamnese und weiterer Diagnostik.

Priv.-Doz. Dr. med. Fritz Horak

Allergiezentrum Wien West
Hütteldorferstraße 46 | 1150 Wien
f.horak@allergiezentrum.at

Dr. med. Philipp Utz

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsmedizin Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3 | 68167 Mannheim
philipp.utz@umm.de

Literatur

1 Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. Pediatr Allergy Immunol 2020; 31(25): 1–101

2 Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW et al. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020, World Allergy Organization Journal 2020; 13(2): 100091

3 Asarnoj A, Hamsten C, Wadén K et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. J Allergy Clin Immunol 2016; 137(3): 813–21.e7

4 Auge J, Vent J, Agache I et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. Allergy 2018; 73: 1597–1608

5 Barber D, Diaz-Perales A, Escribese MM et al. Molecular allergology and its impact in specific allergy diagnosis and therapy. Allergy 2021; 76: 3642–3658

6 Biedermann T, Winther L, Till SJ, Panzner P, Knulst A, Valovirta E. Birch pollen allergy in Europe. Allergy 2019; 74(7): 1237–1248

7 Bozek A, Pyrkosz K. Immunotherapy of mold allergy: A review. Hum Vaccin Immunother 2017; 13(10): 2397–2401

8 Cazan D, Hackenberg B, Pfaar O, Klimek L. Die nasale Provokationstestung mit Allergenen. Methoden der klinischen Anwendung. Allergo J 2013; 22(3): 189–200

9 Darsow U, Brockow K, Pfab F et al. Heterogenity of molecular sensitization profiles in grass pollen allergy – implications for immunotherapy? Clin Exp Allergy 2014; 44: 778–786

10 Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, González M et al. Safety and reproducibility of nasal allergen challenge. Allergy 2019; 74: 1125–1134

11 Fauquert JL, Jedrzejczak-Czechowicz M, Rondon C et al. Conjunctival allergen provocation test: guidelines for daily practice. Allergy 2017; 72: 43–54

12 Gadermaier G, Wopfner N, Wallner M et al. Array-based profiling of ragweed and mugwort pollen allergens. Allergy 2008; 63: 1543–1549

13 Hatzler L, Panetta V, Lau S et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to Phleum pratense in children with hay fever. J Allergy Clin Immunol. 2012; 130(4): 894–901

14 Horak F, Bohle B, Gadermaier G et al. Relevanz homologer Allergene bei der spezifischen Immuntherapie von Pollenallergien. Statement des Standeskomitees klinische Allergologie der Österr. Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI). Wiener klin Magazin 2020; 23: 260-267

15 Klimek L, Bachert C, Pfaar O et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. Allergol Select 2019; 3(1): 22–50

16 Klimek L, Bergmann KC, Biedermann T et al. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position Paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). Allergo J Int. 2017; 26(1): 16–24

17 Knecht R. Pilzallergene – doch nicht so selten? Pädiatrische Allergologie 2021; 2: 13–19

18 Lebel B, Bousquet J, Morel A, Chanal I, Godard P, Michl FB. Correlation between symptoms and the threshold for release of mediators in nasal secretions during nasal challenge with grass-pollen grains. J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 869–77

19 Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. Allergy 2021; 67: 1327–1337

20 Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. Pediatr Allergy Immunol 2016; 27(23): 1–250

21 Nolte M, Barber D, Maloney J et al. Timothy specific IgE levels are associated with efficacy and safety of timothy grass sublingual immunotherapy tablet. Ann Allergy Asthma Immunol 2015; 115(6): 509–515.e502

22 Pfaar O, Ankermann T, Augustin M et al. Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Allergologie 2022; in press

23 Portnoy JM, Jara D. Mold allergy revisited. Ann Allergy Asthma Immunol 2015; 114(2): 83–9

24 Roberts G, Pfaar O, Akdis CA et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 2018; 73(4): 765–98

25 Sastre J, Rodriguez F, Campo P, Laffond E, Marin A, Alonso MD. Adverse reactions to immunotherapy are associated with different patterns of sensitization to grass allergens. Allergy 2015; 70(5): 598–600

26 Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. Clin Exp Allergy 2010; 40: 1442–1460

27 Schoos AM, Chawes BL, Bloch J, Hansen B et al. Children monosensitized to Can f5 show different reactions to male and female dog allergen extract provocation: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8(5): 1592–1597

28 Schoos AM, Chawes BL, Følsgaard NV, Samandari N, Bønnelykke K, Bisgaard H. Disagreement between skin prick test and specific IgE in young children. Allergy 2015; 70(1): 41–8

29 Starling-Schwanz R, Peake HL, Salome CM et al. Repeatability of peak nasal inspiratory flow measurements and utility for assessing the severity of rhinitis. Allergy 2005; 60: 795–800

30 Stemeseder T, Hemmer W, Hawranek T, Gadermaier G. Marker allergens of weed pollen – basic considerations and diagnostic benefits in the clinical routine. Part 16 of the Series Molecular Allergology. Allergo J Int 2014; 23: 174–280

31 Wedi B. AWMF online. ↗ **https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/ll/061-009.html**; abgerufen: 17.2.2022

Eine neue Publikationsreihe der GPA: Kompendien

Mit dem „Kompendium Umweltmedizin“ präsentiert die GPA eine neue Publikationsreihe. In diesem Kompendium der WAG Umweltmedizin wurden Beiträge der Rubrik „Umweltmedizin“ aus bereits erschienenen eJournals zusammengefasst dargestellt. Die Inhalte wurden auf ihre Aktualität und Gültigkeit der Aussagen lektoriert und überarbeitet.

Das Kompendium Umweltmedizin ist zeitgleich mit diesem Sonderheft zum Deutschen Allergiekongress erschienen. Demnächst wird das Kompendium auch als eJournal auf der Homepage der GPA veröffentlicht.

Praktische Aspekte bei der Durchführung der Allergen-Immuntherapie

Peter J. Fischer, Schwäbisch Gmünd, und Michael Gerstlauer, Augsburg

Die Indikationsstellung zur Allergen-Immuntherapie (AIT) und die vor Einleitung der AIT durchzuführende allergologische Diagnostik wurde in den beiden vorangehenden Beiträgen von T. Ankermann (S. 6) und P. Utz und F. Horak (S. 9) in diesem Journal dargestellt. Dieser Artikel geht auf die praktische Durchführung der subkutanen und sublingualen AIT ein.

Aufklärung der Patienten(eltern)

Eine AIT soll erst nach ausführlicher Aufklärung über die Ziele, Durchführung, Art und Dauer der Behandlung, die erwarteten Wirkungen, eventuelle Risiken sowie über mögliche Behandlungsalternativen durchgeführt werden [8]. Diese Aufklärung muss immer in einem persönlichen Gespräch erfolgen, ergänzend kann auf schriftliche Unterlagen Bezug genommen werden, die der Patientin oder dem Patienten auszuhändigen sind (§ 630e BGB). Eine Dokumentation der Beratung ist obligat, eine schriftliche Einwilligung der Erziehungsberechtigten und ggf. des Jugendlichen empfehlenswert. Hierzu empfehlen sich die Aufklärungs- und Einwilligungsbögen in der Anlage zur aktuellen Leitlinie AIT [11]. Hilfreich sind auch schriftliche Anleitungen (Therapiebegleiter), in denen diese Aspekte nochmals erläutert werden. Einschränkungen der sportlichen Betätigung am Tag der AIT (bei der subkutanen AIT [SCIT]), Vorgehen bei Impfungen, Infekten, Entzündungen in der Mundhöhle (bei der sublingualen AIT [SLIT]) u. a. sollten den Patientinnen und Patienten und deren Eltern in adäquater Form mündlich und schriftlich dargelegt werden.[1]

Unzureichende Adhärenz stellt ein großes Problem in der Dauertherapie der AIT dar. Eine gute Aufklärung hilft der Patientin bzw. dem Patienten, sich auf die Therapieerfordernisse einzustellen und legt damit das Fundament für eine erfolgreiche Therapie. Entscheidend für die mehrjährige Kooperation und damit den Therapieerfolg ist die informierte Patientin bzw. der informierte Patient bzw. die Familie (s. auch Artikel von C. Vogelberg in diesem Journal, S. 45).

Allergenextrakte

Die heute verwendeten Allergenextrakte stammen aus natürlichen Quellen. Sie sind Mischungen verschiedener Proteine der Allergenquelle. Die Majorallergene (Hauptallergene) sind für die jeweiligen Allergengruppen charakteristisch und in der überwiegenden Anzahl der Fälle für die Auslösung der klinischen Symptomatik verantwortlich. Rekombinant hergestellte Therapieallergenpräparate befinden sich erst in der Zulassungsphase. Extrakte, die auf das individuelle Sensibilisierungsmuster einer Patientin bzw. eines Patienten mit einer Allergie zugeschnittenen werden, sind derzeit

1 Informationen für Eltern und Kinder zur SIT sind auf der GPA-Homepage unter ↗ **https://www.gpau.de/eltern-kinderinfos** abrufbar. Aufklärungsbögen zu SCIT und SLIT stehen unter ↗ **www.dgaki.de/Leitlinien/s2k-Leitlinie-sit** zum Download bereit, auch die Hersteller von Therapieallergenen stellen diese zur Verfügung.

noch ein Traum der Allergologinnen und Allergologen. Die verordnungsfähigen Allergenextrakte sind biologische Produkte, die nach firmenspezifischen Herstellungsverfahren in ihrer Allergenzusammensetzung und Allergenaktivität voneinander abweichen [11].

Standardisierung

Verschiedene Extraktionsmethoden führen zu deutlich unterschiedlichen Allergenzusammensetzungen in den Allergenextrakten [12]. Die Standardisierung erfolgt nach herstellereigenen Methoden, dies erschwert die Vergleichbarkeit der Allergenextrakte. Die Bestimmung des Majorallergengehalts zur besseren Charakterisierung wird in nationalen und internationalen Leitlinien befürwortet. Die WHO forderte einen Majorallergengehalt von 5–20 µg pro Injektion in der Erhaltungstherapie [1]. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) akzeptiert Schwankungen im Bereich von 50–150 % des angegebenen Allergengehalts [3]. Zukünftig wird gemäß Europäischem Arzneibuch die mit Referenz-ELISAs gemessene Mengenangabe von Bet v1 in Birkenpollenextrakten und Phl p5a in Gräserpollenextrakten verpflichtend.

Unmodifizierte Allergenextrakte und Allergoide

Für die SCIT und SLIT werden nicht modifizierte („native“) Allergenextrakte und chemisch modifizierte (polymerisierte) Extrakte (sogenannte Allergoide) verwendet. Durch die Polymerisation wird die Bindungsfähigkeit der IgE-Antikörper an die Allergoide vermindert, während T-Zell-Epitope und immunogene Wirkung der Allergoide erhalten bleiben sollen. Eine 10-Jahresanalyse des PEI zeigte bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen keinen Unterschied zwischen Allergoiden und unmodifizierten Allergenextrakten [9].

Adjuvanzien

Nahezu alle Extrakte (Ausnahme: wässrige Extrakte zum Start einer Insekten-SCIT) für die subkutane AIT enthalten Adjuvanzien. Diese führen zum einen zu einem Depoteffekt, wodurch das schnelle Abfluten des Allergenextrakts in das Kreislaufsystem verhindert werden soll (Aluminiumhydroxid, Tyrosin), zum anderen soll die Immunantwort verstärkt werden (Aluminiumhydroxid, Monophosphoryl Lipid A). Lokale Nebenwirkungen (Fremdkörpergranulome, Kontaktallergien) können bei dem überwiegend verwendeten Aluminiumhydroxid vorkommen [6].

Auswahl der Allergenextrakte

Die Zusammensetzung und die Studienlage zur Wirksamkeit der einzelnen Allergenpräparate sind sehr heterogen. Daher sollen zugelassene oder anderweitig verkehrsfähige Allergenpräparate, die eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz gemäß EMA-Guidelines zeigen, bevorzugt eingesetzt werden [11]. Präparate (TAV-Allergene), die häufige Allergenquellen enthalten (Pollen von Süßgräsern [außer Mais], Birke, Erle, Hasel; Hausstaubmilben; Bienen- und Wespengift), bedürfen in Deutschland aufgrund der TAV in Zukunft einer Zulassung. Im Zulassungsverfahren werden diese auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit überprüft. Ältere Zulassungen, vor Einführung der TAV 11/2008, behalten ihre Gültigkeit. Präparate im TAV-Zulassungsprozess sind zunächst weiter verkehrsfähig und damit auch zu Lasten der Krankenversicherung verordnungsfähig (siehe auch Beitrag zur TAV auf S. 37). Alle Präparate mit TAV-Allergenen unterliegen einer Chargenkontrolle beim Paul Ehrlich-Institut (PEI). Auf der Internetseite der DGAKI (↗ **www.dgaki.de/Leitlinien/s2k-Leitlinie-sit**) findet sich eine tabellarische Übersicht der Studienlage zu den aktuell zugelassenen und verkehrsfähigen TAV-Produkten.

Individualrezepturen dienen der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen Allergien. Sie unterliegen nicht der TAV und werden auch nicht vom PEI auf ihren Allergengehalt im Sinne einer Chargenkontrolle überprüft. Die Herstellerfirmen sind aber verpflichtet, ihre Therapielösungen nach GMP (good manufacturing practice) zu kontrollieren.

Polyallergie

Anspruchsvoll ist die AIT bei polyallergischen (gemeint sind nicht polysensibilisierte!) Patientinnen und Patienten. Auf die Mischung unterschiedlicher Allergengruppen in einem Präparat soll verzichtet werden, um eine möglichst hohe kumulative Dosis des relevantesten Einzelallergens zu erreichen [5, 11]. Häufig kommen daher parallele Hyposensibilisierungsbehandlungen zum Einsatz, d. h. je eine Injektion am rechten und am linken Arm Injektionen an beiden Armen oder zwei sublinguale Applikationen am selben Tag. Es ist prinzipiell möglich, ein Allergen als SCIT und ein weiteres Allergen als SLIT zu verabreichen [13]. Selten werden mehr als drei unterschiedliche, d.h. nicht kreuzreagierende Allergene zur AIT verwendet. Entsprechend der geltenden Leitlinie hat es sich bewährt, zwischen den Injektionen bzw. den sublingualen Applikationen einen Abstand von mindestens (15–)30 Minuten zu belassen [11]. Die Fachinformationen der einzelnen Präparate sind zu beachten (s. Artikel auf S. 42 in diesem Heft).

Verkürzte SCIT-Aufdosierungsschemata sind i. d. R. nur für das jeweilige Einzelpräparat geprüft und bei manchen Herstellerfirmen nicht für eine parallele Aufdosierung freigegeben.

Lagerung der Allergenextrakte

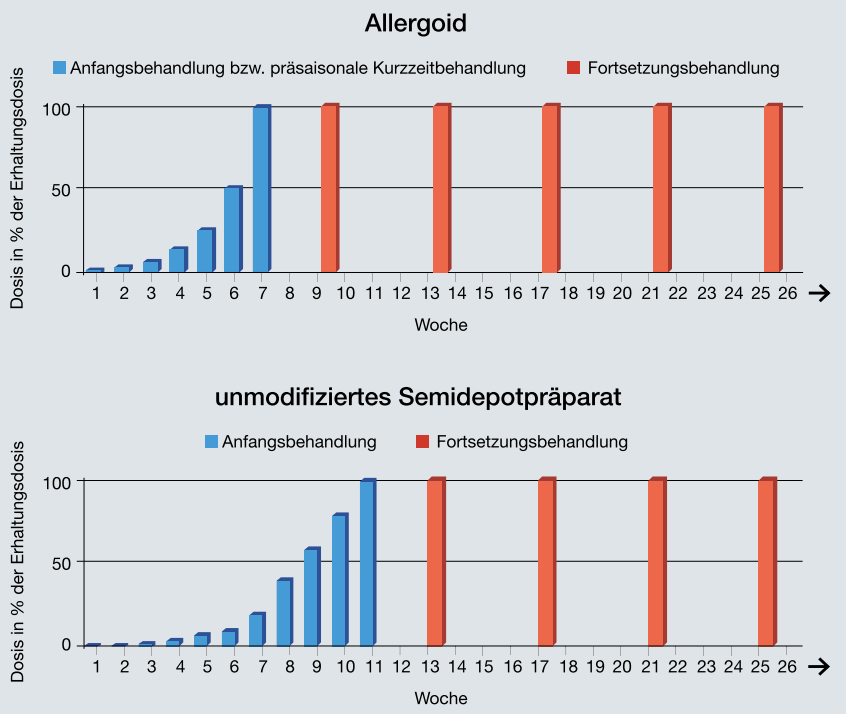
Üblicherweise werden die Extrakte zur SCIT in der die Behandlung durchführenden Praxis aufbewahrt. Allergenextrakte werden im Kühlschrank (+2° bis +8° Celsius) gelagert. Zur maximalen Dauer der Lagerung subkutaner Allergenprodukte oberhalb dieser Temperaturbereiche gibt es seitens der Herstellerfirmen unterschiedliche Empfehlungen. Ein Einfrieren der Allergenpräparate ist unbedingt zu vermeiden. Lösungen, die einmal eingefroren waren, dürfen nicht mehr verwendet werden. Für SLIT-Präparate gibt es unterschiedliche Lagerungsvorschriften, Tablettenpräparate bedürfen in der Regel keiner Kühlung.

Aufdosierungsschemata

SCIT

Die SCIT wird mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen, die auch bei stark reagierenden Patientinnen und Patienten erfahrungsgemäß zu keiner allergischen Reaktion führt. Dann wird sukzessive unter Berücksichtigung der individuellen Verträglichkeit auf die sogenannte Erhaltungsdosis gesteigert. Die Injektionen erfolgen üblicherweise nach dem Standardschema in der Steigerungsphase in wöchentlichen Abständen. Bei Allergoiden ist die Erhaltungsdosis mit 4–7 Injektionen, d. h. in 3–6 Wochen erreicht, bei unmodifizierten Allergenen nach dem konventionellen Standardschema in 3–4 Monaten (Anfangsbehandlung, s. Abb. 1). Mit verkürzten Schemata, bei denen die Injektionen in engeren Abständen bis zu mehrmals täglich verabreicht werden, kann die Erhaltungsdosis schneller erreicht werden. Für eine ganze Reihe von Allergoiden und nativen Präparaten wurden inzwischen z. T. deutlich verkürzte Aufdosierungsschemata auch für Kinder und Jugendliche zugelassen.

Abbildung 1. Exemplarisches Schema der Anfangs- und Fortsetzungsbehandlung für ein Allergoid und ein unmodifiziertes Semidepotpräparat. Eine Säule entspricht einer Injektion.



© Graphiken: PJ Fischer modifiziert nach [4]

Bei der Kurzzeittherapie ist mit Erreichen der Erhaltungsdosis die Behandlung für die jeweilige Saison beendet. Bei der prä-/kosaisonalen und der ganzjährigen Therapie wird die Behandlung mit der Erhaltungsdosis bzw. der individuell tolerierten Höchstdosis fortgeführt (Fortsetzungsbehandlung). Bei den meisten Patientinnen und Patienten kann die Allergendosis bis auf die vom Hersteller empfohlene Erhaltungsdosis gesteigert werden. Treten nicht tolerierbare Nebenwirkungen auf, wird die höchste noch tolerierte Dosis weitergespritzt.

SLIT

Der Beginn der sublingualen Therapie ist eine nicht delegierbare ärztliche Aufgabe [11]. Nach der Erläuterung, wie die Tablette bzw. die Tropfen einzunehmen sind, geben die Eltern bzw. nimmt das Kind oder die/der Jugendliche die SLIT unter ärztliche Aufsicht ein und belässt sie 2 Minuten ohne zu schlucken unter der Zunge [7]. Erst dann kann geschluckt werden. Je nach Präparat kann danach gleich oder nach 5 Minuten etwas getrunken werden. Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 30 Minuten ist nach der ersten Einnahme einzuhalten. Je nach Präparat wird sofort mit der Erhaltungsdosis begonnen oder es erfolgt eine weitere Dosissteigerung im häuslichen Umfeld über einige Tage. Tropfenpräparate bieten bei problematischer Verträglichkeit die Option einer langsameren Steigerung oder einer niedrigeren Erhaltungsdosis.

Praktische Durchführung der SCIT

Vorbereitung

Vor jeder Injektion wird die Patientin bzw. der Patient zu folgenden Punkten befragt [11, 4]:

- Bestehen aktuelle allergische oder andere relevante Beschwerden wie Fieber, reduziertes Allgemeinbefinden oder Ähnliches? Personen mit Asthma sollten gezielt nach Atemwegsbeschwerden gefragt werden, da bei instabilem oder unzureichend behandeltem Asthma das Risiko einer Allgemeinreaktion steigt.
- Werden Medikamente neu oder in veränderter Dosierung genommen?
- Wurde eine Schutzimpfung vorgenommen?
- Wie wurde die letzte Injektion vertragen?

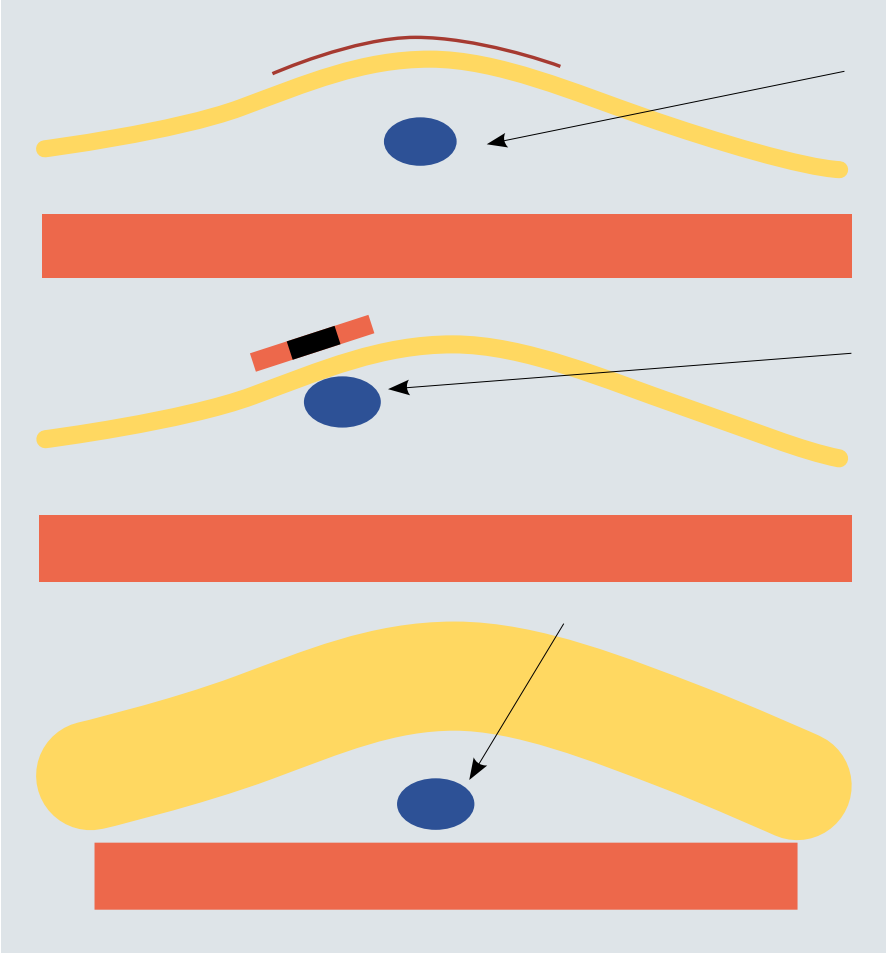
Diese Fragen können bereits bei der Anmeldung der Patientin oder des Patienten von der Medizinischen Fachangestellten (MFA) bzw. vom Klinikpersonal gestellt werden. Auch das Injektionsintervall kann vorab von der MFA überprüft werden, da bei Überschreiten evtl. eine Dosisreduktion erforderlich wird. Die Ärztin oder der Arzt soll sich jedoch vor der Injektion ein eigenes Bild vom Zustand der Patientin oder des Patienten machen und sie bzw. ihn im Bedarfsfall untersuchen und entscheiden, ob die Allergeninjektion verschoben werden muss. Besteht ein Asthma bronchiale, sollte bei vermuteter unzureichender Asthmakontrolle eine Lungenfunktionsprüfung (Spirometrie) erfolgen. Alternativ kommt eine Peak-Flow-Messung in Betracht. Ein unkontrolliertes Asthma ist eine Kontraindikation für eine AIT.

Injektionstechnik

Die Allergeninjektion stellt eine ärztliche Tätigkeit dar und darf nicht delegiert werden [11]. Vor der Injektion sollen noch einmal die eindeutige Zuordnung des Präparats zur Patientin bzw. zum Patienten und die korrekte Dosis überprüft werden. Zur Injektion wird eine 1-ml-Spritze mit Feingraduierung bis 0,01 ml mit einer Injektionsnadel Größe 14–18 mit kurzem Anschliff, Länge mindestens 25 mm, verwendet. Die Nadel sollte nach dem Aufziehen der Therapielösung gewechselt werden, um Lokalreaktionen zu vermindern. Die Injektion erfolgt vorzugsweise ca. eine Handbreit über dem Olekranon an der Streckseite des Oberarms streng subkutan in eine abgehobene Hautfalte in einem Winkel von 45°. Bei ausgeprägtem Unterhautfettgewebe müssen ein steilerer Winkel und eine ausreichend lange Nadel gewählt werden (Abb. 2). Zuvor wird aspiriert, bei einem Injektionsvolumen von 1 ml oder Bewegungen der Patientin oder des Patienten evtl. ein zweites Mal. Eine zu oberflächliche Injektion kann zu vermehrten Lokalreaktionen, eine zu tiefe Injektion zu einem zu schnellen Abfluten des Allergens mit unerwünschten Allgemeinreaktionen führen.

Nach der Injektion und dem Entfernen der Nadel sollte der Stichkanal kurze Zeit mit einem Tupfer komprimiert werden, um den Rückstrom von Allergenlösung zu vermeiden. Wird nur ein Allergenextrakt verwen-

Abbildung 2. Injektionstechnik. Oben: richtig. Mitte: zu flache und oberflächliche Injektion (begünstigt Lokalreaktionen) Unten: adipöse Patientin bzw. Patient (steilerer Injektionswinkel erforderlich)



Graphik mit frdl. Genehmigung von Prof. Dr. med. Bodo Niggemann, Berlin

det, ist es üblich, bei jeder Injektion den Arm zu wechseln, um einer Granulombildung am Injektionsort vorzubeugen.

Dokumentation

Das Präparat, die Allergendosis, der Injektionsort und die Injektionszeit werden auf einem Dokumentationsbogen oder in der Praxissoftware dokumentiert.

Nachbeobachtung

Nach der Injektion muss die Patientin oder der Patient noch mindestens 30 Minuten unter ärztlicher Beobachtung bleiben, bei 2 Injektionen 30 Minuten nach der letzten. Die oder der Behandelte soll angehalten werden, alle auf eine allergische Reaktion verdächtigen Symptome dem Praxispersonal zu melden. Nach der Beobachtungszeit wird die Injektionsstelle kontrolliert und die Verträglichkeit dokumentiert [11].

Injektionstechnik bei einer subkutanen AIT

Verhalten am Tag der Injektion

Kurz vor der Injektion und für den Rest des Tages sind Augmentationsfaktoren für allergische Reaktionen (z. B. starke körperliche Anstrengung, Saunabesuch, Alkoholgenuss) zu vermeiden. Kinder bis 12 Jahre sollen von einem Erwachsenen begleitet werden. Wenn die Kinder älter als 12 Jahre sind und allein zur Hyposensibilisierung gehen sollen, können die Eltern entsprechend dem Reifegrad des Kindes ihre Erlaubnis hierzu erteilen (z. B. auf Therapieinformationsblatt SCIT) [11]. Lokalreaktionen können durch Kühlen (z. B. mittels Cold Pack) abgemildert werden.

Verhalten bei Flaschenwechsel, Infekten und verlängerten Injektionsintervallen

Die Empfehlungen in den Fachinformationen der einzelnen Präparate zur evtl. Dosisreduktion bei Verwendung einer neuen Flasche in der Erhaltungsphase, beim Überschreiten der Injektionsintervalle, bei Pollen-SCIT während der Pollenzeit und bei Infekten sind unterschiedlich. Bei vielen Präparaten ist eine Dosisreduktion zu Beginn einer neuen Flasche nicht erforderlich. Bei einer SCIT mit Pollen kann bei Patientinnen und Patienten ohne relevante allergische Symptome die Allergendosis in der Pollenzeit unverändert belassen werden, wenn diese die SCIT gut tolerieren. Bei leichten Infekten ohne Fieber und unbeeinträchtigtem Allgemeinbefinden können die Injektionen im gewohnten Abstand verabreicht werden. Nach akuten fieberhaften Infektionen sollte die nächste Injektion frühestens eine Woche nach Gesundung des Kindes erfolgen.

Antihistaminikum vor SCIT?

Treten bei SCIT lokale oder systemische Nebenwirkungen auf, stellt sich die Frage, ob diese unerwünschten Reaktionen durch vorherige Gabe eines Antihistaminikums verhindert oder zumindest abgeschwächt werden können.

- Gegen eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum spricht, dass hierdurch frühe Symptome als Hinweis auf eine systemische Reaktion eventuell maskiert werden könnten.
- Für die Gabe bei ausgewählten Patientinnen oder Patienten spricht, dass hierdurch die Häufigkeit schwerer systemischer Reaktionen vermindert und bei mehr Patientinnen und Patienten die Allergenmenge bis zur empfohlenen Erhaltungsdosis gesteigert werden kann [2, 10]

Die Leitlinie AIT kommt daher zum Schluss: „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“ [11]. Die Wirksamkeit der SIT wird durch die Einnahme eines Antihistaminikums nicht beeinträchtigt.

Praktische Durchführung der SLIT

Verabreichung

Die Tablette bzw. die Tropfen werden möglichst zur gleichen Tageszeit, welche die Familie selbst für sich als optimal festlegt, unter die Zunge gegeben, wo sich die Tablette noch auflöst. Die Tablette bzw. Tropfen sollten dort für 2 Minuten verbleiben, bevor geschluckt wird. Es empfiehlt sich, die Einnahme an ein vertrautes tägliches Ritual zu koppeln (z. B. vor dem gemeinsamen Essen der Familie) [7]. Kontaktlinsen sollten ggf. vor der Einnahme der SLIT eingesetzt werden. Es wird empfohlen, nach der Einnahme der SLIT die Hände zu waschen. Zähneputzen vor der SLIT sollte vermieden werden, da es nach dem Zähneputzen zu vermehrten Missempfindungen im Mundraum kommen kann. Innerhalb der ersten 5 Minuten nach Verabreichung soll die Patientin oder der Patient noch nicht trinken oder essen. Wenn eine Dosis vergessen wurde, kann sie später am selben Tag noch nachgenommen werden. Es sollte aber nie mehr als eine Tagesdosis pro Tag eingenommen werden.

Unerwünschte Wirkungen

Meist milde lokale Nebenwirkungen für jeweils einige Minuten sind in den ersten Wochen der Therapie in einer Häufigkeit von 45–80% zu erwarten und limitieren sich zumeist nach wenigen Therapiewochen [11]. Auf Symptome wie enoraler Juckreiz, Schwellung an den Lippen oder im Mundraum oder Rhinitis soll deshalb vor Therapiebeginn hingewiesen werden [7]. Die Zeit der Nachbeobachtung nach der ersten Gabe lässt sich gut nutzen, um entsprechende Symptome zu erfassen und Tipps zur Vermeidung zu geben.

So kann nach 5 Minuten ein Eiswürfel gelutscht werden oder die Applikation statt sublingual vor der Zahnreihe im Vestibulum oris erfolgen. Bei belastenden Beschwerden kann gerade zu Beginn der Behandlung eine Prämedikation mit einem modernen Antihistaminikum erfolgen [11].

Verlaufskontrollen und Adhärenzoptimierung

Zwei Wochen nach Start der SLIT und dann mindestens alle 3 Monate empfiehlt sich ein persönlicher Kontrolltermin, um nach Nebenwirkungen zu fragen, eine symptomatische Therapie anzubieten und Informationen zur Integration der Dauertherapie in den Alltag der Familie zu erhalten. Damit kann die langfristige Therapieadhärenz optimiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei SLIT

Bei Verletzungen und Entzündungen im Mund oder Zahnausfall sollte die Behandlung bis zur vollständigen Abheilung ausgesetzt werden. Falls sie länger als 7 Tage unterbrochen wurde, muss sie unter ärztlicher Aufsicht wieder aufgenommen werden. Einschränkungen in der täglichen Aktivität, wie sie z. B. für Sport bei der SCIT gelten, gibt es bei der SLIT nicht.

Besondere Vorsicht ist bei Kindern mit Asthma bronchiale und akuter Atemwegsinfektion geboten. Eine möglichst vollständige, zumindest partielle Asthmasymptomkontrolle, unabhängig vom Therapieniveau, muss gegeben sein und die Notfallmedikamente (z. B. Salbutamol) müssen griffbereit sein, bevor die Therapie gegeben wird. Die Verordnung eines Anaphylaxie-Notfallsets ist nicht erforderlich. Bei verstärkten Nebenwirkungen oder Auffälligkeiten muss umgehend ärztlicher Rat gesucht werden. Oft können die Nebenwirkungen durch Beratung oder Prämedikation so gut abgemildert werden, dass die Therapie weiter durchgehalten werden kann.

Die Erstbehandlung möglicher unerwünschter Wirkungen bei SCIT und SLIT wird von D. Wiesenäcker auf Seite 50 in diesem Journal besprochen.

Schutzimpfungen unter AIT

Der Abstand zwischen einer planbaren Schutzimpfung und einer Allergeninjektion sollte mindestens 1 Woche betragen. Planbare Schutzimpfungen sollten daher in der Erhaltungsphase der SCIT

in der Mitte zwischen 2 vierwöchentlich durchgeführten Allergeninjektionen durchgeführt werden. Sofort notwendige Schutzimpfungen, wie Tetanus nach Verletzungen, können und sollen jederzeit verabreicht werden [11]. Dies dürfte allerdings bei nach STIKO regulär durchgeimpften Kindern und Jugendlichen nur selten erforderlich werden.

Bei der SLIT müssen keine Abstände zu Impfungen eingehalten werden.

Dauer der Therapie

Die Dauer der SCIT und der SLIT sollte bei Atemwegsallergien mindestens 3 Jahre betragen [11]. Die Beurteilung des Therapieerfolgs kann nur anhand klinischer Parameter wie Besserung der Symptome bzw. der Lungenfunktion sowie Reduktion des Medikamentenverbrauchs erfolgen, verwertbare immunologische Parameter hierfür sind nicht vorhanden. Auch Pricktest und sIgE bleiben bei Therapieende bei den meisten Patientinnen und Patienten positiv („immunologische Narbe“). In der Praxis hat sich das in der Übersicht dargestellte Vorgehen bewährt.

Übersicht: Wie lange bei Inhalationsallergie hyposensibilisieren?

Nach 2 Jahren kein Effekt:

- Diagnose überprüfen, nochmalige Diagnostik erwägen.
- Neue oder veränderte Allergenbelastung in Betracht ziehen.
- Wurde ein Präparat verwendet, für das ein dokumentierter Wirksamkeitsnachweis vorliegt? Wenn nein, Präparatewechsel erwägen.
- Bei eindeutiger Diagnose, Anwendung eines Präparats mit Wirksamkeitsnachweis und guter Adhärenz Therapie abbrechen.

Nach 3 Jahren guter Therapieerfolg:

- Nach Packungsende Therapie beenden.

Nach 3 Jahren Symptombesserung, aber noch störende Restsymptomatik:

- AIT evtl. um bis zu 2 Jahre fortsetzen.

Dr. med. Peter J. Fischer

Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Allergologie und Kinderpneumologie
Mühlbergle 11 | 73525 Schwäbisch Gmünd
peter.j.fischer@t-online.de

Dr. med. Michael Gerstlauer

Universitätsklinikum Augsburg
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Stenglinstraße 2 | 86156 Augsburg
michael.gerstlauer@uk-augsburg.de

Literatur

1 Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 558–562

2 Cox L, Nelson H, Lockey R et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. J Allergy Clin Immunol 2011; 127(1): 1–55

3 Englert L, May S, Kaul S et al. Therapieallergene-Verordnung. Bundesgesundheitsbl 2012; 55: 351–357

4 Fischer PJ, Friedrichs F. Praktische Durchführung der Hyposensibilisierung. Monatsschr Kinderheilkd 2013; 161: 608–1

5 Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ et al. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 319–325

6 Frost L, Johansen P, Petersen S et al. Persistent subcutaneous nodules in children hyposensitized with aluminium-containing allergen extracts. Allergy 1985; 40: 368–372

7 Gerstlauer M. Praktische Aspekte der sublingualen Immuntherapie bei Kindern und Jugendlichen. Pädiatrische Praxis 2010; 76: 297–301

8 Klimek L. Aufklärung vor Beginn einer allergenspezifischen Immuntherapie. AeDA empfiehlt Therapieinformationsblätter. Allergo Journal 2019; 28 (6): 118

9 Lüderitz-Püchel U, Keller-Stanislawski B, Haustein D. Neubewertung des Risikos von Test- und Therapieallergenen. Eine Analyse der UAW-Meldungen von 1991–2000. Bundesgesundheitsbl 2001; 44: 709–718

10 Ohashi Y, Nakai Y, Murata K. Effect of pretreatment with fexofenadine on the safety of immunotherapy in patients with allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 96: 600–605

11 Pfaar O, Ankermann T, Augustin M et al. Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Allergologie 2022; in press

12 Zimmer J, Schmidt S, Klos J, Döring S. The method makes the extract: Comparative analysis of birch pollen allergen extracts. Clin Exp Allergy 2022; 52(6): 784–787

13 Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ et al. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. Allergy 2010; 65: 1525–1530

Allergen-Immuntherapie bei der Behandlung der Gräser- und Baumpollenallergie

Antje Schuster, Düsseldorf

Bei Kindern und Jugendlichen liegen in Bezug auf Gräser- und Baumpollenallergene hohe Sensibilisierungsraten und Prävalenzen für dadurch bedingte saisonale allergische Erkrankungen – die Allergische Rhinokonjunktivitis (ARK) und Asthma bronchiale – vor. Die Allergen-Immuntherapie (AIT) ist eine empirisch erfolgreiche, kausale Therapie der pollenassoziierten Allergien. Gerade im Kindes- und Jugendalter ist die Datenlage zur Wirksamkeit jedoch eher schwach. Nichtsdestotrotz stehen uns Kinder-Allergologinnen und -Allergologen relevante Informationen zur Verfügung, wenn es um die Entscheidung zu einer AIT bei Gräser- und Baumpollenallergien unserer Patientinnen und Patienten geht.

Gräser- und Baumpollenallergien bei Kindern und Jugendlichen

Allergische Sensibilisierungen auf Gräser- und Baumpollen können bei Kindern zu Allergischer Rhinokonjunktivitis (ARK) und zu polleninduziertem Asthma bronchiale führen. In der großen 2003–2006 deutschlandweit durchgeführten KiGGS-Studie zeigten sich bei den 3–17 Jahre alten Kindern und Jugendlichen hohe Sensibilisierungsraten: über 14 % auf Birke und sogar über 20 % auf Lieschgras und Roggen [23]. Die 2. KiGGS-Folgeerhebung, die von 2014–2017 durchgeführt wurde, ergab bei den Kindern/Jugendlichen von 0–17 Jahren Lebenszeitprävalenzen von 11 % für Heuschnupfen und 6 % für Asthma bronchiale [25] Andere epidemiologische Studien ergaben teilweise noch deutlich höhere Prävalenzraten (z. B. [2]).

Eine Reihe von Untersuchungen hat gezeigt, dass das alltägliche Leben von Kindern mit allergischer Erkrankung durchaus belastet ist; auch die oft nur als Bagatellerkrankung abgetane ARK hat relevante negative Auswirkungen auf die Lebensqualität und die Leistungsfähigkeit in Schule und Beruf [6, 11,30]. Zudem kann es im Laufe der Erkrankung zu einem sog. „Etagenwechsel“ von einer rein rhinokonjunktivitischen Symptomatik zum bronchialen Asthma kommen.

Rahmenbedingungen der zeitgemäßen AIT

Im Gegensatz zu der nur symptomorientierten Behandlung stellt die AIT den kausalen Therapieansatz dar: Durch Verabreichung spezifischer Allergene kommt es über immunmodulatorische Mechanismen zur spezifischen Allergentoleranz-Induktion. Die Indikation zur Gräser- und Baumpollen-AIT beinhaltet u. a. den Nachweis der spezifischen Sensibilisierung sowie den eindeutigen Zusammenhang von Exposition und klinischer Symptomatik. Die Kinder sollten mindestens 5 Jahre alt sein. Möglicherweise haben Patientinnen bzw. Patienten mit einer per Komponentendiagnostik nachweisbaren Sensibilisierung auf die Majorallergene von Gräser- bzw. Baumpollen (Phl p 1/Phl p5 als Gräserpollen-Majorallergene; Bet v1 als Birkenpollen-Majorallergen) einen besseren Therapieerfolg der AIT [20].

Es gibt eine ganze Reihe unterschiedlicher Allergenextrakte zur AIT bei Gräser- und Baumpollenallergie auf dem Markt. Diese Produkte sind wegen ihrer aufgrund herstellerspezifischer Verarbeitung heterogenen Zusammensetzung allerdings nicht direkt vergleichbar. Daher entschlossen sich die Verfasser der S2k-„Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen“ [18] zu einer produktspezifischen Bewertung der auf dem heimischen Markt zur Verfügung stehenden AIT-Präparate. Die tabellarischen Übersichten mit den präparatespezifischen Produktdarstellungen werden weiter regelmäßig aktualisiert und sind auf der Webseite der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie abrufbar [7]. Diese die awmf-AIT-Leitlinie ergänzenden, im Internet abrufbaren produktspezifischen Tabellen mit Daten zum studienbasierten Wirkungsnachweis und zur Zulassung sind zwar nicht als Positiv-/Negativliste konzipiert, geben den Verordnenden in der pädiatrischen Allergologie allerdings eine wertvolle Hilfestellung und Entscheidungsgrundlage bei der ärztlichen Empfehlung zu einer möglichst leitliniengerechten, sicheren und wirksamen Behandlung.

Bei Durchsicht der Listen wird die Pädiaterin bzw. der Pädiater allerdings feststellen müssen, wie begrenzt die Studienlage für Kinder ist. Dies ist sicherlich auch der Tatsache geschuldet, dass es heutzutage ethisch fragwürdig ist, Kinder ggf. über 3 Jahre einer invasiven Placebo-Behandlung zu unterziehen.

Gräserpollen-SCIT

Allergische Rhinokonjunktivitis

Die Wirksamkeit der SCIT in der Behandlung von **erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ARK** bei Gräserpollenallergie wurde in vielen klinischen Studien demonstriert, die teilweise auch unter 18-Jährige einschlossen (Übersichten bei [8, 9]): Es fanden sich im Vergleich zu Placebo Verminderungen der Symptom-Scores, der Medikations-Scores, der kombinierten Medikations-/Symptom-Scores und eine Verbesserung der Lebensqualität.

Hingegen ist die Wirksamkeit der SCIT bei der Gräserpollen-assoziierten **ARK im Kindes- und Jugendalter** nur durch wenige Studien belegt. Eine aktuelle „Real-World“-Studie demonstrierte eine statistisch signifikante Reduktion der ARK-Medikation bei Kindern von über 60 % nach Gräserpollen-SCIT [27]. Auch eine andere, offene Studie mit 6 verschiedenen SCIT-Produkten wies – bei gutem Sicherheitsprofil – auf eine Wirksamkeit der SCIT bei ARK im Kindes- und Jugendalter hin [12]. Insgesamt sind wir nichtsdestotrotz mit der Situation konfrontiert, dass unsere ärztliche Erfahrung uns – unterstützt von Daten aus der Literatur – zwar den Eindruck der Wirksamkeit einer Gräserpollen-SCIT bei AR im Kindesalter vermittelt, dass der eigentlich geforderte wissenschaftliche Gold-Standard-Nachweis dafür jedoch nicht sehr robust ist.

Asthmaprävention

Neben der direkten Beeinflussung der ARK ist ein erwünschtes Behandlungsziel auch die **Prävention eines Asthma bronchiale**. Die Ergebnisse der prospektiv, aber offen durchgeführten „PAT(„preventive allergy treatment“)-Studie sprechen in der Tat für die Verminderung des Risikos der Entwicklung eines Asthma bronchiale nach Gräser- oder Birkenpollen-SCIT im Vergleich zur rein symptomatischen Behandlung, auch noch 7 Jahre nach Beendigung der SCIT [10]. Ähnlich positiv waren auch die Ergebnisse einer retrospektiven Analyse anhand von Krankenkassendaten an einem großen Kollektiv von Versicherten jeden Alters mit saisonaler Allergie mit versus ohne SCIT [21].

Allergisches Asthma bronchiale

Die Indikation zur SCIT bei **allergischem Asthma** wird traditionell zurückhaltender gestellt als bei der ARK. Grundsätzlich sprechen retrospektive Daten allerdings für eine positive Wirkung einer AIT auf das Asthma bronchiale [22]. In einem Cochrane-Review wurden bei der Analyse der Wirksamkeit einer SCIT bei allergischem Asthma – mit ca. 20 Primärliteratur-Studien, die gräserpollenallergische Patientinnen und Patienten einschlossen – positive Effekte dokumentiert, so eine signifikante Reduktion von Asthma-Symptom-Scores und -Medikamentenverbrauch sowie eine Verringerung der bronchialen Hyperreagibilität [1]; es gab keine separate Analyse für Kinder.

Die wissenschaftliche Datenlage für die Wirkung der SCIT bei Kindern mit Asthma bei Gräserpollenallergie ist leider weiterhin schwach. Es gibt nur eine placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 35 Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 3 und 16 Jahren mit saisonalem gräserpollenassoziiertem Asthma, in der gezeigt werden konnte, dass eine SCIT mit einem nicht modifizierten Allergenextrakt den Asthma-Symptom-Medikamenten-Score signifikant reduzieren konnte [19]. Positiv sind auch die Ergebnisse der aktuellen Real-World-Studie, die bei Kindern eine um 27,4 % statistisch signifikant verringerte Verordnung von Asthmamedikamenten nach dreijähriger Behandlung demonstrierte [27].

Die Nationale Versorgungsleitlinie Asthma empfiehlt bei allergischem Asthma auch im Kindesalter, die Indikation zur AIT zu prüfen, wenn die allergische Komponente der asthmatischen Beschwerden gut dokumentiert ist [15].

Gräserpollen-SLIT

Allergische Rhinokonjunktivitis

Die Datenlage zur SLIT bei Gräserpollenallergie mit den auf dem Markt befindlichen Sublingualtabletten im Kindesalter ist durch rezente placebokontrollierte Doppelblind-Studien mit hohen Patientenzahlen sehr gut: Die Wirksamkeit der Verum-Behandlungen bei der **ARK** von Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren wurde durch signifikant niedrigere Symptom-, Medikations- und kombinierte Symptom-Medikations-Scores sowie eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität im Vergleich zu Placebo belegt [4, 5, 13,28]. Daher wurden zwei Tabletten-Präparate auch für Kinder ab 5 Jahren zugelassen. Real-Life-Daten stützen diese positiven Ergebnisse [27, 31]. Ob ein perenniales oder ein kosaisonales Behandlungsschema gewählt wird, scheint die klinischen Effekte auf lange Sicht nicht relevant zu beeinflussen [17]. Für ein Produkt konnte inzwischen auch ein „Carry-over“-Effekt, also ein Fortbestehen der klinischen Wirksamkeit 2 Jahre nach Beendigung einer dreijährigen Behandlung bei Kindern ab 5 Jahren dokumentiert werden [26].

Verträglichkeit und Sicherheit der SLIT erwiesen sich in den klinischen Studien als gut: 40–75 % der SLIT-Patientinnen und -Patienten haben zwar vor allem in den ersten Wochen der Behandlung leichte lokale Nebenwirkungen in der Mundhöhle, auf die es vor Therapiebeginn unbedingt hinzuweisen gilt. Insgesamt wird das Risiko für unerwünschte schwere systemische Reaktionen bei der SLIT gegenüber der SCIT aber als geringer bewertet. Allerdings muss man diejenigen, die eine Anamnese schwerer systemischer Nebenwirkungen unter SCIT aufweisen, auch als Risikopatientinnen und -patienten bei einer SLIT einstufen.

Die gegenüber der SLIT noch sehr zurückhaltende Bewertung in der AIT-Leitlinie von 2009 hat sich inzwischen geändert. Die dokumentierte Wirksamkeit und Sicherheit der SLIT bei der durch Gräserpollenallergie bedingten Rhinokonjunktivitis von Kindern und Jugendlichen wird auch in der aktuellen AIT-Leitlinie zum Ausdruck gebracht [18]. Es können derzeit allerdings nur die beiden gut untersuchten, zugelassenen Präparate zur SLIT bei Kindern empfohlen werden. Gegenstand der Diskussion ist die potenziell schlechtere Adhärenz über die Zeit der dreijährigen Behandlung bei der SLIT (s. a. [27]), wenn keine regelmäßigen Arztbesuche wie bei der SCIT vorgesehen sind. Hier ist die Etablierung eines wirksamen Recall-Systems durch die oder den Verordnenden zu fordern.

Asthmaprävention

Ein interessanter weiterer Aspekt liegt in der Frage, ob eine bei ARK durchgeführte SLIT das Risiko der Entwicklung eines Asthma bronchiale zu reduzieren vermag. Hinweise auf einen solchen **asthmapräventiven Effekt** einer Gräserpollen-SLIT bei Kindern hatte bereits eine offene Studie geliefert [16]. Auch Real-World-Daten sprechen für ein vermindertes Risiko für ein neuauftretendes Asthma durch eine bei ARK durchgeführten Gräserpollen-SLIT [31]. Seit einigen Jahren liegen uns auch die Ergebnisse der sogenannten „GAP“-Studie (GAP: Grass Sublingual Immunotherapy Tablet Asthma Prevention) vor, die prospektiv und kontrolliert an über 800 Kindern im Alter von 5–12 Jahren mit gräserpolleninduzierter ARK durchgeführt wurde: Nach Abschluss der dreijährigen SLIT wiesen die Verum-behandelten Kinder neben der positiven Wirkung auf die ARK signifikant weniger Asthmasymptome auf als die Kinder der Kontrollgruppe sowie einen signifikant niedrigeren Verbrauch an Asthmamedikamenten; dieser Effekt hielt noch 2 Jahre nach Abschluss der Behandlung an [26]. Die Option möglicher positiver krankheitsmodifizierender Effekte sind bei der Indikationsstellung zur Gräserpollen-SLIT also mitzubedenken.

Allergisches Asthma bronchiale

Im Vergleich zur ARK gibt es nur begrenzt Daten zur Wirksamkeit der Gräserpollen-SLIT beim allergischen Asthma bronchiale. In einer der klinischen Studien zur Gräserpollen-SLIT bei ARK im Kindesalter konnte in einer Subgruppe von Kindern, die ein begleitendes saisonales allergisches Asthma hatten, auch ein numerisch positiver Effekt auf das Asthma bronchiale festgestellt werden; die Zahlen in dieser Subgruppe waren aber nicht hoch genug, um signifikant gültige Aussagen treffen zu können [5]. Eine Studie mit einem flüssigen SLIT-Präparat hatte ebenfalls positive Effekte auf das Asthma der Kinder gezeigt [24]. Indirekte Hinweise auf die Wirksamkeit einer Gräserpollen-SLIT auch auf das kindliche Asthma liefern wiederum aktuelle Real-World-Daten, die bei Kindern eine um 21 % signifikant verringerte Verordnung von Asthmatherapeutika nach dreijähriger SLIT dokumentierten [27].

Baumpollen-SCIT

Allergische Rhinokonjunktivitis

Es gibt eine ganze Anzahl klinischer Studien, in denen eine Verminderung von ARK-Symptomatik und/oder -Medikamentenverbrauch durch eine SCIT bei Frühblüher-/Birkenpollenallergie nachgewiesen werden konnte. Allerdings wurden nur wenige Kinder/Jugendliche in diese Untersuchungen eingeschlossen; spezifisch pädiatrische Studien fehlen vollständig. Eine Zusammenstellung der klinischen Studien findet sich

in einer Metaanalyse von 2017 [8]. Wertvolle positive Daten liefert wiederum die Real-World-Studie, die bei Kindern nach dreijähriger Baumpollen-SLIT eine statistisch signifikant um über 40 % verminderte Verordnung symptomatisch wirksamer Antiallergika dokumentierte [27].

Asthmaprävention

Zur Frage eines **asthmapräventiven Effekts** durch Baumpollen-SCIT bei ARK sei wiederum auf die „PAT“-Studie verwiesen, s. oben [10]. Eine große retrospektive Analyse bei Patientinnen und Patienten jeden Alters mit Birkenpollenallergie wies neben der Wirksamkeit der AIT bei ARK und Asthma auch auf einen asthmapräventiven Effekt hin [29].

Allergisches Asthma bronchiale

Zur Wirksamkeit einer spezifischen SCIT auf das Baumpollen-induzierte **Asthma** gibt es nur Daten für Erwachsene, und auch diese sind nur spärlich. Hinweise auf die Wirksamkeit der Baumpollen-SLIT liefert wiederum eine Real-World-Analyse auf der Basis von Krankenkassen-Daten, wonach sich nach dreijähriger Behandlung bei Kindern eine statistisch signifikant um 14,1 % verringerte Zahl an Verordnungen für Asthmamedikation dokumentieren ließ [27].

Baumpollen-SLIT

Zur Birkenpollen-SLIT sind moderne Präparate in Tropfen- und Tablettenform grundsätzlich zugelassen. Für Kinder und Jugendliche bietet sich diese Therapieform allerdings aktuell nicht an. Eines der Flüssigpräparate ist inzwischen für Kinder nicht mehr zugelassen, da nach Dosisfindungsstudien auf eine höhere Konzentration als beim Vorgängerpräparat umgestellt wurde. Ein zweites Flüssigpräparat ist erst ab 18 Jahren zugelassen, es gibt es zwar Sicherheits-, aber noch keine ausreichenden Wirksamkeitsdaten für 6- bis 14-Jährige [14]. Ältere flüssige Baumpollen-SLIT-Präparate sind unzureichend untersucht. Die neu entwickelte, in einer größeren Phase-III-Studie mit 634 ARK-Patientinnen und -Patienten im Alter von 12–65 Jahren untersuchte Birkenpollentablette, deren Wirksamkeit auch in der Zeit des Erlen- und Haselpollenflugs demonstriert werden konnte [3], ist in Deutschland erst ab 18 Jahren zugelassen. Klare Vorteile einer Baumpollen-SLIT bzgl. Asthma sind den Studien nicht zu entnehmen; ein kontrolliertes Asthma stellt jedoch wie üblich keine Kontraindikation dar.

Fazit

Die AIT bei Gräser- und Baumpollenallergie im Kindes- und Jugendalter ist eine etablierte, empirisch erfolgreiche, kausale Therapie. Bei genauer Betrachtung ist festzustellen, dass die wissenschaftliche Datenlage für die Wirksamkeit der verschiedenen Präparate bei ARK und allergischem Asthma bronchiale in dieser Altersgruppe – abgesehen von wenigen Ausnahmen – relativ schwach ist.

Eigentlich ist es unser ärztliches Ziel, möglichst früh kausaltherapeutisch in das pathophysiologische Geschehen bei kindlichen Allergien einzugreifen und durch eine AIT Toleranz zu induzieren. Dies ist allerdings nicht immer einfach, denn für Kinder stehen nur wenige Präparate zur Verfügung, deren Wirksamkeit durch zeitgemäße Studien in dieser Altersgruppe belegt ist.

Prof. Dr. med. Antje Schuster

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Düsseldorf
40225 Düsseldorf
schuster@med.uni-duesseldorf.de

Anmerkung: Die Verwendung der sogenannten gendergerechten Sprache in diesem Beitrag erfolgt aufgrund eines Vorstandsbeschlusses der GPA und entspricht weder dem Wunsch noch der persönlichen Überzeugung der Autorin.

Literatur

1 Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2010; (8): CD001186

2 Asher MI, Montefort S, Björkstén B et al.; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 2006; 368(9537): 733–43

3 Biedermann T, Kuna P, Panzner P et al. The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: Results from a randomized, double-blind, placebo controlled phase III trial. J Allergy Clin Immunol 2019; 143(3): 1058–1066 e1056.

4 Blaiss M, Maloney J, Nolte H et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 64–71. Erratum in: J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 436

5 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: 167–173

6 Chida Y, Hamer M, Steptoe A. A bidirectional relationship between psychosocial factors and atopic disorders: a systematic review and meta-analysis. Psychosom Med 2008; 70: 102–16

7 Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie. Übersichtstabelle mit sämtlichen Präparaten, Anzahl der Studien und Jahr der Produktzulassung; verfügbar unter: ↗ **http://www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit/**; aufgerufen am 29.4.2022

8 Dhami S, Nurmatov U, Arasi S et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. Allergy 2017; 72(11): 1597–1631

9 Dretzke J, Meadows A, Novielli N et al. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 1361–6

10 Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S et al.; (The PAT investigator group). 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

11 Jernelöv S, Lekander M, Almqvist C, Axelsson J, Larsson H. Development of atopic disease and disturbed sleep in childhood and adolescence – a longitudinal population-based study. Clin Exp Allergy 2013; 43: 552–9

12 Kopp MV, Konig IR, Friedrichs F et al. Comparison of Six Different Allergen Extracts for Subcutaneous Specific Immunotherapy in Children: An Open-Labelled, Prospective, Controlled Observational Trial. Int Arch Allergy Immunol 2019; 180(4): 284–290

13 Maloney J, Bernstein DI, Nelson H et al. Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet, MK-7243: a large randomized controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol 2014; 112: 146–153

14 Mösges R, Graute V, Christ H, Sieber HJ, Wahn U, Niggemann B Safety of ultra-rush titration of sublingual immunotherapy in asthmatic children with tree-pollen allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2010; 21(8):1135-8

15 Nationale Versorgungsleitlinie Asthma, 4. Auflage 2020 ↗ **https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-002l_S3_Asthma_2020-09.pdf**

16 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(4): 851–857

17 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

18 Pfaar O, Ankermann T, Augustin M et al. Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Allergologie 2022; in press

19 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

20 Schmid-Grendelmeier P. Rekombinante Allergene – Routinediagnostik oder Wissenschaft? Hautarzt 2010; 61: 946–53

21 Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, Wustenberg EG. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: Results from a large retrospective cohort study. J Allergy Clin Immunol 2015; 136(6): 1511–1516

22 Schmitt J, Wustenberg E, Kuster D et al. The moderating role of allergy immunotherapy in asthma progression: Results of a population-based cohort study. Allergy 2020; 75(3): 596–602

23 Schmitz R, Ellert U, Kalcklösch M, Dahm S, Thamm M. Patterns of sensitization to inhalant and food allergens – findings from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents. Int Arch Allergy Immunol 2013; 162: 263–70

24 Stelmach I, Kaczmarek-Woźniak J, Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Jerzynska J. Efficacy and safety of high-doses sublingual immunotherapy in ultra-rush scheme in children allergic to grass pollen. Clin Exp Allergy 2009; 39(3): 401–8

25 Thamm R, Poethko-Müller, C, Hüther A, Thamm M. Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. Journal of Health Monitoring 2018; 3(3). DOI 10.17886/RKI-GBE-2018-075

26 Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T et al.; GAP investigators. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. J Allergy Clin Immunol 2018; 141(2): 529–538. e13

27 Vogelberg C, Bruggenjurgen B, Richter H, Jutel M. Real-World Adherence and Evidence of Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy in Grass and Tree Pollen-Induced Allergic Rhinitis and Asthma. Patient Prefer Adherence 2020; 14: 817–827

28 Wahn U, Tabar A, Kuna P et al.; SLIT Study Group. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 160–166

29 Wahn U, Bachert C, Heinrich J, Richter H, Zielen S. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. Allergy 2019; 74(3): 594–604

30 Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M et al. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 381–7

31 Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. Allergy 2018; 73(1): 165–177

Allergen-Immuntherapie bei der Hausstaubmilbenallergie

*Hans-Ulrich Umpfenbach, Viersen-Dülken, und Monika Gappa, Düsseldorf (auf der Basis von A. Bufe 2016 [3])**

Die Hausstaubmilbenallergie (HMA) ist die häufigste perenniale Allergie und für die Betroffenen oft belastender als eine saisonale Allergie. Die wichtigsten Voraussetzungen für die Indikationsstellung zur Durchführung einer Allergen-Immuntherapie (AIT) sind eine sorgfältige Anamnese, die klare Diagnosestellung mit eindeutiger Relevanz der Hausstaubmilbenallergie für die klinischen Symptome und Symptompersistenz mit Reduktion der Lebensqualität trotz Durchführung der empfohlenen Umgebungsmaßnahmen (z. B. milbendichter Matratzenüberzug). Unter diesen Gegebenheiten ist eine AIT bei HMA auch bei Kindern und Jugendlichen indiziert, obwohl umfassende Evidenz in dieser Altersgruppe noch fehlt.

Relevante Milbenspezies und Milbenallergene

Es gibt wenige Milbenspezies, die in unserem Raum relevant sind; dazu gehören Dermatophagoides pteronyssinus und D. farinae. Die wesentlichen Allergenkomponenten, gegen die spezifische IgE bei mehr als 90 % der Betroffenen zu finden sind, sind Der p1, Der p2 und ggf. Der p23. Eine frühe Sensibilisierung gegen Der p23 war in der MAS-Studie mit dem Risiko verbunden, ein Asthma bronchiale zu entwickeln [15]. In Bezug auf die AIT könnte Der p23 eine Rolle spielen, wenn eine Monosensibilisierung vorliegt; dies scheint jedoch eher selten zu sein [16]. Wenn eine HMA-AIT nicht den erwünschten Effekt zeigt, ist eine Komponentendiagnostik wahrscheinlich sinnvoll. Da personalisierte Allergenextrakte allerdings nicht zur Verfügung stehen, ist die personalisierte Therapie bei Milbenallergie aktuell ein eher theoretischer, denn ein praktisch relevanter Ansatz.

* Textabschnitte, die ohne wesentliche Modifikation aus dem Sonderheft Spezifische Immuntherapie 2016 der GPA übernommen wurden, sind im Folgenden nicht besonders gekennzeichnet.

Klare Diagnosestellung

Bei der Inhalation der Hausstäube kommt es aufgrund der weiter unten dargelegten besonderen immunologischen Mechanismen häufiger als z. B. bei Pollenallergenen zu einer unspezifischen Verstärkung der Immunantwort. Diese Verstärkung ist wegen der sehr variablen Zusammensetzung des Aerosols schwer vorherzusagen. Sollte also die klinische Symptomatik einer Patientin bzw. eines Patienten mit Asthma und Hausstaubmilbensensibilisierung von der eher unspezifischen Wirkung der HMA abhängen, wäre eine AIT eventuell weniger effektiv und die Allergenkarenz wesentlich wichtiger.

Hier helfen klinisch zwei Indizien zur Entscheidung, ob eine AIT erfolgversprechend sein kann:

- Es liegt eine milbenspezifische Rhinokonjunktivitis (ARK) vor, entweder allein oder zusätzlich zu dem Asthma bronchiale.
- Der Nachweis der klinischen Aktualität wurde zusätzlich mit einer positiven nasalen HMA-Provokation geführt.

Vollständig sicher ist die positive Vorhersage für eine erfolgreiche AIT bei positiver nasaler Provokation nicht, weil auch die positive Reaktion unspezifisch sein kann. Bei einer positiven nasalen Provokation und dem eindeutigen Vorliegen einer durch Hausstaubmilben bedingten Rhinokonjunktivitis (anamnestisch und klinisch sowie nachgewiesene Sensibilisierung) ist die Indikation für die AIT aber gut zu stellen.

Auch bei einem isolierten Asthma bronchiale mit begleitender HM-Sensibilisierung sollte trotzdem eine nasale Provokation durchgeführt werden, und – nach Etablierung der Allergenkarenz (z. B. mittels Encasing), nach Ausschluss anderer Ursachen für das Asthma, z. B. Belastung, Infektionen, unspezifische Hyperreagibilität – die AIT bei stabiler Asthmakontrolle entsprechend indiziert werden.

Vor Beginn einer HSM-AIT sollte nach anderen ganzjährigen Sensibilisierungen (vor allem Tierhaaren und Pilzen) gefahndet werden; besteht eine Sensibilisierung gegen ein anderes ganzjähriges Allergen, kann die nasale Provokation dazu beitragen, das klinisch relevante Allergen zu identifizieren bzw. die klinische Relevanz der Hausstaubmilbensensibilisierung für die Symptome zu bestätigen.

Besonderheiten der Hausstaubmilbenallergie (HMA) (übernommen von A. Bufe, mit geringen Modifikationen [3])

Die verschiedenen Arten von Hausstaubmilben, ihre Lebensbedingungen, ihre Vermehrungseigenschaften und ihre Art, Allergene als Aerosole freizusetzen, sind Gegenstand umfangreicher Untersuchungen gewesen. Diese Untersuchungen haben zu der Entwicklung sinnvoller Maßnahmen wie Encasing geführt, um die pathologische Wirkung der Milbenallergene zu reduzieren. Die häusliche Sanierung und Encasingversorgung gehören zu den ersten Schritten bei der Therapie einer HMA, siehe dazu auch die gerade veröffentlichte Neuauflage der Leitlinie Allergieprävention [8].

Als häufigste Quelle häuslicher Milbenallergene findet man folgende Spezies: Dermatophagoides pteronyssinus (Der p), Dermatophagoides farinae (Der f) und Euroglyphus maynei (Eur m).

In tropischen Gegenden spielt die Vorratsmilbe Blomiatropicalis (Blo t) eine besondere Rolle. Nicht zu vergessen sind die europäischen Vorratsmilben: die Glycyphagidae, das sind Glycyphagus domesticus (Gly d) und Lepidoglyphus destructor (Lep d), die Acaridae Tyrophagus putrescentiae (Tyr p) und Acarus siro (Aca s) sowie die Chortoglyphidae Chortoglyphus ancutatus (Cho a) [2].

70 % aller Hausstaubmilben in Europa und Nordamerika sind die uns bekannten Der p- und Der-f-Antigenträger mit einer hohen Sequenzhomologie von 80–85 %, sodass die IgE-Antikörper kreuzreagieren. Sie tauschen den Sauerstoff und das Kohlendioxid nicht über ein Atemsystem, sondern über die Haut aus. Sie leben von menschlichen Hautschuppen und sonstigem organischen Abfall, der im Haushalt vorkommt. Es findet sich aber nie nur eine Spezies Milbe in einem Haushalt und man beobachtet von Haushalt zu Haushalt Unterschiede in der Häufigkeit einzelner Spezies. Daher wird von einigen Autoren vor Durchführung einer AIT empfohlen, nach der prädominanten Milbe im jeweiligen Hausstaub zu fahnden. Die Kreuzreagibilität zwischen Der p und Der f zuzüglich der zahlreichen Isoallergenvarianten gilt als groß, sodass bei Vorliegen einer Monosensibilisierung gegen eine der beiden genannten Milbenspezies von einem eher engen Epitopspektrum auszugehen ist.

Ein anderes potentes Allergen ist Der p23, das bei einer Minderheit der Betroffenen (2–5 % der Fälle) als Monosensibilisierung vorliegt. Das bedeutet, dass eine AIT, die die beiden dominanten Allergene Der p1 und Der f1 beinhaltet, kaum wirksam sein dürfte. Für Kinder gibt es dazu allerdings sehr wenige Daten, neuere Studien aus den beiden letzten Jahren lassen vermuten, dass die Co-Sensibilisierung mit Dp23 deutlich höher sein könnte und dieses Allergen für uns in der Zukunft wichtiger werden könnte [6, 11].

Aktuell sind 13 verschiedene Allergengruppen aus Milben bekannt. Die Hauptallergene der Milben (Gruppe I und II) sind Bestandteile der Faeces und Enzyme (Proteasen). Einige Allergene sind Produkte der verschiedenen Lebenszyklen, andere Bestandteile des Speichels. Die beiden wichtigsten Allergengruppen I und II sind biochemisch und molekular sehr gut charakterisiert, sie sind gentechnisch hergestellt und man hat zahlreiche Isoformen gefunden. Dabei sei daran erinnert, dass die Fähigkeit von Der p 1, Eiweiße proteolytisch zu verdauen, mit seiner Allergenität in Verbindung gebracht wurde. Nicht nur die Bindung an IgE-Antikörper, sondern die Eigenschaft, dass Der p 1 sich den Weg durch die Bronchialschleimhaut zu bahnen vermag, könnte seine Bedeutung als Allergen ausmachen. Zusätzlich wurde gezeigt, dass Der p 1 durch die Proteolyse eines wichtigen Rezeptors für IgE (CD23; der niedrig affine IgE-Rezeptor) in die Regulation der IgE-Antikörper eingreifen kann [17].

Die räumliche Struktur der Gruppe-II-Allergene ist von mehreren Disulfidbrücken abhängig. Die Mutation einer bestimmten Disulfidbrücke führt zum Verlust der 3D-Struktur, damit der IgE-Bindefähigkeit und der Allergenität des Moleküls. Diese Mutanten sind in der Diskussion, wichtige Substanzen für eine Hochdosisimmuntherapie mit Milbenallergenen zu werden. Wie sich aus anderen Studien ergab, kann Der p2 als Mimotop (Nachahmermolekül) des MD-2, dem Co-Rezeptor von TLR4, wirken und so die Bindung von Lipopolysacchariden (LPS) an TLR4 verstärken [19]. LPS gilt als Gefahrensignal (PAMP: pathogen associated molecular pattern) und kann sowohl die Sensibilisierung wie auch die Exazerbation einer Hausstaubmilbenallergie unspezifisch deutlich modellieren.

Wirksamkeit der AIT bei HMA

Die S2k-Leitlinie AIT fasst die aktuellen Studien produktspezifisch und nach WAO-Kriterien zusammen [14]. Eine aktuelle Tabelle wird in der neuen überarbeiteten Leitlinie zu finden sein; bis dahin sind die aktualisierten produktspezifischen Tabellen in der 2014 publizierten Leitlinie hilfreich für die Auswahl des am besten geeigneten Präparats.

Während für Erwachsene mit HMA aufgrund der Studienlage eine sublinguale AIT (SLIT) nicht nur für die allergische Rhinokonjunktivitis (ARK), sondern für Asthma explizit empfohlen wird [1, 5], reicht die Studienlage bei Kindern dafür (noch) nicht aus. Ob eine AIT bei HMA ähnlich wie bei der ARK durch Gräserpollen einen krankheitsmodifizierenden Effekt hat, kann bislang nicht beantwortet werden [20].

Grundsätzlich gilt auch für die HMA-AIT, dass die Therapieadhärenz der Patientenfamilie und die konsequente Fortführung über die vorgegebenen 3 Jahre wesentlicher Faktor für den Erfolg der AIT sind.

Subkutane AIT (SCIT)

Die Studienlage zur Beurteilung der Wirksamkeit der SCIT bei Kindern bleibt eingeschränkt – auch, weil ein placebokontrolliertes Studiendesign ethisch schwierig vertretbar ist. Studien, die zu einer pädiatrischen Nachzulassung für Kinder führen könnten, sind bislang nicht registriert. Insofern reduziert sich die Datenlage im Wesentlichen auf eine alte Studie aus China [21]; Wang et al. sahen bei Kindern und Erwachsenen eine Wirksamkeit hinsichtlich klinischer Symptome (Rhinokonjunktivitis und Asthma), aber nicht hinsichtlich schwerer Exazerbationen. Eine Beobachtungsstudie zeigt auch bei Kindern einen symptomreduzierenden und medikamentensparenden Effekt unter SCIT über 3 Jahre [10]. Eine einzige randomisierte, aber nicht placebokontrollierte Studie [22] bei 42 Kindern mit einem Allergoid beschreibt einen „Kortison-Spareffekt“. Eine vorherige bronchiale Allergenprovokation differenziert unter Studienbedingungen zwischen Respondern und Non-respondern hinsichtlich einer Verbesserung des Medikamentenverbrauchs; allerdings gibt es bei Kindern keine klinische Indikation für eine spezifische bronchiale Provokation (Anmerkung der Autorin und des Autors).

Sublinguale AIT (SLIT)

Die Studienlage bei Kindern unter 12 Jahren für die sublinguale AIT ist ebenfalls noch unbefriedigend. Nur für ein Präparat ist eine eigene pädiatrische Studie registriert, die kurz vor dem Abschluss steht ([14] ↗ www.clinicaltrialsregister.eu). Die Patientenzahlen in den meisten (älteren) pädiatrischen Studien sind niedrig und erlauben keine differenzierte Einschätzung bezüglich Tropfen oder Tabletten. Eine Metaanalyse [9] fasst 11 pädiatrische Studien (Publikationsdatum 1990 und 2012) mit sublingualer AIT mit Tropfenzubereitung und insgesamt 454 Kindern zusammen. Alle Studien waren mindestens randomisierte Studien, die meisten mit Placebogruppe; meist zeigte sich eine Reduktion der klinischen Symptome, aber nicht des Medikamentenverbrauchs. Wie bei der subkutanen Form scheint es einen Dosiseffekt zu geben mit besserer Wirksamkeit von Präparaten mit höherem Allergengehalt. Schließlich gibt es noch retrospektive Studien, die eine Reduktion der Symptomlast und des Medikamentenverbrauchs zeigen [4, 10, 18].

Neuere Daten kommen bislang überwiegend aus dem asiatischen Raum.

Masuyama et al. haben in einer placebokontrollierten Studie mit 452 Kindern und Jugendlichen in Japan eine Verbesserung der Symptome mit einer SLIT-Tablette mit einem Allergengehalt von 6 SQ gesehen; der Symptom-Score reduzierte sich um 21 % bei den 5- bis 11-Jährigen bzw. um 26 % bei den 12- bis 17-Jährigen [12]. Die gepoolte Auswertung der Jugendlichen aus den Zulassungsstudien in Japan und Nordamerika mit der gleichen SLIT-Tablette, aber einem Allergengehalt von 12 SQ, hat eine gute Wirksamkeit bzgl. der Symptome und des Medikamentenbedarfs analog zu den Ergebnissen bei den erwachsenen Probandinnen und Probanden gezeigt [13]. In einer aktuellen Metaanalyse [7] wurde die Wirksamkeit der SLIT und SCIT bei HMA verglichen; von 26 eingeschlossenen Studien waren 8 pädiatrisch, davon 5 zur sublingualen AIT mit Tropfen (n = 200), 2 zur SLIT mit Tabletten (n = 414, nur Japan, s. oben) und nur eine (türkische) Studie zur SCIT (n = 10). Die Wirksamkeit bzgl. Symptomen und Medikation war insgesamt gering, die Studien inhomogen bzgl. der verwendeten Präparate und der Studienpopulationen; die Daten zur SCIT waren zwar für die gesamte Gruppe besser als für die SLIT, lassen aber für Kinder aufgrund der niedrigen Probandenzahl keine Schlussfolgerungen zu. Erschwerend für die vergleichende Bewertung der Studienergebnisse ist, dass der Allergengehalt unterschiedlich gemessen und benannt wird.

Die Datenlage zu sublingualen AIT mittels Tabletten bei Erwachsenen hat dazu geführt, dass es eine Therapieempfehlung für eine AIT auch bei teilweise kontrolliertem Asthma mit Stufe-3- bis Stufe-4-Therapie gibt [1, 5, 14]. Prospektive Studien für Kinder und Jugendliche dazu fehlen. Trotzdem kommt die Arbeitsgruppe der EAACI zu dem Schluss, dass auch für Kinder und Jugendliche eine AIT als SCIT oder SLIT empfohlen werden kann, wenn das Asthma gut kontrolliert und die AIT als Add-on-Therapie zu inhalativen Kortikosteroiden (ICS) durchgeführt wird. Wenn bei Patientinnen und Patienten mit manifestem Asthma eine AIT durchgeführt wird, soll aber regelmäßig die Asthmakontrolle (einschließlich der Lungenfunktion) überprüft werden.

Fazit

Zusammengefasst ist eine klinisch eindeutige Hausstaubmilbenallergie trotz Umsetzung sinnvoller Maßnahmen zur Allergenreduktion mit allergischer Rhinokonjunktivitis und/oder einem kontrollierten allergischen Asthma im Kindes- und Jugendalter eine gute Indikation für die Initiierung einer Allergen-Immuntherapie; sie ist neben Umgebungsmaßnahmen und medikamentöser Therapie die dritte Säule in der Therapie. Die Evidenz aus kontrollierten Studien ist übersichtlich und für Jugendliche nur etwas besser als für jüngere Kinder. Eine Verbesserung der pädiatrischen Datenlage vor allem zur sublingualen AIT bei Hausstaubmilbenallergie ist dringend erforderlich, damit die Indikation auch und gerade bei Kindern gestellt werden kann, bei denen noch ein krankheitsmodifizierender Effekt zu erwarten ist; oder bei denen bereits ein allergisches Asthma mit HSM als wesentlichem Allergen besteht. Eine Tabelle im Anhang zur neuen Sk2-Leitinie gibt einen aktuellen Überblick über Zulassungsstatus, Verkehrsfähigkeit und Studienlage [14].

Prof. Dr. med. Monika Gappa

Klinik für Kinder und Jugendliche
Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf
Kirchfeldstr. 40 | 40217 Düsseldorf
monika.gappa@evk-duesseldorf.de

Dr. med. Hans-Ulrich Umpfenbach

Praxis für Kinder- und Jugendmedizin,
Kinderpneumologie, Umweltmedizin
Venloer Str. 67 | 41751 Viersen-Dülken
info@kinderarzt-umpfenbach.de

Literatur

1 Agache I, Lau S, Akdis CA et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. Allergy 2019; 74(5): 855–873

2 Arlian LG, Confer PD, Rapp CM, Vyszenski-Moher DL, Chang JC. Population dynamics of the house dust mites Dermatophagoides farinae, D. pteronyssinus, and Euroglyphus maynei (Acari: Pyroglyphidae) at specific relative humidities. J Med Entomol 1998; 35(1): 46–53

3 Bufe A. Rolle der Spezifischen Immuntherapie bei der Hausstaubmilbenallergie. Pädiatrische Allergologie, 2016. Sonderheft „Spezifische Immuntherapie“.

4 Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. Clin Exp Allergy 2010; 40(6): 922–32

5 Global Initiative for Asthma (GINA) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. ↗ www.ginasthma.org, 2021

6 Jiménez-Feijoo R, Pascal M, Moya R et al. Molecular Diagnosis in House Dust Mite-Allergic Patients Suggests That Der p 23 Is Clinically Relevant in Asthmatic Children. J Investig Allergol Clin Immunol 2020; 30(2): 127-132

7 Kim JY, Jang M-J, Kim D-Y, Park S-W, Han DH. Efficacy of Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy for House Dust Mite Allergy: A Network Meta-Analysis-Based Comparison. J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9(12): 4450–4458 e6

8 Kopp MV, Muche-Borowski C, Abou-Dakn M et al. S3 guideline Allergy Prevention. Allergol Select 2022; 6: 61–97

9 Liao W, Hu Q, Shen LL et al. Sublingual Immunotherapy for Asthmatic Children Sensitized to House Dust Mite: A Meta-Analysis. Medicine (Baltimore) 2015; 94(24): e701

10 Mahler V, Klein C, Sager A, Zimmermann J. House dust mite-specific immunotherapy with two licensed vaccines: Outcome under clinical routine conditions. Immun Inflamm Dis, 2017; 5(2): 132–140

11 Martín-López L, López-Matas MA, Calzada D et al. Environmental exposure of Der p 23 in household dust samples. Clin Exp Allergy 2021; 51(12): 1645–1647

12 Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children. Allergy 2018; 73(12): 2352–2363

13 Matsuoka T, Bernstein DI, Masuyama K et al. Pooled efficacy and safety data for house dust mite sublingual immunotherapy tablets in adolescents. Pediatr Allergy Immunol 2017; 28(7): 661–667

14 Pfaar O, Ankermann T, Augustin M et al. S2k-Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie bei IgE-vermittelten Erkrankungen. Allergologie 2022, in press

15 Posa D, Perna S, Resch Y et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. J Allergy Clin Immunol 2017; 139(2): 541–549.e8

16 Semedo MF, Dorofeeva Y, Pires AP et al. Der p 23: Clinical Relevance of Molecular Monosensitization in House Dust Mite Allergy. J Investig Allergol Clin Immunol 2019; 29(4): 314–316.

17 Shakib F, Schulz O, Sewell H. A mite subversive: cleavage of CD23 and CD25 by Der p 1 enhances allergenicity. Immunol Today 1998; 19: 313–316

18 Trebuchon F, Lhéritier-Barrand M, David M, Demoly P. Characteristics and management of sublingual allergen immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma induced by house dust mite allergens. Clin Transl Allergy 2014; 4: 15

19 Trompette A, Divanovic S, Visintin A et al. Allergenicity resulting from functional mimicry of a Toll-like receptor complex protein. Nature 2009; 457: 585–588

20 Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. J Allergy Clin Immunol 2018; 141(2): 529–538 e13.

21 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(2): 191–7

22 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(5): 942–9

Allergen-Immuntherapie bei der Behandlung der Hymenopterengiftallergie

Sunhild Gernert, Bonn, und Christoph Müller, Freiburg

*Es ist allgemein bekannt, dass die Insektengift-Allergenimmuntherapie (im Folgenden **Hymenopterengift-SIT**, **HG-SIT**, genannt) die effektivste aller vorhandenen Immuntherapien ist, da sie bei Patientinnen und Patienten mit Bienen- und Wespengiftallergie in 85–95 % eine erneute Anaphylaxie nach Insektenstich verhindern kann. Die Schwierigkeiten bei der Durchführung bestehen also nicht in der Frage, ob die HG-SIT sinnvoll und effektiv ist, sondern wer sie bekommt, mit welcher Lösung therapiert wird und wie sicher wir uns sind, dass die behandelten Personen ausreichend gut geschützt sind vor erneuter Anaphylaxie nach einem Stich durch das auslösende Insekt. Diese Fragen werden im Folgenden diskutiert.*

Risiko bei Sensibilisierung ohne Indexereignis

In epidemiologischen Studien schwanken die Angaben über die Häufigkeit **systemischer Reaktionen (SR)** auf Hymenopterenstiche zwischen 1–7 % bei Erwachsenen und 1–3 % bei Kindern und Jugendlichen [3]. Im Gegensatz dazu werden Sensibilisierungsraten von bis zu 20–30 % beschrieben. Eine Sensibilisierung ist in den ersten Monaten nach tolerierten Hymenopterenstichen häufiger nachweisbar und kann im Verlauf abfallen oder verschwinden. Die **Sensibilisierung** gegen Hymenopterengift ist daher **ohne Indexereignis** einer SR **nicht für die Risikoabschätzung verwertbar** und erfordert für sich alleine keine klinische Konsequenz. Weder die Höhe des spezifischen IgE oder die Größe der Prick-Quaddel, noch andere Biomarker erlauben Rückschlüsse auf die Bedeutung der Sensibilisierung gegen Hymenopterengifte. Entsprechend ist eine Sensibilisierungsdiagnostik erst dann sinnvoll, wenn es um die Abklärung einer systemischen Akutreaktion nach Hymenopterenstich geht.

Risiko nach nur erstgradiger systemischer Reaktion

Nach einer erstgradigen Reaktion, d. h. nur mit stichferner Hautreaktion, besteht bei einem Folgestich nur ein geringes Risiko für eine erneute Reaktion und ein noch geringeres Risiko für eine über Grad 1 nach Ring und Messmer hinausgehende Reaktion.

Golden konnte ein Kollektiv von 500 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3–16 (Durchschnitt 9) Jahren untersuchen, die nach erster SR bis zu 18 Jahre nachverfolgt wurden [15]. Kinder und Jugendliche mit einer SR 1. Grades, die keine HG-SIT erhielten, erlitten bei Folgestichen lediglich in 13 % eine erneute SR, 87 % zeigten eine normale Verträglichkeit. Von den 13 % mit erneuter SR erlitten etwa die Hälfte wieder eine Grad-1-Reaktion, die andere Hälfte eine Grad-2-Reaktion. Schwere systemische Reaktionen (SSR) traten nicht auf. Von den Kindern und Jugendlichen, die eine HG-SIT erhielten, kam es in keinem Fall eines Folgestichs (0 %) zu einer SR.

Ähnliche Ergebnisse konnte Lange an einem Kollektiv von 130 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3–18 (Durchschnitt 11) Jahren ohne HG-SIT zeigen [17]. Kinder und Jugendliche mit SR 1. Grades erlitten in 15 % der Folgestiche eine erneute SR.

Neben früheren Untersuchungen von Schuberth (181 Kinder und Jugendliche [20]) und Valentine (242 Kinder und Jugendliche [26]) bestätigte Oude Elberink [18] die Beobachtung auch bei Erwachsenen: 29 Patientinnen und Patienten mit erstgradiger systemischer Reaktion nach Wespenstich wurden für HG-SIT oder Adrenalin-Autoinjektor (AAI) randomisiert. Im weiteren Verlauf erlitten 5 von ihnen einen erneuten Wespenstich, 3 aus der HG-SIT-Gruppe und 2 aus der

Abkürzungen

HG-SIT	=	Hymenopterengift-SIT
(S)SR	=	(schwere) systemische Reaktion
LLR	=	starke Lokalreaktion
AAI	=	Adrenalin-Autoinjektor

AAI-Gruppe. Bei keinem der 5 Patientinnen und Patienten kam es zu einer systemischen Stichreaktion.

Nach **lediglich erstgradiger Anaphylaxie** auf einen Hymenopterenstich kann daher übereinstimmend mit der europäischen Leitlinie [24] **auf eine HG-SIT ebenso wie auf das Mitführen eines AAI verzichtet** werden, wenn die Familie gut aufgeklärt wurde und keine anderen Risikofaktoren vorliegen. Andere Risikofaktoren können Umstände sein, die häufige Stichereignisse begünstigen (z. B. Bienenhaltung im Lebensumfeld) oder die mit erschwerter Behandlung einer allergischen Reaktion einhergehen (Wohnen in entlegener Gegend, Wahrnehmungs-/Verhaltensstörungen). Auch eine erhöhte basale Serumtryptase zählt dazu.

Risiko nach höhergradiger systemischer Reaktion

Dagegen liegt das Risiko für eine erneute SR bei Folgestichen für Kinder und Jugendliche mit mehr als kutaner systemischer Index-Reaktion bei 30–40 % [15, 17], sodass hier eine HG-SIT indiziert ist. Am höchsten ist das Risiko für Erwachsene mit 40–60 % erneuter SR bei Folgestichen [6, 12].

Risikofaktoren für schwere systemische Reaktionen sind eine kurze Latenz (weniger als 5 Minuten) zwischen Stich und Beginn der allergischen Reaktion sowie das Auftreten systemischer allergischer Symptome ohne Hautbeteiligung [8].

Risiko nach verstärkter Lokalreaktion

Wesentlich häufiger als eine systemische Reaktion (SR) ist die **starke Lokalreaktion** (large local reaction, LLR) nach Hymenopterenstich. Es finden sich Prävalenz-Angaben von 2,5–25 % der Bevölkerung, bei Kindern und Jugendlichen ist sie niedriger als bei Erwachsenen.

LLR sind gekennzeichnet durch allergische Entzündungsreaktionen am Ort des Stichs, die über einen Durchmesser von 10 cm hinausgehen, ihr Maximum frühestens nach 1–2 Tagen erreichen und ca. nach 5–10 Tagen abgeklungen sind. Immunologisch werden sie als IgE-abhängige zelluläre Spätreaktionen gedeutet [13], sodass eine Sensibilisierung zu erwarten und bei ca. 80 % der Fälle nachweisbar ist. Auch wenn es im Verlauf einer LLR zu Symptomen wie Frösteln, Abgeschlagenheit, Krankheitsgefühl, subfebriler Temperatur kommen kann, handelt es sich weiterhin nicht um eine systemische allergische Reaktion im Sinne einer Typ-I-Reaktion nach Coombs und Gell. Damit besteht auch in der Folge kein erhöhtes Anaphylaxierisiko.

Sturm untersuchte 94 Personen mit Insektengift-Sensibilisierung, aber toleriertem Feldstich per standardisierter Stichprovokation [23]: 5 % erlitten eine SR, 44 % zeigten eine LLR. Diese wurden nach einem Jahr erneut provoziert: Kein Patient mit LLR erlitt eine SR. In einem weiteren Kollektiv von 400 Patientinnen und Patienten mit SR fand sich retrospektiv bei 4 % von denjenigen mit SR eine LLR in der Vorgeschichte [19]. Prospektiv konnten 53 Patientinnen und Patienten mit LLR 3 Jahre verfolgt werden: Keiner erlitt bei erneutem Stichereignis eine SR. Im Gegensatz zu diesen Daten berichtete Bilò von 24 % SR nach vorausgehenden LLR [4]. Bei kritischer Betrachtung der Primärdaten lässt sich diese Darstellung allerdings nicht nachvollziehen.

Zusammengefasst ist das Risiko für eine SR bei Menschen mit LLR in der Vorgeschichte etwa gleich hoch wie bei der Normalbevölkerung, also als nicht erhöht einzuschätzen.

Eine **LLR ist daher weder eine Indikation für eine HG-SIT noch für das Mitführen eines AAI**. Entsprechend sollte auch auf eine Sensibilisierungsdiagnostik bei LLR verzichtet werden.

Wer braucht ein Notfallset?

Kinder und Jugendliche, bei denen **keine Risikofaktoren** vorliegen, müssen **nach Erreichen der HG-SIT-Erhaltungsdosis und nach Ende der HG-SIT den Adrenalin-Autoinjektor nicht mehr mitführen**. Dies entspricht der EAACI-Leitlinie zur Therapie bei Insektengiftallergie [24].

Im Kindes- und Jugendalter sind die wichtigsten **Risikofaktoren** für erneute oder schwere Anaphylaxie:

- initial schwere Anaphylaxie,
- Anaphylaxie unter der HG-SIT,
- erhöhtes Stichrisiko und
- sehr selten systemische Mastzellerkrankung oder erhöhte basale Serumtryptase.

Die Einschätzung, ob Risikofaktoren vorliegen, setzt eine gründliche Anamnese voraus und ist nicht immer einfach, da verschiedene Risikofaktoren unterschiedlich stark gewichtet werden sollten. Im Erwachsenenalter ist die Bienengiftallergie ein weiterer Risikofaktor für schwere Anaphylaxien. Im Kindes- und Jugendalter scheint nach derzeitigem Kenntnisstand die Bienengiftallergie als Risikofaktor eine untergeordnete Rolle zu spielen. Ziel muss es sein, das individuelle Anaphylaxierisiko realistisch einzuschätzen und abzuwägen gegen eine Einschränkung der Lebensqualität, die das lebenslange Mitführen eines Notfallsets während der Zeit des Insektenflugs mit sich bringen kann. Hier gibt es unterschiedliche Vorgehensweisen, die auf der Erfahrung und individuellen Risikoeinschätzung der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes basieren.

Liegt ein **erhöhtes Anaphylaxierisiko** vor, so ist ein **AAI auch während und nach der HG-SIT** indiziert. Bei Kindern und Jugendlichen ist dies klar gegeben bei

- initial schwerer Anaphylaxie,
- Anaphylaxie unter der HG-SIT,
- erhöhtem Stichrisiko oder
- schlechtem Zugang zu medizinischer Versorgung

Diejenigen, die mit einem AAI versorgt werden, sollten regelmäßig im Notfallmanagement instruiert werden und auch nach Ende der HG-SIT Follow-up-Termine zur Kontrolle der Medikamente (Haltbarkeit, korrekte Dosis) erhalten.

Stichprovokationen bei Kindern und Jugendlichen

Ein Stichprovokationstest mit einer lebenden Biene oder Wespe ist in der Regel für Patientinnen und Patienten eine ausgesprochen beeindruckende Erfahrung. Daraus kann eine innerliche Entlastung erwachsen, wenn der Test ohne SR überstanden wurde [7]. Allerdings lassen sich Ergebnisse von Stichprovokationstests schlecht reproduzieren. Publizierte Untersuchungen zu Stichprovokationen stammen zumeist aus den 1980er und 1990er Jahren. Beispielsweise wurde bei 61 Patientinnen und Patienten mit Anaphylaxie-verdächtigen Symptomen nach Wespenstich, die in einer ersten diagnostischen Stichprovokation Verträglichkeit gezeigt hatten, eine erneute Stichprovokation durchgeführt [9]. Trotz zuvor negativer Stichprovokation reagierte jede/r Fünfte mit einer teils hochgradigen systemischen Reaktion. In weiteren Publikationen finden sich nicht nur unterschiedliche Ergebnisse zwischen verschiedenen Zentren und Kollektiven bezüglich des Anteils an positiven Reaktionen durch eine Stichprovokation. Auch die Ergebnisse wiederholter Provokationen bei denselben Patientinnen und Patienten fallen in verschiedenen Untersuchungen unterschiedlich aus. Dagegen wird die Gefahr einer höhergradigen Anaphylaxie durch eine diagnostische Stichprovokation in 3 Studien mit jeweils ca. 10 % angegeben [9, 21, 27].

Aufgrund der schlechten Reproduzierbarkeit, aber der hohen Rate gefährlicher Reaktionen, werden Stichprovokationen als diagnostisches Element zur Klärung der Indikation für eine HG-SIT allgemein nicht mehr benutzt.

Dennoch gilt eine diagnostische Stichprovokation als beste Möglichkeit, um während der HG-SIT-Erhaltungstherapie deren Effektivität zu belegen. Bei fehlender „Stichfestigkeit“ (d. h. Toleranz eines Insektenstichs) während einer HG-SIT-Erhaltungstherapie mit 100 µg ist eine Steigerung der HG-SIT-Dosis auf 200 µg effektiv [11].

Bei welchen Patientinnen und Patienten sollte die Stichfestigkeit mittels Stichprovokation geprüft werden? Es gilt diejenigen zu identifizieren, die eine erhöhte Erhaltungsdosis benötigen. Die Prognose nach lege artis durchgeführter HG-SIT ist bei Kindern und Jugendlichen günstiger als bei Erwachsenen. Je jünger die Kinder sind, die mit HG-SIT behandelt wurden, desto niedriger ist die Rate an SR nach Ende der HG-SIT [2, 15, 22]. Berücksichtigt man zusätzlich die schlechte Reproduzierbarkeit von Stichprovokationen, wird klar, dass angesichts der im Kindes- und Jugendalter seltenen Ereignisse eines Therapieversagens der HG-SIT mit einer Standarddosis eine Stichprovokation im Kindes- und Jugendalter nur in wenigen Ausnahmefällen nach sehr strenger Nutzen-/Risiko-Abwägung indiziert ist.

Die Rolle des Api m10 bei Bienengiftallergie

Seit 2016 wird diskutiert, ob Patientinnen und Patienten mit Bienengiftallergie, die vorwiegend gegen die Komponente Api m10 sensibilisiert sind, einen schlechteren Schutz durch die HG-SIT haben. Zu Beginn stand die Beobachtung, dass es bei Therapieversagen – also einer anaphylaktischen Reaktion nach Stichprovokation unter der HG-SIT – ein nennenswerter Anteil an Patientinnen und Patienten gab, der prädominant gegen Api m10 sensibilisiert war (Api m10-Titer >50 % des Gesamtextrakttiters) [10]. Für alle anderen untersuchten Komponenten (Api m1,3,5) zeigte sich kein Unterschied im Sensibilisierungsprofil von Respondern und Nonrespondern.

Gleichzeitig wurden verschiedene Therapieextrakte auf ihren Gehalt an verschiedenen Bienengiftkomponenten untersucht und es zeigte sich, dass Api m10 und Api m3 im Vergleich zum Rohgift insgesamt stark unterrepräsentiert waren und in den stärker aufgereinigten Präparaten gänzlich fehlten. Es wurde vermutet, dass diese vergleichsweise kleinen und instabilen Moleküle im Aufreinigungsprozess verloren gingen [5, 10]. Von anderer Seite wurde jedoch der kausale Zusammenhang zwischen dem Präparat und dem Therapieversagen bei Api m10-Prädominanz

bezweifelt [25]. Andere Untersuchungen zeigten auch für Patientinnen und Patienten mit Prädominanz für Api m2 und Api m5 eine höhere Rate an Therapieversagen als bei Api m1-Prädominanz. Alle diese Studien hatten nur geringe Fallzahlen. Einen aktuellen Überblick zur Rolle des Api m10 gibt die Arbeit von Jakob [16].

Bisher gibt es in keiner Leitlinie eine Empfehlung für ein personalisiertes Behandlungskonzept bezogen auf das Sensibilisierungsprofil bei Bienengiftallergie. Das Hauptargument dagegen ist eine größere Nebenwirkungsrate bei weniger stark aufgereinigten HG-SIT-Präparaten im Vergleich zu stärker gereinigten Präparaten (z. B. Depot-Präparate). Außerdem fehlen Daten über die genaue Zusammensetzung der Therapielösungen. Zudem ist es unklar, welche weiteren Faktoren für das Therapieversagen eine Rolle spielen. Sicher scheint nach derzeitigem Stand, dass Personen mit einer Bienengiftallergie variablere Sensibilisierungsprofile aufweisen als diejenigen mit Wespengiftallergie und weitere Untersuchungen nötig sind, um zu klären, welche Bedeutung das Sensibilisierungsprofil für das Ansprechen auf die HG-SIT und damit auch für die Prognose hat.

Nicht nur wegen seiner diagnostischen Wertigkeit im Zusammenhang mit Doppelsensibilisierungen gegen Bienen- und Wespengift erscheint es daher sinnvoll, **Api m10 als Majorallergen und Risikomarker in die primäre Diagnostik bei Bienengiftallergie einzubinden**. Zumindest für Kinder und Jugendliche, die unter der HG-SIT mit einem Depotpräparat keinen Schutz entwickeln, sollte bei Prädominanz für Api m10 ein Wechsel auf ein weniger stark aufgereinigtes Präparat erwogen werden.

Zusammenfassung

Die HG-SIT ist die sichere und effektive Standard-Therapie für Kinder und Jugendliche mit Hymenopterengiftallergie. Eine LLR ist weder eine Indikation für

eine HG-SIT noch für das Mitführen eines AAI. Entsprechend sollte bei LLR auch auf eine Sensibilisierungsdiagnostik verzichtet werden. Bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit lediglich erstgradiger Anaphylaxie und ohne andere Risikofaktoren kann auf eine HG-SIT ebenso wie auf das Mitführen eines AAI verzichtet werden. Sofern keine Risikofaktoren vorliegen, muss schon nach Erreichen der HG-SIT-Erhaltungsdosis und auch nach Ende der HG-SIT ein AAI nicht mehr mitgeführt werden. Das Bewerten von Risikofaktoren erfordert Erfahrung und muss im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung an die individuelle Situation angepasst werden. Eine regelhafte Stichprovokation während der HG-SIT-Erhaltungstherapie zur Demonstration der „Stichfestigkeit“ ist im Kindes- und Jugendalter nicht notwendig. Zur sicheren Diagnose einer Hymenopterengiftallergie spielt die Komponentendiagnostik eine wichtige Rolle.

Bei Verdacht auf Bienengiftallergie sollte Api m10 als Majorallergen und Risikomarker in die primäre Diagnostik aufgenommen werden. Bei fehlender Effektivität einer Bienen-HG-SIT mit Depot-Präparat und prädominanter Api m10-Sensibilisierung kann ein Wechsel auf ein weniger stark aufgereinigtes Präparat sinnvoll sein.

Dr. med. Sunhild Gernert

St. Marien-Hospital Bonn
Robert-Koch-Straße 1
53115 Bonn (Venusberg)
sunhild.gernert@gfo-kliniken-bonn.de

Dr. med. Christoph Müller

Universität Freiburg, Medizinische Fakultät,
Universitätsklinikum Freiburg
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Mathildenstraße 1 | 79106 Freiburg
christoph.mueller@uniklinik-freiburg.de

Literatur:

1 Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. Pediatr Allergy Immunol. 2020: 31(25): 1–101

2 Antolín-Amérigo D, Ruiz-León B, Vega-Castro A et al. Natural history of systemic reactions and risk factors in children and adults with Hymenoptera venom allergy. Allergo J 2020; 29: 26–33

3 Bilò BM, Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008; 8: 330–337

4 Bilò MB, Martini M, Pravettoni V. Large local reactions to Hymenoptera stings: outcome of re-stings in real life. Allergy 2019; 74: 1969–1976

5 Blank S, Etzold S, Darsow U et al. Component-resolved evaluation of the content of major allergens in therapeutic extracts for specific immunotherapy of honeybee venom allergy. Hum Vaccin Immunother 2017; 13(10): 2482–9

6 Blank S, Grosch J, Ollert M, Bilò MB. Precision Medicine in Hymenoptera Venom Allergy: Diagnostics, Biomarkers, and Therapy of Different Endotypes and Phenotypes. Frontiers in Immunology 2020; 11: Article 579409

7 Eitel T, Zeiner KN, Assmus K et al. Impact of specific immunotherapy and sting challenge on the quality of life in patients with hymenoptera venom allergy. World Allergy Organization Journal (2021) 14:100536

8 Fehr D, Micaletto S, Moehr T, Schmid-Grendelmeier P. Risk factors for severe systemic sting reactions in wasp (Vespula spp.) and honeybee (Apis mellifera) venom allergic patients. Clin Transl Allergy 2019; 9: 54

9 Franken HH, Dubois AE, Minkema HJ, van der Heide S, de Monchy JG. Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the assessment of anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. J Allergy Clin Immunology 1994; 93(2): 431–436

10 Frick M, Fischer J, Helbling A et al. Predominant Api m 10 sensitization as risk factor for treatment failure in honey bee venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2016; 138: 1663–1671

11 Goldberg A, Confino-Cohen R. Bee venom immunotherapy – how early is it effective? Allergy 2010; 65: 391–395

12 Golden DB. Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery. J Allergy Clin Immunol 2005; 115(3): 439–47

13 Golden DB. Large local reactions to insect stings. J Allergy Clin Immunol Pract 2015; 3(3):331–4

14 Golden DB, Breisch NL, Hamilton RG et al. Clinical and entomological factors influence the outcome of sting challenge studies. J Allergy Clin Immunology 2006; 117(3): 670–675

15 Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. N Engl J Med 2004; 351: 668–674

16 Jakob T, Rauber MM, Amilcar PR et al. The honeybee venom major allergen Api m 10 (Icarapin) and its role in diagnostics and treatment of Hymenoptera venom allergy. Curr Allergy Asthma Rep. 2020; 20(9): 48

17 Lange J, Cichocka-Jarosz E., Marczak H et al. Natural history of Hymenoptera venom allergy in children not treated with immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol 2016; 116: 225–229

18 Oude Elberink JO, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AEJ. Immunotherapy improves health-related quality of life of adult patients with dermal reactions following yellow jacket stings. Clin Exp Allergy 2009; 39: 883–889

19 Pucci S, D'Alò S, De Pasquale T et al. Risk of anaphylaxis in patients with large local reactions to hymenoptera stings: a retrospective and prospective study. Clin Mol Allergy 2015; 13: 21

20 Schuberth KC, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Szklo M, Kwiterovich K, Valentine MD. Epidemiologic study of insect allergy in II. Effect of accidental stings in allergic children. J Pediatr 1983; 102: 361–365

21 Smith PL, Kagey-Sobotka A, Bleecker ER et al. Physiologic manifestations of human anaphylaxis. J Clin Invest 1980; 66: 1072–1080

22 Stritzke AI, Eng PA. Age-dependent sting recurrence and outcome in immunotherapy-treated children with anaphylaxis to Hymenoptera venom Clinical & Experimental Allergy 2013; 43: 950–955

23 Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C et al. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. J Allergy Clin Immunology 2014; 133(6): 1635–1644

24 Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. Allergy 2018; 73: 744-764

25 Sturm GJ, Arzt-Gradwohl L, Čerpes U et al. Prospective studies are needed to elucidate the clinical impact of predominant Api m 10 sensitization. Allergy 2022; 77(2): 687-689

26 Valentine MD, Schuberth K, Kagey-Sobotka A et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. N Engl J Med 1990; 323: 1601–1603

27 van der Linden PW, Hack CE, Struyvenberg A, van der Zwan JK. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: Current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunology 1994; 94(2): 151–159

Die Therapieallergene-Verordnung (TAV) auf der Zielgeraden

Auswirkungen auf die Versorgung in der pädiatrischen Allergologie

Michael Gerstlauer, Augsburg

Die TAV trat am 7. November 2008 in Deutschland mit dem Ziel in Kraft, eine qualitativ hochwertige, sichere und wirksame Allergen-Immuntherapie für alle Altersgruppen verfügbar zu haben [4]. Dabei stellt sie die nationale Umsetzung europäischer Vorgaben dar. In einer aktualisierten Direktive (2001/83/EC) wurde festgelegt, dass Test- und Therapieallergene medizinische Produkte sind, die einer Marktzulassung bedürfen [4]. Dies wurde im deutschen Arzneimittelgesetz verankert und in der TAV genauer geregelt.

Viele Präparate nicht mehr verfügbar

Für die „häufigen Allergene“ (Süßgräser ohne Mais, Birke, Erle, Hasel, Hausstaubmilben, Bienengift und Wespengift), jetzt auch gerne als TAV-Allergene bezeichnet, wurde festgelegt, dass sie nicht mehr als Individualrezepturen vertrieben werden dürfen, sondern einer Zulassung und kontinuierlichen Chargenprüfung bedürfen. Für die Zulassung und Chargenprüfung ist in Deutschland die zuständige Bundesoberbehörde verantwortlich, das Paul-Ehrlich-Institut (PEI).

Die bereits vor November 2008 einzelnen zugelassenen AIT-Produkte behielten ihre Zulassung. Zum Zeitpunkt des Inkrafttretens der TAV waren aber auch 6654 Individualrezepturen auf dem deutschen Markt, die mindestens ein Allergen enthielten, das unter die TAV fällt. Für diese musste nun eine Zulassung beantragt werden, was bis zum Stichtag am 1.12.2010 für 123 Präparate erfolgte [5]. Wegen der Anforderungen durch die TAV verfolgten Hersteller-Firmen einzelne Produkte nicht mehr; wahrscheinlich ist dieser Prozess noch nicht ganz abgeschlossen. Ein Hersteller (Lofarma SpA Mailand, Italien) zog sich mittlerweile komplett vom deutschen Markt zurück [3]. In der aktuellen Aufstellung des PEI (Stand 21.6.2022) sind nur noch 49 Zulassungsanträge aufgeführt.

Bis zur Entscheidung über eine Zulassung sind die noch im Zulassungsprozess verbliebenen Produkte weiter „verkehrsfähig“ und können damit auch zu Lasten der Kostenträger verordnet werden. Sie unterliegen aber einer kontinuierlichen Chargenprüfung durch das PEI. Dies bedeutet auch: Falls im Rahmen des Zulassungsverfahrens begründete Zweifel an der Wirksamkeit eines Produkts bestehen, wird das PEI keine weiteren Chargen freigeben [5].

Mit dem Zulassungsantrag musste ein umfassender Studienplan einschließlich Kinderstudien eingereicht werden. Für Präparate, für die Studien mit Erwachsenen und neuer, höherer Dosierung erfolgreich abgeschlossen wurden, aber noch keine Daten aus Kinderstudien vorliegen, wurden Zulassungen nur für Erwachsene erteilt. Vorläuferpräparate wurden aus wirtschaftlichen Gründen vom Markt genommen. Für Kinder und Jugendliche entstand eine Versorgungslücke, die bis heute nicht geschlossen ist. So sind z. B. zur sublingualen Allergen-Immuntherapie (SLIT) bei Birkenpollenallergie die modernen Tabletten- und ein neues Tropfenpräparat erst ab dem 18. Geburtstag zugelassen. Mit fehlender Zulassung für die Altersgruppe begeben sich die Behandelnden in den „off-label-use“. Möchte oder muss man ein Präparat trotzdem einsetzen, bedingt dies eine explizite Aufklärung und Einwilligung der Patientin bzw. des Patienten sowie der Erziehungsberechtigten über den Einsatz außerhalb der Zulassung und eine Absicherung bezüglich der Kostenübernahme für das „off-label“ verordnete Medikament.

Was darf (noch) verordnet werden?

Listen der in Deutschland zugelassenen Therapie- und Testallergene finden sich auf der Homepage des PEI im Bereich Arzneimittel/Allergene [6].

Der QR-Code führt direkt zur aktuellen Auflistung der momentan verkehrsfähigen TAV-Produkte.

Auch die gemeinsam 2022 aktualisierte S2k-Leitlinie Allergen-Immuntherapie wird wieder Tabellen enthalten, in denen alle zugelassenen und verkehrsfähigen Produkte nach Allergengruppen aufgeteilt mit Zulassungsstatus, altersspezifischer Zulassung und wissenschaftlicher Evidenz dargestellt werden (der link wird demnächst über die Homepage der DGA-

KI zu finden sein). Eine Verordnungstabelle im eigentlichen Sinne ist diese aber nicht!

Neben den Vorschriften der TAV spielt im Verordnungsalltag aber auch das Kassenrecht eine Rolle. So dürfen Medikamente nach § 2 Abs 1 und § 12 Abs 1 SGB V nur verordnet werden, wenn sie für die Behandlung „zweckmäßig und wirtschaftlich sind und ihre Qualität und Wirksamkeit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen“. Die KBV und der Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) haben deshalb am 21.9.2020 in den Arzneimittel-Rahmenvorgaben für 2021 eine Verordnungsempfehlung beschlossen. Es sollen in Zukunft bei Neueinstellung einer AIT zugelassene Therapieallergene bevorzugt eingesetzt werden, vorausgesetzt zugelassene Therapieallergene in gleicher Darreichungsform stehen zur Verfügung [1]. Die regionalen Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) haben diese Empfehlung zum Teil unterschiedlich umgesetzt, die KV Bayern z. B. hat die Empfehlung nahezu wortwörtlich übernommen [2].

Werden Neueinstellungen einer AIT nun auf (noch) nicht zugelassene Präparate ausgestellt, könnte es zu Prüfungen durch die Kostenträger kommen. Bisher war dies bundesweit nur durch eine Krankenkasse versucht worden. Viactiv hatte nach eigenen Angaben 461 Prüfanträge für Therapieallergene ohne Zulassung für das Jahr 2020 verschickt. In der Folge entstand eine sehr kontroverse Auseinandersetzung zwischen Berufsverbänden und Viactiv [7], die noch nicht geklärt ist. Besonders umstritten ist der Wirksamkeitsnachweis von verkehrsfähigen Therapieallergenen: Einzelne Gutachter sehen ihn bei fehlender Zulassung als nicht gegeben an, andere Gutachter verweisen auf die Chargenprüfung durch das PEI und die Verpflichtung des PEI, Chargen nicht freizugeben, falls nach Studienlage „begründete Zweifel an der Wirksamkeit“ bestünden [5].

Fazit für die Praxis

Wenn wir zum aktuellen Zeitpunkt komplett auf die sich noch im TAV-Prozess befindenden Therapieallergene verzichten, würde sich die Versorgungssituation insbesondere für Kinder und Jugendliche noch weiter verschlechtern. Die neue Leitlinie wird aber auch für diese Allergene die wissenschaftliche Evidenz valide darstellen, wodurch sich die Wirksamkeit präparatespezifisch begründen lässt. Zweckmäßig ist eine AIT nur, wenn sie konsequent über die gesamte Dauer durchgeführt wird. Dies bedingt, dass wir die Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten berücksichtigen und die individuell geeignetsten Therapien mit ihnen gemeinsam auswählen. Wir müssen also bis zum Abschluss der TAV auch immer wieder auf nicht zugelassene Präparate zurückzugreifen. Daraus ergibt sich auch nach Empfehlungen der KV Bayern [2], dass wir die Entscheidung für dieses Produkt gut dokumentieren. Eine laufende AIT kann ohne Problem mit dem aktuell eingesetzten Präparat fortgeführt werden, solange es auf dem Markt verfügbar ist. Umstellungen müssen nicht erfolgen [2].

Eine AIT soll 3 bis 5 Jahre fortgeführt werden. In unserer ärztlichen Verantwortung liegt es ein Präparat auszuwählen, das auch in 3 Jahren noch verfügbar ist. In den letzten Jahren hatten sich leider einige unerfreuliche Überraschungen ergeben. Es liegt in der Verantwortung der Hersteller-Firmen, Änderungen in ihrem Portfolio rechtzeitig zu kommunizieren und Nachlieferungen sicherzustellen, damit eine AIT erfolgreich beendet werden kann. Als allergologische Fachgesellschaft für Kinder und Jugendliche werden wir auch diese Situation genau beobachten und unsere Mitglieder kontinuierlich auf dem Laufenden halten.

Dr. med. Michael Gerstlauer

Universitätsklinikum Augsburg
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Stenglinstraße 2 | 86156 Augsburg
michael.gerstlauer@uk-augsburg.de

Literatur:

1 Kassenärztliche Bundesvereinigung. Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 6 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2021. Dtsch Arztebl 2020; 117(44): A-2127/B-1807

2 Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. Verordnung von Therapieallergenen zur Spezifischen Immuntherapie – lt. Änderung in der Bayerischen Arzneimittelvereinbarung 2022. Verfügbar unter: ↗ https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/V10/Mitglieder/Verordnungen/VO-aktuell/2022/KVB-VA-220610-WIS-Therapieallergene.pdf; aufgerufen am 28.07.2022

3 Lofarma. Wichtiger Hinweis in eigener Sache 2022. Verfügbar unter: ↗ https://lofarma.de/fachkreise-infos/?dc=1&dc_timestamp=1658675272; aufgerufen am 28.07.2022

4 Mahler V, Bonertz A, Ruoff C et al. What we learned from TAO – 10 years of German therapy allergen ordinance. Allergo Journal International 2019; 28(8): 330–7

5 Mahler V, Kleine-Tebbe J, Vieths S. [Immunotherapy of allergies: current status]. Bundesgesundheitsbl 2020; 63(11): 1341–56

6 Paul-Ehrlich-Institut. Verkehrsfähige Therapie-Allergene im Zulassungsverfahren nach Therapieallergene-Verordnung (TAV). Verfügbar unter: ↗ https://www.pei.de/DE/arzneimittel/allergene/therapie-verkehrsfaehig/verkehrsfaehig-inhalt.html;jsessionid=4B2E2129D08CAF7F854B9984B5073330.intranet222; aufgerufen am 28.07.2022

7 Regressstreit um Allergenmedikamente, 16. Februar 2022. Verfügbar unter: ↗ https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=17&typ=1&nid=131829&s=Allergen&s=Regress%2C; aufgerufen am: 18.07.2022

Allergen-Immuntherapie bei seltenen Allergenen

Burak Uslu, Kristina Stamos, Dresden

Die Allergen-Immuntherapie (AIT) ist gegenüber häufigsten Allergenen eine etablierte, gut wirksame Therapieform. Die Therapieallergenverordnung (TAV) gibt den gesetzlichen Rahmen für die AIT vor. In der TAV sind die zugelassenen Allergenpräparate für häufig vorkommende Allergien aufgelistet, wie Baum- und Gräserpollen, Hausstaubmilben und Insektengifte. Laut TAV werden Allergene, die nur bei wenigen Patienten und Patientinnen zu einer Sensibilisierung führen und demensprechend selten in der AIT eingesetzt werden, als seltene Allergene definiert.

Selten ist nicht immer selten

Zu den seltenen Allergenen gehören laut TAV u. a. Vorratsmilben, Sommerkräuter, Tiere, **Schimmelpilze** und **Katzenhaare**. Aus Platzgründen gegen wir hier nur auf die beiden letzteren ein. Die Verfügbarkeit der Diagnostik- und Therapieallergene wird zunehmend problematisch. Jedoch ist selten nicht gleich selten. Es gibt auch eine Reihe von Allergenen, die zwar als seltene Allergene eingestuft werden, aber die doch nicht so selten sind. Besonders unter den Schimmelpilzen ist eine Allergie gegen Alternaria alternata gar nicht so selten und bedarf häufig einer Therapie mit AIT. Im Folgenden wird die AIT bei seltenen Allergien am Beispiel der Alternaria alternata und Katzenhaarallergie außerhalb der TAV-Zulassung kurz dargestellt.

Schimmelpilze

Die Schimmelpilzallergie stellt ein weltweites gesundheitliches Problem dar. Unter den Schimmelpilzarten gehört Alternaria alternata zu den am häufigsten vorkommenden Allergenen. In Europa besteht eine Prävalenz von 5 %, in einigen mediterranen Ländern bis zu 20 % [13].

Ein besonderer Aspekt ist, dass die Sporenkonzentration der Schimmelpilze in der Luft saisonale Unterschiede zeigt. So hat z. B. Cladosporium den Höhepunkt der Sporenkonzentration Anfang August und Mitte September, während Alternaria eher Ende August seinen Höhepunkt hat.

Bei der Schimmelpilzallergie steht sehr selten eine Monosensibilisierung, sondern vielmehr eine polyvalente Sensibilisierung im Vordergrund. Die klinische Relevanz sowie die Notwendigkeit der kausalen Therapie der Schimmelpilzallergie bei Kindern zeigt sich v. a. in der Koinzidenz mit dem Asthma bronchiale und der allergischen Rhinokonjunktivitis. In der Studie von Gupta et al. [2] konnte ein höheres Risiko der Entwicklung eines schweren Asthma bronchiale bei Kindern mit Schimmelpilzsensibilisierung nachgewiesen werden [5].

Auch in einem Review mehrerer Studien von Tischer et al. ließ sich eine Korrelation der Schimmelpilzexposition mit der häufigeren Entwicklung eines Asthma bronchiale, einer allergischen Rhinitis und einer pfeifenden Atmung („wheeze“) zeigen [12].

AIT mit Alternaria alternata

Über die Wirksamkeit und Verträglichkeit der AIT mit Alternariaextrakten gibt es in der Literatur insgesamt nur wenige

Auch Lebensmittelreste im Kompost dienen als Nahrungsquelle für Schimmelpilze. (↗ https://www.gpau.de/fileadmin/user_upload/GPA/dateien_indiziert/Elternratgeber/ER_Atemwegsallergien_Schimmelpilze.pdf)

Studien. In einigen Studien ließen sich dennoch in verschiedenen Punkten die Wirksamkeit und Verträglichkeit der AIT bei Alternaria alternata nachweisen. So ließ sich in einer Untersuchung aus der Türkei bei Kindern mit wenigen Studienteilnehmern mit Asthma bronchiale und Monosensibilisierung gegenüber Alternaria alternata die Wirksamkeit der AIT mit Alternaria und die Verringerung der Asthmasymptome zeigen [6]. Wie sich in einer weiteren Studie mit 50 Kindern ergab, bessert eine AIT mit Alternaria alternata die Symptomatik der Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen mit Alternaria-Sensibilisierung [7].

Im Hinblick auf die konjunktivale Symptomatik konnten Lizaso et al. die Verminderung der konjunktivalen Reaktivität durch AIT mit Alternaria alternata nachweisen [8].

Katzenhaarallergie

Global werden unterschiedliche Tiere als Haustiere gehalten. In Deutschland kommen am häufigsten Hunde, Katze, Hamster, Meerschweinchen und Kaninchen vor. Neben Nahrungsmitteln und Hausstaubmilben gehören Tierhaare an die 3. Stelle der häufigsten Allergene, die im Kindesalter v. a. bei denjenigen mit atopischer Dermatitis eine Allergie auslösen können.

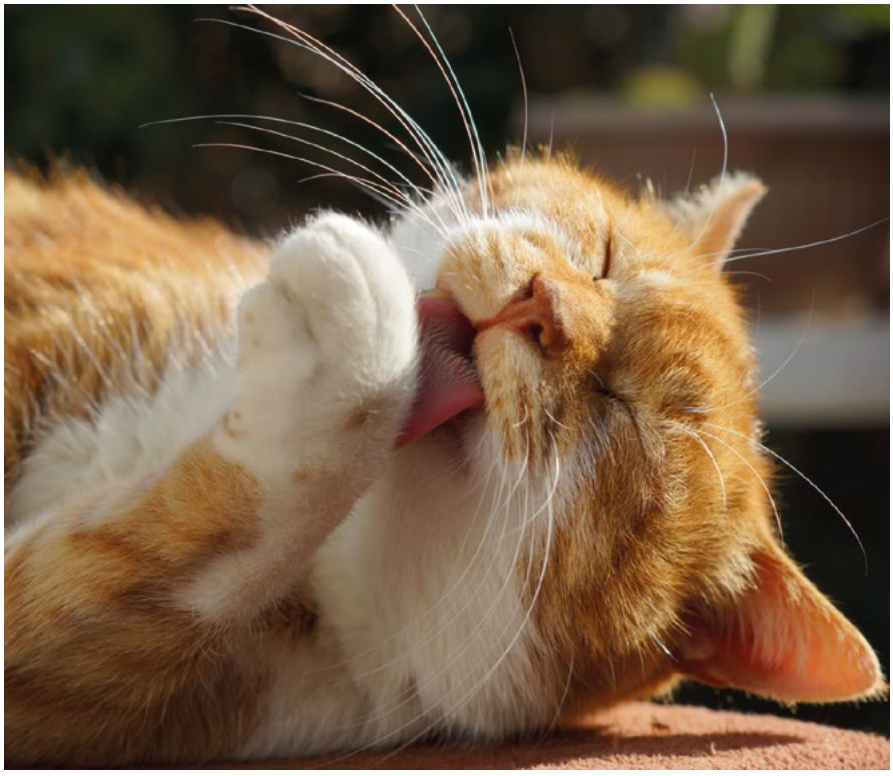
Weltweit wird unterschiedlich häufig eine Sensibilisierung gegen Haustiere nachgewiesen: In den USA liegt bei 6-jährigen Kindern die Katzensensibilisierung bei 12,1 % und Hundesensibilisierung bei 11,8 %, und z. B. in Spanien weist ca. 6 % der Gesamtpopulation eine Tierhaarsensibilisierung auf [2]. Die Therapie bei Tierhaarallergie unterliegt nicht der TAV, sodass es bisher keine Zulassungsstudien gibt, jedoch existieren Individualrezepturen. Aufgrund der Datenlage wird im Folgenden hauptsächlich auf die Therapie gegen Katzenhaarallergie eingegangen.

AIT bei Katzenhaarallergie

Das Majorallergen der Katzenhaare ist Fel d1, was von Talg-, Speichel- und Analdrüsen der Katze produziert wird. Es kommt nicht nur in Privatwohnungen von Katzenhaltern vor, sondern auch in öffentlichen Räumen, da Fel d1 durch die Austrocknung und Abschilferung in die Luft gelangt und an Staubpartikeln bindet. Es gibt in der Literatur kaum Studien zur Therapie der Katzenhaarallergie im Kindesalter.

Im Review von Nguyen et al. konnte gezeigt werden, dass mehrere Studien die sublinguale AIT (SLIT) als effektiver, sicherer und in einfacher in der Anwendung der AIT präferieren [9]. In einer Umfrage wurden 70 Patientinnen und Patienten mit Katzenhaarallergie und Therapie mit Allergoid befragt: Es konnte die Schwere der allergischen Rhinokonjunktivitis und des Asthma bronchiale signifikant gebessert werden (> 50 % Besserung der Symptomatik innerhalb des 1. Jahres sowie signifikante Reduktion der Anwendung der Medikation). Lediglich 10 % der Patientinnen und Patienten wiesen eine lokale Reaktion auf [9].

In einer älteren Studie von Sundin et al. mit 20 Kindern sowie 21 Erwachsenen mit Asthma bronchiale und allergischer Rhinokonjunktivitis nach der subkutanen AIT (SCIT) mit Katzenextrakt über 12 Monate ließen sich eine signifikante Erhöhung der spezifischen Immunglobuline (IgG, IgG4) und der Rückgang der klinischen Symptome nach direktem Katzenkontakt zeigen [10]. In der doppelblind placebokontrollierten Dosis-Findungs-Studie von Ewbank et al. wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Therapie- und Placebogruppe bei 0,6 µg Fel d1 nachgewiesen, jedoch eine signifikante Besserung in der Gruppe mit 3 µg und 15 µg Fel d1 hinsichtlich der Steigerung des IgG4 sowie signifikante Reduk-



tion der $CD4^+$/IL-4 in der Gruppe mit der Dosis 15 µg Fel d1 [4].

Neue Ansätze bei der Katzenhyposensibilisierung

Eine der neuen Ansätze bei der Katzenhaarallergie ist es, die Katze selbst mit Fel d1 zu hyposensibilisieren. In der Studie von Thoms et al. wurden die Katzen mit dem eigenem Fel d1 immunisiert [11]. Dafür wurde eine Impfung aus rekombinantem Fel d1 und virusähnlichem Partikel aus dem Cucumber mosaic Virus hergestellt, welches das Tetanustoxin beinhaltet, und diese wurde insgesamt 50 Katzen appliziert. Dabei konnten eine Neutralisation des Fel d1 sowie die Reduktion des Fel d1-Levels in den Katzentränen erreicht werden.

Durch die Immuntherapie mit einem rekombinanten, an einem immunologisch aktiven Trägermolekül gekoppelten Fel d1 kommt es zu einer anhaltenden Produktion von neutralisierenden Fel d1-Antikörpern, sodass dadurch die Möglichkeit bestehen könnte, dass Personen mit einer Katzenallergie ihre Katze behalten könnten.

Fazit

Schimmelpilzallergien, insbesondere die Alternaria alternata-Allergien, werden häufig unterdiagnostiziert und unterschätzt. Jedoch sind diese regional unterschiedlich vorkommend und v. a. in ländlicheren Gebieten nicht so selten [1].

Die AIT bei Alternaria alternata ist insgesamt trotz der wenigen Daten sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen als wirksam und gut verträglich anzusehen und lindert die Symptome des Asthma bronchiale und der allergischen Rhinokonjunktivitis. Dennoch sind Langzeitstudien mit mehr Patientinnen und Patienten notwendig. Nach Beurteilung der klinischen Relevanz (z. B. durch spezifische konjunktivale oder nasale Provokation) spricht die etwas bessere Datenlage dafür, die AIT eher in Form einer SCIT einzuleiten [3].

Tierepithelien sind neben den Schimmelpilzen eine häufige Ursache für eine allergische Rhinokonjunktivitis oder das allergische Asthma bronchiale. Hauptverursacher sind die Katzen und Hunde. Die effektivste Methode ist und bleibt die Karenz und Elimination aus dem Haushalt. Bei schwerer allergischer Symptomatik besteht jedoch die Möglichkeit einer kausalen Therapie durch eine AIT. Neue innovative Therapieansätze wie die Immunisierung der Katzen mit den eigenen Fel d1 werden diskutiert. Allerdings fehlen evidenzbasierte Langzeitstudien mit ausreichender Patientenanzahl.

Zur Etablierung der Therapieansätze sind in Zukunft weitere Studien bezüglich der AIT mit Schimmelpilzen und Tierepithelien erforderlich.

Burak Uslu
Kristina Stamos

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstraße 74 | 01307 Dresden
burak.uslu@uniklinikum-dresden.de

Literatur:

1 Bozek A, Pyrkosz K. Immunotherapy of mold allergy: A review. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2017; 13(10): 2397–2401

2 Dávila I, Domínguez-Ortega J, Navarro-Pulido A et al. Consensus document on dog and cat allergy. Allergy 2018; 73(6): 1206–1222

3 Di Bona D, Frisenda F, Albanesi M, Di Lorenzo G, Caiaffa MF, Macchia L. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in patients with allergy to molds: A systematic review. Clin Exp Allergy. 2018; 48(11): 1391–1401

4 Ewbank PA, Murray J, Sanders K, Curran-Everett D, Dreskin S, Nelson HS. A double-blind, placebo-controlled immunotherapy dose-response study with standardized cat extract. J Allergy Clin Immunol 2003; 111(1): 155–61

5 Gupta A, Singh M, Chakrabarti A, Mathew JL, Rawat A. Correlation between fungal sensitisation in childhood persistent asthma and disease severity. Mycoses 2018; 61: 195–200

6 Kiliç M, Altintaş DU, Yilmaz M et al. Evaluation of efficacy of immunotherapy in children with asthma monosensitized to Alternaria. The Turkish Journal of Pediatrics 2011; 53: 285-294

7 Kuna P, Kaczmarek J, Kupczyk M. Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to Alternaria alternata in children. J Allergy Clin Immunol 2011; 127(2): 502–508.e1-6

8 Lizaso MT, Tabar AI, Garcia BE et al. Double-blind, placebo-controlled Alternaria alternata immunotherapy: in vivo and in vitro parameters. Pediatr Allergy Immunol 2008: 19: 76–81

9 Nguyen NT, Raskopf E, Shah-Hosseini K, Zadoyan G, Mösges R. A review of allergoid immunotherapy: is cat allergy a suitable target? Immunotherapy. 2016; 8(3): 331–49

10 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(3): 478–87

11 Thoms F, Jennings GT, Maudrich M et al. Immunization of cats to induce neutralizing antibodies against Fel d 1, the major feline allergen in human subjects. J Allergy Clin Immunol 2019; 144(1): 193–203

12 Tischer C, Chen C-M, Heinrich J. Association between domestic mould and mould components, and asthma and allergy in children: a systematic review. Eur Respir J 2011; 38: 812–824

13 Twaroch TE, Curin M, Valenta R, Swoboda I. Mold allergens in respiratory allergy: from structure to therapy. Allergy Asthma Immunol Res 2015; 7(3): 205–220

Allergen-Immuntherapie bei Polysensibilisierung im Kindesalter

Hans-Ulrich Umpfenbach, Viersen-Dülken, und Michael Gerstlauer, Augsburg

Viele Kinder und Jugendliche zeigen schon im Schulalter multiple positive Ergebnisse im Haut-Pricktest oder in der Bestimmung der spezifischen IgE. Ist für diese Patientinnen und Patienten der Zug für eine kausale Behandlung schon abgefahren? Nein!

Sorgfältige Klärung des Vorgehens

Ausschlaggebend für Diagnose einer Allergie und soll immer eine klare anamnestische Aufarbeitung des Beschwerdebildes und dann eine gezielte Diagnostik sein (vgl. Artikel von F. Horak und P. Utz auf S. 9 in diesem Journal). Liegen aber evtl. multiple, evtl. auch ältere Befunde vor, stehen wir vor der Aufgabe diese Sensibilisierungen auf ihre aktuelle klinische Relevanz zu überprüfen. Zunächst gilt es also nochmals die Anamnese zu vertiefen und die einzelnen Sensibilisierungen auf passende Beschwerden „abzuklopfen“.

Kreuzsensibilisierungen lassen sich auch mittels Komponentendiagnostik nachweisen. Findet sich keine Reaktion auf das spezifische Majorallergen der Allergenquelle „A“, aber eine positive Reaktion auf Panallergene wie Polcalcine oder Profiline [1], ist eine eigenständige Allergie auf das Allergen „A“ unwahrscheinlich. Bestehen weiter Zweifel, kann zusätzlich noch eine Provokationsuntersuchung eingesetzt werden.

Sind aber nach aller allergologischen Detektivarbeit doch multiple Allergien diagnostiziert, besteht also doch eine Polyallergie und nicht nur eine Polysensibilisierung, dann dürfen wir unsere Patientinnen und Patienten nicht „im Regen stehen lassen“. Viel zu oft berichten Familien über die falsche Aussage: „Ihr Kind ist gegen so vieles allergisch, wir können keine AIT mehr machen“. Gerade in diesen komplizierten Fällen gilt es am Ball zu bleiben.

Die nächste Frage wäre also: „Wo ist eine Besserung der Allergie durch Karenz möglich?“ Bei Tierhaaren ist eine konsequente Allergenkarenz die primäre Empfehlung und bei vielen anderen ganzjährigen Allergenen kann durch Reduktion der Allergenbelastung eine deutliche Besserung erreicht werden. Bleiben aber auch nach bestmöglicher Karenz weiter mehrere Allergien klinisch relevant, prüfen wir, für welche Allergen die Möglichkeit einer AIT besteht. Leitliniengerecht bevorzugen wir standardisierte Präparate, deren Sicherheit und Wirksamkeit in Studien gezeigt wurde. Bleiben nun weiter mehrere relevante Allergen und passende therapeutische Optionen bestehen, so kann wie im Folgenden beschrieben vorgegangen werden.

Zwei Allergene

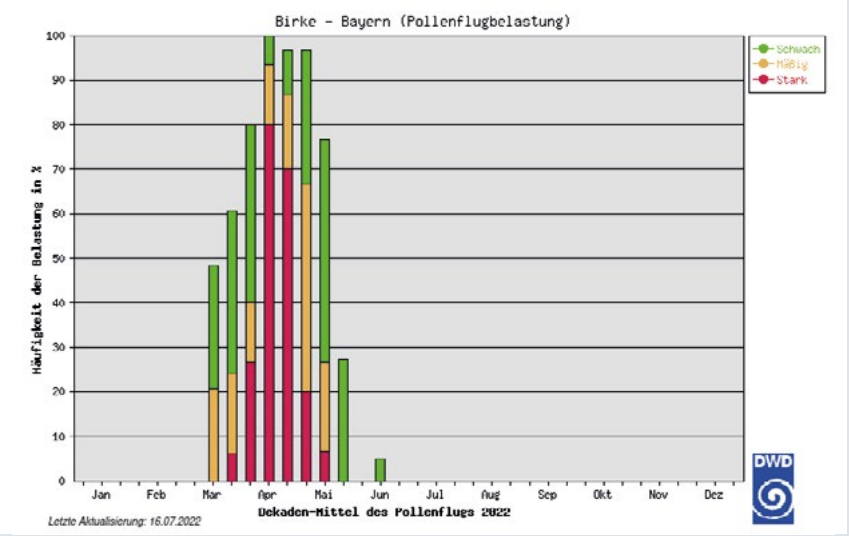
Diesen Fall stellen wir am Beispiel von **Gräsern und frühblühenden Bäumen** dar: Um die Wirksamkeit der AIT nicht abzuschwächen, sollen wir die Menge der applizierten Allergene nicht reduzieren, wir sollen also **nicht mehrere Allergene in einer Therapie mischen!**

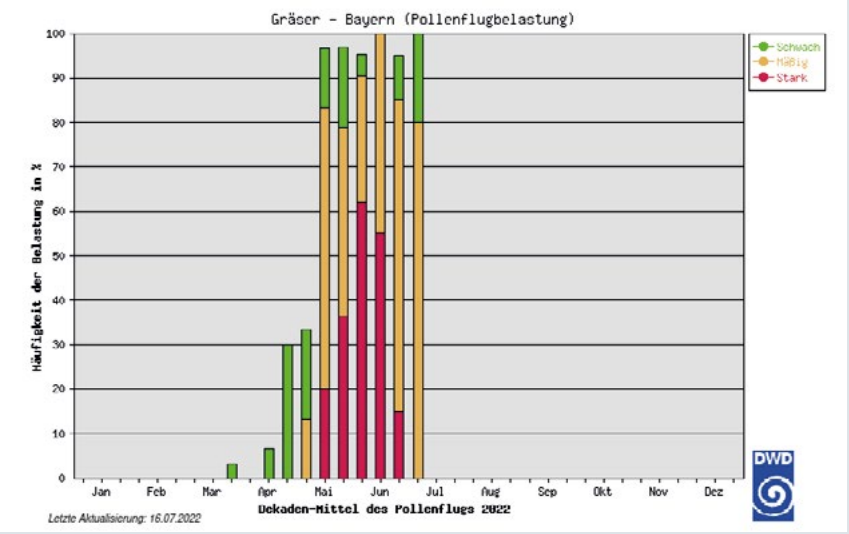
Dennoch ist die Situation mit zwei relevanten Allergenquellen unproblematisch: Bei einer subkutanen AIT (SCIT) kann die Aufdosierung nacheinander oder parallel erfolgen (dazu gibt es aber keine klinischen Studien). Die Applikation der Extrakte erfolgt bei paralleler Verabreichung in rechten und linken Oberarm. Je nach lokalen KV-Vorschriften sollte dabei ggf. eine Wartezeit von 15–30 Minuten zwischen den Injektionen eingehalten werden. Grundsätzlich ist aber auch die Simultanverabreichung möglich. Bei Extrakten unterschiedlicher Hersteller ist bitte genau im Beipackzettel zur Aufdosierung nachzulesen: Schnelle Aufdosierungen sind nur für einzelne Allergen und nur für die „Monotherapie“ zugelassen. Bei paralleler Aufdosierung müssen die längeren, konservativen Schemata zu Anwendung kommen, insbesondere bei Anwendung von Extrakten verschiedener Firmen!

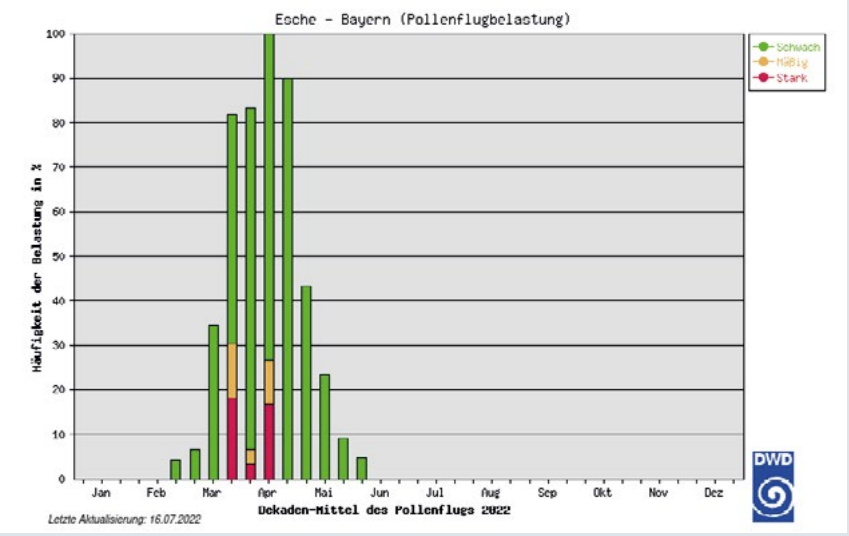
Bei der sublingualen AIT (SLIT) sollte zunächst mit einem Allergen begonnen werden. Wird dieses ohne nennenswerte lokale Nebenwirkungen gut toleriert und hat sich die Therapie im Alltag mit guter Adhärenz etabliert, kann im Abstand von ca. einem halben Tag eine zweite SLIT dazu genommen werden. Treten auch bei dieser SLIT keine nennenswerten Nebenwirkungen mehr auf, können beide SLIT im Abstand von ca. 5 Minuten auch zur selben Tageszeit eingenommen werden. So wird die SLIT zu einem festen Zeitpunkt im Alltag leichter durchzuführen [2].

Drei Allergene

Diese Situation ist sportlicher: Hier könnte man mit einer SCIT z. B. je nach Allergen ein- oder zweimal eine Kurzzeittherapie, einmal eine perenniale Therapie machen. Man beginnt dann z. B. mit frühblühenden Bäumen, dann folgen Gräser







Auch saisonale allergische Beschwerden sind anamnestisch genau zu klären: Beispielsweise überschneidet sich der Pollenflug von Birke, Gräsern und Esche im Frühjahr in Bayern.

(↗ https://www.dwd.de/DE/leistungen/pollen/pollenstatistik.html)

und alle 4 Wochen parallel findet die SCIT mit Hausstaubmilben als ganzjährige Behandlung ihren Platz. Es gibt Kolleginnen und Kollegen, die auch 3 Extrakte perennial in den Oberarm applizieren. Alternativ könnte man über SLIT und perenniale SCIT nachdenken [3]. Drei parallele SLIT sind nicht üblich.

Vier Allergene?

Auch hier ist die Kombination von SCIT und SLIT in Abhängigkeit von der Allergensituation und der Verfügbarkeit von Therapieextrakten sowie den Wünschen und der Befindlichkeit der Patientin oder des Patienten theoretisch möglich, aber praktisch meist doch sehr herausfordernd. Es sollte geprüft werden, ob nicht ein oder zwei Allergene doch etwas weniger wichtig sind, die AIT für diese Allergene nicht doch noch um 3 Jahre verschoben werden kann und diese kausale Behandlung dann nach Abschluss der ersten beiden AIT begonnen wird.

Therapieadhärenz

Wir möchten hier noch einmal unterstreichen, dass unser vorrangiges Ziel der Therapie die erfolgreiche Durchführung der Therapie mit Adhärenz über 3 Jahre sein muss! Die vorherige Gesprächsführung und das Ausloten der Möglichkeiten, wie sie C. Vogelberg in seinem Artikel in diesem Heft beschreibt (S. 45), hat insbesondere in der noch anspruchsvolleren Situation mit mehreren parallelen AIT einen zentralen Stellenwert. Kann sich die Familie eine Kombination von SCIT und SLIT vorstellen? Hat sie die Zeit für längere oder mehrfache Aufdosierung?

Fallbeispiel aus der Praxis

Die 16-jährige S. hat einen schon mehrere Jahre bekannten allergischen Schnupfen, jetzt im April ist es „so richtig schlimm“. Früher bestand anamnestisch eine Pferdeallergie, deshalb war nur Longieren möglich. Das sei dann besser geworden, jetzt hat sie ein eigenes Pferd, ist jeden Tag im Stall. Seit Anfang April trat dann erstmals Luftnot auf, mehrere Nächte lang.

Im Pricktest zeigten sich positive Reaktionen auf Gräser (6 mm), Birke (12 mm). Hund (4 mm), Katze (3 mm), HSM (8 mm), Esche (10 mm); Histamin 4 mm.

Der CAP ergab: Gräser Kl. 3, Birke Kl. 6, Esche Kl. 4, Hund Kl. 2, Katze Kl. 2, HSM Kl. 4 positiv, Pferd Kl. 0.

Die molekulare Allergiediagnostik brachte folgende Ergebnisse: Bet v1 >100 ISU-E, Phl p1 7,2 ISU-E, Phl p 5 7 ISU-E. Der f1 und p1 negativ, Der f2 und p2 deutlich positiv, Esche/Olive Ole e1 mit 41 ISU-E.

Auf genauere Nachfrage hin wurde deutlich, dass der Mutter die Problematik Birke nicht bewusst war; auf dem Ostertisch befand sich ein Blumengesteck mit Birkenzweigen! Hunde- und Katzenkontakt verläuft laut Patientin ohne deutliche klinische Beschwerdesymptomatik; sie ist täglich mit Tieren in Kontakt und will Pferdewirtin werden (zur Erinnerung: Pferd Kl. 0). Vom Beschwerdezeitraum müssen neben Birke auch Esche, Gräser und Hausstaubmilben mit ins Kalkül gezogen werden. Auf Nachfrage besteht auch eine klare Reaktion bei Gräserpollenflug im Sommer, mit Reaktion bei Kontakt mit Heu.

Der nasale Provokationstest gegen Hausstaubmilben ergibt einen grenzwertigen Symptom-Score von 3 (etwas Nasensekret, leichtes Gaumenjucken), in der anterioren Rhinomanometrie ist kein signifikanter Flow-Abfall sichtbar.

Der nasale Provokationstest gegen Esche zeigt einen Score von 5, mehrfaches Niesen, juckende Nase, tränende Augen, Gaumenjucken; anteriore Rhinomanometrie ergibt einen Abfall von 60 %.

Bei der Patientin liegt eine Polysensibilisierung mit allergischer Rhinitis und beginnendem allergischem Asthma auf Birke, Gräser und Esche vor. Der Verdacht auf eine schwere HSM-Allergie ließ sich in der nasalen Provokation nicht sicher bestätigen, es erfolgte die Verordnung eines Encasings und eine Beratung zur häuslichen Sanierung. Aufgrund des zeitlich sehr limitierten Alltags der Jugendlichen wurden Kurzzeittherapien gegen Birke, Gräser und Esche = Olive begonnen. Die Therapien erfolgen prä-/postsaisonal in Serie hintereinander.

Dr. med. Hans-Ulrich Umpfenbach

Praxis für Kinder- und Jugendmedizin,
Kinderpneumologie, Umweltmedizin
Venloer Straße 67 | 41751 Viersen-Dülken
info@kinderarzt-umpfenbach.de

Dr. med. Michael Gerstlauer

Universitätsklinikum Augsburg
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Stenglinstraße 2 | 86156 Augsburg
michael.gerstlauer@uk-augsburg.de

Literatur

1 Gangl K. Markerallergene und Panallergene bei Baum- und Gräserpollenallergie. Allergo Journal. 2015; 24: 158–69

2 Maloney J, Berman G, Gagnon R et al. Sequential Treatment Initiation with Timothy Grass and Ragweed Sublingual Immunotherapy Tablets Followed by Simultaneous Treatment Is Well Tolerated. J Allergy Clin Immunol Pract 2016; 4(2): 301–9 e2

3 Passalacqua G, Bagnasco D, Canonica GW. 30 years of sublingual immunotherapy. Allergy 2020; 75(5): 1107–20

Maßnahmen zur Sicherung der Therapieadhärenz

Christian Vogelberg, Dresden

Unter Therapieadhärenz wird das Ausmaß verstanden, mit dem sich eine Patientin oder ein Patient an die gemeinsam vereinbarten Therapieempfehlungen hält [4]. Grundlage einer guten Therapieadhärenz ist die gemeinsame Entscheidungsfindung und Therapiezielvereinbarung, in der die aktiv erfragte Patientenmeinung bei der Behandlungsplanung mitberücksichtigt wurde. Adhärenz unterscheidet sich vom paternalistischen Modell der Compliance, bei der die Patientin oder der Patient das tut, was ärztlicherseits von ihr oder ihm verlangt wird, wobei die Ärztin oder der Arzt wiederum die alleinige Entscheidungshoheit innehat. Das Ausmaß der Therapieadhärenz ist bei chronischen Erkrankungen generell niedrig und liegt bei ca. 50 % [5].

Daten zur Adhärenz bei AIT

Da insbesondere bei chronischen Erkrankungen die regelmäßige und korrekt durchgeführte Therapie für den Erkrankungsverlauf und die Prognose bedeutsam ist, spielt das Erreichen einer hohen Adhärenz eine besonders herausragende Rolle. Dies gilt auch für die Allergen-Immuntherapie (AIT), die nicht nur regelmäßig, sondern auch über einen vergleichsweise langen Zeitraum durchgeführt werden muss. Während Untersuchungen zur Adhärenz, die im Rahmen kontrollierter Studien durchgeführt wurden, für beide Applikationswege der AIT gute Ergebnisse attestieren, sieht der Blick in die reale Verordnungs- und Anwendungswelt anders aus. Insbesondere sogenannte Real-World-Evidenz-Studien verweisen auf eine niedrige Therapieadhärenz über einen Behandlungszeitraum von 3 Jahren von minimal 10 % bei sublingualer AIT (SLIT) bzw. rund 35 % bei subkutaner AIT (SCIT) [1, 2, 3, 6, 8, 9]. In den meisten Studien schneidet die SLIT schlechter ab als die subkutan applizierte Therapie. Insbesondere zu Beginn der SLIT beenden viele Patientinnen und Patienten die Behandlung, vermutlich aufgrund lokaler Nebenwirkungen.

Beginn der Therapie

Eine schlechte Therapieadhärenz ist aber nicht schicksalshaft; häufig lässt sie sich durch Vorbereitung und Begleitung der Patientinnen und Patienten deutlich verbessern, wenn einige wichtige Aspekte berücksichtigt werden. Ein erster Schritt der Therapieadhärenz betrifft die Bereitschaft, mit der Therapie überhaupt zu beginnen. Hierfür sind ein paar Voraussetzungen wichtig; dazu gehören:

- Die Erkrankung wird in ihrer Art und ihrem Ausmaß wahrgenommen, insbesondere der Aspekt des chronischen Verlaufs wird realisiert.
- Es besteht eine Einsicht zur Therapienotwendigkeit sowohl bei den Eltern als auch altersentsprechend bei den Kindern/Jugendlichen.
- Die vorgeschlagene Therapie wird als effektiv wahrgenommen und auf ihre Wirksamkeit vertraut.
- Die Erwartungen an den Erfolg der Therapie sind realistisch.
- Die Therapie wird als sicher empfunden.
- Die Therapie lässt sich mit dem Alltag vereinbaren.
- Die Therapieform passt zur Patientin bzw. zum Patienten.

Um diesen ersten Schritt einer guten Therapieadhärenz zu schaffen, muss da-

her ausreichend Zeit für ein aufklärendes Gespräch eingeplant werden. In diesem sollten in verständlichen Worten und mit Bildern illustriert die grundsätzlichen Behandlungsmöglichkeiten der allergischen Erkrankung, die Wirkweise sowie Vorteile und mögliche unerwünschte Wirkungen der AIT besprochen, der Zeitaufwand realistisch dargestellt und abgeschätzt werden, ob für das Kind oder den Jugendlichen besser eine SLIT oder eine SCIT infrage kommt.

Bei der **SLIT** muss insbesondere der Aspekt der häufig auftretenden lokalen Nebenwirkungen zu Therapiebeginn erwähnt und auf Möglichkeiten hingewiesen werden, wie diese erfolgreich behandelt werden können [7]. Eine kurzfristige Vorstellung innerhalb der ersten 4 Wochen nach Therapiebeginn ermöglicht es, Probleme des Therapiestarts frühzeitig zu erfassen und ggf. Therapieabbrüche zu beeinflussen. Die besondere Herausforderung, täglich an die SLIT denken und einen entsprechenden Tagesablauf vereinbaren zu müssen, muss der Notwendigkeit der Injektionen und den monatlichen Arztbesuchen bei einer **SCIT** gegenübergestellt werden. Wird bereits im Gespräch deutlich, dass sich eine regelmäßige Einnahme für das Kind oder den Jugendlichen eher schwierig darstellt, sollte bevorzugt die SCIT gewählt werden.

Kontinuierliche Umsetzung der AIT

Für die zweite Phase der Adhärenz, nämlich die Umsetzung der Therapie wie verordnet und auch die dritte Phase, die Persistenz der Therapie, sind weitere Faktoren wichtig. Dazu gehört die motivierende Kommunikation auch nach Beginn der Behandlung, zu der auch Zwischenziele, zum Beispiel eine erste wahrnehmbare Symptomminderung oder ein erster verminderter Medikamentenbedarf gehören. Diese reflektierenden Gespräche, die das Erreichen kurzfristiger Ziele thematisieren, sollten idealerweise einmal im Quartal stattfinden [1]. In einem solchen Abstand lassen sich auch zeitnah Probleme in der Therapieumsetzung erfassen und besprechen.

Während in der Asthmatherapie bereits erfolgreich mit Adhärenz-Apps gearbeitet wird, sind diese für die AIT momentan noch überwiegend in der Entwicklung. Die vorhandenen Apps haben den Nachteil, dass die Interaktion zwischen Patientin oder Patient und Praxis/Fachambulanz fehlt, ebenso Informationen zur Erkrankungssituation bzw. zur korrekten Medikamenteneinnahme im Falle der SLIT. Auch Recall-Systeme, bei denen regelmäßige Abfragen aus der Praxis oder Fachambulanz heraus stattfinden, erfassen keine Therapieprobleme, die zwischenzeitlich auftreten. Dennoch haben sie sich insbesondere bei der SLIT bewährt. Idealerweise übernimmt eine Medizinische Fachangestellte der Praxis oder Ambulanz diese Aufgabe der „AIT-Schwester“.

Trotz der aktuellen Einschränkungen dürften Adhärenz-Apps in der Zukunft das Potenzial haben, Therapieadhärenz deutlich zu verbessern, auch wenn sie die gute Patienten-Arzt-Beziehung als wichtigsten Garanten für das gelingende Umsetzen der AIT nicht ersetzen werden.

Prof. Dr. med. Christian Vogelberg

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Fetscherstraße 74 | 01307 Dresden
christian.vogelberg@uniklinikum-dresden.de

Literatur:

1 Egert-Schmidt AM, Kolbe JM, Mussler S et al. Patients' compliance with different administration routes for allergen immunotherapy in Germany. Patient Prefer Adherence 2014; 8: 1475–1481

2 Jutel M, Brüggenjürgen B, Richter H et al. Real-world evidence of subcutaneous allergoid immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis and asthma. Allergy 2020; 75: 2050–2058

3 Kiel MA, Röder E, Gerth van Wijk R et al. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 353–360.e2

4 McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. JAMA. 2002; 288: 2868–2879

5 Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003; verfügbar unter: ↗ https://www.who.int/news/item/01-07-2003-failure-to-take-prescribed-medicine-for-chronic-diseases-is-a-massive-world-wide-problem; aufgerufen am 19.4.2022

6 Sieber J, De Geest S, Shah-Hosseini K et al. Medication persistence with long-term, specific grass pollen immunotherapy measured by prescription renewal rates. Curr Med Res Opin 2011; 27: 855–61

7 Sturm GJ, Vogelberg C, Marchon M et al. Coadministration of Sublingual Immunotherapy Tablets and Management of Potential Adverse Effects: Austrian, German, and Swiss Expert Recommendations. Clin Ther. 2019; 41: 1880–1888

8 Vogelberg C, Brüggenjürgen B, Richter H et al. House dust mite immunotherapy in Germany: real-world adherence to a subcutaneous allergoid and a sublingual tablet. Allergo J Int 2021; 30: 183–191

9 Vogelberg C, Brüggenjürgen B, Richter H, Jutel M. Real-world adherence and evidence of subcutaneous and sublingual immunotherapy in grass and tree pollen-induced allergic rhinitis and asthma. Patient Prefer Adherence. 2020; 14: 817–827

Allergen-Immuntherapie und Biologika

Susanne Lau, Berlin und Monika Gappa, Düsseldorf

Für den kombinierten Einsatz von Biologika und einer Allergen-Immuntherapie (AIT) gibt es keine offizielle Zulassung. Es gibt grundsätzlich zwei mögliche Indikationen: Zum einen ist der Einsatz denkbar, um die Sicherheit der Immuntherapie bezüglich schwerer unerwünschter Ereignisse, insbesondere Anaphylaxie, zu verbessern; diese Indikation besteht überwiegend bei Nahrungsmittelallergie und der Erdnuss-OIT. Zum anderen könnte die Verbesserung der Asthmakontrolle durch den Einsatz von Biologika bei schwerem Asthma überhaupt erst die Initiierung einer AIT erlauben. Für beide möglichen Indikationen ist die Datenlage begrenzt; die wichtigsten Aspekte werden im Folgenden vorgestellt. Für die Zukunft ist zu hoffen, dass es klare Empfehlungen und entsprechende Zulassungen geben wird.

OIT und Biologika bei IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergie

Die orale Immuntherapie (OIT) (im Text auch „Desensibilisierung“) im Falle einer Nahrungsmittelallergie, bei der keine Spontanremission zu erwarten ist, ist bisher nur für die Erdnussallergie ab dem 4. Geburtstag zugelassen. Nur für die Erdnussallergie gibt es also ein zugelassenes standardisiertes Medikament, für das entsprechende Phase-III-Studien vorliegen. Für andere Nahrungsmittelallergene gibt es zahlreiche Publikationen mit meist kleinen Fallzahlen und unterschiedlichen Behandlungsprotokollen. Besonders in der Aufdosierungsphase, die bei der OIT mit dem zugelassenen Produkt „Palforzia®“ nach initialer stationärer bzw. tagesklinischer Aufsättigung auf 600 mg Erdnussprotein dann 6 Monate andauert, aber auch in der Erhaltungsphase besteht ein erhöhtes Risiko für eine Anaphylaxie. Das kann zu einer Verlängerung der Aufdosierungsphase oder schlimmstenfalls zum Abbruch der Therapie führen.

Es gibt Publikationen, die den Einsatz von Biologika flankierend zur OIT unter Sicherheitsaspekten diskutieren [1, 10]. Dabei handelt es sich meist um offene, nicht placebokontrollierte Studien mit individuellen Behandlungsprotokollen und kleinen Fallzahlen. So publizierte Bedoret 2012, dass die Ko-Administration von Omalizumab bei oraler Desensibilisierung bei Kuhmilchallergie bei Kindern schneller durchgeführt werden konnte und innerhalb von einer Woche zu einer CD4-Tell-Zellanergie gegenüber Kuhmilch führte. Parallel dazu stieg kuhmilchspezifisches IgG4 15-fach an und das spezifische IgE fiel ab [2].

Kari Nadeau präsentierte 11 Kinder mit Kuhmilchallergie, die sie in einer unkontrollierten Studie mithilfe von Omalizumab zwischen 7 und 11 Wochen auf eine Toleranzdosis von 2 g Kuhmilchprotein brachte [11]. 9/10 Kindern (1 dropout) tolerierten bereits am ersten Tag der Desensibilisierung 1 g Protein und am Ende der Studie 2 g Kuhmilchprotein. Nach 16 Wochen wurde die Desensibilisierung mit 2 g Kuhmilchprotein ohne Omalizumab fortgesetzt. Nach weiteren 8 Wochen tolerierten alle 9 Teilnehmenden weiterhin 2 g Kuhmilchprotein in einer placebokontrollierten Provokationstestung. Es wurden dann offen sowohl 4 g als auch 8 g Kuhmilchprotein gegeben, die von allen Probandinnen und Probanden toleriert wurden. Das Resümee war, dass mithilfe von Omalizumab die Desensibilisierung schneller erfolgen und eine Toleranz erzielt werden konnte, die über der Erhaltungsdosis lag. Die Sicherheit der Behandlung war gut, es gab nur in 1,6 % Reaktionen, also bei 32/2199 Gaben; diese waren meist leicht ausgeprägt.

Im Falle der Erdnuss-OIT konnte in einer Phase-II-Studie mit 14 Probandinnen und Probanden (Randomisierung 2:1) gezeigt werden, dass nach 24 Behandlungswochen bei Erdnussallergikerinnen und -allergikern mit einer Reaktionsschwelle <250 mg Erdnussprotein die zusätzliche Gabe von Omalizumab zu einer 10-fach höheren Toleranzdosis führte [14]. Schneider et al. berichteten von 13 erdnussallergischen Kindern mit einer Reaktionsschwelle <100 mg Erdnussmehl und damit einem hohen Anaphylaxierisiko: Hier wurden die 11 Dosen einer oralen Immuntherapie am ersten Steigerungstag problemlos unter Omalizumab vertragen, was einer kumulativen Dosis von 992 mg bzw. 2 Erdnüssen entsprach [15]. Auch hier handelt es sich um eine kleine Fallzahl ohne Kontrollgruppe. Eine weitere Arbeit von Brandstrom zeigte in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie, dass unter Omalizumab bei Patientinnen und Patienten mit Erdnussallergie an einem Tag auf 300 mg Erdnussprotein gesteigert werden konnte [3] – in der OIT-Studie PALISADE hingegen erst in 7 Monaten [12].

In einem kürzlich erschienen systematischen Review bzw. einer Metaanalyse wird jedoch resümiert, dass eine abschließende Beurteilung des Nutzens einer Biologikatherapie bei Immuntherapie mit Nahrungsmittelallergenen aufgrund der ungenügenden Datenlage nicht möglich ist [5].

Eine laufende Phase-II-Studie („Dupilumab and Milk OIT for the Treatment of Cow’s Milk Allergy“ NCT04148352 ClinicalTrial.gov) prüft in einer randomisierten, placebokontrollierten 24-Wochen-Behandlung mit Dupilumab das Erreichen einer Toleranz von 2040 mg Kuhmilchprotein gegenüber der OIT mit Kuhmilch und Placeboinjektionen. Das Ende der Studie wird für Ende 2022 erwartet.

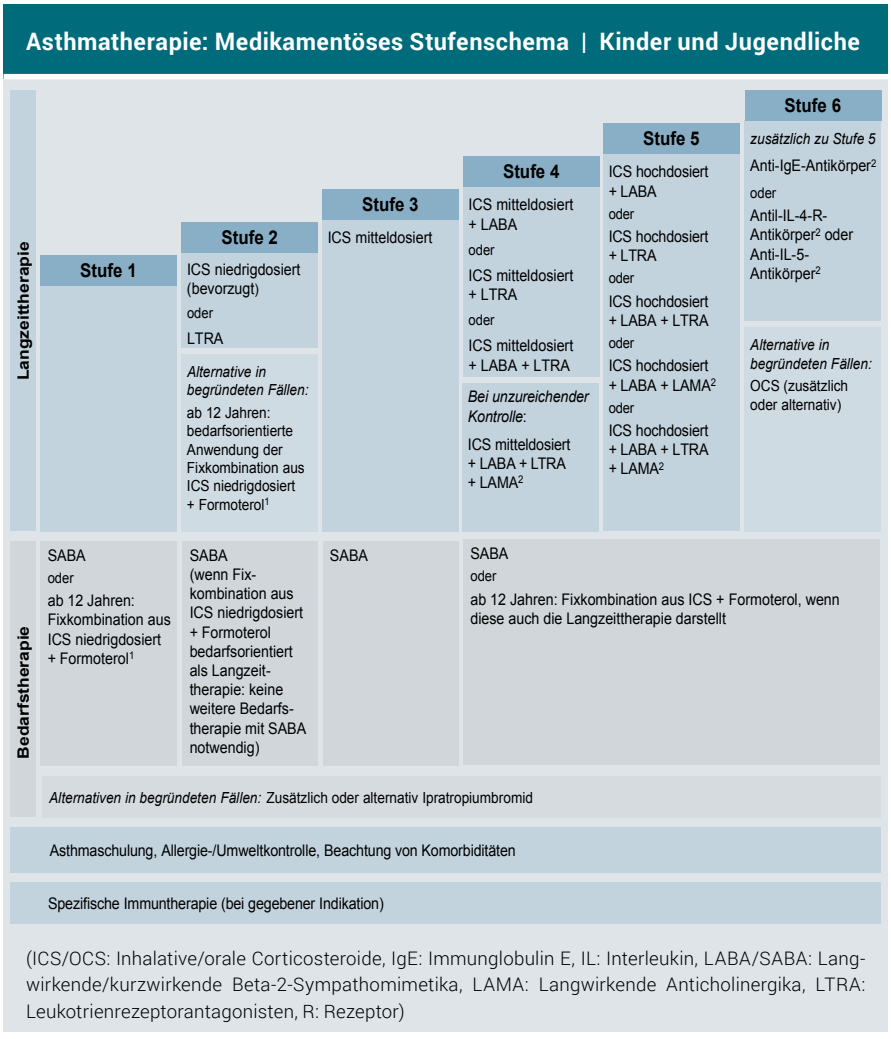
Biologika als Monotherapie bei Nahrungsmittelallergie wurden in 3 Studien untersucht, mit Omalizumab [14], Etokimab (Anti-IL33) [4], beides Phase-II-Studien, und TNX-901 (Anti-IgE) bei Erdnussallergie [9]. In der Altersgruppe der über 13-Jährigen gab es unter Biologikatherapie bei Erdnussallergie einen Trend zu größerer Allergentoleranz, allerdings ist der Evidenzgrad bei geringer Probandenzahl und 3 Studien mit unterschiedlichen Biologika zu gering.

Fazit

Insgesamt ist also eine abschließende Empfehlung für eine die OIT bei Nahrungsmittelallergie flankierende Biologikatherapie, z. B. mit Omalizumab, zum jetzigen Zeitpunkt trotz positiver Einzelfallberichte und einer randomisierten Studie bei Erdnussallergikerinnen bzw. -allergikern nicht möglich.

AIT und Biologika bei schwerem Asthma

Schweres Asthma war lange eine Kontraindikation für die Initiierung einer Allergen-Immuntherapie. Anders als bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Nahrungsmittelallergie sind Biologika bei schwerem Asthma zur Therapie zugelassen, um eine bessere Asthmakontrolle zu erreichen, wenn die übrigen Therapieoptionen ausgeschöpft sind. Wenn für den schweren Verlauf des



(ICS/OCS: Inhalative/orale Corticosteroide, IgE: Immunglobulin E, IL: Interleukin, LABA/SABA: Langwirkende/kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirkende Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, R: Rezeptor)

Ausschnitt aus Abb. 5 der NVL Asthma, 4. Aufl., mit frdl. Genehmigung von ÄZQ.

Asthma vor allem inhalative Allergene als Trigger identifiziert wurden, kann es unter der Therapie mit Biologika gelingen, die initiale Aufdosierungsphase bei einer AIT zu überbrücken, die Risiken der AIT zu reduzieren und so eine Toleranz zu erreichen, die ohne die gleichzeitige Applikation von Biologika nicht möglich wäre [13]. Dazu gibt es keine kontrollierten pädiatrischen Studien.

Als flankierende Therapie zur AIT bei allergischen Atemwegserkrankungen einschließlich Asthma finden sich nur zu Omalizumab pädiatrische Studien. Die älteste Studie stammt aus dem Jahr 2002: 221 Kinder mit allergischer Rhinokonjunktivitis erhielten für 24 Wochen Omalizumab und eine AIT und erreichten darunter eine signifikante Verbesserung der Symptome im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Omalizumab [8]. Eine andere Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen mit allergischer Rhinokonjunktivitis und Asthma bei Gräserpollenallergie zeigte ebenfalls eine signifikant geringere Symptomlast unter flankierender Therapie mit Omalizumab, die allerdings in den folgenden beiden Jahren der AIT ohne Omalizumab nicht anhielt [6, 7]. Ob es unter klinischen Bedingungen tatsächlich eine immunmodulierende und toleranzsteigernde Wirkung des Omalizumab bei der AIT gibt, lässt sich also nicht eindeutig beantworten.

Insofern ist eine Biologikatherapie bei schwerem allergischem Asthma eine leitliniengerechte Therapie, die es erlaubt, nach Erreichen einer besseren Asthmakontrolle, eine AIT mit dem auslösenden Allergen zu initiieren. Die Wahl der Biologika orientiert sich dabei an dem Phänotyp des Asthma und den Zulassungskriterien des Biologikums. Ob eine AIT bei schwerem Asthma unter Biologika krankheitsmodifizierend sein kann, lässt sich nicht anhand von Daten beantworten. Zu den anderen für Kinder und/oder Jugendliche zur Therapie des schweren Asthma zugelassenen Biologika (Dupilumab, Mepolizumab) liegen keine publizierten Daten vor.

Fazit

Bislang reicht die Datenlage für eine allgemeine Empfehlung für eine flankierende Biologikatherapie im Rahmen einer OIT bei schwerer Nahrungsmittelallergie nicht aus. Die beobachtete Verbesserung der Sicherheit und der Toleranz spricht aber dafür, die Option bei ausgewählten Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen. Bei Asthma dient eine Biologikatherapie dazu, bei schwerem Verlauf eine bessere Asthmakontrolle zu erreichen. Dann ist eine AIT auch bei schwerem Asthma eine Therapieoption im Rahmen der Leitlinienempfehlungen.

Prof. Dr. med. Susanne Lau

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin
susanne.lau@charite.de

Prof. Dr. med. Monika Gappa

Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf
Kirchfeldstraße 40 | 40217 Düsseldorf
monika.gappa@evk-duesseldorf.de

Literatur:

1 Bauer RN, Manohar M, Singh A-M, Jay DC, Nadeau KC. The future of biologics: Applications for food allergy. J Allergy Clin Immunol 2015; 135: 312–323

2 Bedoret D, Singh AK, Shaw V et al. Changes in antigen-specific T-cell number and function during oral desensitization in cow's milk allergy enabled with omalizumab. Mucosal Immunology 2012; 5: 267–276

3 Brandstrom J, Vetander M, Sundqvist AC, et al. Individually dosed omalizumab facilitates peanut oral immunotherapy in peanut allergic adolescents. Clin Exp Allergy 2019; 49(10): 1328–1341

4 Chinthrajah S, Cao S, Liu C et al. Phase 2a randomized, placebo-controlled study of Il-33 in peanut allergy. JCI insight.2019; 4(22): e131347

5 De Silva D, Rodriguez PR, de Jong NW et al. Allergen immunotherapy and/or biologicals for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2022; 77(6): 1852–1862

6 Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. Clin Exp Allergy 2009 39(2): 271–9

7 Kopp MV, Hamelmann E, Bendiks M et al. Transient impact of omalizumab in pollen allergic patients undergoing specific immunotherapy. Pediatr Allergy Immunol 2013; 24(5): 427–33

8 Kuehr J, Brauburger J, Zielen S et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2002; 109(2): 274–80

9 Leung DYM, Sampson HA, Yuniginger JW et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. N Engl J Med 2003; 348: 986–993

10 Macdougall JD, Burk W, Kim EH. Current Insights into Immunotherapy Approaches for Food Allergy. ImmunoTargets and Therapy 2021; 10: 1–8

11 Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borras I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 1622–1624

12 PALISADE Group of Clinical Investigators; Brian P Vickery, Andrea Vereda, Thomas B Casale et al. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. N Engl J Med 2018; 379(21): 1991–2001

13 Pfützner W, Schuppe M. Use of biologics in allergen immunotherapy. Allergol Select 2021; 5: 108–118

14 Sampson HA, Leung DYM, Burks W et al. A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 1309–1310

15 Schneider LC, Rachid R, LeBovidge J, Blood E, Mittal M, Umetsu DT. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 1368–74

Akutbehandlung allergischer Komplikationen im ambulanten Umfeld

David Wiesenäcker, München

Die Allergen-Immuntherapie (AIT) bietet die einzige kausale Therapie für Allergikerinnen und Allergiker. Sie ist ein sicheres Verfahren; nur in seltenen Fällen kommt es zu behandlungsbedürftigen Zwischenfällen [2]. Wie die möglichen Komplikationen in der ambulanten Praxis behandelt werden, beschreiben die Autorinnen und Autoren der aktualisierten Leitlinie zur Akuttherapie und zum Management der Anaphylaxie.

Anaphylaxie

Zur Behandlung einer Anaphylaxie soll in jeder Praxis eine Notfallausrüstung vorhanden sein. Ein praxisinternes Training soll regelmäßig (ggf. ohne Vorankündigung) durchgeführt werden und insbesondere die Aufgabenverteilung im Team festgelegt sein.

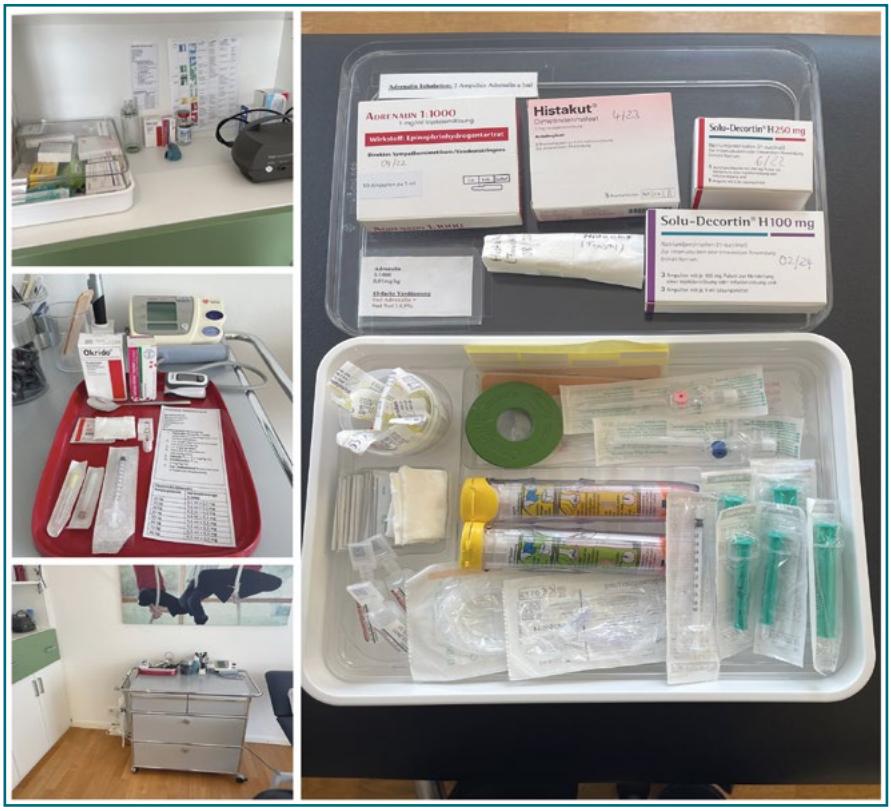
Es wird empfohlen, einen Notfallplan, idealerweise in berechneter gewichtsadaptierter Dosierung, in der Patientenakte zu hinterlegen und regelmäßig zu aktualisieren.

Folgende Fragen sollten von allen Mitarbeitenden eindeutig zu beantworten sein:

- Wo ist die Notfallausrüstung gelagert?
- Wie ist der genaue Ablauf im Notfall?
- Wer ist wofür zuständig?
- In welchem Raum findet die Versorgung statt?

Eine Tabelle zur empfohlenen Notfallausrüstung für Praxen findet sich ebenso in der aktuellen AWMF-Leitlinie zur Behandlung einer Anaphylaxie wie die entsprechenden Behandlungsalgorithmen [1].

In der Behandlung hat die intramuskuläre Gabe von Adrenalin einen zentralen Stellenwert erhalten, bei fehlender Stabilisierung des Kreislaufs kann die Gabe wiederholt werden. Bei Anaphylaxie mit mittlerer bis schwerer Beteiligung des



Atem- oder Kreislaufsystems sollte dennoch frühzeitig Hilfe unter 112 angefordert werden. Das weitere Management orientiert sich an Schweregrad und betroffenen Organsystemen und umfasst Sauerstoff- und Volumengabe sowie ggf. die Inhalation von Salbutamol über eine passende Inhalierhilfe. Da die Überwachungs- und Therapiemöglichkeiten in der Praxis in der Regel beschränkt sind, sollte bei Anaphylaxie eine notarztbegleitete Verlegung des Kindes in die nächstgelegene Kinderklinik erfolgen.

Obgleich die Kassenärztlichen Vereinigungen Adrenalin-Autoinjektoren (AAI) oftmals nicht als sogenannten „Sprechstundenbedarf“ akzeptieren und erstatten und daher herkömmliche Adrenalin-Ampullen verwendet werden müssten, sollten Praxen AAIs für den Notfall vorhalten. Unbedingt sollten die AAIs separat von sogenannten „Dummies“ gelagert werden, die der Schulung von Patientinnen und Patienten dienen und keinen Wirkstoff enthalten, um im Notfall Verwechslungen zu vermeiden.

Patientinnen und Patienten, die über einen AAI verfügen, sollten diesen prinzipiell immer bei sich tragen und somit auch zur geplanten AIT mitbringen. Hierdurch lassen sich sowohl die Compliance der Betroffenen als auch etwaiger Schulungsbedarf überprüfen; gleichzeitig steht das Präparat im Notfall unmittelbar bereit.

Andere mögliche Komplikationen im Praxisablauf

Zur Risikominimierung und damit der Vermeidung von Komplikationen gehört es auch, die Allergenlösung sachgerecht in den Praxisräumen zu lagern und diese mit dem Patientennamen zu beschriften.

Andere denkbare Fehlerquellen sind:

- Verwechslung von Patientinnen bzw. Patienten versus Verwechslung der Patientenakte (Dreifach Check Vorname und Nachname, 4-Augen-Prinzip),
- Terminverwechslung bzw. Missachtung empfohlener Abstände zwischen den Terminen (Recall),
- Verwechslung von Allergenlösungen,
- Fehler in der Anwendung und/oder Lagerung des Präparats,
- Begleitperson nicht anwesend (bis 12 Jahre Anwesenheit empfohlen),
- fehlendes schriftliches Einverständnis,
- fehlende Dokumentation.

In Zeiten der Corona-Pandemie werden in vielen Praxen neben AIT-Lösungen auch Impfstoffe in 1-ml-Spritzen aufgezogen und an demselben Tag verabreicht. Verwechslungen der Präparate und auch der Injektionstechnik sind denkbar. Das AIT-Präparat wird an der Patientin bzw. am Patienten von der Ärztin bzw. dem Arzt aufgezogen und verabreicht.

Patientinnen und Patienten sollten so einbestellt werden, dass die empfohlene Wartezeit von 30 Minuten im Wartebereich möglichst nicht zu einem erhöhten Infektionsrisiko der/des Betroffenen oder von anderen Wartenden führt.

Ein entscheidendes Werkzeug zur Vermeidung von Komplikationen ist grundsätzlich ein qualifiziertes Patienteneinbestellungssystem sowie die Einführung eines Recall-Systems, also einer organisierten, strukturierten Wiedereinbestellung von Patientinnen und Patienten.

Für Kliniken längst vorgeschrieben, kann auch aus der Praxis eine sogenannte CIRS-Meldung (Critical Incident Reporting System) bei Komplikationen und Handlungsfehlern erfolgen, um den Austausch von Problemlösungen und gemeinsames Lernen zu fördern. (↗ https://jeder-fehler-zaehlt.de; ↗ www.cirsforte.de). Eine Meldung dort ersetzt jedoch im Bedarfsfall keine der gesetzlich geforderten Meldepflichten, wie z. B. zu Medizinprodukten (Meldungen im Rahmen von § 3 der Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung – MPSV) oder Arzneimitteln.

Die häufigste Komplikation in der Praxis ist sicher die lokale Rötung an der Einstichstelle, der stets mit einem Kühlpad begegnet werden sollte.

Fazit

Die AIT ist auch im Kindes- und Jugendalter ein sicheres Verfahren und kann in der Regel – nach Prüfung möglicher Risikofaktoren und der entsprechenden Indikation – im ambulanten Setting erfolgen. In seltenen Fällen muss aber mit einer Anaphylaxie gerechnet werden.

Die entsprechenden Notfallmaßnahmen müssen daher verfügbar sein und die Notfallversorgung sollte regelmäßig trainiert werden. Adrenalin i. m. spielt die zentrale Rolle zur Überbrückung der Zeit bis zum Eintreffen der Notärztin oder des Notarztes.

Dr. med. David Wiesenäcker

Kinder- und Jugendarzt
Kinder-Pneumologe, Allergologe
Kinderarztpraxis im Lehel
Maximilianstraße 56 | 80538 München
dr.wiesenaecker@gmx.net

Literatur:

1 Ring J, Beyer K, Biedermann T et al. Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update. S2k-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Medical 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 Society for Neonatology and Paediatric Intensive Care (GNPI), the German Society of Dermatology (DDG), 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 Respiratory Society (DGP), the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE). Allergo J Int 2021; 30: 1–25

2 Tophof M, Hermanns A, Adel T et al. Side effects during subcutaneous immunotherapy in children with allergic diseases. Pediatric Allergy Immunology 2018; 29(3): 267–274

Beispiele aus der Praxis

Arzneimitteltoleranz durch Dauerinhalation

J. Sieber, S. Renner, A. Lakatos-Krepcik, Z. Szépfalusi

Unerwünschte Arzneimittelreaktionen auf der Basis einer Arzneimitteleallergie sind häufig und stellen ein relevantes Problem des öffentlichen Gesundheitssystems dar [4]. Desensibilisierungsprotokolle ermöglichen die Verabreichung von notwendigen Medikamenten, die Medikamententoleranz ist dabei jedoch zumeist nur temporär. Durch persistierende inhalative Einnahme des Medikaments scheint es aber möglich zu sein, diese aufrechtzuerhalten.

15-Jährige mit CF und Colomycin-Allergie

In diesem Artikel beschreiben wir eine Aufrechterhaltung der Arzneimitteltoleranz auf inhalatives Colomycin über einen Zeitraum von 10 Jahren bei einer Patientin mit Zystischer Fibrose (CF) und IgE-vermittelter Colomycin-Allergie.[1] Die Toleranz wurde durch tägliche Inhalationen des Arzneimittels nach einem erfolgreichen intravenösen Desensibilisierungsverfahren über 2 Wochen erreicht und erhalten.

Bei dem 15-jährigen Mädchen mit Cystischer Fibrose (dF508/dF508) besteht seit dem 6. Lebensjahr eine chronische Besiedelung der Atemwege mit Pseudomonas aeruginosa. Die Standard-Erstlinien-Therapie zur Eradikation der Bakterien konnte sich aufgrund einer Überempfindlichkeit der Atemwege auf vernebeltes Tobramycin und Colomycin nicht erfolgen. Eine Prämedikation mit Bronchodilatatoren und Kortikosteroiden konnte keine Besserung herbeiführen. Im Verlauf verschlechterte sich die Lungenfunktion der Patientin trotz wiederholter oraler und intravenöser Therapien mit Antibiotika kontinuierlich.

Im Alter von 12 Jahren erhielt das Mädchen im Rahmen einer stationären Aufnahme zur antibiotischen Behandlung bei einer pulmonalen Exazerbation eine intravenöse Therapie mit Ceftazidim, Flucloxacillin und Colomycin nach aktuellem Antibiogramm und Keimresistenzen. Minuten nach Beginn der Colomycin-Infusion reagierte die junge Patientin mit einer generalisierten Urtikaria, Dyspnoe, Tachykardie und Hypotonie. Die Infusion wurde gestoppt und Notfallmedikamente verabreicht. Der Zustand der Patientin besserte sich rasch. Die antibiotische Therapie wurde entsprechend umgestellt.

Die IgE-vermittelte Allergie wurde durch einen positiven Haut-Pricktest (7 mm) bestätigt. Neben der subjektiven Reaktion wurde durch eine Colomycin-Inhalation ein klinisch-relevanter und spirometrisch nachvollziehbarer FEV1-Abfall (>20 %) beobachtet. Seitdem wurde Colomycin in jeglicher Form vermieden.

Rationale für eine Desensibilisierung

Der weitere klinische Verlauf zeigte eine fortschreitende Lungenfunktionsverschlechterung (Abb. 1). Die mikrobiologischen Befunde ergaben regelmäßig einen wiederholten Nachweis von Pseudomonas aeruginosa bis zu 108 Zellen/ml, welcher eine Resistenz gegen Tobramycin aufwies. Die inhalative Suppressionstherapie mit vernebeltem Tobramycin wurde trotz *in vitro* Resistenz mehrmals versucht, aber von der Patientin nicht toleriert. Zu diesem Zeitpunkt gab es keine inhalative Alternative zu Tobramycin und Colomycin. Die Patientin wurde regelmäßig mit oralen Antibiotika behandelt. Wiederholt durchgeführte i. v.-Therapien führten nur zu vorübergehender klinischer Besserung.

Im Alter von 15 Jahren wurde im Rahmen einer neuerlichen pulmonalen Exazerbation mit stark reduzierter Einsekundenkapazität (FEV1 54 % des Sollwerts) und Nachweis von 2 Pseudomonas-aeruginosa-Stämmen mit einer Resistenz gegenüber Tobramycin die Entscheidung zur Colomycin-Desensibilisierung getroffen. Das Desensibilisierungsverfahren, die Risiken und mögliche Vorteile wurden mit der Patientin und ihrer Familie detailliert besprochen. Die Patientin und ihre Eltern stimmten dem Desensibilisierungsverfahren zu.

Desensibilisierungsprotokoll

Zunächst wurde ein 4-stufiges intravenöses Desensibilisierungsprotokoll angewendet (Tab. 1). Die Zieldosis von Colomycin betrug 1.000.000 IE. Die Prämedikation erfolgte mit Methylpredniso-

1 Dieser Case report erschien zuerst in: Sieber J, Renner S, Lakatos-Krepcik A, Szépfalusi Z. Case Report: Maintenance of Desensitization to Nebulized Colomycin Over 10 Years. Frontiers in Pediatrics 2021; 9: 663228

Tabelle 1. Desensibilisierungsverfahren mit i. v. Colomycin

Medikament	Verdünnung	Einheiten	Administration
Colomycin	1/1000	1.000 IE	60 min i. v.
Colomycin	1/100	10.000 IE	60 min i. v.
Colomycin	1/10	100.000 IE	60 min i. v.
Colomycin	9/10	900.000 IE	60 min i. v.

adaptiert nach Sieber et al. [13]

lon (1 mg/kg). Während des Desensibilisierungsverfahrens wurden leichte Symptome, Exanthem und Unruhe, beschrieben. Die Symptome besserten sich ohne Medikation und das Protokoll wurde fortgesetzt. Nach erfolgreicher Aufdosierung (= Desensibilisierung) wurde die intravenöse Gabe von Colomycin 3-mal 1.000.000 IE/Tag für 14 Tage ohne Nebenwirkungen weitergeführt. Der klinische Zustand der Patientin und die Lungenfunktion verbesserten sich.

Umstellung auf inhalative Therapie

Auf der Grundlage der kontinuierlichen Lungenfunktionsverschlechterung im Verlauf wurde überlegt, die Suppressionstherapie mit inhalativem Colomycin fortzuführen. Diese Option wurde mit der Patientin und ihren Angehörigen besprochen und diese stimmten dem Vorgehen zu. An Tag 15 wurde die Therapie auf vernebeltes Colomycin 2-mal 1.000.000 IE umgestellt und für die nächsten 2 Tage stationär fortgesetzt. Die Jugendliche vertrug die Inhalationsbehandlung gut, sodass sie mit der Empfehlung zur Dauerinhalationstherapie in die häusliche Pflege entlassen wurde (Tab. 2). Die Patientin und ihre Eltern wurden informiert, dass sie das inhalative Medikament regelmäßig verabreichen sollten und darüber aufgeklärt, welche möglichen Folgen ein Absetzen der Therapie hätte (Verlust der Wirkung und allergische Reaktion bei Neubeginn der Inhalation). Es wurde eine Anaphylaxie-Notfallmedikation verschrieben und eine Managementschulung durchgeführt.

Klinische Auswirkungen

Die inhalative Therapie konnte über einen Zeitraum von 10 Jahren ohne relevante Komplikationen durchgeführt werden. Die klinischen Kontrollen erfolgten in regelmäßigen Abständen alle 3 Monate. Der klinische Zustand verbesserte sich kontinuierlich, der Lungenfunktionstrend war stabil (Abb. 2) – was beim direkten Vergleich mit Abb. 1 deutlich wird. Zudem verringerten sich die mikrobiologischen Konzentrationen von Pseudomonas aeruginosa auf 10^3 Zellen/ml. Die Zahl der oralen und intravenösen Antibiotikagaben konnte reduziert werden und die Zahl an Krankenhauseinweisungen wegen pulmonaler Exazerbationen nahm stetig.

Diskussion

Die Arzneimitteldesensibilisierung ist ein Verfahren, welches die unmittelbare Immunantwort auf das Arzneimittel verändert und zu einer vorübergehenden Toleranz führt [1]. Die genauen Mechanismen, die diese Toleranz ermöglichen, sind nicht vollständig geklärt. Als mögliche Mechanismen werden diskutiert:

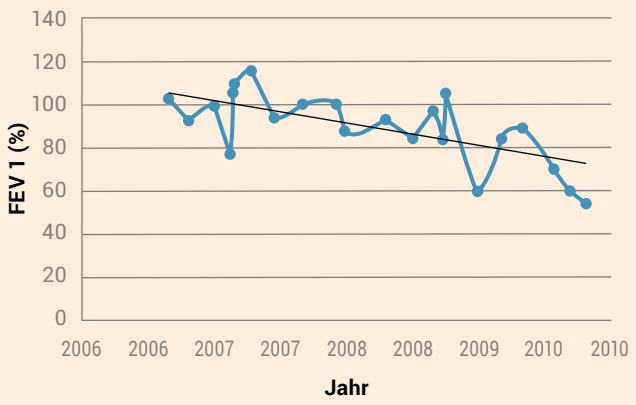
- die Veränderung der Expression von Oberflächenrezeptoren auf Mastzellen und Basophilen [6, 11],
- die Bildung von IgG-blockierenden Immunglobulinen [9],
- die Verringerung der zellulären Signalübertragung in Mastzellen und Basophilen [7, 10] und die
- Produktion von hemmenden FcεRI Rezeptoren [8].

Tabelle 2. Umstellung auf inhalative Therapie

Schritte	Dauer	Einheiten	Administration	Setting
Colomycin Desensibilisierungsverfahren	1 Tag	kumulative 1.000.000 IE	i. v.	stationär
i. v.-Behandlung	14 Tage	3 x 1.000.000 IE/Tag	i. v.	stationär
Umstellung auf inhalative Therapie	2 Tage	2 x 1.000.000 IE/Tag	inhalativ	stationär
Langzeit-inhalative Therapie	10 Jahre	2 x 1.000.000 IE/Tag	inhalativ	ambulant

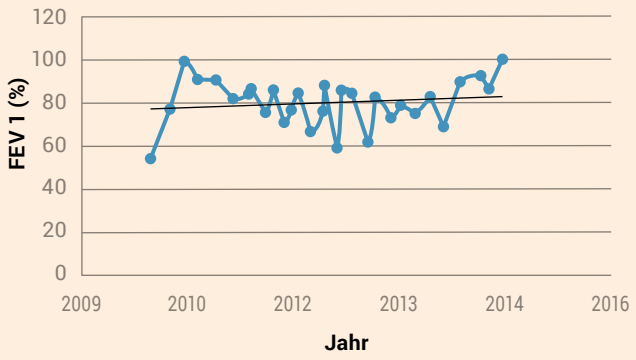
adaptiert nach Sieber et al. [13]

Abbildung 1. Klinischer Verlauf *vor* Desensibilisierung mit Colomycin.
FEV1-Trend in den Jahren 2006–2010



adaptiert nach Sieber et al. [13]

Abbildung 2. Klinischer Verlauf *nach* Desensibilisierung. Inhalative Langzeit-Therapie mit Colomycin; FEV1-Trend in Jahren 2010–2015



adaptiert nach Sieber et al. [13]

Die Indikationen für eine Medikamentendesensibilisierung sind auf jene Fälle beschränkt, in denen keine akzeptablen Alternativmedikamente verfügbar sind und der Nutzen eines solchen Verfahrens die potenziellen Schäden überwiegt. Bisher wurden viele Protokolle mit unterschiedlichen Eskalationsstufen für verschiedene Antibiotika beschrieben [2]. Die meisten veröffentlichten Protokolle sind darauf ausgelegt, eine vorübergehende Desensibilisierung zu erreichen. Bei wiederholtem Therapiebedarf desselben Medikamentes muss dann auch die Prozedur wiederholt werden. Dennoch wurde insbesondere für orale Arzneimittel (Penicillin) die Möglichkeit geprüft, den Zustand der der Arzneimitteltoleranz nach Arzneimitteldesensibilisierung bei chronischer täglicher Verabreichung aufrechtzuerhalten [9].

Die vorgestellte CF-Patientin wurde immer wieder mit oralen und intravenösen Pseudomonas-spezifischen Antibiotika behandelt. Die klinische Besserung nach den Behandlungsepisoden währte jedoch nur kurzfristig. Zudem musste die inhalative Therapie durch die bronchiale Hyperreagibilität auf Colomycin beendet werden. Dementsprechend wurde bei Verschlechterung des klinischen Zustandes, bei Vorhandensein hoher Pseudomonas-Konzentrationen und bei wiederholter Resistenz gegen alternative Medikamente eine Colomycin-Desensibilisierung durchgeführt. Der Versuch einer Langzeitsuppressionsbehandlung mit Colomycin ergab sich kurzfristig aufgrund des guten Ansprechens auf die kombinierte i. v./inhalative Desensibilisierung. Eine i. v. Desensibilisierung mit Colomycin wurde nur selten beschrieben [5].

Daten zur Desensibilisierung gegenüber inhalative Antibiotika sind insgesamt spärlich. Der erste Nachweis für eine Desensibilisierung mit einem inhalativen Antibiotikum (Tobramycin) wurde 1995 beschrieben [12]. Über die erste erfolgreiche Desensibilisierung gegenüber vernebeltem Colomycin wurde 2007 berichtet [3]. Eine Langzeit-Inhalationstherapie mit Colomycin bei IgE-vermittelter Allergie wurde bisher nicht beschrieben.

Somit berichten wir zum ersten Mal über eine erfolgreiche Aufrechterhaltung eines Desensibilisierungszustandes gegenüber vernebeltem Colomycin über einen Zeitraum von 10 Jahren [13].

Das Besondere an diesem Fall ist der eindeutig nachgewiesene IgE-Mechanismus, die außergewöhnlich lange umgesetzte dauerhafte Inhalationsprozedur und die dadurch erzielte klinische Verbesserung der Patientin. Die subjektiv wahrgenommene und objektiv dokumentierte klinische Besserung des Allgemeinzustandes und damit verbunden die Steigerung der Lebensqualität waren die wesentliche Antriebsfaktoren für die bemerkenswerte Therapieadhärenz der Patientin.

Schlussfolgerung

Eine langfristige Arzneimitteldesensibilisierung unter dauerhafter Colomycin-Inhalation über 10 Jahre wird an einer jugendlichen CF-Patientin beschrieben. Der Mechanismus der Arzneimitteldesensibilisierung bleibt spekulativ. Ein kombiniertes intravenöses

Desensibilisierungsverfahren, gefolgt von einer inhalativen Langzeiterhaltungsbehandlung, erscheint machbar und kann einen möglichen Behandlungsansatz darstellen, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit CF, die frühzeitig viele Antibiotika-Behandlungszyklen benötigen.

Dr. med. Justyna Sieber,
Dr. med. Sabine Renner,
Prof. Dr. med. Zsolt Szépfalusi

Univ. Klinik für Kinder und Jugendheilkunde
Medizinische Universität Wien
Spitalgasse 23 | 1090 Wien
zsolt.szepfalusi@meduniwien.ac.at

Dr. med. Andrea Lakatos-Krepcik

Klinik Hietzing
Wolkersbergenstraße 1 | 1130 Wien

Literatur:

1 Castells MC, Solensky R. Rapid drug desensitization for immediate hypersensitivity reactions. UpToDate. Verfügbar unter: ↗ **https://www.uptodate.com/contents/rapid-drug-desensitization-for-immediate-hypersensitivity-reactions#!**; aufgerufen am 03.06.2022

2 Chastain DB, Hutzley VJ, Parekh J, Alegro JVG. Antimicrobial Desensitization: A Review of Published Protocols. Pharmacy 2019; 7(3): 112

3 Dominguez-Ortega J, Manteiga E, Abad-Schilling C et al. Induced tolerance to nebulized colistin after severe reaction to the drug. J Investigational Allergology and Clinical Immunology 2007; 17(1): 59

4 Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management The Lancet 2000; 356: 1255–1259

5 Lauren R, Wu SS, Hull D, Hostoffer RW. A revision of rapid colistin desensitization. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2019; 123(6): 607–608

6 MacGlashan D, Lichtenstein LM. Basic characteristics of human lung mast cell desensitization. Journal of Immunology 1987; 139(2): 501–505

7 MacGlashan Jr D, Miura K. Loss of syk kinase during IgE-mediated stimulation of human basophils. J Allergy Clinical immunology 2004; 114(6): 1317–1324

8 Mahajan A, Barua D, Cutler P et al. Optimal aggregation of FcεRI with a structurally defined trivalent ligand overrides negative regulation driven by phosphatases. ACS Chemical Biology 2014; 9(7): 1508–1519

9 Naclerio R, Mizrahi EA, Adkinson Jr NF. Immunologic observations during desensitization and maintenance of clinical tolerance to penicillin. Journal of Allergy and Clinical Immunology 1983; 71(3): 294–301

10 Odom S, Gomez G, Kovarova M et al. Negative regulation of immunoglobulin E–dependent allergic responses by Lyn kinase. Journal Experimental Med 2004; 199(11): 1491–1502

11 Pruzansky JJ, Patterson R. Desensitization of human basophils with suboptimal concentrations of agonist. Evidence for reversible and irreversible desensitization. Immunology 1988; 65(3): 443

12 Schretlen-Doherty JS, Troutman WG. Tobramycin-induced hypersensitivity reaction. Annals of Pharmacotherapy 1995; 29(7-8): 704–706

13 Sieber J, Renner S, Lakatos-Krepcik A, Szépfalusi Z. Case Report: Maintenance of Desensitization to Nebulized Colomycin Over 10 Years. Frontiers in Pediatrics 2021; 9: 663228

Beispiele aus der Praxis

Atopische Dermatitis und Allergen-Immuntherapie

Irena Neustädter, Nürnberg

Ein 7 Jahre altes Mädchen leidet seit 3 Jahren an Rhinokonjunktivitis in der Frühblüher-Saison. Sie hat seit dem Säuglingsalter eine schwere Atopische Dermatitis (AD), welche auch unter intensiver Basistherapie sowie Einsatz eines topischen Kortikosteroids und eines Calcineurin-Inhibitors Exazerbationen mit ausgeprägter Zunahme des Juckreizes im Frühjahr, aber auch in den Sommermonaten aufweist. In der vergangenen Saison trat noch Husten mit exspiratorischem Giemen auf, weshalb bei allergischem Asthma bronchiale ein Notfallspray verordnet wurde. Das Mädchen bzw. ihre Eltern möchten eine Behandlungsempfehlung erhalten.

Sensibilisierung gegen Birke und Gräser

Es steht die Behandlung einer allergischen Rhinokonjunktivitis bei mittel- bis schwerer AD und asthmatischen Symptomen an. Die Patientin ist gegen das Majorallergen der Birke und gegen Gräserpollen sensibilisiert. Es ergaben sich:

- Birke >100 kU/l (CAP-Klasse 6),
  Bet v1 >100 kU/l
- Gräser 41 kU/l (CAP-Klasse 4)
- Haselnuss 99 kU/l (CAP-Klasse 5),
  Cor a1 >100 kU/l (CAP-Klasse 6),
  Cor a9 4,7 kU/l (CAP-Klasse 3),
  Cor a14 2,3 kU/l (CAP-Klasse 2)

In der Auswertung des in den vorherigen 2 Jahren geführten Beschwerdetagebuchs zeigt sich eine saisonale Symptomatik in der Birkenpollensaison.

Rationale für den Einsatz einer AIT

Folgende Fragen sind zu beantworten:

1) Kann bei AD eine Allergen-Immuntherapie (AIT) gegen Pollen erwogen werden?
2) Wie kann mit Nebenwirkungen der AIT auf die AD umgegangen werden?
3) Welchen möglichen Benefit hat die AIT auf die AD?

Ad 1) Die Leitlinie Allergen-Immuntherapie (AIT) empfiehlt bei Übereinstimmung der klinischen Symptome mit den Ergebnissen einer IgE-vermittelten Sensibilisierung eine AIT. Aufgrund der Schwere der atopischen Dermatitis ist dies mit der Bestimmung des spezifischen IgE (sIgE) erfolgt. Der Haut-Pricktest muss nicht erzwungen werden. Bereits im Vorfeld wurde die Führung eines Symptomkalenders empfohlen; hierbei zeigten sich hauptsächlich Beschwerden in den Monaten Februar bis Anfang April. Somit besprachen wir mit der Familie die Durchführung einer AIT gegen Birkenpollen. Das Mädchen entschloss sich zu einer subkutanen Therapie (SCIT), da ihr die sublinguale Therapie (SLIT) mit einer täglichen Medikamentengabe nicht gefallen hat.

Ad 2) Im Rahmen einer AIT sind Lokalreaktionen, aber auch systemische Reaktionen mit Exazerbation des atopischen Ekzems möglich. Die Familie wurde bereits im Vorfeld auf eine intensivierte antiinflammatorische Lokaltherapie hingewiesen. Ein nicht sedierendes Antihistaminikum darf angewendet werden. Bei Blockierung des Histaminrezeptors ist die immunologische Toleranzinduktion nicht beeinträchtigt.

Ad 3) Die AD stellt keine Kontraindikation für die Durchführung einer AIT dar [1, 3, 4, 5]. Allerdings liegen aktuell keine ausreichend kontrollierten, randomisierten Studien zur AIT als primäre Behandlungsoption bei AD vor. Entsprechend der Leitlinienempfehlung kann bei aerogen getriggerter und klinisch relevanter Typ-I-Sensibilisierung bei schwer betroffenen Patientinnen und Patienten eine AIT in Erwägung gezogen werden. In einer Studie mit Birkenpollen-Extrakt bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zeigte sich eine Reduktion des SCORAD, allerdings war eine Placebokontrolle leider nicht vorgesehen [2].

Verlauf der Therapie

Wir begannen im November mit der SCIT Birke. Nach der 2. Aufdosierung zeigte sich eine Exazerbation des atopischen Ekzems mit generalisiertem Juckreiz. Unter Gabe eines nicht sedierenden Antihistaminikums für einige Tage und Intensivierung der Basistherapie und täglicher Applikation topischer Kortikosteroide konnte eine Stabilisierung erreicht werden. Das Mädchen wollte die Therapie fortführen. Die 3. und 4. Gabe wurde ohne Probleme vertragen. Nach der 5. Aufdosierung trat eine lokale Quaddel (Durchmesser 5 cm) auf. Die weitere Aufdosierung konnte dann regelrecht durchgeführt werden. Bereits in der ersten Birkenpollensaison kann das Mädchen angeben, dass die rhinokonjunktivalen Beschwerden deutlich weniger sind. Die aerogene Triggerung des atopischen Ekzems ist weiterhin in der Birkenpollensaison nachweisbar.

Fazit

Die einzige kausale Therapie für die allergische Rhinokonjunktivitis stellt die AIT dar. Die aktualisierte Leitlinie empfiehlt [3]: „Wenn bei einer inhalativen Allergie eine Indikation zur AIT gestellt worden ist, soll auch bei Komorbidität mit AD eine AIT durchgeführt werden.“ Eine initiale Exazerbation des AE muss entsprechend therapiert werden und sollte nicht zum Abbruch der Therapie führen.

Die AIT ist bei begleitender Komorbidität einer AD und klinischer relevanter Sensibilisierung gegen Aeroallergene angeraten. Eine eindeutige Evidenz für die Wirksamkeit der AIT auf die AD existiert nicht. Die Leitlinie Neurodermitis stellt fest, dass die „Durchführung der SCIT im Rahmen der zugelassenen Indikation (Rhinitis allergica, allergisches Asthma bronchiale, Insektengiftallergie) bei gleichzeitig bestehender Neurodermitis“ empfohlen werden kann.

Dr. med. Irena Neustädter

Cnopfsche Kinderklinik
St.-Johannis-Mühlgasse 19
90419 Nürnberg
irena.neustaedter@diakoneo.de

Literatur:

1 Caminiti L, Panasiti I, Landi M et al. Allergen immunotherapy in atopic dermatitis: Light and shadow in children. Pediatr Allergy Immunol 2020; 31(26): 46–48

2 Novak N, Thaki D, Hoffmann M et al. Subcutaneous immunotherapy with a depigmented polymerized birch pollen extract—a new therapeutic option for patients with atopic dermatitis. Int Arch Allergy Immunol 2011; 155: 252–256

3 Pfaar O, Ankermann T, Augustin M et al. Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Allergologie 2022; in press

4 Traidl S, Werfel T. Allergenimmuntherapie bei atopischer Dermatitis. Hautarzt 2021; 72(12): 1103–1112

5 Werfel Th, Werner A, Frank A et al. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k. AWMF 013-027. Gültigkeitsdauer bis 05/2018, derzeit in Überarbeitung

Beispiele aus der Praxis

Allergen-Immuntherapie bei Kindern unter 5 Jahren

Christian Vogelberg, Dresden

Die meisten Präparate zur sublingualen oder subkutanen Allergen-Immuntherapie (AIT) sind ab einem Alter von 5 Jahren zugelassen, sodass dementsprechend auch die aktuelle Leitlinie ein Alter von ≥5 Jahren als eine der Voraussetzungen zur Durchführung benennt [6]. Auch die Leitlinien der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) zur AIT verweisen darauf, dass die Evidenz für eine Effektivität bei Kindern <5 Jahren begrenzt ist [7].

Sicherheit und Wirksamkeit

Laut EAACI belegen allerdings einige Studien die Effektivität und Sicherheit für die subkutane AIT (SCIT) und die sublinguale AIT (SLIT) auch bei Kindern < 5 Jahren; daher müsse die Entscheidung am einzelnen Fall individuell getroffen werden. Als Entscheidungskriterien werden Aspekte wie Symptomlast, Expositionssymptomverhältnis, Lebensqualitätsbeeinträchtigung, Akzeptanz und Adhärenz genannt [7].

Studien zur SLIT im Vorschulalter weisen bei allerdings zum Teil geringen Patientenzahlen auf ein gutes Sicherheitsprofil, insbesondere aber bei jungen Kleinkindern auch auf eine eher geringe Therapieadhärenz hin [1, 3, 4, 9, 10].

Daten zur SCIT im Kleinkindalter liegen ebenfalls nur in begrenzter Anzahl vor, aber auch diese zeigen ein gutes Sicherheitsprofil [2, 5, 8, 12].

Belastbare Daten zur klinischen Effektivität beider Formen der AIT fehlen bislang.

Ziele einer frühen AIT

Vor diesem Hintergrund könnten vor allem theoretische Überlegungen für einen Beginn der AIT bei jüngeren Kindern sprechen. Dazu gehört einerseits die Zunahme der frühen allergischen Sensibilisierung auch gegen Aeroallergene im jungen Kleinkindalter mit inzwischen früher einsetzender Manifestation einer allergischen Rhinokonjunktivitis oder eines Asthma bronchiale [11]. Andererseits gehört dazu auch die Erkenntnis, dass mit zunehmendem Alter ein „Molecular Spreading“ der allergischen Sensibilisierung stattfindet, was wiederum mit der klinischen Manifestation der allergischen Rhinitis bzw. dem Asthma bronchiale assoziiert ist.

Aus diesem Grund ist es dringend notwendig, dass Therapiestudien zur AIT vermehrt auch im Kleinkindesalter durchgeführt werden, um den potenziellen Vorteil einer frühen Therapie für das betroffene Kind zu zeigen und dann nutzen zu können.

Prof. Dr. med. Christian Vogelberg

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Klinik und Poliklinik
für Kinder- und Jugendmedizin
Fetscherstraße 74 | 01307 Dresden
christian.vogelberg@
uniklinikum-dresden.de

Literatur:

1 Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, Falagiani P, Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. Allergy 2005; 60: 133

2 de Vos G, Viswanathan S, Pichardo Y et al. A randomized trial of subcutaneous allergy immunotherapy in inner-city children with asthma less than 4 years of age. Ann Allergy Asthma Immunol 2021; 126: 367–377

3 Di Rienzo V, Minelli M, Musarrat A et al. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. Clin Exp Allergy 2005; 35: 560–564

4 Pajno GB, Caminiiti L, Crisafulli G et al. Adherence to sublingual immunotherapy in preschool children. Pediatric Allergy and Immunology 2012; 23: 688–689

5 Paniagua MJ, Bosque M, Asensio O, Larramona H, Marco MT. Immunotherapy with acarus extract in children under the age of 5 years. Allergol Immunopathol (Madr) 2002; 30: 20–24

6 Pfaar O, Ankermann T, Augustin M et al. Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Allergologie 2022; in press

7 Roberts G, Pfaar O, Akdis CA et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. Allergy. 201873765–798

8 Rodríguez Pérez N, Ambriz Moreno Mde J. Safety of immunotherapy and skin tests with allergens in children younger than five years. Rev Alerg Mex 2006; 53: 47–51

9 Rodríguez Santos O. Sublingual immunotherapy in allergic rhinitis and asthma in 2-5 year-old children sensitized to mites. Rev Alerg Mex 2008; 55: 71–75

10 Szépfalusi Z, Bannert C, Ronceray L et al. Preventive sublingual immunotherapy in preschool children: First evidence for safety and pro-tolerogenic effects. Pediatr Allergy Immunol 2015; 25: 788–795

11 Thamm R, Poethko-Müller C, Hützer A, Thamm M. Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittsergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. Journal of Health Monitoring 2018; 3

12 Yang Y, Ma D, Huang N et al. Safety of house dust mite subcutaneous immunotherapy in preschool children with respiratory allergic diseases. Ital J Pediatr 2021; 47: 101

Beispiele aus der Praxis

Vorgehen nach Anaphylaxie unter AIT

Tobias Ankermann, Kiel

Es geht um eine 14-jährige Patientin mit einer allergischen Rhinokonjunktivitis während des Frühblüherpollenflugs mit Polysensibilisierung (Birke, Gräser Milben). Während der Pollenexposition wird eine nasale Glukokortikoidtherapie durchgeführt. Jetzt wurde eine subkutane Allergen-Immuntherapie (subkutane AIT; SCIT) mit einem Birken-Allergoid begonnen. Etwa 20 Minuten nach der ersten Gabe trat eine anaphylaktische Reaktion mit Gesichtsödem und Bronchospasmus auf (Grad II nach Ring und Messmer), sodass eine Vorstellung in der Kinderklinik erfolgte. Nach Therapie mit einem Antihistaminikum und Inhalation mit Salbutamol besserte sich die Symptomatik rasch, sodass das Mädchen nicht stationär aufgenommen wurde.

Wäre nun ein erneuter Beginn einer SCIT unter stationärer Überwachung sinnvoll? Gibt es Alternativen?

Genauere Beurteilung der Anaphylaxie

Bei der Patientin ist es ca. 20 Minuten nach der ersten Injektion eines Allergoids zu einer kutanen Reaktion („Angioödem“) und einer obstruktiven Ventilationsstörung („Bronchospasmus“) gekommen (Grad II nach Ring und Messmer). Angaben zu Beteiligung anderer Organsysteme (Blutdruck?) liegen nicht vor.

Zunächst ist zu erheben, ob Risiko- und/oder Augmentationsfaktoren für eine anaphylaktische Reaktion vorliegen [5, 6, 7]:

- Auftreten von höhergradigen Anaphylaxien in der Anamnese der Patientin
- ein Virusinfekt („infektallergische Reaktion“)
- Menstruation
- instabile allergische Erkrankung (Asthma, allergische Rhinitis)
- körperliche Aktivität (oder Sauna) nach Injektion
- Medikamenteneinnahme (NSAR, PPI u. a.)
- Alkoholgenuss
- psychogene Faktoren („Stress“)
- eine Mastozytose
- z. B. Aufnahme kreuzreagierender Nahrungsmittel

Somit sind zunächst eine Anamnese, eine klinische Untersuchung, eine Lungenfunktion mit Belastung und Bronchospasmolyse, evtl. eine Messung des exhalierten Stickstoffmonoxid (NO) notwendig. Vor erneuter Injektion sollten vermeidbare Augmentationsfaktoren ausgeschlossen werden. Auch die Bestimmung der Serum- bzw. Mastzelltryptase ist sinnvoll.

Vorsichtsmaßnahmen

Wenn Risiko- und Augmentationsfaktoren ausgeschlossen werden können und die Tryptase nicht erhöht gemessen wird, kann eine erneute Injektion (vormittags!) unter Überwachungsbedingungen erfolgen. Es sollte keine „Schnellaufdosierung“ durchgeführt und es sollte mit einer niedrigen Dosis begonnen werden. In jedem Fall ist bei der Aufdosierung entsprechend dem in der Fachinformation geschilderten Vorgehen vorzugehen. Wenn sich im Vorfeld eine instabile allergische Erkrankung findet, sollte zunächst 4 Wochen eine Therapie mit Glukokortikoiden (inhalativ und/oder nasal topisch), und erst dann eine erneute Injektion unter Überwachungsbedingungen erfolgen [1].

In Einzelfällen kann eine SCIT unter Schutz von Anti-IgE durchgeführt werden [2, 3, 4]. Hierbei handelt es sich um eine Off-label-Behandlung (worüber aufzuklären ist; vgl. Artikel auf S. 47), bei der die Therapie vorab bei der Krankenkasse angezeigt werden muss.

Fazit

Zu den Fragen: Wäre nun ein erneuter Beginn einer SCIT unter stationärer Überwachung sinnvoll? Nach Ausschluss von Risiko- und Augmentationsfaktoren für eine anaphylaktische Reaktion ist ein erneuter Beginn mit niedrigster Dosis unter Überwachungsbedingungen sinnvoll (z. B. Tagesklinik, stationär). Gibt es Alternativen? Ja, z. B. eine begleitende Gabe von Anti-IgE (s. oben). Systematische Untersuchungen zu dem empfohlenen Vorgehen liegen nicht vor.

Priv. Doz. Dr. med. habil Tobias Ankermann

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Städtisches Krankenhaus Kiel gGmbH
Chemnitzstraße 33 | 24116 Kiel
tobias.ankermann@krankenhaus-kiel.de

Literatur:

1 Incorvaia C, Pucciarini F, Makri E, Gritti BL, Ridolo E. Allergen immunotherapy for respiratory allergy: to what extent can the risk of systemic reactions be reduced? Expert opinion on drug safety 2020; 19: 843–8

2 Kopp MV, Hamelmann E, Bendiks M, et al. Transient impact of omalizumab in pollen allergic patients undergoing specific immunotherapy. Pediatr Allergy Immunol 2013; 24: 427–33

3 Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. Clin Exp Allergy 2009; 39: 271–9

4 Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 274–80

5 Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, et al. Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. Frontiers in Immunology 2017; 8: 1193

6 Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. Allergy 2014; 69: 1582–7

7 Worm M, Scherer K, Köhli-Wiesner A, et al. Food-induced anaphylaxis and cofactors – data from the anaphylaxis registry. Allergologie select 2017; 1: 21–7

Interessenkonflikte der Autorinnen und Autoren (Selbstauskunft)

Ankermann, Tobias: Für Vortragstätigkeiten und Publikationen Erhalt von Honoraren und Übernachtungs- und Reisekosten von: Abbvie, Aimmune, Allergopharma, Chiesi, Engelhardt, Infectopharm, Novartis, Nutricia, RG, Sanofi. Beratend tätig für: Advisory board (Tiotropiumbromid) Boehringer Ingelheim, Safety board für zwei pädiatrische SCIT-Studien der Firma Allergopharma.

Fischer, Peter J.: Autorenhonorare von Allergopharma, Kongress- und Reisekosten von HAL.

Gappa, Monika: Vortrags- und Beraterhonorare von Sanofi, Novartis und GSK, die Biologika herstellen.

Gernert, Sunhild: Honorar von Allergopharma.

Gerstlauer, Michael: Teilnahme an industrieunterstützten wissenschaftlichen Studien: Allergopharma, Boehringer, Infectopharma, Stallergenes-Greer; Beratertätigkeit, Vortragshonorare: AstraZeneca, Aimmune, ALK-Abelló, Allergopharma, Bencard Allergie, Boehringer, Leti, Novartis, Nutricia, Sanofi, Stallergenes-Greer, Synlab

Horak, Fritz gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Lau, Susanne gibt an, Berater- und Vortragshonorare von Sanofi-Aventis und Leo-Pharma, die Biologika herstellen, erhalten zu haben.

Müller, Christoph gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Neustädter, Irena gibt an, dass für den hier publizierten Artikel kein Interessenkonflikt besteht.

Szépfalusi, Zsolt gibt an, dass für den hier publizierten Artikel kein Interessenkonflikt besteht.

Schuster, Antje erhielt in den vergangenen 5 Jahren Honorare für Referenten-/Forschungs-/Beratertätigkeit von den Firmen ALK-Abelló und Allergopharma (Anmerkung: Die übliche Bezeichnung „Interessenkonflikte“ bittet die Autorin angesichts der gegenstandslos unterstellenden Konnotation zu vermeiden).

Stamos, Kristina gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Umpfenbach, Hans-Ulrich gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Uslu, Burak gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Utz, Philipp: Prüfarzttätigkeit in klinischen Studien mit Sponsoring durch ALK-Abelló.

Vogelberg, Christian: Zuwendungen für Vorträge, Beratungen oder im Rahmen klinischer Studien in den letzten 3 Jahren von: Allergy Therapeutics, Bencard Allergie, Allergopharma, Novartis Pharma, LETI Pharma, DBV Technology, Aimmune.

Wiesenäcker, David gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Das Leitbild der GPA

Die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) versteht sich als Interessenvertretung der allergologisch tätigen Kinder- und Jugendärztinnen und -ärzte auf Bundesebene in allen die Klinik und Praxis betreffenden Angelegenheiten.

Aufgaben

Zu den Aufgaben der Gesellschaft zählen:

- Förderung der wissenschaftlichen Allergologie, u. a. auch durch die Vergabe des Förderpreises Pädiatrische Allergologie und der Lucie Adelsberger Medaille. Die zehn wissenschaftlichen Arbeitsgruppen (WAGs) der GPA koordinieren die Forschungsaktivitäten in ihren jeweiligen Bereichen,
- jährliche Durchführung der wissenschaftlichen Tagung „Deutscher Allergiekongress“ (gemeinsam mit dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI),
- Förderung der Qualitätssicherung im Bereich der pädiatrischen Allergologie und Umweltmedizin,
- Herausgabe der vierteljährlich erscheinenden elektronischen Zeitschrift „Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis“ und des monatlichen eNewsletters der GPA,
- Förderung der Fort- und Weiterbildung allergologisch und pneumologisch interessierter Kinder- und Jugendärztinnen und -ärzte im Rahmen der regionalen Tagungen,
- Koordination der umfangreichen Fortbildungsangebote der vier regionalen pädiatrisch-allergologischen Arbeitsgemeinschaften, die unter dem Dach der GPA zusammengeschlossen sind,
- Zusammenarbeit mit anderen Organisationen in den Bereichen Allergologie, Kinder- und Jugendheilkunde, Pädiatrische Pneumologie, Patientenschulung und Umweltmedizin.

Die Preise der GPA

Förderpreis Pädiatrische Allergologie (Forschungspreis)

Die GPA vergibt jährlich den Förderpreis Pädiatrische Allergologie an Einzelpersonen oder Gruppen, die sich in herausragender Weise um die Verbesserung der Situation allergiekranker Kinder bemühen. Der Preis, der zusammen mit dem Nestlé Nutrition Institute gestiftet wird, besteht aus einer finanziellen Zuwendung von bis zu 10.000 Euro, die der weiteren finanziellen Sicherung des gewürdigten Projekts dienen soll.

Lucie Adelsberger Medaille

Erstmalig verlieh die GPA im Jahr 2015 die Lucie Adelsberger Medaille für hervorragende Leistungen in wissenschaftlicher, ärztlicher und gesellschaftlicher Hinsicht auf dem Gebiet der pädiatrischen Allergologie. Den wissenschaftlichen und beruflichen Zielen der Namensgeberin des Lucie Adelsberger Preises entsprechend soll dieser Preis besonders die Kolleginnen und Kollegen ehren, die sich um Forschung und Lehre, den Wissenstransfer von der Klinik in die Praxis und die Verbesserung der Situation allergiekranker Kinder und Jugendlicher verdient gemacht haben.

GPA-Welle

Mit dem Ehrenpreis der GPA, der „GPA-Welle“, wird das Lebenswerk von Menschen gewürdigt, die mit ihrem Engagement für die pädiatrische Allergologie viele Menschen durch ihre Tätigkeit in der GPA bewegt haben. „Die Welle“ symbolisiert die Wirkung eines Menschen auf andere Menschen mit dem Bild eines Steins, der – ins Wasser gefallen – kreisförmige Wellen auslöst und damit seine Umgebung in Bewegung bringt.

Eine Mitgliedschaft in der GPA und den regionalen Arbeitsgemeinschaften lohnt sich

In der Regel werden Sie der regionalen Arbeitsgemeinschaft beitreten, die in Ihrer Region aktiv ist. Damit haben Sie kurze Wege zu den Jahressymposien und regionalen Fortbildungsveranstaltungen. Als Mitglied einer regionalen Arbeitsgemeinschaft sind Sie automatisch auch Mitglied im Dachverband GPA.

Im Mitgliedsbeitrag sind das Jahresabonnement des eJournals „Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis“ und des monatlichen eNewsletters enthalten. Für Mitglieder einer regionalen Arbeitsgemeinschaft gelten außerdem ermäßigte Teilnahmegebühren bei Tagungen der jeweiligen Arbeitsgemeinschaft und der GPA.

Seit April 2021 ist die GPA „Member Society“ der Europäischen Akademie für Allergologie und Klinische Immunologie (EAACI). Hiermit sind ein niedrigerer Mitgliedsbeitrag für GPA-Mitglieder sowie reduzierte Kongressgebühren bei Tagungen der EAACI verbunden.

Die GPA-Website www.gpau.de

Ein wichtiges Ziel der GPA ist es, der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin ein unverwechselbares Erscheinungsbild in der Öffentlichkeit zu verschaffen.

Bei der Überarbeitung der Internetseite wurde aber nicht nur das Webdesign zeitgemäß gestaltet, sondern auch die Struktur der Website komplett neu gegliedert.

Die GPA-Internetseite lässt sich intuitiv bedienen. Die unterschiedlichen Interessengruppen werden über Untermenüs, wie z. B. PRAXIS INFO, PATIENTEN INFO, PRESSE INFO oder MFA INFO ohne Umwege und langes Suchen direkt auf die jeweils relevanten Inhalte der Webseite navigiert. Alternativ bzw. ergänzend bietet die Seite über Menüs wie DIE GESELLSCHAFT, MEDIATHEK, SERVICE eine inhaltsorientierte Navigation an. Darüber hinaus werden Seiten mit umfangreichem Inhalt, wie z. B. TERMINE, durch aufklappende Untermenüs übersichtlicher dargestellt.

Der eNewsletter – Wichtige Informationen im Monatstakt

Der eNewsletter erscheint regelmäßig einmal im Monat und versorgt die Mitglieder mit wichtigen Informationen in der Zeit zwischen den Erscheinungsterminen der GPA-Zeitschrift. Der eNewsletter berichtet über interessante wissenschaftliche Publikationen, aktuelle Entwicklungen und Strömungen aus dem Bereich der Pädiatrischen Allergologie und Umweltmedizin, über Veranstaltungen der GPA sowie der regionalen Arbeitsgemeinschaften und vermittelt wichtige Informationen für die Mitglieder der Gesellschaft.

Der eNewsletter ist ausschließlich Mitgliedern der GPA vorbehalten und informiert mit kurzen Anlesern, die über Links zu ausführlichen Informationen im Internet führen.

Kurz, kompakt und immer aktuell: die GPA bei Twitter

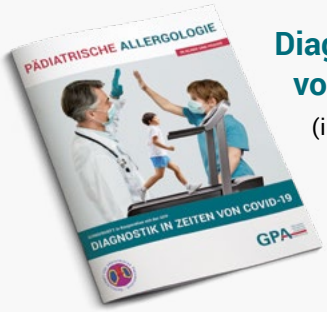
Noch kompakter geht es im GPA-Account bei Twitter zu. Twitter ist ein Echtzeit-Mediendienst im Internet, über den Informationen, Stellungnahmen oder Meinungen im Telegrammstil mit nur 140 Zeichen verbreitet werden. Twitter wird von Privatpersonen, kleinen und großen nationalen und internationalen Firmen, in der Politik sowie einer Vielzahl von Organisationen zur Kommunikation in Kurzform genutzt. Mittlerweile haben sich auch Patientenorganisationen und internationale medizinische Fachgesellschaften fest bei Twitter etabliert. Prominente Beispiele sind etwa die European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) oder die European Respiratory Society (ERS).

Die GPA verbreitet u. a. durch Netzrecherchen gewonnene Informationen über wichtige Entwicklungen in der pädiatrischen und allgemeinen Allergologie. Später soll Twitter komplett in die Kommunikation der Gesellschaft eingebunden werden. Schon heute werden die Tweets über einen Twitter-Feed auf der Startseite der GPA-Webseite gespiegelt.

Seit 2015 erschienene Sonderhefte der GPA

Praxisratgeber Allergie

September 2021



Diagnostik in Zeiten von COVID-19

(in Kooperation mit der GPP)

Februar 2021

(nur als Online-Version)

Anaphylaxie

September 2020

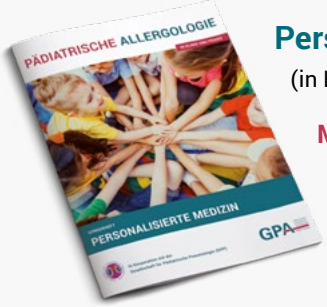
Diagnostik in der Pädiatrischen Pneumologie

(in Kooperation mit der GPP)

Februar 2020

Nahrungsmittelallergie

September 2019



Personalisierte Medizin

(in Kooperation mit der GPP)

März 2019

Allergieprävention

September 2018

Neurodermitis

Oktober 2017

Allergie und Impfen

Oktober 2015

Alle Sonderhefte

finden Sie als Download auf der Website www.gpau.de/mediathek/die-zeitschrift/sonderhefte/

Gedruckte Exemplare erhalten Sie außerdem über die Geschäftsstelle.