

Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI),
des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie
und Umweltmedizin (GPA), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie
(ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI)

Autoren: Jörg Kleine-Tebbe¹, Albrecht Bufe², Christof Ebner³, Philippe Eigenmann⁴, Frank Friedrichs⁵, Thomas Fuchs⁶, Isidor Huttegger⁷, Kirsten Jung⁸,
Ludger Klimek⁹, Matthias Kopp¹⁰, Wolfgang Lässig¹¹, Hans Merk¹², Bodo Niggemann¹³, Uta Rabe¹⁴, Joachim Saloga¹⁵, Peter Schmid-Grendelmeier¹⁶,
Helmut Sitter¹⁷, Johann Christian Virchow¹⁸, Martin Wagenmann¹⁹, Bettina Wedi²⁰, Margitta Worm²¹

¹ Allergie- und Asthma-Zentrum Westend, Berlin; ² Abteilung für experimentelle Pneumologie, Universitätsklinik Bergmannsheil, Bochum;
³ Ambulatorium für Allergie und klinische Immunologie, Wien, Österreich; ⁴ Allergologie Pédiatrique, Hôpital des Enfants, Hôpitaux Universitaires
de Genève, Schweiz; ⁵ Praxis für Kinder- und Jugendmedizin Laurensberg, Aachen; ⁶ Abteilung Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin
Göttingen; ⁷ Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburger Landeskliniken, Salzburg,
Österreich; ⁸ Praxis für Dermatologie und Immunologie, Erfurt; ⁹ Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden; ¹⁰ Zentrum für Kinder- und
Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg; ¹¹ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Halle/Saale; ¹²
Universitätsklinik, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, Aachen; ¹³ Pädiatrische Allergologie und Pneumologie, Hedwig-von-Rittberg-
Zentrum, DRK-Kliniken Westend, Berlin; ¹⁴ Abteilung Pneumologie, Klinik III, Johanniterkrankenhaus im Fläming, Treuenbrietzen; ¹⁵ Universitätsklinik,
Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz; ¹⁶ Allergiestation, Dermatologische Universitätsklinik, Zürich, Schweiz; ¹⁷ Institut für theoretische Chirurgie,
Universität Marburg; ¹⁸ Abteilung Pneumologie, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universität Rostock; ¹⁹ Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Universitäts-
klinikum Düsseldorf; ²⁰ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Medizinische Hochschule Hannover; ²¹ Allergie-Centrum-Charité, Klinik für
Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Weitere Teilnehmer am Konsensusprozess: Thomas Hering²², Andrea Koch²³, Heinrich Lenders²⁴, Horst Müsken²⁵, Sylvia Schnitzer²⁶, Boris A. Stuck²⁷,
Ingrid Voigtmann²⁸, Wolfgang Wehrmann²⁹

²² Lungenarztpraxis Tegel, Berlin; ²³ Klinik III für Innere Medizin – Herzzentrum, Universitätsklinikum Köln; ²⁴ Praxis für HNO-Heilkunde, Schwäbisch Hall;
²⁵ Praxis für Innere Medizin – Allergologie und Pneumologie, Bad Lippspringe; ²⁶ Praxis für HNO-Heilkunde, Grevesmühlen; ²⁷ HNO-Klinik, Klinikum
Mannheim; ²⁸ Deutscher Allergie- und Asthmabund, Mönchengladbach; ²⁹ Dermatologische Gemeinschaftspraxis, Münster

Kommentierende Teilnahme und Prozessbegleitung: Susanne Kaul³⁰, Burkhard Luther³¹, Anja Schwalfenberg³²

³⁰ Abteilung Allergologie, Paul-Ehrlich-Institut, Langen; ³¹ Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Hessen, Oberursel; ³² Deutscher Allergie- und
Asthmabund, Mönchengladbach

Zusammenfassung

Die vorliegende Leitlinie (S2) zur spezifischen Immuntherapie (SIT) wurde von den deutschen, österreichischen und schweizerischen allergologischen Fachverbänden im Konsens mit den wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Berufsverbänden für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Haut- und Geschlechtskrankheiten, Kinder- und Jugendmedizin, Pneumologie sowie einer deutschen Allergiker-Selbsthilfeorganisation nach Kriterien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erarbeitet.

Bei der subkutanen Immuntherapie (SCIT) entsteht durch zahlreiche immunologische Veränderungen eine über die Therapiedauer hinaus anhaltende Toleranz gegenüber den eingesetzten Allergenen. Zu den Wirkmechanismen der sublingualen Immuntherapie (SLIT) gibt es bisher noch keine einheitlichen Vorstellungen, allerdings werden bei hoch dosierten Präparaten ähnliche systemische Immuneffekte wie bei der SCIT beobachtet.

Allergenkonzentrationen und Produkte zur SCIT oder SLIT sind aufgrund ihrer heterogenen Zusammensetzung und unterschiedlicher Messmethoden ihrer wirksamen Inhaltsstoffe derzeit nicht vergleichbar. Zur SCIT werden nicht modifizierte Allergene als wässrige oder physikalisch gekoppelte (Semidepot-)Extrakte sowie chemisch modifizierte Extrakte (Allergoide) als Semidepot-Extrakte eingesetzt. Die vorwiegend unmodifizierten Allergenextrakte zur SLIT werden als wässrige Lösungen oder Tabletten angewandt.

Die Daten der kontrollierten Studien unterscheiden sich hinsichtlich ihres Umfangs und ihrer Qualität und erfordern eine produktspezifische Bewertung. Systematische Reviews zeigen erhebliche Heterogenität der Studienergebnisse zur SIT, die teilweise auf unterschiedlichen Probandengruppen, den eingesetzten Allergenprodukten sowie der Therapiedauer und -dosis beruhen.

Die Wirksamkeit der SCIT ist bei der allergischen Rhinokonjunktivitis bei Pollen- und Hausstaubmilbenallergie durch zahlreiche kontrollierte Studien und bei Tier- (Katzen) und Schimmelpilzallergie (*Alternaria*, *Cladosporium*) durch wenige Studien belegt. Bei kontrolliertem Asthma bronchiale (nach neuen GINA-Leitlinien, 2008) bzw. bei intermittierendem und geringgradig persistierendem IgE-vermitteltem allergischen Asthma (nach alten GINA-Leitlinien, 2005) ist die SCIT gut untersucht und als Therapieoption neben Allergenkenz und Pharmakotherapie empfehlenswert, insbesondere wenn zusätzlich eine allergische Rhinokonjunktivitis vorliegt.

Sekundärpräventive Aspekte, insbesondere die Reduktion von Neusensibilisierungen und ein vermindertes Asthmarisiko, sind daher Gründe, die Indikation zum Therapiebeginn im Kindes- und Jugendalter früh zu stellen. Diagnostik, Indikationsstellung und die Auswahl der relevanten Allergene sollen grundsätzlich von einem Facharzt vorgenommen werden, der über die allergologische Weiterbildung im Kerngebiet oder die Zusatzweiterbildung Allergologie verfügt.

Eine Indikation zur SCIT besteht bei nachgewiesener IgE-vermittelter Sensibilisierung mit korrespondierenden klinischen Symptomen durch Allergene, bei denen eine Kenz nicht möglich oder nicht ausreichend ist und ein geeigneter, wirksamer Extrakt zur Verfügung steht. Die Kontraindikationen müssen individuell berücksichtigt werden.

Die Injektionen zur SCIT werden von einem Arzt durchgeführt, der mit dieser Therapieform Erfahrung hat und bei einem allergologischen Zwischenfall zur Notfallbehandlung befähigt ist. Eine vorherige Aufklärung mit Dokumentation ist erforderlich. Die Therapie sollte drei Jahre durchgeführt werden. Kinder zeigen eine gute Verträglichkeit und profitieren besonders von den immunmodulatorischen Effekten der SCIT.

Summary

The present guideline on allergen-specific immunotherapy (SIT) was established by German, Austrian and Swiss allergy societies in conjunction with other scientific and medical societies (dermatology, ear-nose-throat, pediatrics, lung and airway diseases) and a German patient support group according to criteria of the Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF).

Subcutaneous immunotherapy (SCIT) induces long-term tolerance to the applied allergens after completion due to numerous immunologic effects. Regarding immunologic mechanisms of sublingual immunotherapy (SLIT), no consistent concepts exist. In case of preparations with high doses, though, similar systemic immunologic effects have been observed as with SCIT.

Allergen concentrations and products for SCIT or SLIT cannot be compared at present due to their heterogeneous composition and variable assay methods of their active components. Nonmodified allergens are used as aqueous or physically coupled (depot) allergen extracts; chemically modified allergens (allergoids) are used as depot extracts for SCIT. Mainly nonmodified allergen extracts for SLIT are used as aqueous solutions or tablets. Results from controlled studies differ in extent and in quality, requiring product-specific evaluation of SIT. Systematic reviews demonstrate considerable heterogeneity between study results of SIT, partially explained by different subject groups, the utilized allergen products, the duration of treatment, and the therapeutic dose.

Efficacy of SCIT has been demonstrated for pollen and house dust mite allergens in many controlled studies in patients with allergic rhinoconjunctivitis, and for animal dander (cat) and mold allergens (*Alternaria*, *Cladosporium*) in few studies. SCIT has been well studied in controlled asthma (according to new GINA guidelines, 2008) and intermittent and mild persisting IgE-mediated allergic asthma (according to former GINA guidelines, 2005) and is recommended as a therapeutic option besides allergen avoidance and pharmacotherapy, particularly in case of concomitant allergic rhinoconjunctivitis.

Secondary preventive aspects, especially less novel allergic sensitizations and reduced development of bronchial asthma, are important reasons for an early start of SCIT during childhood and adolescence. Diagnostic allergy work-up, indication and selection of appropriate allergens for SCIT are, in general, made by a physician with allergy training within his/her specialization or carrying a certified (sub)specialty in allergy. SCIT is indicated in patients with IgE-mediated sensitizations and corresponding clinical symptoms to allergens, which do not or insufficiently permit allergen avoidance and which are available as suitable, effica-

Das Auftreten schwerer, potenziell lebensbedrohlicher systemischer Reaktionen bei der SCIT ist möglich, aber bei Einhaltung aller Sicherheitsmaßnahmen sehr selten. Die meisten unerwünschten Reaktionen sind leicht bis mittelschwer und lassen sich gut behandeln. Das Risiko und die Folgen unerwünschter systemischer Reaktionen können durch Schulung des Personals, Beachtung der Sicherheitsstandards und rasche Notfallmaßnahmen wirksam vermindert werden.

Bei systemischen Reaktionen durch eine Hymenopterenallergie (Biene, Wespe) ist die SCIT ausgezeichnet wirksam und sollte mindestens drei bis fünf Jahre durchgeführt werden, bei manchen Patienten lebenslang.

Die Wirksamkeit der SLIT ist bei der allergischen Rhinokonjunktivitis durch Gräserpollenallergene in mehreren großen, kontrollierten Studien belegt. Bei anderen Allergenquellen (Hausstaubmilben, Tierepithelien, Schimmelpilzsporen) existieren bisher weniger und teilweise methodisch unzureichende Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen. Die Wirksamkeit der SLIT ist bei allergischem Asthma bronchiale bislang unzureichend belegt.

Die SLIT mit Pollenallergenen kann bei Erwachsenen mit allergischer Rhinokonjunktivitis mit wirksamen Produkten eingesetzt werden, insbesondere dann, wenn eine SCIT nicht infrage kommt. Bei Hausstaubmilbenallergie oder anderen Allergenquellen bzw. allergischem Asthma durch Inhalationsallergene stellt die SLIT keinen Ersatz für die SCIT dar. Bei Kindern und Jugendlichen kann die Anwendung der SLIT mit Präparaten, für die eine klinische Wirksamkeit in dieser Altersgruppe dokumentiert ist, in Betracht gezogen werden, wenn eine SCIT nicht infrage kommt.

Die SLIT wird von einem Arzt eingeleitet, der mit der Therapie allergischer Erkrankungen Erfahrung (siehe Leitlinientext) hat. Die Therapie wird dem Patienten gemäß den Gebrauchsinformationen des Herstellers erläutert und drei Jahre prä- und kosaisonal oder ganzjährig durchgeführt. Der Therapieverlauf sollte durch ärztliche Konsultationen wenigstens alle drei Monate begleitet werden.

Abgesehen von sehr häufig bis häufig auftretenden, dosisabhängigen unerwünschten lokalen Symptomen im Mund- und Rachenraum sind systemische Reaktionen vorwiegend leichter Ausprägung nach einer SLIT bisher sehr selten beschrieben worden. Die SLIT zeigt im Hinblick auf anaphylaktische oder andere schwere systemische Reaktionen ein besseres Sicherheitsprofil als die SCIT.

Die SLIT zeigt in vielen Bereichen, wie Allergencharakterisierung, Applikationswege, Adjuvanzen, Aufdosierung und präventive Aspekte, neue Entwicklungen, die teilweise bereits auf ihre klinische Wirksamkeit untersucht werden.

cious extracts. Contraindications have to be considered on an individual basis.

Injections of SCIT are administered by a physician experienced in this therapy and who is able to perform emergency treatment in case of an allergic adverse event. A preceding patient's information is mandatory and should be documented. The therapy should last three years. Children tolerate the SCIT well and benefit notably from its immunomodulatory effects.

Severe, potentially life-threatening systemic adverse events can occur after SCIT, being very rare in case of complete adherence to safety standards. Most adverse events are mild to moderate and easily treatable. Risk factors for and results of unwanted systemic effects can effectively be minimized by training the staff members involved, adhering to safety standards and immediate emergency treatment.

In case of systemic reactions due to Hymenoptera (bee, wasp) venom hypersensitivity, SCIT has excellent efficacy and should be continued for at least three to five years. An extended, sometimes lifelong SCIT is necessary in some patients.

Efficacy of SLIT in grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis has been proven in several large-scale, controlled clinical studies. Applying other allergen sources (house dust mites, animal dander, molds), less and in part methodologically insufficient studies with contradictory results exist so far. Efficacy of SLIT in allergic bronchial asthma has not enough evidence until now. SLIT with efficacious products is an option for adults with allergic rhinoconjunctivitis due to pollen allergens, particularly if SCIT is not suitable. In case of house dust mite allergy or symptoms due to other allergen sources and allergic asthma due to inhalants, SLIT does not substitute SCIT. SLIT can be indicated in children and adolescents, if SCIT is not an option, using a preparation with proven clinical efficacy in this age group.

SLIT is started by a physician experienced in the therapy of allergic diseases (see guideline wording) and who is able to perform emergency treatment in case of an allergic adverse event. According to the leaflet of the product manufacturer, the patient should be informed about the therapy, usually lasting three years as pre- and coseasonal or perennial regimen. During this course consultations should take place at least every three months.

Apart from very frequently to frequently occurring dose-dependent unwanted local oral and pharyngeal symptoms, systemic reactions, mostly of mild nature, have rarely been described after SLIT. With regard to anaphylactic and other severe systemic reactions SLIT demonstrates a superior safety profile compared to SCIT.

Various research fields like allergen characterization, routes of application, adjuvants, uposing regimen and preventive aspects demonstrate new developments in SLIT being currently examined for clinical efficacy.

Verwendete Abkürzungen

AMG	Arzneimittelgesetz	LS	Lyophilisierte Schmelztablette
DBPC	Doppelblind und plazebo-kontrolliert	OAS	Orales Allergiesyndrom
FEV ₁	Einsekundenkapazität	PEI	Paul-Ehrlich-Institut
GCP	Good clinical practice	SCIT	Subkutane Immuntherapie
GMP	Good manufacturing practice	SIT	Spezifische Immuntherapie
Ig	Immunglobulin	SLIT	Sublinguale Immuntherapie
IL	Interleukin	SMD	Standardized mean difference
KI	Konfidenzintervall	TGF	Transforming growth factor
LB	Tablettenprodukt auf Laktosebasis	VO	Verordnung

1. Zielsetzung und Entwicklung der Leitlinien

Inhaltlich spiegelt sich in der vorliegenden Leitlinie zur spezifischen Immuntherapie mit Allergenen (SIT, Hyposensibilisierung) die Entwicklung der vergangenen Jahrzehnte wider, in denen Wirksamkeit und Sicherheit der SIT durch zahlreiche kontrollierte Studien dokumentiert worden sind (Übersicht in [1, 24, 38, 129, 168]). Die immunologischen Wirkmechanismen werden zunehmend besser verstanden [3, 57, 92]. Derzeit gilt die subkutane Immuntherapie (SCIT) als einzige Behandlungsform, die kausal den natürlichen Verlauf allergischer Krankheiten günstig beeinflussen kann, indem sie bei einem Teil der

Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis die Entwicklung eines Asthma bronchiale [76] und möglicherweise Neusensibilisierungen verhindert [127, 148].

Die vorliegende Leitlinie, im Auftrag angefertigt und finanziert durch die allergologischen Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA) und Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), ersetzt die 2006 publizierte S2-Leitlinie [86]. Erstmals wurden die Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und die Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI) an der Leitlinien-

entwicklung unmittelbar beteiligt. Dabei wurden internationale (Weltgesundheitsorganisation [WHO]) [24], europäische (European Academy of Allergology and Clinical Immunology [EAACI]) [4, 129] und bereits bestehende Empfehlungen zur sublingualen Immuntherapie (SLIT) berücksichtigt [85].

Die Leitlinie zur SIT ist entsprechend den methodischen Vorgaben zur Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie der in Deutschland etablierten Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erstellt worden und entspricht nach dem Dreistufenkonzept der AWMF einer S2-Leitlinie, ergänzt durch Empfehlungs- und Evidenzgrade (Tab. 1) sowie klinische Algorithmen (Erläuterung siehe Abb. 1) zur Diagnostik und Indikationsstellung. Aussagen der Leitlinie wurden mit Empfehlungs- und Evidenzgraden versehen, die anhand von Metaanalysen, klinischen Studien und anderen wissenschaftlichen Untersuchungen ermittelt wurden.

Ein Konsens ist notwendig, um bei geringer vorhandener Evidenz Akzeptanz für eine Leitlinie zu erzeugen und die Verbreitung und Implementierung zu unterstützen. Als Konsensusverfahren wurde ein kombiniertes Verfahren aus nominalem Gruppenprozess und Delphitechnik eingesetzt, an dem autorisierte Vertreter der wissenschaftlichen Fachgesellschaften und ärztlichen Berufsverbände beteiligt wurden: Wolfgang Wehrmann, Münster, Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD); Frank Friedrichs, Aachen, Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ); Thomas Hering, Berlin, Bundesverband der Pneumologen (BDP); Andrea Koch, Köln, und Horst Müsken, Bad Lippspringe, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP); Heinrich Lenders, Schwäbisch Hall, und Sylvia Schnitzer, Grevesmühlen, Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte (BVHNO); Boris A. Stuck, Mannheim, Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC); Joachim Saloga und Bettina Wedi, Deutsche Dermato-

Empfehlungs- und Evidenzgrade für AWMF-Leitlinien (nach Centre of Evidence Based Medicine Oxford [8])		
Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Evidenz durch
A	1a	Systematischer Review von RCT
	1b	Gut geplante randomisierte kontrollierte Studie
	1c	Alle-oder-Keiner-Prinzip
B	2a	Systematisches Review gut geplanter Kohortenstudien
	2b	Gut geplante Kohortenstudie, RCT mit mäßigem Follow-up
	2c	„Outcome-research“-Studien
	3a	Systematisches Review von Fall-Kontroll-Studien
	3b	Eine Fall-Kontroll-Studie
C	4	Fallserien, einschließlich schlechter Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien
D	5	Meinungen ohne explizite kritische Bewertung, physiologische Modelle etc.

Tab. 1

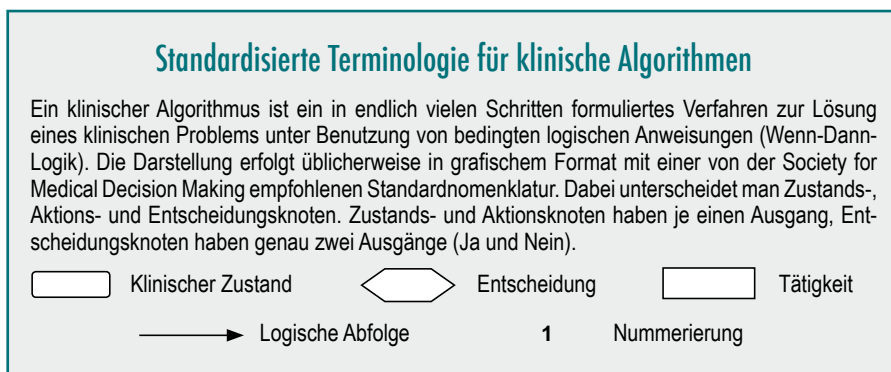


Abb. 1

logische Gesellschaft (DDG); Ingrid Voigtmann, Mönchengladbach, Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V. (DAAB). Die Konsensuskonferenz und der Leitlinienprozess wurden freundlicherweise von Susanne Kaul, Langen, Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Abteilung Allergologie, Burkhard Luther, Oberursel, Medizinischer Dienst der Krankenversicherung (MDK) Hessen, und Anja Schwalfenberg, Mönchengladbach, DAAB, als neutrale Beobachter begleitet. Im Anschluss an das Konsensverfahren wurde die Leitlinie allen verantwortlichen Vorständen zur Kommentierung vorgelegt und zur Übernahme empfohlen.

Die Leitlinie richtet sich an alle Ärzte, die allergische Patienten behandeln und betreuen und ist drei Jahre nach ihrer Publikation von den Autoren der allergologischen Fachgesellschaften erneut zu aktualisieren; verantwortlich dafür zeichnet der Erstautor. Die Leitlinie wird durch die allergologischen Fachgesellschaften in den assoziierten Publikationsorganen (Allergo Journal, Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis) und der AWMF-Leitliniensammlung veröffentlicht und verbreitet, anderen beteiligten Fachverbänden zur Übernahme empfohlen und interessierten Fachzeitschriften mit allergologischen Inhalten zum Nachdruck zur Verfügung gestellt.

2. Immunologische Wirkmechanismen

Die meisten immunologischen Veränderungen im Rahmen der SIT wurden zunächst für die SCIT beschrieben. Gemäß dem derzeitigen Kenntnisstand bewirkt die Immuntherapie Veränderungen auf der Ebene der Antigenpräsentation, der T-Zell-Antwort und der Antikörperantwort mit Einfluss auf die Effektorzellen [92]. Zurzeit stützen die Daten verschiedene Modelle für die immunologische Wirksamkeit der Immuntherapie:

1. Die SCIT modifiziert die Funktion der allergenspezifischen T-Zellen, und zwar durch Aktivierung regulatorischer CD4⁺ T-Zellen, die Interleu-

kin-(IL-)10 und „transforming growth factor“- (TGF-)β produzieren und Toleranz vermitteln [2, 3, 13, 57, 58, 78, 123] (Abb. 2). TH2-Zellen werden anerg und entwickeln eine verminderte Reaktionsbereitschaft mit abnehmender Zytokinproduktion und Proliferation nach Stimulation über den T-Zell-Rezeptor [54, 102, 113].

2. Die SCIT bewirkt eine Verschiebung der dominanten TH2-Antwort (z. B. IL-4, IL-5, IL-13) zugunsten einer stärkeren TH1-Antwort (Interferon-γ) [13, 79, 158] (Abb. 2).

3. Durch die SCIT entsteht wie bei Impfungen eine neue allergenspezifische Immunantwort, gekennzeichnet durch eine verstärkte Produktion von allergenspezifischen IgG- [56, 121, 162], insbesondere IgG₁- und IgG₄-Antikörpern [131], die eine allergenspezifische Mastzelldegranulation, T-Zell-Aktivierung und den allergeninduzierten Anstieg („boost“) der IgE-Produktion hemmen können [23, 62, 112].

4. Effektorzellen wie Mastzellen und basophile Granulozyten bzw. eosinophile Granulozyten werden in ihrer Funktion gehemmt [137, 142].

Die SCIT greift somit in die grundlegenden immunologischen Mechanismen allergischer (atopischer) Krankheitsbilder ein. Sie ist daher kausal orientiert und besitzt einen besonderen Stellenwert bei der Therapie allergischer Erkrankungen. Allerdings korrelieren die immunologischen Veränderungen im Einzelfall nicht mit der klinischen Wirksamkeit.

Zum Wirkmechanismus der SLIT gibt es bisher noch keine einheitlichen Vorstellungen; bei erfolgreicher SLIT wurde eine lokale antiinflammatorische Immunantwort im Sinne der Produktion von lokalen Zytokinen, vor allem IL-10 aus regulatorischen T-Zellen, gefunden [20]. Neueste Studien beobachten den Anstieg von Faktoren, welche die IgE-Bindung an Allergene inhibieren [41, 109]. Unter einer SLIT können allergenspezifische IgG- bzw. IgG₄-Antikör-

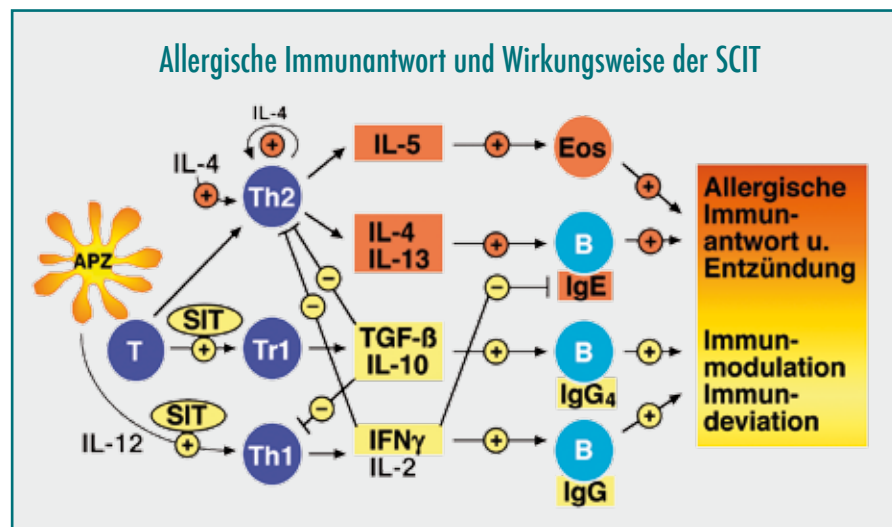


Abb. 2: T-Helfer-Typ-2-(TH2-)Zellen induzieren durch eine Interleukin-(IL-)5-Produktion die von eosinophilen Granulozyten (Eos) geprägte allergische Entzündung und mithilfe von IL-4 und IL-13 die Immunglobulin-E-(IgE-)Synthese von B-Lymphozyten (B). Die subkutane spezifische Immuntherapie (SCIT) hemmt die Funktion der TH-Zellen durch vermehrte Ausschüttung der Zytokine TGF-β („transforming growth factor beta“) und IL-10 aus regulatorischen Tr1-artigen Zellen (Immunmodulation). Daneben wird eine gegenregulatorische TH1-Immunantwort induziert (Immundevidation): IL-12 aus antigenpräsentierenden Zellen (APZ) stimuliert die Interferon-(IFN-)γ-Produktion der TH1-Zellen und hemmt dadurch die IgE-Bildung und die Differenzierung von TH2-Zellen. Für die SLIT werden ähnliche Wirkmechanismen angenommen, die teilweise für bestimmte Produkte mit hohem Allergengehalt gezeigt wurden.

Abbildungsmerkmale: Kreis mit +: induziert; Kreis mit -: inhibiert; rote Kodierung: verstärkt allergische Immunantwort (Soforttypallergie); gelbe Kodierung: reduziert allergische Immunantwort

per unterschiedlich stark ansteigen [48, 134]. Während einer SLIT mit einem Gräserpollenextrakt in Tablettenform stiegen auch allergenspezifische IgE-Antikörper deutlich über die bei natürlicher Pollenbelastung beobachtete Zunahme („boost“) an [48]. Die klinische Relevanz dieser Erhöhung ist unklar.

Fazit: Bei der SCIT entsteht durch zahlreiche immunologische Veränderungen eine über die Therapiedauer hinaus anhaltende Toleranz gegenüber den eingesetzten Allergenen. Zum Wirkmechanismus der SLIT gibt es bisher noch keine einheitlichen Vorstellungen, allerdings werden bei hoch dosierten Präparaten ähnliche systemische Immuneffekte wie bei der SCIT beobachtet.

3. Allergenextrakte, ihre Bewertung und Zulassung

3.1. Herstellung und Zusammensetzung von Allergenextrakten

Durch herstellereigenspezifische Prozessierung entstehen Allergenextrakte, die sich in Zusammensetzung und Allergenaktivität voneinander unterscheiden und daher auch bei gleichen Allergenquellen nicht direkt vergleichbar sind. Die Extrakte werden mit In-vitro-Methoden auf ihre Gesamtaktivität überprüft und mithilfe von Hauttests biologisch standardisiert [95]. Für die Herstellung von Allergenpräparaten zur SIT sollten

vorzugsweise standardisierte Allergenextrakte eingesetzt werden, da nicht standardisierte Extrakte erheblich in ihrer biologischen Aktivität variieren [94]. Die Bestimmung dominanter Einzelallergene (z. B. Majorallergene) mit einheitlichen, validierten Methoden wird in internationalen Leitlinien befürwortet und, sofern verfügbar, in Zukunft für wichtige Allergenquellen vermehrt eingesetzt werden [143]. Zurzeit können allerdings die Allergenkonzentrationen verschiedener Präparate noch nicht verglichen werden, da bisher jeder Hersteller eigene Referenzen und Messmethoden zur Hauptallergenbestimmung einsetzt.

Für die SCIT kommen nicht modifizierte („native“) Extrakte mit unveränderter Konformation der Allergene und chemisch modifizierte (polymerisierte) Extrakte (sog. Allergoide) in Frage. Es wird davon ausgegangen, dass Allergoide weniger reaktive B-Zell-Epitope und somit eine reduzierte IgE-Bindung besitzen, während T-Zell-Epitope und immunogene Wirkung erhalten sind. Neben wässrigen Extrakten – vor allem zur Einleitungstherapie bei Insektengiftallergien üblich – werden in Europa vorwiegend Semidepot-Extrakte eingesetzt, bei denen native oder modifizierte Allergene physikalisch an einen Träger gekoppelt wurden, wie z. B. Aluminiumhydroxid, Tyrosin oder Kalziumphosphat (Abb. 3).

Präparate zur SLIT sind mit Allergenen unveränderter Konformation oder als chemisch modifizierte Extrakte als wässrige Lösungen oder Tabletten verfügbar. Es gibt sowohl Präparate, bei denen eine Lagerung im Kühlschrank vorgesehen ist, als auch Produkte, die bei Raumtemperatur aufbewahrt werden können.

Fazit: Allergenkonzentrationen und Produkte zur SCIT oder SLIT sind aufgrund ihrer heterogenen Zusammensetzung und unterschiedlicher Messmethoden ihrer wirksamen Inhaltsstoffe derzeit nicht vergleichbar. Zur SCIT werden nicht-modifizierte Allergene als wässrige oder physikalisch gekoppelte (Semidepot-)Extrakte sowie chemisch modifizierte Extrakte (Allergoide) als Semidepot-Extrakte eingesetzt. Die vorwiegend unmodifizierten Allergenextrakte zur SLIT werden als wässrige Lösungen oder Tabletten angewandt.

3.2. Bewertungskriterien der spezifischen Immuntherapie bei subkutaner oder sublingualer Applikation

Die SIT wurde anhand kontrollierter Studien bewertet, in denen Wirksamkeit, Verträglichkeit und zusätzliche Effekte geprüft wurden. Zu diesem Zweck wurden Symptome und Medikamentenverbrauch mit zuvor definierten Punktesystemen erfasst, die auch den individuellen Umgang der betroffenen Patienten mit ihrer Erkrankung widerspiegeln: z. B. ausgeprägte Symptome bei geringem Medikamentenverbrauch oder geringere Symptome bei hohem Medikamentenverbrauch. Symptom- und Medikationsscores, getrennt oder als gemeinsame Symptom-Medikationsscores angegeben, sind miteinander verknüpft, bisher bezüglich ihrer Gewichtung, Verteilung und gegenseitigen (quantitativen) Abhängigkeit jedoch nicht validiert, allerdings prospektiv in den Prüfplänen der doppelblinden, plazebo-kontrollierten (DBPC-) Studien fixiert worden. Folglich sind die Studienergebnisse zur SIT durch verschiedene Scoresysteme, Untersuchungskollektive und Studiendesigns schwer vergleichbar. Da sich

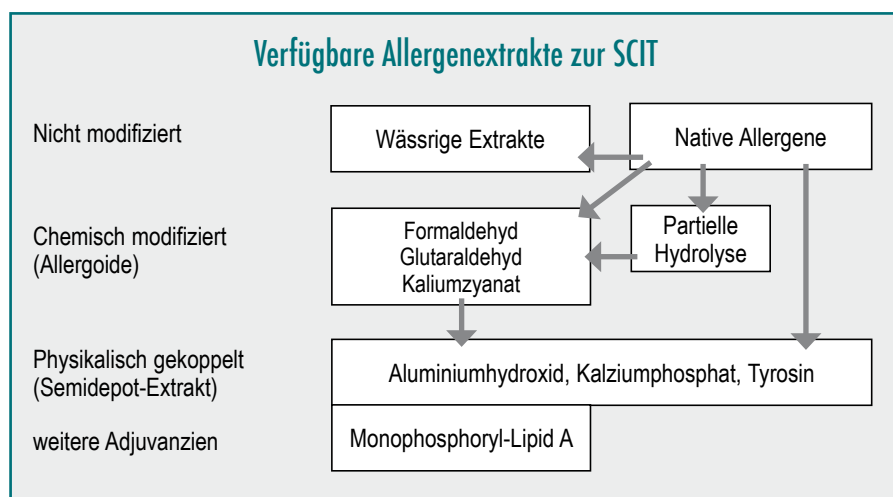


Abb. 3 (zur Erläuterung vergleiche Abschnitt 3.)

die Präparate (Dosis, Allergenzusammensetzung, Modifikationen) und die Applikationsformen (Aufdosierung, Anwendungsfrequenz und Therapiedauer) ebenfalls erheblich unterscheiden, ist eine generelle Bewertung problematisch. Statt verallgemeinernder Aussagen zu SIT, SCIT oder SLIT werden daher produktspezifische Betrachtungen anhand erfolgreich durchgeführter, plazebokontrollierter Studien angestrebt und die klinische Relevanz der Ergebnisse überprüft.

Umfang und Sorgfalt der präklinischen und klinischen Dokumentation zu einem Präparat und darauf beruhende behördliche Zulassungen bekommen so einen wichtigen Stellenwert, um einzelne Produkte und Verfahren für die spezifische Immuntherapie zu bewerten. Der Umkehrschluss ist bei Allergenpräparaten nicht zulässig, d. h. Präparate ohne kontrollierte Studien sind per se nicht unwirksam, allerdings ist ihre klinische Wirksamkeit nicht dokumentiert.

3.3. Bedeutung der Zulassung von Allergenpräparaten

Präparate aus nativen oder modifizierten Allergenextrakten sind sowohl als zugelassene Arzneimittel als auch als individuelle Rezepturen erhältlich. Sowohl zugelassene Therapieallergene als auch individuelle Rezepturen fallen seit der 14. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) unter die Definition eines Fertigarzneimittels (Textkasten 1). Prinzipiell müssen alle Fertigarzneimittel zugelassen werden, im AMG gelten aber für einige Arzneimittel Ausnahmeregelungen, zu denen auch die individuellen Rezepturen für Therapieallergene gehören (Textkasten 1). Somit ist die Bezeichnung „Fertigarzneimittel“ nicht mehr geeignet, zugelassene Therapieallergene von individuellen Rezepturen zu unterscheiden. Im Grundsatz sind beide Arten von Produkten verschreibungs- und verkehrsfähig. In Deutschland unterlagen bis zur am 14. November 2008 in Kraft getretenen „Verordnung über die Ausdehnung der Vorschriften über die Zulassung der Arzneimittel auf Therapieallergene, die für einzelne Personen auf

Wichtige Begriffe des Deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG)

Fertigarzneimittel:

§ 4 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG):

„Fertigarzneimittel sind Arzneimittel, die im Voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht werden, oder andere zur Abgabe an den Verbraucher bestimmte Arzneimittel, bei deren Zubereitung ... ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt oder die ... gewerblich hergestellt werden.“ [10]

Zulassung:

§ 21 Abs. 1 AMG:

„Fertigarzneimittel, die Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1 sind, dürfen im Geltungsbereich dieses Gesetzes nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde zugelassen sind...“

Individuelle Rezepturen:

§ 21 Abs. 2 AMG:

„Einer Zulassung bedarf es nicht für Arzneimittel, die ...

Nr. 1b: ... für einzelne Personen auf Grund einer Rezeptur als Therapieallergene ... hergestellt werden.“

Textkasten 1

Grund einer Rezeptur hergestellt werden, sowie über Verfahrensregelungen der staatlichen Chargenprüfung (Therapieallergene-Verordnung)“ [163] nur zugelassene Allergenpräparate der staatlichen Chargenprüfung. Die Chargenprüfung findet bei diesen zugelassenen Präparaten am Endprodukt und/oder in den zur Herstellung verwendeten Zwischenprodukten statt. Sie sind – in Abhängigkeit von der Größe der Primärverpackung – zumindest durch die Chargenbezeichnung (Ch.-B.) auf dem Etikett sowie – in jedem Falle – durch die Zulassungsnummer (Zul.-Nr.) und die Chargenbezeichnung auf der Umverpackung gekennzeichnet. Durch diese Merkmale sind sie von nicht durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) geprüften individuellen Rezepturen zu unterscheiden.

In der Therapieallergene-Verordnung (VO) wird geregelt, dass – mit entsprechenden Übergangsvorschriften – Therapieallergene, die mindestens einen Extrakt einer Allergenquelle enthalten, die häufig Erkrankungen auslöst (Textkasten 2), zugelassen werden müssen. Individuelle Rezepturen, die solche Allergene enthalten und für die Zulassungsanträge gestellt werden sollen, und solche, für die keine Zulassung angestrebt wird, mit denen aber antherapierte Patienten für maximal drei Jahre weiterbehandelt werden sollen, müssen dem PEI

angezeigt werden. Alle angezeigten Präparate bleiben verkehrsfähig und unterliegen nach einer Übergangszeit bis zur endgültigen Zulassung oder zum Erlöschen der Verkehrsfähigkeit einer Chargenprüfung durch das PEI, allerdings nicht am Endprodukt, sondern an den Stammextrakten, aus denen diese angezeigten, individuellen Rezepturen hergestellt werden (Stammextrakt-Chargenprüfung). Alle weiteren als Individualrezepturen hergestellten Therapieallergene (die keine Allergene des Anhangs der Therapieallergene-VO enthalten) sind weiterhin von der Zulassungspflicht ausgenommen und unterliegen nicht der staatlichen Chargenprüfung. Aus Gründen der Arzneimittelüberwachung und -sicherheit werden sowohl die zugelassenen als auch die nicht zugelassenen Präparate zur SCIT patientenbezogen direkt über den Hersteller und nicht über den Großhandel ausgeliefert.

Für die Zulassung von Allergenpräparaten (Textkasten 3) sowohl zur Therapie als auch zur Diagnostik ist in Deutschland das PEI zuständig. In Österreich regelt diese Angelegenheiten das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, das sich bei der Erfüllung seiner Aufgaben der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES-PharmMed) bedient. In der Schweiz wird die Zulassung von Aller-

Liste zulassungbedürftiger Therapieallergene*

- Spezies aus der Familie Poaceae außer *Poa mays* (Süßgräser außer Mais)
- *Betula* sp. (Arten der Gattung Birke)
- *Alnus* sp. (Arten der Gattung Erle)
- *Corylus* sp. (Arten der Gattung Hasel)
- *Dermatophagoides* sp. (Arten der Gattung Hausstaubmilbe)
- Bienengift
- Wespengift

* Liste der Therapieallergene, die nach der Therapieallergene-Verordnung [163] einer Zulassung bedürfen und in Zukunft weder als Einzelpräparate noch in Mischungen ohne Zulassung in Verkehr gebracht werden dürfen.

Textkasten 2

genen durch das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic beaufsichtigt, so dass die oben dargelegten Regeln nicht für Österreich und die Schweiz zutreffen.

Mit den Zulassungsunterlagen sind dem PEI unter anderem Angaben über die Herstellung des Arzneimittels und die Kontrolle der Qualität, die Ergebnisse sämtlicher präklinischer und klinischer Prüfungen sowie sonstiger ärztlicher Erprobung vorzulegen. Die Unterlagen für aktuelle Zulassungen und Zulassungen aus jüngerer Zeit müssen die Anforderungen der „good manufacturing practice“- (GMP-) und „good clinical practice“- (GCP-) Richtlinien, der europäischen Pharmakopöe und der entsprechenden Leitlinien der EMA (European Medicines Agency, www.ema.europa.eu/pdfs/human/bwp/30483107enfin.pdf, www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/1850406enfin.pdf) erfüllen. Die Präparate werden nur für die Indikationen und die Patientengruppen zugelassen, für die in klinischen Prüfungen die Wirksamkeit und Sicherheit belegt wurden. Seit 1993 wurden, mit Ausnahme von Bienen- und Wespengift-Präparaten, nur noch Zulassungen erteilt, wenn für diesen Nachweis mindestens eine doppelblinde, plazebokontrollierte Studie erfolgreich durchgeführt wurde. Für Hymenopterenengift-Präparate wird

Verfahren* zur Zulassung von Arzneimitteln in Deutschland

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

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

Textkasten 3

aus ethischen Gründen keine Plazebokontrolle verlangt – hier wird in der Regel gegen ein etabliertes Vergleichspräparat getestet. Bei älteren Zulassungen wurden – dem damaligen Stand der Wissenschaft entsprechend – zum Teil auch offene Studien für den Beleg der Wirksamkeit akzeptiert. Mit Inkrafttreten der GCP-Verordnung im August 2004 müssen klinische Prüfungen vor der Durchführung von der zuständigen Behörde genehmigt und sämtliche GCP-Kriterien eingehalten werden. Dies hat zu einer deutlichen Verbesserung der Qualität der in klinischen Studien erhobenen Daten und des Nachweises von Wirksamkeit und Sicherheit aufgrund solcher Studien zugelassener Präparate geführt. Zugelassene Präparate (siehe www.pei.de → Ärzte und Apotheker → Arzneimittel → Liste zugelassener Arzneimittel → Allergene) [81] sind somit nach dem jeweiligen Stand der Wissenschaft zum Zeitpunkt der Zulassung hinsichtlich ihrer Qualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit überprüft.

Die als Individualrezepturen hergestellten und bisher von der Zulassungspflicht ausgenommenen Therapieallergene (Textkasten 1) unterlagen somit weder einer behördlichen Kontrolle der Qualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit noch der staatlichen Chargenprüfung. Durch die Therapieallergene-VO unterliegen die meisten Individu-

alrezepturen nach einer Übergangsfrist der staatlichen Chargenprüfung an den Stammlösungen. Eine behördliche Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit liegt aber erst mit der endgültigen Zulassung vor.

Alle weiteren individuellen Rezepturen (einzeln oder in Mischung), die keinen Bestandteil der Allergenliste (Textkasten 2) enthalten, sind weiterhin nicht zulassungspflichtig und unterliegen weiterhin keiner entsprechenden staatlichen Kontrolle. Laut Herstellerangaben werden allerdings die zur Rezepturanfertigung verwendeten Stammextrakte ebenfalls nach GMP-Kriterien hergestellt und anhand interner Spezifikationen überprüft.

Es wird geschätzt, dass insgesamt mehr als 50 Prozent der Therapiepräparate beider Applikationsformen (SCIT, SLIT) als individuelle Rezepturen auf dem Markt sind [104] und daher nicht vom PEI überprüft werden. Individuelle Rezepturen wurden häufig – wenn überhaupt – nur in nicht kontrollierten Studien untersucht; dadurch liegen für ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit oft keine gesicherten und für ihre Verträglichkeit nur wenige Daten vor. Für einige individuelle Rezepturen mag die Datenlage bereits dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen; bei diesen Präparaten ist mit einer zügigen Zulassung nach der Therapieallergene-VO

zu rechnen. Für weitere individuelle Rezepturen werden in der nächsten Zeit aufgrund der Therapieallergene-VO entsprechende Daten erhoben werden.

Aus der Sicht der Autoren sollten zugelassene Allergenpräparate mit dokumentierter Wirksamkeit und Sicherheit bevorzugt eingesetzt werden, sofern es das Sensibilisierungsspektrum des Patienten erlaubt (D, 5). Der Hersteller hat die Möglichkeit, in der Fachinformation unter Punkt 5.1 die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus entsprechenden Studien darzustellen, deren Qualität aufgrund unterschiedlicher Anforderungen von 1990 bis heute deutlich variieren kann. Bei zugelassenen Präparaten sind diese Darstellungen ebenfalls von der Behörde überprüft. Bei aktuellen Zulassungen wird diese Möglichkeit von den Herstellern genutzt und bietet dem Arzt eine gute Möglichkeit, sich über die Datenlage zu diesem Präparat zu informieren.

Da zugelassene Fertigarzneimittel nicht das gesamte Spektrum der für eine SIT benötigten Allergenextrakte abdecken können, behalten individuelle Rezepturen dort ihre Berechtigung, wo der Extrakt individuell auf das allergologische Problem eines bestimmten Patienten zugeschnitten werden soll (D, 5) [104].

4. Wirksamkeit in klinischen Studien

4.1. Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zur Bewertung der spezifischen Immuntherapie

Systematische Übersichtsarbeiten („systematic reviews“) und Metaanalysen werden für eine globale Bewertung von Therapieformen herangezogen, da sie bei Studien mit kleiner Fallzahl, Trends ohne statistische Signifikanz, abweichenden Studiendesigns, heterogenen Produkten (z. B. Allergenpräparaten) und unterschiedlichen Probandengruppen die Möglichkeit bieten, durch „globale“ Statistik eine Gesamtbewertung vorzunehmen.

Eine systematische Übersicht mit 22 Studien zur SLIT, die bis September

2002 veröffentlicht worden waren, belegte einen signifikanten, jedoch nur schwachen bis mittleren klinischen Effekt der Verum- gegenüber einer Placebobehandlung bei der Therapie der allergischen (ausschließlich polleninduzierten) Rhinitis des Erwachsenen. Dies betraf sowohl die Reduktion der Symptome (Effektstärke „standardized mean difference“ [SMD] $-0,42$; 95%-Konfidenzintervall [KI] $-0,69$ bis $-0,15$; $p = 0,002$) als auch den Verbrauch an Bedarfsmedikation (SMD $-0,43$; 95%-KI $-0,63$ bis $-0,23$; $p = 0,00003$) nach SLIT [168]. Bei ganzjähriger Rhinokonjunktivitis, bei allergischem Asthma bronchiale des Erwachsenen und bei allergischen Atemwegserkrankungen im Kindesalter wurden im Gegensatz dazu keine ausreichenden Wirkungen nachgewiesen [168]. Die in der Zwischenzeit veröffentlichten umfangreichen Studien zur SLIT wurden in der 2003 von der Cochrane Collaboration publizierten Übersicht noch nicht berücksichtigt.

Eine 2007 ebenfalls von der Cochrane Collaboration publizierte systematische Übersicht mit 15 bis Februar 2006 veröffentlichten Studien zur SCIT belegt signifikante, allerdings mittlere bis starke Effekte von Verum gegenüber Placebo bei der Behandlung der saisonalen allergischen Rhinokonjunktivitis. Die Verbesserung bezog sich auf die Reduktion der Symptome (SMD $-0,73$; 95%-KI $-0,97$ bis $-0,50$; $p < 0,00001$) und den verringerten Medikamentenverbrauch (SMD $-0,57$; 95%-KI $-0,82$ bis $-0,33$; $p < 0,00001$) [38]. Andererseits wird die Stärke des Effekts auf Symptom- und Medikationsscores von wenigen Studien mit niedriger Fallzahl stark positiv beeinflusst [38].

Metaanalysen [1, 38, 132, 133, 168] sind von der Qualität der berücksichtigten Einzelstudien, ihrer rechnerisch ermittelten Heterogenität [1, 38, 168] und einem potenziellen Publikationsbias abhängig. Die Publikation von systematischen Reviews und Metaanalysen in der Cochrane Library [1, 38, 168] ist aufgrund transparenter und stringenter Bewertungskriterien der Veröffentlichung in Fachzeitschriften [132, 149] überlegen.

Fazit: Systematische Reviews zeigen erhebliche Heterogenität der Studienergebnisse zur SIT, die teilweise auf unterschiedlichen Probandengruppen, den eingesetzten Allergenprodukten sowie der Therapiedauer und -dosis beruhen.

4.2. Wirksamkeit der SCIT

4.2.1. Wirksamkeit der SCIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis

Die Dokumentation der klinischen Wirksamkeit der SCIT bei der allergischen Rhinokonjunktivitis stützt sich auf viele, in Umfang und Qualität heterogene placebokontrollierte Doppelblindstudien, die für saisonale Allergenquellen in einer systematischen Übersicht mit Metaanalyse zusammengefasst wurden [38]. In diesen Studien wurde eine mittlere Reduktion der Beschwerden/des Medikamentenverbrauchs beim Vergleich von Verum gegenüber Placebo um etwa 45 bis 60 Prozent beschrieben [38].

Die Mehrzahl der ausgewerteten Studien untersucht die Wirksamkeit der spezifischen SCIT bei Pollenallergien. Von diesen Studien wurden die meisten bei Gräserpollenallergien mit chemisch nicht modifizierten Allergenextrakten, allerdings nicht mit allen bisher verfügbaren Präparaten durchgeführt. Eine Verminderung der Symptomatik und/oder des Medikamentenverbrauchs um mindestens 30 Prozent in der behandelten Gruppe gegenüber der Placebogruppe wurde bei fast allen Studien beobachtet (A, 1a) [38].

Die Wirksamkeitsstudien bei Birkenpollenallergien zeigten eine Verminderung der Symptomatik und/oder des Medikamentenverbrauchs um durchschnittlich 45 Prozent (A, 1b) [9, 12, 19, 120].

Die Beurteilung der Wirksamkeit der SCIT bei durch Hausstaubmilben hervorgerufener Rhinokonjunktivitis basiert auf mehreren Studien. Alle Studien zeigten eine Verminderung der Symptomatik und/oder des Medikamentenverbrauchs um mindestens 30 Prozent in der behandelten Gruppe gegenüber der Placebogruppe (A, 1b) [17, 24, 55, 105, 106, 135, 136].

Definitionen der SCIT mit Allergenen

Kurzzeittherapie:

Eine begrenzte Anzahl von vier bis sieben Injektionen vor Beginn der saisonalen Beschwerden.

Präseasonale Therapie:

Beginn der Therapie rechtzeitig vor der Pollensaison mit wöchentlichen Injektionen während der Steigerungsphase und monatlichen Injektionen mit der Erhaltungsdosis bis zum Beginn der Pollensaison.

Ganzjährige Therapie:

Beginn der Therapie mit bis zu 16 wöchentlichen Injektionen während der Steigerungsphase und monatlichen Injektionen mit der Erhaltungsdosis. Bei saisonalen Allergenquellen je nach Fachinformation des Herstellers ggf. Reduktion der Erhaltungsdosis während der Beschwerdesaison.

Textkasten 4

Bei Allergien gegen Tierepithelien konnte eine Wirksamkeit bisher lediglich für Katzenallergenextrakte durch Studien belegt werden (B, 2b) [31, 72, 73, 119, 160]. Für andere Tierarten gibt es bislang nur vereinzelte Berichte. Bei Schimmelpilzallergien ist der Nachweis der klinischen Wirksamkeit auf wenige Studien begrenzt (*Alternaria*, *Cladosporium*) (B, 2b) [46, 74, 101].

Die Mehrheit der SCIT-Studien mit positivem Wirknachweis wurde bei Erwachsenen durchgeführt (75 Prozent). Kinder waren nur an sechs Studien beteiligt, so dass der Nachweis eines positiven Effekts der SCIT in dieser besonderen Altersgruppe weniger sicher ist.

Die Kurzzeit-SCIT wird mit Allergoiden (mit oder ohne Adjuvans) und nicht modifizierten Allergenen durchgeführt. Je nach verwendetem Extrakt werden vier bis acht Injektionen seitens der Hersteller vorgeschlagen, wobei aber in Abhängigkeit von der Verträglichkeit Modifikationen möglich sind.

Die Wirksamkeit der Kurzzeit-SCIT ist für die saisonale allergische Rhinokonjunktivitis nicht nur in älteren kontrollierten Studien (mit oder ohne Placebo-Kontrolle [39, 107, 130]), sondern auch in neueren Publikationen [12, 40, 45, 161, 172] dokumentiert worden.

Immunologische Veränderungen (siehe 2.) lassen sich in ähnlicher Weise bei der Kurzzeit-SCIT nachweisen [40, 71, 88, 139, 172]. Angesichts der geringeren kumulativen Dosis sollte eine Kurzzeittherapie nur dann durchgeführt werden, wenn ihre klinische Wirksamkeit

in DBPC-Studien gezeigt werden konnte und der Patient für eine präseasonale oder ganzjährige SCIT (Erläuterung in Textkasten 4) mit einer größeren Anzahl von Injektionen der Höchstdosis keine Geduld aufbringt oder nur noch wenig Zeit bis zum Beginn der Pollensaison zur Verfügung steht (D, 5). Präventive Effekte, Langzeitwirkung, Wirksamkeit bei Kindern oder beim Asthma bronchiale aufgrund randomisierter, placebokontrollierter Studien wurden bisher noch nicht publiziert. Die Kurzzeittherapie sollte zweckmäßigerweise bis zum unmittelbaren Beginn der Pollenflugsaison durchgeführt werden (D, 5).

Fazit: Die Wirksamkeit der SCIT ist bei der allergischen Rhinokonjunktivitis bei Pollen- und Hausstaubmilbenallergie durch zahlreiche kontrollierte Studien und bei Tier- (Katzen) und Schimmelpilzallergie (*Alternaria*, *Cladosporium*) durch wenige Studien belegt. Die Daten der kontrollierten Studien unterscheiden sich hinsichtlich ihres Umfangs und ihrer Qualität und erfordern eine produktspezifische Bewertung.

4.2.2. Wirksamkeit der SCIT bei allergischem Asthma bronchiale

Um die in der Vergangenheit in Studien verwendeten Asthmakriterien zu berücksichtigen, wird der Asthmaschweregrad sowohl anhand der alten (2005) [34, 63] als auch der neuen GINA-Empfehlungen (2008) [64] angegeben.

Im Gegensatz zur Anwendung der SCIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis

ist deren Wirksamkeit beim allergischen Asthma bronchiale weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen [14, 61]. Die SCIT ist kein Ersatz für eine ausreichende antiasthmatische Therapie. Aufgrund zahlreicher Studien kann die SCIT beim intermittierenden (Schweregrad I) und geringgradig persistierenden Asthma bronchiale (Schweregrad II) empfohlen werden (B, 2a–c) [14, 22, 24, 61]. Als Begründung dient insbesondere eine mehrfach aktualisierte Metaanalyse der Cochrane Library mit 75 kontrollierten, allerdings methodisch heterogenen Studien: Nach SCIT waren Asthmasymptome, Medikamentenverbrauch und Ausmaß der spezifischen und unspezifischen Hyperreaktivität im Vergleich zu Placebo reduziert, die Lungenfunktionsparameter jedoch nicht verbessert (A, 1a) [1, 26]. Bei Patienten mit ganzjährigem allergischen Asthma und Hausstaubmilbenallergie wurden im Rahmen einer SCIT mit Milbenextrakten weniger Symptome [5, 60, 166], ein geringerer Medikamentenverbrauch [5, 18, 60], eine Abnahme der allergenspezifischen bronchialen Hyperreaktivität [5, 60] und eine bessere Lebensqualität [5, 60] im Vergleich zur Placebobehandlung ermittelt.

Vor allem junge Patienten mit einer allergischen Rhinokonjunktivitis, einer Mono- oder Oligosensibilisierung und einem klaren anamnestischen oder durch Provokation gesicherten Bezug von Asthmasymptomen und Allergenkontakt können von einer SCIT profitieren. Ältere Patienten mit langjährigem Asthmaverlauf, allergenunabhängigen Beschwerden und geringer Besserung unter antiasthmatischer Therapie profitieren hingegen kaum (B, 2a) [22, 26], sondern stellen Risikopatienten im Hinblick auf unerwünschte Reaktionen dar (B, 2a) [25].

Fazit: Bei kontrolliertem Asthma bronchiale (nach neuen GINA-Leitlinien, 2008) bzw. bei intermittierendem und geringgradig persistierendem IgE-vermitteltem allergischen Asthma (nach alten GINA-Leitlinien, 2005) ist die SCIT gut untersucht und als Therapieoption

neben Allergenkarrenz und Pharmakotherapie empfehlenswert, insbesondere wenn zusätzlich eine allergische Rhinokonjunktivitis vorliegt.

4.2.3. Wirksamkeit der SCIT bei anderen Indikationen

Die Datenlage zur Effektivität einer SCIT mit Pollenallergenen in der Therapie des oralen Allergiesyndroms (OAS) ist bisher unzureichend [103], so dass weitere Studien abgewartet werden müssen, bevor hier eine abschließende Bewertung möglich ist. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist eine SCIT aufgrund eines OAS ohne Atemwegssymptome durch Pollenallergene nicht indiziert (D, 5).

Aktuelle Studien zeigen klinische Effekte einer SCIT bei Patienten mit allergischer atopischer Dermatitis und korrespondierender, vermutlich klinisch relevanter Typ-I-Sensibilisierung (z. B. aerogen getriggertes Ekzem; Übersicht in [37, 124]). Das atopische Ekzem stellt keine Kontraindikation für eine SCIT bei behandlungsbedürftigen allergischen Atemwegsbeschwerden dar (D, 5) und wird als alleinige Indikation in weiteren Studien geprüft [167].

4.3. Wirksamkeit der SLIT

4.3.1. Wirksamkeit der SLIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis

Durch neue kontrollierte Studien mit teilweise hohen Patientenzahlen hat sich die Datenlage zur sublingualen Immuntherapie (SLIT) gebessert.

Der Umfang der klinischen Dokumentation zeigt wie bei der SCIT abhängig vom Produkt erhebliche Unterschiede. Während für bestimmte Produkte bisher keine randomisierten, kontrollierten Studien publiziert worden sind, stehen für einzelne Präparate und Allergenquellen (z. B. Gräserpollenextrakt) im Rahmen mehrerer Studien umfangreiche Daten zur Verfügung, die für eine lyophilisierte Schmelztablette (LS) eines Lieschgraspollenextrakts zur europäischen Zulassung als Fertigarzneimittel für die Behandlung der saisonalen, allergischen Rhinokonjunktivitis

bei Erwachsenen geführt haben (A, 1b). LS wird ganzjährig ohne Steigerungsphase zur SLIT angewandt (Übersicht in [108]) und zeigte in einer Studie mit über 600 Probanden 30 Prozent (Mittelwert) weniger Symptome und einen um 38 Prozent (Mittelwert) geringeren Medikamentenverbrauch im Vergleich zur Plazebogruppe. Für dieses Präparat liegen inzwischen Wirksamkeitsdaten über mehrere Pollensaisonen vor [43]. Ein ähnliches, in Deutschland ebenfalls zugelassenes Tablettenprodukt auf Laktosebasis (LB) mit einem gemischten Pollenextrakt von fünf Süßgräsern wird nach einer kurzen Steigerungsphase etwa vier Monate vor Beginn der Pollensaison zur prä- und kosaisonalen SLIT bei Erwachsenen eingesetzt: In einer Studie mit mehr als 600 Probanden waren bei höherer Dosierung 37 Prozent (Median) weniger Symptomen und ein geringerer Medikamentenverbrauch (46 Prozent, Median) im Vergleich zur Plazebogruppe zu verzeichnen (A, 1b) [44].

Ein hoch dosiertes flüssiges Einzeldosis-Präparat mit einem gemischten Pollenextrakt aus sechs Gräsern wird nach einer halbstündigen Aufdosierungsphase mindestens drei Monate vor Beginn der Pollensaison zur perennialen sowie zur prä- und kosaisonalen SLIT bei Erwachsenen eingesetzt. In einer Studie mit 185 Probanden war nach 18 Monaten bei 104 ausgewerteten Studienteilnehmern ein um 46 Prozent (Mittelwert) reduzierter kombinierter Symptom- und Medikationsscore im Vergleich zur Plazebogruppe zu verzeichnen (A, 1b) [134, 169].

Studien an Kindern mit allergischer Rhinokonjunktivitis durch Gräserpollenallergene zeigten mit beiden Tablettenprodukten über den Zeitraum einer Saison eine vergleichbare Wirksamkeit wie in den zuvor durchgeführten Erwachsenenstudien: Mit LS wurden 24 Prozent (Median) weniger Symptome und ein um 34 Prozent (Median) geringerer Medikamentenverbrauch [32] und mit LB 28 Prozent (Mittelwert) weniger Symptome und ein um 24 Prozent (Mittelwert) geringerer Medikamentenver-

brauch im Vergleich zu Plazebo festgestellt [165]. Beide Präparate sind mittlerweile in Deutschland auch bei Kindern ab fünf Jahren zugelassen. Bislang liegen im Kindes- und Jugendalter mit den Gräserpollen-Tablettenprodukten ausschließlich Wirksamkeitsdaten über eine Pollensaison vor ohne Angaben zur Lebensqualität oder Therapietreue in der Praxis.

Für andere Präparate liegen heterogene Daten vor (Übersicht in [42, 99, 168]), wofür neben der verwendeten Dosis und Zusammensetzung der Präparate methodische Gründe verantwortlich gemacht werden [42, 84, 85].

Studien zum Vergleich von SLIT und SCIT bei Erwachsenen [118, 141] zeigen lediglich eine klinische Wirksamkeit beider Therapien und sind methodisch unzureichend [100]. Aufgrund der geringen Fallzahlen der einzigen Studie [83], die beide SIT-Formen direkt vergleicht, können die Unterschiede von SLIT und SCIT in Bezug auf ihre Wirksamkeit bisher nicht angegeben werden; allerdings zeigte die SLIT in dieser Untersuchung keine unerwünschten systemischen Reaktionen wie die SCIT. Im Gegensatz zur SCIT [47] sind bei der SLIT der Langzeiteffekt [145] und die präventive Wirkung im Hinblick auf eine Beteiligung der unteren Atemwege (Asthmaentwicklung) [125] aufgrund methodischer Studienmängel weniger gut belegt. Eine SLIT mit einem Pollenextrakt von fünf Süßgräsern, identisch zusammengesetzt und dosiert wie LB, allerdings in flüssiger Form, zeigte in der Pollensaison nach dreijähriger kosaisonalen Behandlung einen Trend anhaltender Wirksamkeit („carryover“-Effekt im kombinierten Symptom-Medikationsscore mit signifikant weniger Symptomen) gegenüber der Plazebobehandlung [126]. Die SLIT wird bezüglich dieser offenen Fragen weiter untersucht und bietet zukünftig eine zusätzliche Option für die Behandlung allergischer Krankheiten. Einige Fragen (Textkasten 10) sind allerdings noch für viele Präparate zu beantworten, bevor die SLIT als gleichwertiger Ersatz für die SCIT betrachtet werden kann.

Fazit: Die Wirksamkeit der SLIT ist bei der allergischen Rhinokonjunktivitis durch Gräserpollenallergene in mehreren großen, kontrollierten Studien belegt. Bei anderen Allergenquellen (Hausstaubmilben, Tierepithelien, Schimmelpilzsporen) existieren bisher weniger und teilweise methodisch unzureichende Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen.

4.3.2. Wirksamkeit der SLIT bei allergischem Asthma bronchiale

Zum Einsatz der SLIT beim allergischen Asthma bronchiale stehen, verglichen mit der Zahl der Studien bei allergischer Rhinokonjunktivitis, weniger Daten zur Verfügung [93, 168]. Gezielte Untersuchungen zur Wirksamkeit der SLIT beim Asthma bronchiale sind nur vereinzelt durchgeführt worden. Die Ergebnisse sind uneinheitlich, so dass die SLIT zur Behandlung des allergischen Asthma bronchiale nicht routinemäßig eingesetzt werden sollte (D).

Fazit: Die Wirksamkeit der SLIT ist bei allergischem Asthma bronchiale bisher unzureichend belegt.

4.4. Prävention von Asthma und Neusensibilisierungen

Studien an Kindern und Jugendlichen zeigen für einzelne Präparate den prophylaktischen Wert einer SCIT (A, 1b): Bei allergischer Rhinokonjunktivitis kann das Risiko für die Entwicklung von Asthmasymptomen und bronchialer Hyperreagibilität langfristig vermindert werden (A, 1b) [110, 122]. Diese Effekte sind auch sieben Jahre nach Beendigung einer SCIT gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe nachweisbar [76] und führten zu einer entsprechenden Indikationserweiterung für dieses Präparat durch die Zulassungsbehörde. Bei Mono- und Oligosensibilisierung kann die Häufigkeit von Neusensibilisierungen reduziert werden (B, 2c) [51, 127, 140, 148]. Hinweise auf diesen und andere sekundärpräventive Effekte der SCIT gab es bis zu zwölf Jahre nach Beendigung

der SCIT mit einem modifizierten Allergenpräparat im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe [50].

Für die sublinguale Applikationsform fanden sich bislang keine Hinweise auf eine Reduktion der Sensibilisierungsrate [125, 145]. In einer Studie wurde analog zur SCIT eine Reduktion der Erstdiagnose eines Asthmas beschrieben, allerdings limitieren eine hohe Rate an Studienabbrüchen und erhebliche Zentrumsunterschiede die Aussage der Studie [125].

Fazit: Sekundärpräventive Aspekte, insbesondere die Reduktion von Neusensibilisierungen und ein vermindertes Asthmarisiko, sind wichtige Gründe, die Indikation zum Therapiebeginn im Kindes- und Jugendalter früh zu stellen.

5. Indikationen und Kontraindikationen

Diagnostik, Indikationsstellung (Abb. 4) und die Auswahl der relevanten Allergene sollen unabhängig von der Applikation (subkutan oder sublingual) grundsätzlich von einem Facharzt vorgenommen werden, der über die allergologische Weiterbildung im Kerngebiet (Haut- und Geschlechtskrankheiten, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kinder- und Jugendmedizin, Lungen- und Bronchialheilkunde oder Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie) oder die Zusatzweiterbildung Allergologie verfügt.

In Österreich darf die Indikation zur Immuntherapie nur durch spezialisierte Allergiezentren (Allergieambulatorien, Allergieambulanzen) oder durch Fachärzte für Dermatologie, für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, für Kinder- und Jugendheilkunde und für Pneumologie gestellt werden. Entsprechend dürfen nur diese Fachgruppen die Packung „Anfangsbehandlung“ verordnen; „Fortsetzungsbehandlungen“ können auch vom Arzt für Allgemeinmedizin verordnet werden.

In der Schweiz dürfen Initialbehandlungen nur nach durchgeführter allergologischer Abklärung erfolgen; ansons-

ten kann die Übernahme der Kosten durch die Krankenkasse verweigert werden. Es wird von der SGAI empfohlen, dass die Beurteilung und Indikationsstellung durch den Facharzt für Allergologie oder einen entsprechend allergologisch geschulten Spezialarzt (Dermatologie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Pädiatrie, Pneumologie) erfolgen. Die Fortsetzungsbehandlungen können auch vom Arzt für Allgemeinmedizin rezeptiert werden.

Bei der Indikation zur SIT sind andere therapeutische Maßnahmen (Allergenkarenz, Pharmakotherapie und Patientenschulung) zu berücksichtigen. Die SCIT ist bei Patienten mit nachgewiesener, klinisch relevanter IgE-vermittelter Sensibilisierung gegenüber Soforttypallergenen indiziert, wenn die Exposition gegenüber bzw. die Provokation mit diesen Allergenen beeinträchtigende klinische Beschwerden (allergische Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale) verursacht und eine Allergenkarenz nicht möglich oder nicht ausreichend wirksam ist (Textkasten 6; A, 1a; A, 1b) [1, 24, 38]. Die gleiche Indikation gilt auch für die SLIT (Textkasten 8; B, 1a; B, 1b), allerdings mit Einschränkungen in der Allergen- und Patientenauswahl (siehe 5.2). Bei neu aufgetretenen saisonalen allergischen Symptomen sollte die nächste Saison abgewartet und beobachtet werden, bevor die Indikation für eine SIT anhand von wenigstens zwei anamnestisch gesicherten Beschwerdezeiträumen gestellt wird. Bei Patienten mit geringfügigen Beschwerden, die nur sporadisch einer antiallergischen Therapie bedürfen, ist der Nutzen einer SIT sorgfältig gegen deren Aufwand und Kosten abzuwägen.

Klinisch stumme Sensibilisierungen ohne Symptome sind keine Grundlage für eine SIT.

Fazit: Diagnostik, Indikationsstellung und die Auswahl der relevanten Allergene sollen grundsätzlich von einem Facharzt vorgenommen werden, der über die allergologische Weiterbildung im Kerngebiet oder die Zusatzweiterbildung Allergologie verfügt.

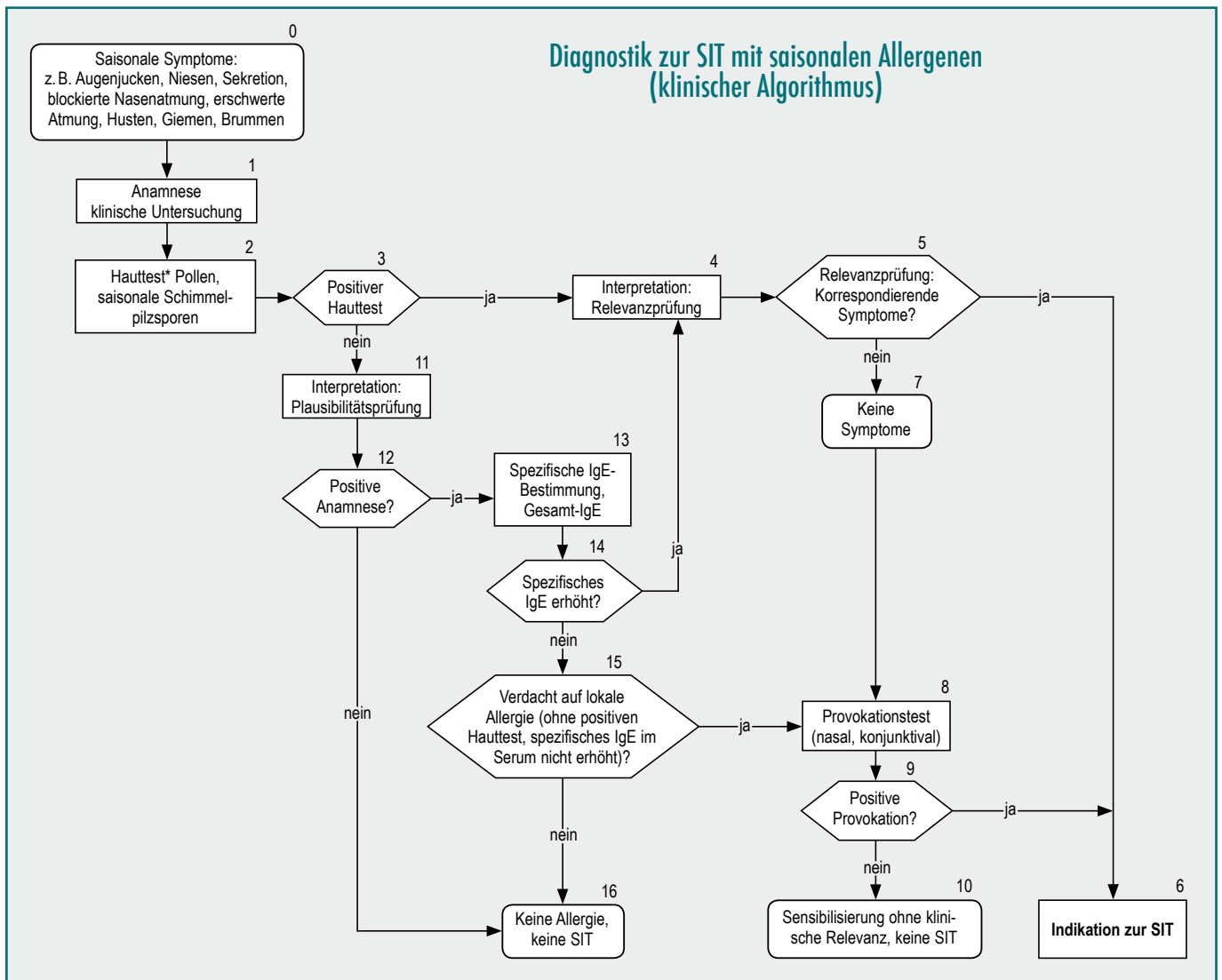


Abb. 4. * bei Kindern Sensibilisierungsnachweis mit spezifischer IgE-Bestimmung möglich

Erfolgsprädiktoren* der SCIT

- Pollenallergie dominierend
- Keine Sensibilisierung gegen perenniale Allergenquellen
- Schmales Allergenspektrum
- Kurze Erkrankungsdauer
- Geringe Beteiligung der unteren Atemwege
- Junges Lebensalter
- Ganzjährige Behandlung

* Je mehr Punkte zutreffen, desto wahrscheinlicher lassen sich mit Hilfe einer SCIT sowohl Symptome und Medikamentenverbrauch reduzieren, als auch ein Etagenwechsel mit Entwicklung eines Asthma bronchiale und eine Verbreiterung des Allergenspektrums verhindern (D).

Textkasten 5

Indikationen zur SCIT mit Allergenen

- Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung (vorzugsweise* mit Hauttest und**/oder*** In-vitro-Diagnostik) und eindeutiger Zusammenhang mit klinischer Symptomatik (ggf. Provokationstestung)
- Verfügbarkeit von standardisierten bzw. qualitativ hochwertigen Allergenextrakten
- Wirksamkeitsnachweis der geplanten SCIT für die jeweilige Indikation
- Allergenkarrenz nicht möglich oder nicht ausreichend

* Sensibilisierungsnachweis in der Schweiz vorzugsweise mit dem Hauttest.
 ** „Und“ bezieht sich auf seltene Allergene bzw. diagnostisch unsichere Ergebnisse.
 *** „Oder“ bezieht sich auf die Diagnostik bei Kindern.

Textkasten 6

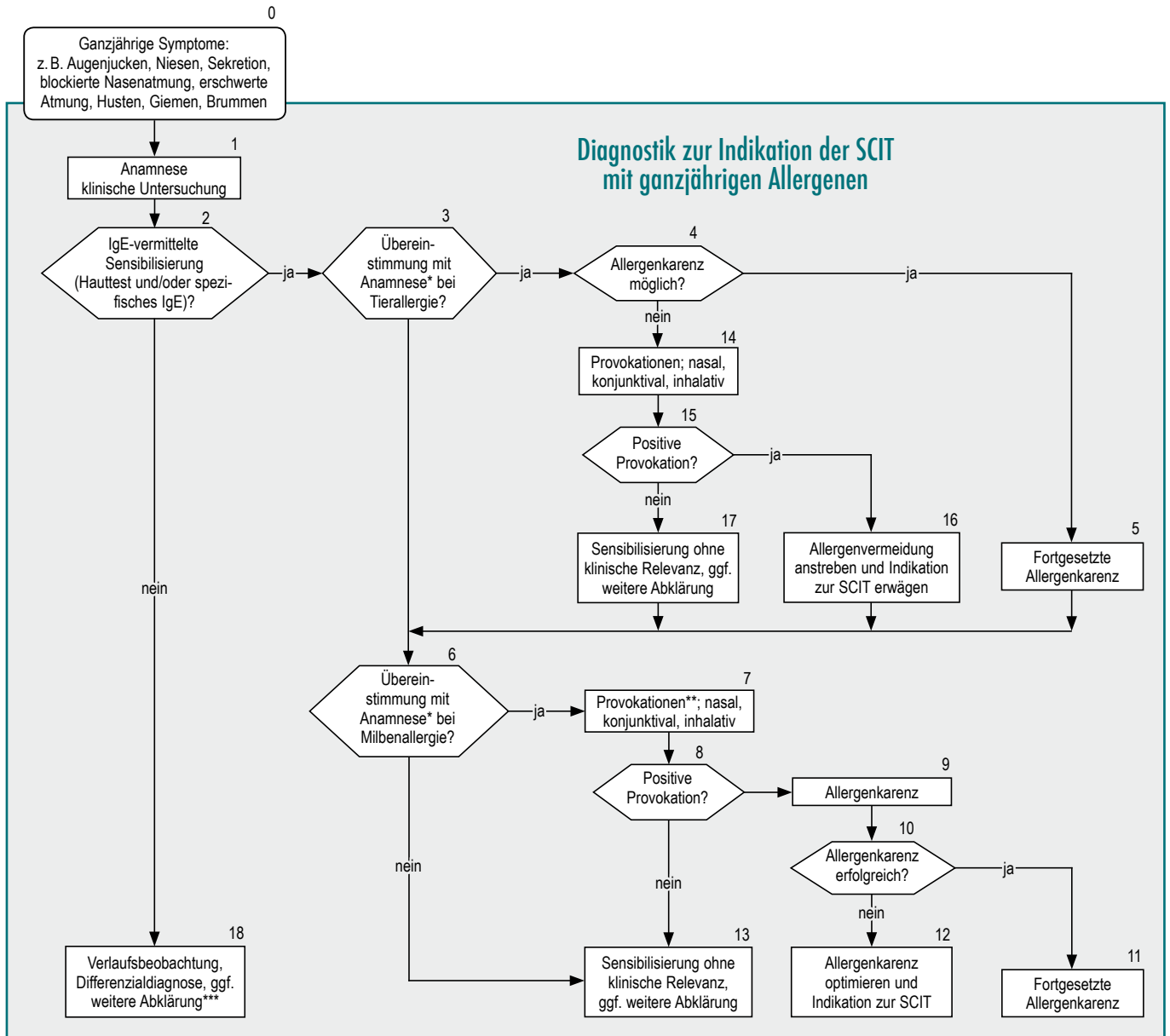


Abb. 5. * Ganzjährige Symptome können auch durch Schimmelpilze ausgelöst werden, wobei in Ausnahmefällen eine SCIT indiziert sein kann.

** Bei Kindern ist eine Milbenkarrenz auch ohne vorangegangenen Provokationstest möglich. Vor SIT mit einem Hausstaubmilbenextrakt ist bei eindeutiger klinischer Symptomatik und korrespondierender Allergiediagnostik im Kindesalter eine nasale Provokation erstrebenswert, aber nicht zwingend notwendig. Die Fachgesellschaften in Österreich und in der Schweiz schreiben auch im Erwachsenenalter keine Organprovokationen vor.

*** Bei weiter bestehendem Verdacht auf Allergie: Provokation (z.B. Milben)

5.1. Indikationen und Kontraindikationen der SCIT

Verschiedene Variablen beeinflussen wahrscheinlich den Erfolg der SCIT und sollten daher bei der Therapieplanung berücksichtigt werden (Textkasten 5).

Nach Allergenquellen aufgeschlüsselt, gelten für die SCIT mit Pollenallergenen uneingeschränkt die im Textkasten 6 genannten Indikationen (A, 1b). Bei nachgewiesener Hausstaubmilbenallergie steht die SCIT zur Verfügung, sofern Maßnahmen zur Milbenkarrenz

(milbenallergendichte Matratzenüberzüge, waschbare Bettdecken und weitere Maßnahmen zur Reduzierung der Hausstaubmilbenallergene) nicht ausreichend sind (Abb. 5) und nach dreimonatiger Milbenkarrenz keine Besserung eingetreten ist (D, 5). Eine 2008 publizierte Metaanalyse hat die Effektivität der Milbensanierung infrage gestellt [70]. Nur bei 17 der 47 bewerteten Studien konnte eine signifikante Reduktion der Hausstaubmilben dokumentiert werden. Insgesamt waren die In-

terventionsmaßnahmen sehr heterogen, eine Subgruppenanalyse von Kindern fand nicht statt. Aufgrund der methodischen Defizite dieser Metaanalyse kann die Schlussfolgerung der Autoren nicht nachvollzogen werden. Die oben dargestellten Interventionsmaßnahmen sind daher bei Patienten mit einer klinisch relevanten Hausstaubmilbenallergie primär indiziert [90, 150]. Allergenkarrenz stellt die Behandlung der Wahl bei Tierepithelallergien dar (D, 5). Kann eine Allergenkarrenz nicht gewährleis-

tet werden, kommt in einzelnen Fällen eine SCIT mit Tierepithelallergenen (am ehesten bei Katzenallergie) infrage (D, 5; Abb. 5). Bei einer Schimmelpilzallergie ist die vollständige Meidung der Allergene nur in Ausnahmefällen möglich. Offensichtliche Allergenquellen wie beispielsweise Schimmelpilzschäden im Wohn- oder Arbeitsbereich sollten jedoch beseitigt werden; eine SCIT mit ganzjährigen Schimmelpilzallergenen stellt eine Seltenheit dar. Bei einer saisonalen Schimmelpilzallergie, entsprechender Indikation und gut charakterisierten Extrakten (*Alternaria*, *Cladosporium*) kann eine Therapie mit Schimmelpilzallergenen erwogen werden (B, 1b) [46, 74].

Die Effektivität der SIT hängt von der optimalen therapeutischen Dosis jedes einzelnen klinisch relevanten Allergens ab. Die Erkenntnisse zu Wirksamkeit und immunologischen Effekten der SIT basieren überwiegend auf Studien, bei denen eine Monotherapie mit einem Allergenextrakt durchgeführt wurde. Es sollten daher möglichst wenige unterschiedliche Allergengruppen in einer zur Therapie verwendeten Allergenpräparation gemischt werden. Saisonale und ganzjährige Allergene werden grundsätzlich nicht in einem Extrakt gemischt, um z. B. während der Pollensaison den ganzjährigen Allergenanteil nicht unnötig reduzieren zu müssen [17,

24, 55, 106]. Dies gilt genauso für Kombinationen aus Milben und Tierepithelen, Milben und Schimmelpilzallergenen oder Extrakte mit Pollen- und Schimmelpilzallergenen (C, 5), die aufgrund enzymatischer Abbauvorgänge niemals gemischt werden dürfen.

Bei der Entscheidung zur SCIT sind einige Kontraindikationen zu berücksichtigen (Textkasten 7). Aus Gründen der Sicherheit stellen ein teilkontrolliertes oder ein unkontrolliertes Asthma bronchiale (Einteilung nach neuen GINA-Empfehlungen, 2008 [64]) bzw. ein mittel- (Einsekundenkapazität $FEV_1 < 80\%$ bis $> 60\%$ des Sollwerts, Schweregrad III) oder ein schwergradig ($FEV_1 < 60\%$ des Sollwerts, Schweregrad IV) persistierendes Asthma bronchiale (Einteilung nach alten GINA-Empfehlungen, 2005, [34, 63]) eine Kontraindikation für eine SCIT dar, sofern die FEV_1 unter 70% des Sollwerts liegt (B, 2a) [25].

Obwohl eine Schwangerschaft als Kontraindikation für den Beginn einer SCIT gilt, ist die Fortsetzung der SCIT bei lebensbedrohlicher Allergie durch Insektengift (Biene, Wespe) und guter Verträglichkeit ratsam und bei Aeroallergenen mit deutlich reduzierter Dosis (z. B. ein Zehntel) möglich (D, 5). Aus Sicherheitsgründen sollte (außer bei lebensbedrohlicher Indikation) die SCIT nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden.

Aufgrund klinischer Erfahrung ist die früher übliche generelle Altersbeschränkung heutzutage nicht mehr gerechtfertigt, so dass auch ein Alter über 50 Jahre keine Kontraindikation mehr für die Durchführung einer SIT darstellt (D, 5). Eine Medikation mit β -Blockern (auch in lokaler Form, wie Ophthalmika) unter SCIT erhöht das Risiko von unerwünschten Atemwegsreaktionen (bronchiale Obstruktion) und birgt die Gefahr, dass eine im Notfall erforderliche Adrenalintherapie weniger effektiv ist. Im Einzelfall ist gemeinsam mit dem verordnenden Arzt über die unter Umständen notwendige Fortführung der Therapie mit diesen Substanzen zu entscheiden.

Fazit: Eine Indikation zur SCIT besteht bei nachgewiesener IgE-vermittelter Sensibilisierung mit korrespondierenden klinischen Symptomen durch Allergene, bei denen eine Karenz nicht möglich oder nicht ausreichend ist und ein geeigneter, wirksamer Extrakt zur Verfügung steht. Diagnostik, Indikationsstellung und Auswahl der Allergene sollen nur durch einen Facharzt mit allergologischer Weiterbildung oder allergologischen Fachkenntnissen erfolgen (gemäß Leitlinientext). Die Kontraindikationen müssen individuell berücksichtigt werden.

Kontraindikationen* zur SCIT mit Allergenen

- Teil- oder unkontrolliertes Asthma bronchiale (Einteilung nach neuen GINA-Guidelines, 2008) bzw. mittel- und schwergradig persistierendes Asthma bronchiale (Einteilung nach alten GINA-Guidelines, 2005) mit einer FEV_1 unter 70% des Sollwertes trotz adäquater Pharmakotherapie
- Kardiovaskuläre Erkrankung mit erhöhtem Risiko von Nebenwirkungen nach Adrenalingabe (außer bei Insektengiftallergie)
- Behandlung mit β -Blockern (lokal, systemisch)**
- Schwere Autoimmunerkrankungen, Immundefizienzen
- Maligne neoplastische Erkrankung mit aktuellem Krankheitswert
- Unzureichende Compliance

* In begründeten Einzelfällen ist auch bei Vorliegen der genannten Kontraindikationen eine spezifische Immuntherapie möglich.

** In Deutschland wird derzeit auch eine Therapie mit ACE-Hemmern als Kontraindikation einer SCIT mit Insektengift genannt

5.2. Indikationen und Kontraindikationen der SLIT

Bei allergischer Rhinokonjunktivitis kann die SLIT mit saisonalen Allergenquellen und Präparaten mit belegter klinischer Wirksamkeit in DBPC-Studien bei Erwachsenen eingesetzt werden (B, 1a, Textkasten 8). Insbesondere dann, wenn die SCIT zur Behandlung keine Option darstellt, kommt die SLIT infrage: Gründe wären z. B. phobische Ängste des Patienten vor Spritzen, die generelle Ablehnung der subkutanen Injektionen, die Befürchtung (seltener) systemischer anaphylaktischer Reaktionen oder keine Zeit für die wiederholten Injektionstermine.

Bei ganzjährigen Symptomen durch Hausstaubmilbenallergene wurden einheitliche Ergebnisse mit der SLIT er-

Indikationen zur SLIT mit Allergenen

- Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung (vorzugsweise* mit Hauttest und**/oder*** In-vitro-Diagnostik) und eindeutiger Zusammenhang mit klinischen Symptomen einer allergischen Rhinokonjunktivitis durch Pollenallergene (ggf. Provokationstestung), insbesondere wenn deren Behandlung mit einer SCIT nicht in Frage kommt.
- Verfügbarkeit von standardisierten, qualitativ hochwertigen Allergenextrakten
- Wirksamkeitsnachweis der geplanten SLIT für die jeweilige Indikation
- Alter der Patienten mit Gräserpollenallergie ≥ 5 Jahre
- Alter der Patienten mit anderen Allergien vorzugsweise ≥ 18 Jahre****

* Sensibilisierungsnachweis in der Schweiz vorzugsweise mit dem Hauttest.

** „Und“ bezieht sich auf seltene Allergene bzw. diagnostisch unsichere Ergebnisse.

*** „Oder“ bezieht sich auf Bedingungen, die keinen Hauttest zulassen, und die Diagnostik bei Kindern.

**** Bessere Studienlage für Erwachsene als für Kinder und Jugendliche.

Kontraindikationen* zur SLIT mit Allergenen

- Teil- oder unkontrolliertes Asthma bronchiale (Einteilung nach neuen GINA-Guidelines, 2006) bzw. mittel- und schwergradig persistierendes Asthma bronchiale (Einteilung nach alten GINA-Guidelines, 2005) mit einer FEV_1 unter 70% des Sollwertes trotz adäquater Pharmakotherapie
- Schwere Autoimmunerkrankungen, Immundefekte, Immunsuppression
- Maligne neoplastische Erkrankung mit aktuellem Krankheitswert
- Unzureichende Compliance
- Entzündungen in der Mundhöhle mit schweren Symptomen

* in begründeten Einzelfällen ist auch bei Vorliegen der genannten Kontraindikationen eine spezifische Immuntherapie möglich.

Textkasten 8

Textkasten 9

zielt, so dass sie bei dieser Indikation nur zurückhaltend eingesetzt werden sollte (D). In der Schweiz darf die Verordnung zur SLIT mittels Gräser-tabletten oder -tropfen durch alle Ärzte erfolgen, sofern die Bedingungen in Punkt 5 erfüllt sind.

Patienten mit einer chronischen Erkrankung der Mundschleimhaut sind für die SLIT nicht geeignet. Darüber hinaus gelten bis auf die Einnahme von β -Blockern ähnliche Kontraindikationen (Textkasten 9) wie bei der SCIT, wobei die Gebrauchs- und Fachinformationen des jeweiligen Herstellers zu beachten sind. Die Anwendung der SLIT bei Kindern und Jugendlichen wird im Abschnitt 7.2 dargestellt.

Fazit: Die SLIT mit Pollenallergenen kann bei Erwachsenen mit allergischer Rhinokonjunktivitis mit wirksamen Produkten eingesetzt werden, insbesondere dann, wenn eine SCIT nicht infrage kommt. Bei Hausstaubmilbenallergie oder anderen Allergenquellen bzw. allergischem Asthma durch Inhalationsallergene stellt die SLIT keinen Ersatz für die SCIT dar.

6. Durchführung der spezifischen Immuntherapie

Die SIT soll nur von einem Arzt vorgenommen werden, der entweder über die

allergologische Weiterbildung im Kerngebiet, die Zusatzweiterbildung Allergologie oder entsprechende Therapieerfahrungen verfügt und zur Notfallbehandlung unerwünschter Begleitreaktionen (systemische allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock, schwerer Asthmaanfall) in der Lage ist (D, 5) [11, 24]. Patienten müssen vor der Einleitung einer SIT über die Durchführung, Art und Dauer der Behandlung, die erwarteten Wirkungen, eventuelle Risiken sowie mögliche Alternativen aufgeklärt werden. Diese Aufklärung sollte dokumentiert werden (D, 5) [157].

Sofern die SIT nach der Indikationsstellung von einem anderen Arzt durchgeführt oder weitergeführt wird, ist eine enge Zusammenarbeit erforderlich, um eine konsequente Umsetzung und risikoarme Durchführung der SIT sicherzustellen. Dies gilt insbesondere für das Auftreten unerwünschter Wirkungen; gegebenenfalls ist der Patient zurück an den Arzt zu überweisen, der ursprünglich die Indikation zur SIT gestellt hat. Ein Wechsel der Präparate im Laufe der Therapie ist in diesem Zusammenhang zu vermeiden.

Hat die Behandlung nach einem, spätestens zwei Jahren keinen erkennbaren Erfolg, so wird sie kritisch überprüft und gegebenenfalls abgebrochen. Bei Allergenen wie Hausstaubmilben ist die Um-

welt des Patienten so zu gestalten, dass die Allergenexposition möglichst gering gehalten wird.

6.1. Subkutane SIT (SCIT)

Vor der Injektion muss der Patient nach aktuellen allergischen oder anderen relevanten Symptomen (Fieber, Allgemeinzustand), der Verträglichkeit der letzten Injektion, bestehenden Infekten, neuer oder veränderter Medikamenteneinnahme und Impfungen befragt und das Intervall zur letzten Injektion geprüft werden. Eine Verwechslung der Präparate sollte unter allen Umständen vermieden werden, z.B. durch lautes Vorlesen von Allergenpräparat und Patientennamen im Beisein des Patienten.

Zur Injektion, die eine ärztliche Tätigkeit darstellt und nicht delegiert werden sollte, dient eine 1-ml-Spritze mit Feingraduierung bis zu 0,01 ml mit einer Injektionsnadel (Größe Nr. 14–18, kurzer Anschliff). Die Injektionen erfolgen streng subkutan in eine abgehobene Hautfalte nach vorheriger bzw. je nach Injektionsvolumen wiederholter Aspiration vorzugsweise handbreit über dem Olekranon an der Streckseite der Oberarme und werden unter Angabe des Injektionsorts und der Dosis dokumentiert. Nach der Injektion muss der Patient mindestens 30 Minuten unter ärztlicher Kontrolle bleiben. Schon in dieser

Zeit ist der Patient angehalten, sämtliche auf eine allergische Reaktion verdächtigen Symptome unverzüglich dem Personal mitzuteilen. Nach der Wartezeit ist die Injektionsstelle bei einer verstärkten Lokalreaktion durch den Arzt zu kontrollieren und zu dokumentieren, da diese bei der folgenden Impfung eine Dosisanpassung erfordern kann (siehe 9.2.).

Kurz vor und für den Rest des Tages nach der Injektion sollten Augmentationsfaktoren für allergische Reaktionen (wie z.B. körperliche Belastung, Saunabesuche, Alkoholgenuss usw.) gemieden werden. (D, 5). Zwischen einer SCIT-Injektion und einer planbaren Impfung sollte der Abstand mindestens eine Woche betragen; Impfungen sollten daher in der Erhaltungsphase der SCIT durchgeführt und zwischen zwei mit vierwöchigem Abstand applizierten SCIT-Injektionen gegeben werden (D, 5). Sofort notwendige Impfungen (z.B. Tetanus nach Verletzungen) können jederzeit erfolgen. Die Fortsetzung der SCIT erfolgt dann entweder gemäß den Fach- und Gebrauchsinformationen oder zwei Wochen nach der Impfung mit der zuletzt verabreichten Dosis.

6.2 Subkutane SIT (SCIT) mit Inhalationsallergenen

Die Therapie wird im Allgemeinen ambulant durchgeführt. Bei Risikopatienten (starke Allgemeinreaktionen, relative Kontraindikationen) kann die Einleitung der SCIT unter stationären Bedingungen sinnvoll sein.

Die Allergenextrakte zur SCIT werden vorwiegend als Semidepot-Lösungen angewandt. Die Therapieabstände liegen in der Steigerungsphase (häufig Verdoppelung der vorherigen Dosis) zwischen drei bis sieben Tagen bei wässrigen Lösungen und ein bis zwei Wochen bei Semidepot-Lösungen. Bei Cluster- oder Rush-Steigerungsschemata werden mehrere Injektionen je Behandlungstag verabreicht. Nach Erreichen der tolerierten Maximaldosis können die Injektionsabstände bei entsprechender Gebrauchsinformation bis auf vier bis acht Wochen vergrößert werden. Bei saisonalen Aeroallergenen wird die Therapie bis

zur Maximaldosis außerhalb der Allergensaison eingeleitet und zwei weitere Jahre präseasonal fortgeführt oder ganzjährig fortgesetzt und gegebenenfalls während der Saison individuell und abhängig vom Extrakt reduziert (C, 4). Für ein Präparat wurde in Deutschland die intrasaisonale Aufdosierung mit einem Gräserpollenextrakt bis 10.000 SQE mit ein- bis dreitägigem Injektionsintervall vom PEI zugelassen. Nach der Pollenflugsaison kann die weitere Steigerung bis zur Höchstdosis von 100.000 SQ-E mit einem Injektionsintervall von sieben (bis 14) Tagen erfolgen. Wissenschaftliche Erkenntnisse zur Effektivität und Sicherheit eines solchen Vorgehens liegen bisher nicht in publizierter Form vor, so dass für einen intrasaisonalen Start der SIT bei Pollenallergien bisher keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden kann. Eine kosaisonal durchgeführte SCIT (Fortführung während der Beschwerdesaison) ohne Dosisreduktion ist bei entsprechender Fach- und Gebrauchsinformation, aktuell fehlenden allergischen Symptomen und sorgfältiger klinischer Dokumentation möglich.

Aufgrund potenziell abweichender biologischer Aktivität sollte beim Beginn einer neuen Charge bei entsprechender Fach- und Gebrauchsinformation im Rahmen der Fortsetzungsbehandlung nur die Hälfte der vorgesehenen Dosis injiziert werden. Bei Überschreiten des Injektionsabstands muss die Dosis gemäß Fach- und Gebrauchsinformation reduziert werden, und zwar umso mehr, je größer die Zeitüberschreitung ist. Die Dauer der SCIT sollte bei Atemwegsallergien mindestens drei Jahre betragen. Obwohl keine kontrollierten Studien für die parallele Immuntherapie mit zwei unterschiedlichen Allergenextrakten in gleicher Sitzung existieren, hat es sich im klinischen Alltag bewährt, zwischen den Injektionen aus Sicherheitsgründen einen Abstand von mindestens 15 Minuten zu belassen (D, 5). Nach der letzten Injektion ist die übliche Beobachtungszeit von 30 Minuten einzuhalten.

Bei Patienten, die eine SCIT aufgrund eines allergischen Asthma bronchiale erhalten, sollte vor und 30 Minuten nach

jeder Injektion der Peak-Flow gemessen werden. Es wird darüber hinaus empfohlen, während der Therapiedauer ein Peak-Flow-Protokoll führen zu lassen und in regelmäßigen Intervallen Lungenfunktionsmessungen durchzuführen.

Fazit: Die Injektionen zur SCIT werden von einem Arzt durchgeführt, der mit dieser Therapieform Erfahrung hat und bei einem allergologischen Zwischenfall zur Notfallbehandlung befähigt ist. Eine vorherige Aufklärung mit Dokumentation ist erforderlich. Die Therapie sollte drei Jahre durchgeführt werden.

6.3 Sublinguale SIT (SLIT) mit Inhalationsallergenen

Die SLIT wird ambulant gemäß der vom Hersteller beigefügten Fach- und Gebrauchsinformation durchgeführt. Diese vom Allergenhersteller erarbeiteten Empfehlungen zur SLIT sind sorgfältig zu beachten, da verschiedene Varianten sowohl zur Galenik, Lagerung und Anwendung der Produkte als auch zum Umgang mit ihnen in besonderen Situationen existieren.

Je nach Präparat und Herstellerangaben bzw. Einschätzung der patientenindividuellen Verträglichkeit sollte die erste Dosis unter Aufsicht und Nachbeobachtung eines allergologisch erfahrenen Arztes (Definition siehe 5.) eingenommen werden. Die Tropfen oder Tabletten werden gemäß Empfehlung nüchtern und zur gleichen Tageszeit unter die Zunge appliziert und sollten dort möglichst zwei bis drei Minuten verweilen, bevor der Speichel hinuntergeschluckt wird. Bei Präparaten mit direktem Allergenkontakt kann anschließendes Händewaschen helfen, Augen- oder Nasensymptome durch indirekte Allergenverschleppung zu vermeiden [4]. Innerhalb der ersten fünf Minuten nach Applikation sollte der Patient nicht trinken oder Zähne putzen.

Sofern vom Hersteller empfohlen, liegt die Einleitungsphase mit z.B. Verdoppelung der Dosis zwischen ein und 14 Tagen, danach werden die Tropfen

oder Tabletten täglich oder alle zwei Tage angewandt. Dadurch existieren je nach Gebrauchsinformationen der Hersteller keine oder kurze Einleitungsphasen bis zur Ultra-Rush-Titration, bei der die Höchstdosis nach mehreren Dosissteigerungen im Abstand von 20 Minuten bereits am ersten Tag erreicht wird. Die sofortige Gabe der Maximaldosis ist bei einer lyophilisierten Allergentablette (LS) möglich, so dass die Steigerungsphase hier entfällt.

Nach Erreichen der tolerierten oder empfohlenen Maximaldosis werden die Abstände der Gaben in der ursprünglichen Frequenz beibehalten. Bei fiebrigen Erkrankungen, insbesondere bei Infekten des Respirationstrakts, ist die Einnahme zu unterbrechen und anschließend je nach Gebrauchsinformation des Präparates auf die Maximaldosis zu steigern. Bei akuten Entzündungen oder Verletzungen der Mund-/Rachenschleimhaut, bei größeren chirurgischen Eingriffen in der Mundhöhle, bei akuter Gastroenteritis, bei Asthmaexazerbationen, bei Abfall der Peak-Flow-Messungen unter 70 bzw. 80 Prozent der persönlichen Bestwerte oder bei gleichzeitiger Impfung mit einem antiviralen Impfstoff sollte unter Berücksichtigung der Gebrauchsinformation ebenfalls kein Allergenextrakt zur SLIT eingenommen werden [4]. Bei einer Impfung bzw. der SLIT an unterschiedlichen Tagen können mögliche Nebenwirkungen besser der jeweiligen Applikation zugeordnet werden. In gleicher Weise kann bei neuen, beeinträchtigenden oropharyngealen Symptomen die Therapie unterbrochen oder abhängig vom Extrakt reduziert werden. Das Gleiche gilt für Produkte mit saisonalen Allergenquellen, die gegebenenfalls während der Saison individuell und abhängig vom Präparat reduziert werden können (C, 4). Eine kosaisonal durchgeführte SLIT (Fortführung während der Beschwerdesaison) ohne Dosisreduktion ist bei entsprechender Fach- und Gebrauchsinformation, aktuell fehlenden oder geringen allergischen Symptomen und sorgfältiger klinischer Dokumentation möglich. Bei einer Pause

der Einnahme von mehr als sieben bis 14 Tagen sollte je nach Fach- und Gebrauchsinformation die Dosis reduziert werden, und zwar umso mehr, je größer die Zeitüberschreitung ist.

Die Dauer der SLIT sollte in Anlehnung an die Erfahrungen mit der SCIT bei Atemwegsallergien mindestens drei Jahre betragen (D). Schlechte Compliance, neu auftretende Kontraindikationen, persistierende, inakzeptable lokale Nebenwirkungen, wiederholte systemische Reaktionen und ein ausbleibendes klinisches Ansprechen nach zweijähriger SLIT sind Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Therapie [4]. Eine parallele Immuntherapie mit zwei unterschiedlichen Allergenextrakten sollte zu unterschiedlichen Tageszeiten (z. B. morgens und abends) appliziert werden (D). Die SLIT bei Erwachsenen kann aufgrund der gegenwärtigen Datenlage nur mit Präparaten mit nachgewiesener Wirksamkeit empfohlen werden. Wird die Behandlung in einer anderen Praxis fortgesetzt, sollte besonders bei Fragen zur Wirksamkeit und Sicherheit eng mit dem Arzt kooperiert werden, der die Indikation ursprünglich gestellt hat.

Fazit: Die SLIT wird von einem Arzt eingeleitet, der mit der Therapie allergischer Erkrankungen Erfahrung (siehe Leitlinientext) hat. Die Therapie wird dem Patienten gemäß den Gebrauchsinformationen des Herstellers erläutert und drei Jahre prä- und kosaisonal oder ganzjährig durchgeführt. Der Therapieverlauf sollte durch ärztliche Konsultationen wenigstens alle drei Monate begleitet werden.

7. Besonderheiten der spezifischen Immuntherapie im Kindesalter

7.1. SCIT im Kindesalter

Verschiedene Gründe sprechen dafür, dass eine spezifische SCIT besonders im Kindesalter indiziert ist (C, 4):

- Die Erkrankung hat häufig noch nicht zu Sekundärveränderungen geführt.
- Die Wahrscheinlichkeit eines Etagenwechsels wird verringert.

- Eine mögliche Zunahme von weiteren Sensibilisierungen kann reduziert werden.

Die Indikationsstellung unterscheidet sich prinzipiell nicht von der im Erwachsenenalter. Zusätzlich sollten jedoch präventive Aspekte berücksichtigt werden. Diese betreffen eine mögliche Verhinderung des Etagenwechsels (Neuaufreten eines Asthma bronchiale bei bestehender Rhinokonjunktivitis; A, 1b) sowie die günstige Beeinflussung der Entwicklung neuer Sensibilisierungen (B, 2b; siehe 4.4.). Eine untere Altersgrenze lässt sich nicht generell festlegen: Während die Indikation bei einer potenziell lebensbedrohlichen Insektengiftallergie prinzipiell altersunabhängig gestellt wird, gilt für die Inhalationsallergien (mehr aus psychischen als aus immunologischen Gründen), dass Kinder ab dem Schulalter eine SCIT besser tolerieren (D, 5). Außerdem ist die Indikation zur SCIT in der Regel ab dem Schulalter sicher zu stellen. Die SCIT ist bei geeigneter Indikation im Kindesalter als risikoarm anzusehen. Die Rate von systemischen Reaktionen liegt unter 0,1 Prozent der Injektionen (B, 2b) [36].

Fazit: Kinder zeigen eine gute Verträglichkeit und profitieren besonders von den immunmodulatorischen Effekten der SCIT.

7.2. SLIT im Kindesalter

Neuere Untersuchungen zur SLIT bei Kindern zeigen weniger methodische Mängel und haben eine größere Anzahl von Kindern erfasst [32, 33, 75, 128, 151, 165]. Einige dieser Studien zeigten trotz schwacher partieller Effekte in Subgruppen, bei selektiv bewerteten klinischen Kriterien oder beim Datenvergleich zu ausgewählten Zeitpunkten bei Kindern keine überzeugende, klinisch relevante Wirksamkeit der SLIT mit diesen Präparaten [33, 75, 128, 151].

Mittlerweile wurde durch zwei unabhängige Studien mit Tablettenprodukten (LS, LB, siehe oben) zur Behandlung der Rhinokonjunktivitis mit begleitendem Asthma eine klinisch relevante

Besserung gezeigt: Nach mindestens viermonatiger Behandlung mit Gräserpollenallergenen waren Symptome und Medikamentenverbrauch bei den Kindern signifikant vermindert [32, 165].

Die Langzeitwirkung der SLIT wurde nicht plazebokontrolliert [145] und der präventive Effekt im Hinblick auf die Asthmaentwicklung nur in einer offenen Studie untersucht [125].

Die Anwendung der SLIT bei Kindern und Jugendlichen kann aufgrund der gegenwärtigen Datenlage nur mit Präparaten bei nachgewiesener Wirksamkeit empfohlen werden, wenn eine SCIT nicht infrage kommt (B, 1b). Eine abschließende Bewertung zur SLIT bei Kindern und Jugendlichen wird bis zur Vorlage weiterer Studienergebnisse zurückgestellt.

Es sollte ein Elternteil während der Einnahme und kurz danach in der Nähe des Kindes verweilen. Durch relativ hohe Nebenwirkungsraten zu Beginn der SLIT muss besonders im Kindesalter eine schlechtere Compliance befürchtet werden. Hier wird empfohlen, durch ausreichende Aufklärung auf dieses Risiko hinzuweisen und die Patienten zu Beginn der SLIT häufiger zur Verlaufskontrolle einzubestellen.

Fazit: Bei Kindern und Jugendlichen kann die Anwendung der SLIT mit Präparaten, für die eine klinische Wirksamkeit in dieser Altersgruppe dokumentiert ist, in Betracht gezogen werden, wenn eine SCIT nicht infrage kommt.

8. Subkutane Immuntherapie mit Insektengiftallergenen

8.1. Wirksamkeit

Zwischen 0,8 und 5 Prozent der Bevölkerung sind von systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen nach einem Hymenopterenstich (z. B. Biene, Wespe) betroffen (C, 2b) [69, 156]. Seltener und meist in milderer Form tritt diese Reaktion bei Kindern, häufiger bei Bienenzüchtern auf [7, 15, 66]. Es handelt sich bei fast allen Fällen um einen IgE-vermittelten Mechanismus mit der Symptoma-

tik einer Soforttyp-Allergie. Die Reaktion kann verschiedene Schweregrade haben [147], die bei der Indikationsstellung zur SIT berücksichtigt werden: reine Hautsymptomatik (systemische Hautreaktion, die über eine gesteigerte Lokalreaktion hinausgeht, Grad I), Hautsymptomatik und/oder Atemwegssymptomatik und/oder Blutdruckabfall und Tachykardie (Grad II), Bronchospasmus, Bewusstlosigkeit, Schock (Grad III), Atem- und Herz-Kreislauf-Stillstand (Grad IV). Allergien gegen Bienen- und Wespengift können unabhängig voneinander auftreten.

Zwischen 30 und 60 Prozent der Patienten mit einer Allgemeinreaktion nach Insektenstich in der Vorgeschichte entwickeln beim nächsten Stichereignis erneut eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (B, 3b) [21, 66]. Bei Patienten, die schwer reagiert haben, ist das Wiederholungsrisiko größer. Als besondere Risikofaktoren gelten Erwachsenenalter, wiederholte Stichereignisse in kurzen zeitlichen Intervallen, stärkere Vorreaktion und Komorbidität [15].

Die SCIT ist bei Hymenoptereingiftallergien eine hocheffektive Behandlung (C, 4; B, 3b) [68, 111, 115, 138] und zeigt im Vergleich zur SCIT bei Inhalationsallergien eine bessere Wirksamkeit, bei Wespengift-besser als bei Bienengiftallergie (C, 4) [114, 115]. Mit der Standarderhaltungsdosis von 100 µg beträgt die Wirksamkeit etwa 75 bis 95 Prozent; mit einer erhöhten Dosis (meist sind 200 µg ausreichend) liegt sie bei nahezu 100 Prozent (C, 4) [154]. Insbesondere bei Kindern wurde nach Beendigung der SCIT ein lang andauernder Schutz nachgewiesen (A, 1b) [67].

8.2. Indikation

Die Indikation zur SCIT ergibt sich aus Anamnese, Hauttestung und In-vitro-Untersuchungen. Ein positiver Hauttest oder spezifisches IgE gegen Insektengift ohne anamnestischen Hinweis auf eine systemische Reaktion (z. B. abschließliches Auftreten einer gesteigerten Lokalreaktion) sind keine Indikation zur SCIT (C, 4) [69, 156]. Die Indikation zur Hyposensibilisierungsbehand-

lung mit Insektengift besteht obligat bei schwerer Allgemeinreaktion (Schweregrad III–IV; C, 2b) [15, 21, 117, 138]. Bei nicht lebensbedrohlicher systemischer Reaktion (Schweregrad I–II) sind weitere Faktoren wie potenzielle Maskierung von stärkeren Symptomen durch frühzeitige Therapie, besondere Exposition (z. B. Imker), erhöhtes Risiko schwerer Anaphylaxie (z. B. Mastozytose, erhöhte Serumtryptase), kardiovaskuläre Begleiterkrankung oder psychologische Faktoren (Angst, Lebensqualität) bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen [15, 21, 117, 138]. In Deutschland wird bereits beim Schweregrad II unabhängig von Begleitfaktoren die Indikation zur SCIT mit Insektengift gestellt.

Bei Kindern mit ausschließlich auf die Haut beschränkter systemischer Reaktion (Schweregrad I) wird eine Hyposensibilisierung nur in ausgewählten Fällen empfohlen, da schwerere Symptome durch neuerlichen Stich unwahrscheinlich sind (C, 2b) [67, 138]. Im höheren Erwachsenenalter sind systemische Reaktionen häufiger schwer, so dass die SCIT mit Insektengiften gerade bei Älteren indiziert sein kann [15, 138].

Die titrierte Hauttestung wird mit kommerziellen Bienen- und Wespengiftextrakten im Prick- und/oder Intrakutan-test durchgeführt. In Zweifelsfällen (systemische Reaktion trotz ausbleibender Hauttestreaktionen und negatives spezifisches IgE) kann die Diagnostik durch einen Basophilen-Allergenstimulationstest (Histaminfreisetzung, Leukotrienproduktion, Aktivierungsmarker CD63 oder CD203c) zum indirekten (zellulären) IgE-Nachweis ergänzt werden (C, 4). Zu diagnostischen Schwierigkeiten aufgrund unspezifischer IgE-Reaktivität gegen Insektengifte können vor allem bei Atopikern IgE-Antikörper gegen kreuzreagierende Kohlenhydratdeterminanten (CCD) führen, die für 80 Prozent der Kreuzreaktionen mit unklarer klinischer Relevanz verantwortlich sind (D, 5) [15, 77]. Doppelsensibilisierungen können durch einen reziproken IgE-Inhibitionstest abgeklärt werden. In manchen Fällen kann die Diagnostik mit rekombinanten Allergenen hilfreich sein [116].

Zumindest bei schweren Stichreaktionen sollte die Mastzelltryptase bestimmt werden, da bei erhöhten Serumtryptasekonzentrationen ($> 11,4 \mu\text{g/l}$) und/oder Mastozytose ein besonderes Risiko besteht und eine lebenslange SCIT empfohlen wird (D, 5) [97, 138].

Zusätzlich erhält der Patient unter Berücksichtigung der Kontraindikationen ein „Notfallset“ zur Selbstmedikation mit Adrenalin als Autoinjektor, bei zu erwartenden respiratorischen Symptomen zusätzlich ein Adrenalin- oder β_2 -Sympathomimetikumpräparat zum Inhalieren, ferner ein Glukokortikoid und ein H1-Antihistaminikum (gelöst oder schnell löslich) zur oralen Einnahme [146].

8.3. Durchführung

Die Therapie wird stationär in einigen Tagen mit wässrigen kommerziellen Extrakten und diversen Steigerungsempfehlungen eingeleitet (C, 4) [16], kann aber auch wie bei Aeroallergenen ambulant und mit initial wöchentlichen Intervallen begonnen werden. Die vorwiegend in Deutschland übliche, sog. konventionelle Rush-SCIT, bei der nach einigen Tagen bzw. einer Woche die Maximaldosis erreicht wird (C, 4) [159], und die Ultra-Rush-Verfahren, die dieses Ziel in zwei bis drei Tagen anstreben (C, 4) [28, 29, 49], müssen stationär eingeleitet werden und bieten den Vorteil einer früh erreichten Erhaltungsdosis mit entsprechender Schutzwirkung, was insbesondere während der Flugzeit der Insekten und bei schwereren Reaktionen anzustreben ist.

Anschließend wird die Therapie ambulant mit einem (zugelassenen) wässrigen oder Depotpräparat in der Erhaltungsdosis von $100 \mu\text{g}$ des Insektengiftextrakts fortgesetzt, und der Injektionsabstand wird auf vier Wochen gesteigert (C, 4) [138]. In Fällen von Bienen- oder Wespengiftallergie mit besonderer Exposition oder erhöhtem Risiko schwerer Anaphylaxie wird eine Erhaltungsdosis von $200 \mu\text{g}$ empfohlen (B, 2b) [138].

In der Schweiz werden zudem etwa vierstündige Ultra-Rush-Verfahren zur Einleitung durchgeführt [80, 144, 152],

die sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Die anschließende Nachbehandlung mittels Erhaltungsdosis erfolgt nach den üblichen Schemata in vier- bis sechswöchigen Abständen.

8.4. Therapiedauer, Verträglichkeit und Erfolgskontrolle

Die SCIT mit Insektengiften wird mindestens drei, besser fünf Jahre (A, 1b) [65, 138, 153] und bei besonderer Exposition oder erhöhtem individuellen Risiko einer schweren Reaktion (Leitlinie zur Insektengiftallergie [138]) länger durchgeführt. Bei Patienten mit außergewöhnlich hohen Risiken (z. B. Mastozytose) wird eine längere und zum Teil eine lebenslange SCIT empfohlen (D, 5) [65, 138]. Die Beendigung einer SCIT mit Insektengiften ist eine individuelle Entscheidung; Einzelheiten sind ausführlich dargestellt worden [21, 117, 138].

Systemische Nebenwirkungen wurden häufiger bei Bienen- als bei Wespengift-SCIT beobachtet (D, 5) [27, 171].

Ein ausbleibender Therapieerfolg kann durch einen kontrollierten Stich unter Klinikbedingungen nachgewiesen werden. Die Stichprovokation – optimalerweise sechs bis zwölf Monate nach Beginn der Behandlung – ist bei Patienten nach Berücksichtigung von Risikofaktoren zu erwägen, da ein fehlender Schutz eine erhöhte Gefährdung durch einen zukünftigen Insektenstich darstellen würde. Es gibt derzeit – außer der Stichprovokation – keine allgemein akzeptierten Parameter zur Überprüfung des Therapieerfolgs. Hierzu wird auf die aktuelle Leitlinie der DGAKI verwiesen [138].

Falls kein ausreichender Schutz unter $100 \mu\text{g}$ Insektengift zu erzielen ist, sollte die Erhaltungsdosis von $100 \mu\text{g}$ auf $200 \mu\text{g}$ Insektengift angehoben werden (A, 1b) [153]. Für Patienten mit Bienengiftallergie und besonderer Exposition (z. B. Imker) oder erhöhtem Risiko schwerer Anaphylaxie (z. B. Mastozytose) wird ebenfalls eine erhöhte Dosis empfohlen (D, 5) [138, 153]. Kommt es nach Beendigung der Behandlung wieder zu einer systemischen Reaktion nach einem Stich, sollte die SCIT erneut eingeleitet werden [138].

Fazit: Bei systemischen Reaktionen durch eine Hymenopterengiftallergie (Biene, Wespe) ist die SCIT ausgezeichnet wirksam und sollte mindestens drei bis fünf Jahre durchgeführt werden, bei manchen Patienten lebenslang.

9. Sicherheit, Risikofaktoren und unerwünschte Wirkungen

9.1. Sicherheit und Risikofaktoren bei der SCIT

Schwere, lebensbedrohliche systemische Reaktionen treten sehr selten, d. h. in weniger als 1 von 10.000 Fällen auf (Einteilung gemäß Leitlinie „Summary of Product Characteristics [SPC]“: sehr häufig $\geq 10\%$, häufig $\geq 1\%$ bis $< 10\%$, gelegentlich $\geq 0,1\%$ bis $< 1\%$, selten $\geq 0,01\%$ bis $< 0,1\%$, sehr selten $< 0,01\%$) (A, 1a) [98]. Gemäß den Daten aus dem PEI (1991–2000) wurde eine Inzidenz von 0,002–0,0076 Prozent (bezogen auf Injektionen) bei nicht modifizierten Allergenextrakten und von 0,005–0,01 Prozent bei chemisch modifizierten Allergenextrakten (Allergoiden) errechnet (C, 4) [96]. Daten im Rahmen der Zulassungsverlängerungen zwischen 2001 und 2005 ergeben keine Hinweise auf eine veränderte Inzidenz schwerer unerwünschter Reaktionen gegenüber den im Jahr 2001 veröffentlichten Zahlen (Lüderitz-Püchel, PEI, persönliche Mitteilung). Bei Beachtung von Risikofaktoren (A, 1a) [98] sind schwere Reaktionen teilweise absehbar und durch Umsicht und Prophylaxe manchmal vermeidbar (Textkasten 11; D, 5). Entwickeln sich schwerste Reaktionen, treten diese bevorzugt als heftige bronchiale Obstruktion und seltener als anaphylaktischer Schock auf (A, 1a) [98]. Schwerwiegende Reaktionen können insbesondere bei Asthmaexazerbationen, gleichzeitiger Gabe von β -Blockern, unangemessener Dosissteigerung (z. B. trotz unerwünschter Begleitreaktionen bei der letzten Injektion), Nichtbeachtung der Wartezeit von mindestens 30 Minuten oder anschließenden Kreislaufbelastungen (Textkasten 11; A, 1a) auftreten

Offene Fragen zur SLIT*

(modifiziert nach [168])

- Optimale einzelne und kumulative Dosis***? Frequenz der Applikation** und Behandlungsdauer? Identisch für alle Allergene, saisonale bzw. ganzjährige?
- Größenordnung der Symptomverbesserung im direkten Vergleich mit der SCIT?
- Modifizierte Immunantwort durch die SLIT? Langfristiger Therapieerfolg? Welcher Verlauf nach Beendigung der Behandlung?
- Nebenwirkungsprofil bei der breiten Routineanwendung?
- Einfluss von Kofaktoren auf die Sicherheit (z.B. Anwendung von β -Blockern)?
- Compliance in kontrollierten Studien vergleichbar mit der Compliance bei Routineanwendung zu Hause über drei Jahre?
- Ursachen für den weniger überzeugenden Wirksamkeitsnachweis bei Kindern**?

* Einige der Fragen gelten in ähnlicher Weise für Produkte zur SCIT.

** Für bestimmte Produkte (Gräserpollen-Allergentabletten) treffen die Fragen nicht zu bzw. konnten bereits in kontrollierten Studien beantwortet werden.

Risikofaktoren bei der SCIT

- Aktuelle allergische Symptome und potenzielle Allergenbelastung
- Instabiles bzw. unzureichend behandeltes Asthma (FEV₁ unter 70% vom Sollwert)
- Hoher Sensibilisierungsgrad der Patienten
- Inadäquate Dosissteigerung während der Einleitungstherapie
- Medikamentenanwendung (β -Blocker)
- Unangemessene Kreislaufbelastungen, starke körperliche Anstrengung, Sauna (kurz vor und für den Rest des Tages nach der Injektion sollten Augmentationsfaktoren gemieden werden)
- Unangemessene Injektionstechnik
- Überdosierung des Allergenextraktes
- Vom Hersteller empfohlene Dosisreduktion bei Wechsel auf neue Packung (Produktionscharge) übersehen

Textkasten 10

Textkasten 11

[25, 98]. Bei wiederholt auftretender unzureichender Compliance (z.B. Patient verbleibt nicht ausreichend lang in der Praxis, Intervallüberschreitungen, unangemessene körperliche Belastung oder vermeidbarer Allergenkontakt im zeitlichen Zusammenhang mit der Injektion) sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Bei unerwünschten Begleitreaktionen ist eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum möglich (B, 2b) [30, 144]. Systemische Reaktionen sind trotz dieser Prämedikation nicht ausgeschlossen.

9.2. Nebenwirkungen der SCIT

Bei Auftreten von gesteigerten Lokalreaktionen (> 10 cm Durchmesser der Rötung und/oder Schwellung) an der Injektionsstelle empfiehlt es sich, bei der nächsten Injektion keine Dosissteigerung vorzunehmen oder auf eine bereits tolerierte Dosis gemäß Hersteller- und Gebrauchsinformationen zurückzugehen, bevor sie erneut gesteigert wird (D, 5). Verzögert auftretende (6–12 Stunden), gesteigerte Lokalreaktionen bieten kein erhöhtes individuelles Risiko für systemische Reaktionen [82].

Bei systemischen Reaktionen sollte die Entscheidung über die Fortsetzung

oder den Abbruch der Therapie von einem Allergologen unter Abwägung der Risiken bei Therapiefortsetzung, der Dringlichkeit der Indikation und der Therapiealternativen getroffen werden. Zu diesem Zweck ist der Patient gegebenenfalls an den Arzt zu überweisen, der die Indikation zur SCIT ursprünglich gestellt hat. Mögliche Ursachen für die systemische Reaktion (z. B. zusätzliche Allergenexposition, Medikamenteneinnahme, Infekte, körperliche Anstrengung, sonstiger Stress, andere Belastungen oder Erkrankungen) sollten ermittelt und in Zukunft im Zusammenhang mit den Allergeninjektionen vermieden werden. Im Fall der Fortsetzung der Therapie sollte unbedingt eine deutliche Dosisreduktion um mindestens zwei bis drei Stufen (bei vorheriger Dosisverdopplung) oder auf ein Viertel bis ein Achtel der letzten Dosis unter Berücksichtigung der Fach- und Gebrauchsinformation des jeweiligen Präparates erfolgen (D, 5).

Zirkulierende Immunkomplexe können im Verlauf einer SCIT entstehen; ihre klinische Relevanz ist jedoch unklar (C, 4). Die Häufigkeit des Auftretens von Granulomen hängt von der Art des verwendeten Extrakts oder der Applika-

tionstechnik (z. B. nicht tief genug subkutan) ab (B, 2c) [164, 171] und ist am ehesten auf eine Fremdkörperreaktion zurückzuführen (C, 4) [59].

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

9.3. Sicherheit, Risikofaktoren und Nebenwirkungen bei der SLIT

Nebenwirkungen bei der SLIT sind dosisabhängig und treten abhängig vom Präparat bei 30 bis 70 Prozent der Betroffenen als lokale vorübergehende Schleimhautreaktionen (Juckreiz oder Missempfindungen in der Mundhöhle, Mundschleimhautschwellung, Halsreizung) auf. Diese sind vorwiegend milder Ausprägung und nehmen ein bis drei Wochen nach Beginn der Therapie meist ab. Allerdings können ausgeprägte Lokalreaktionen aufgrund der anatomischen Lokalisation der Reaktionen potenziell lebensbedrohlich sein (z. B. Uvula- oder Larynxödem).

Aufgrund der bisherigen Erfahrungen ist das Risiko bezüglich schwerer unerwünschter Reaktionen bei der SLIT geringer als bei der SCIT [96]. Während bei der SCIT ein sehr geringes Risiko für anaphylaktische, unter Umständen lebensbedrohlichen Reaktionen besteht (0,0004 Prozent pro Injektion; Daten 1981–2000 [96]), wurde dies für die SLIT nicht in gleicher Weise angenommen und die Häufigkeit schwerer, jedoch nicht lebensbedrohlicher Reaktionen zusammenfassend für mehrere Studien mit 0,0011 Prozent auf die Einnahme bezogen angegeben [6].

Eine Analyse schwerer unerwünschter Ereignisse im Rahmen der SLIT ergab 1 Reaktion auf 285 Patienten (0,35%), bzw. 1,4 Reaktionen auf 100.000 Applikationen (0,0014%). In der Literatur finden sich vereinzelt Fallberichte zu systemischen bzw. anaphylaktischen Reaktionen im Rahmen einer SLIT mit unterschiedlicher Dokumentationsqualität. Allerdings ist hierbei zu beachten, dass dies meist polysensibilisierte Patienten mit allergischem Asthma bronchiale betraf. Auch gastrointestinale Symptome werden im Rahmen der SLIT mit einer Häufigkeit von bis zu 30 Prozent der Patienten angegeben [6]. Postmarketing-Beobachtungen eines Gräserpollenprodukts (LS) zeigen, dass schwere unerwünschte Reaktionen selten sind (vier schwere unerwünschte Nebenwirkungen auf 4.500 verkaufte Packungen) und vorwiegend als Zungenschwellung oder Asthmaexazerbation auftreten (ALK-Abelló, Arzneimittelsicherheit, „data on file“). Eine Prämedikation mit nicht sedierenden Antihistaminika ist auch bei der SLIT potenziell geeignet, das Ausmaß lokaler Reaktionen zu vermindern (D, 5). Zu bedenken ist dabei, dass die Allergenapplikation ohne ärztliche Überwachung erfolgt und Nebenwirkungen nicht sofort behandelt werden können. Daher sollte der Patient einfache, gut verständliche Anweisungen bekommen, wie er sich im Fall von unerwünschten Reaktionen zu verhalten hat und bei Auftreten systemischer Reaktionen schnellstmöglich ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.

Bislang sind die Risikofaktoren für schwere allergische Reaktionen im Rahmen der SLIT aufgrund der vorliegenden Daten wie bei der SCIT unkontrolliertes allergisches Asthma und Polysensibilisierung. Inwieweit weitere Augmentationsfaktoren der Anaphylaxie wie körperliche Anstrengung, übermäßiger Alkoholkonsum, Infekte und β -Blocker auch bei der SLIT relevant sind, muss zukünftig beobachtet werden. Entwickeln sich schwere Reaktionen, treten diese auch bei der SLIT bevorzugt als bronchiale Obstruktion auf.

Fazit: Abgesehen von sehr häufig bis häufig auftretenden, dosisabhängigen unerwünschten lokalen Symptomen im Mund- und Rachenraum sind systemische Reaktionen vorwiegend leichter Ausprägung nach einer SLIT bisher sehr selten beschrieben worden. Die SLIT zeigt im Hinblick auf anaphylaktische oder andere schwere systemische Reaktionen ein besseres Sicherheitsprofil als die SCIT.

10. Notfalltherapie

Systemische Reaktionen nach SIT treten meist innerhalb der ersten 30 Minuten nach Applikation des Allergens auf. Patienten müssen bei der SCIT deshalb mindestens 30 Minuten nach Injektion unter Beobachtung in ärztlicher Verantwortung bleiben und sollen jede auf eine allergische Reaktion verdächtige Symptomatik sofort melden. Systemische Reaktionen können bereits wenige Minuten nach Injektion einsetzen. Sie müssen wegen der Gefahr der raschen Verschlimmerung ohne Verzögerung behandelt werden (D, 5) [146]. Der Umgang mit obligaten Medikamenten (D, 5) [87] und Ausrüstungsgegenständen für den allergologischen Notfall (D, 5) [146] muss dem beteiligten Personal daher vertraut sein. Die Lagerung des Patienten, Adrenalin (i. m.), eine Infusionstherapie über einen großlumigen intravenösen Zugang und eine O₂-Gabe gehören zu den Erstmaßnahmen. Behandelnder Arzt und Praxisteam müssen in kardiopulmonaler Reanimation geschult

sein. Adrenalin ist zur Therapie der anaphylaktischen Reaktion besonders geeignet, so dass sein frühzeitiger Einsatz erwogen werden sollte. Gegebenenfalls können hierzu Autoinjektoren zur i. m. Injektion verwendet werden.

Systemische Reaktionen müssen rasch erkannt und umgehend therapiert werden. Zu den Anzeichen einer bedrohlichen Nebenwirkung zählen Brennen und Jucken von Handflächen und Fußsohlen, Niesattacken, generalisiertes Hautjucken und generalisierte Urtikaria, Schwellung von Zunge und Rachen/Kehlkopf, Dyspnoe, Tachykardie, Bradykardie, Übelkeit und Hypotonie. Im Allgemeinen treten zuerst Hautsymptome und Juckreiz auf. Die Symptome können nacheinander auftreten. Gelegentlich sind biphasische Verläufe zu beobachten.

Aus ethischen Gründen stehen bezüglich therapeutischer Empfehlungen zur Notfalltherapie kaum kontrollierte Studien zur Verfügung. Klinische Erfahrungen und Überlegungen anhand pathophysiologischer Zusammenhänge haben zu der von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften überarbeiteten Leitlinie zur Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen [146] geführt, die auch für die Akuttherapie des Notfalls im Rahmen einer SIT gilt.

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

Bei Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion vom Schweregrad IV gelten die Empfehlungen der Bundesärztekammer zur kardiopulmonalen Reanimation [35] (verfügbar unter www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=suche&id=50906 oder www.inm-online.de/pdf/Wissen/Reanimation/deutsches_aerzteblatt.pdf), die auf einer deutschen Übersetzung [53] der seit 2005 gültigen, internationalen Leitlinie des European Resuscitation Council (ERC; www.erc.edu) beruhen [52] und über die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) verfügbar sind (www.divi-org.de/Leitlinien-des-Europe-an-Resusc.49.0.html).

Fazit: Das Risiko und die Folgen unerwünschter systemischer Reaktionen können durch Schulung des Personals, Beachtung der Sicherheitsstandards und rasche Notfallmaßnahmen wirksam vermindert werden.

11. Zukunftsperspektiven

Trotz der erzielten Erfolge sind Innovationen und Weiterentwicklungen wünschenswert, um die Wirksamkeit der SIT besonders für spezielle, komplexe Allergenquellen zu steigern, die Nebenwirkungsrate zu senken und die Compliance bei den Patienten zu erhöhen. Einige Ansätze erscheinen besonders interessant und werden teilweise bereits klinisch erprobt (Phase I/II):

- Diagnostik und Monitoring: Rekombinante Allergene, sog. „Markerallergene“ könnten sich als Instrumente erweisen, die die Auswahl der Patienten für die SIT erleichtern und eine Dokumentation der Immunantwort auf das verabreichte Präparat ermöglichen (Immunmonitoring).
- Optimierung der Applikation ohne Injektionen: Die Entwicklung einer mukosalen Toleranz durch höhere Allergendosen oder verbesserte Galenik sowie Zusatz von spezifischen Adjuvantien erscheint möglich. Dies eröffnet neue Perspektiven für orale bzw. lokale Applikationsformen.
- Schnellere Dosissteigerung: Wie bei der SCIT mit Insektengiftallergenen lässt sich auch die Dosis bei Inhalationsallergenen rascher steigern. Bei

der SLIT wird in einigen Protokollen bereits sofort mit der Höchstdosis begonnen. Die Modifizierung der Allergene z. B. mit Formaldehyd oder Glutaraldehyd (Allergoidisierung) lässt eine schnelle Steigerung zu.

- Charakterisierung der Allergene: Der Einsatz von aufgereinigten oder biotechnologisch hergestellten, molekular charakterisierten Allergenen erlaubt langfristig die Komposition von optimierten Allergenpräparaten, welche die für die Therapie wichtigsten Allergene enthalten. Insbesondere bei komplexen Allergengemischen wie den Schimmelpilzen oder Nahrungsmitteln können Präparate produziert werden, die durch alleinige Extraktion nicht herzustellen sind und deren fortlaufende Qualität besser kontrolliert werden kann.
- Verbesserte Wirksamkeit: Durch die Identifikation der molekularen Wirkmechanismen der SIT eröffnen sich Wege der Therapieoptimierung durch Kombination von Allergenen und Allergenextrakten mit neu identifizierten Immunmodulatoren. Diese Moleküle sind oft mikrobiellen Ursprungs und interagieren an der Schnittstelle zwischen angeborener und erworbener Immunität und zählen entweder zu den Toll-like-Rezeptor-Agonisten oder zu den sog. unspezifischen Immunmodulatoren.
- Weniger Nebenwirkungen: Die Kombination der Allergene mit anderen Molekülen wie zusätzlichem Einsatz von Anti-IgE oder die Entwicklung von Allergenfragmenten, Faltungsvarian-

ten oder Multimeren aus Allergenen eröffnen neue Therapieoptionen mit potenziell geringeren Nebenwirkungen. Die Kombination aus subkutaner Allergenapplikation und Anti-IgE (Omalizumab) kann möglicherweise die Wirksamkeit und Sicherheit der SCIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis erhöhen. Diese Kombination käme allerdings aus ökonomischen Erwägungen nur in Einzelfällen infrage (D, 2b) [89, 91, 150], zumal Anti-IgE derzeit zu diesem Zweck nicht zugelassen ist. Interessant scheint die wissenschaftliche Erprobung dieser Kombination beim allergischen Asthma bronchiale.

- Anwendung der SCIT oder SLIT zur Allergieprävention: Erste Studien haben belegt, dass die SIT weitere Sensibilisierungen und die Entstehung von Asthma präventiv verhindert. Hier bedarf es weiterer Analysen auch mit anderen Präparaten, um eine derartige, potenziell interessante Indikation zu belegen.

Fazit: Die SIT zeigt in vielen Bereichen, wie Allergencharakterisierung, Applikationswege, Adjuvantien, Aufdosierung und präventive Aspekte, neue Entwicklungen, die teilweise bereits auf ihre klinische Wirksamkeit untersucht werden.

Korrespondenzadresse:
PD Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe
Allergie- und Asthma-Zentrum Westend
Spandauer Damm 130, Haus 9
14050 Berlin
E-Mail: kleine-tebbe@allergie-experten.de

Literatur

- [1] Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD001186
- [2] Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wüthrich B, Blaser K: Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998; 102: 98–106.
- [3] Akdis M, Akdis CA: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 780–91.
- [4] Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E: Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 Suppl

82: 1–20.

- [5] Ameal A, Vega-Chicote JM, Fernandez S, Miranda A, Carmona MJ, Rondon MC, Reina E, Garcia-Gonzalez JJ: Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic asthma. *Allergy* 2005; 60: 1178–83.

- [6] André C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H: Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121: 229–34.

- [7] Annala IT, Karjalainen ES, Annala PA, Kuusisto PA: Bee and wasp sting reactions in current beekeepers.

Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 77: 423–7.

- [8] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ. *Z Ärztl Fortbild Qual Sich* 2001; 95: 1–84

- [9] Arvidsson MB, Lowhagen O, Rak S: Effect of 2-year placebo-controlled immunotherapy on airway symptoms and medication in patients with birch pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 777–83.

- [10] Arzneimittelgesetz AMG. 14. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes. *Bundesgesetzblatt* 2005; Teil I, Nr. 54

- [11] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur allergenspezifischen Immuntherapie. *Dtsch Arztebl* 2007; 104: A3355–7.
- [12] Balda BR, Wolf H, Baumgarten C, Klimek L, Rasp G, Kunkel G, Müller S, Mann W, Hauswald B, Heptt W, Przybilla B, Amon U, Bischoff R, Becher G, Hummel S, Frosch PJ, Rustemeyer T, Jäger L, Brehler R, Luger T: Tree-pollen allergy is efficiently treated by short-term immunotherapy (STI) with seven preseasonal injections of molecular standardized allergens. *Allergy* 1998; 53: 740–8.
- [13] Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, Christmann S, Knop J, Saloga J: Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2- to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. *Eur J Immunol* 1997; 27: 1131–9.
- [14] Bergmann K-C: Spezifische Immuntherapie bei allergischem Asthma bronchiale. *Pneumologie* 2003; 57: 84–90.
- [15] Bilo BM, Ruëff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN: Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005; 60: 1339–49.
- [16] Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D: Rapid Hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 226–30.
- [17] Blainey AD, Philips MJ, Ollier RJ, Davies RJ: Hypo-sensitization with a tyrosine adsorbed extract of Dermatophagoides pteronyssinus in adults with perennial rhinitis. *Allergy* 1984; 39: 521–8.
- [18] Blumberg G, Groes L, Haugaard L, Dahl R: Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy* 2006; 61: 843–8.
- [19] Bodtger U, Poulsen LK, Jacobi HH, Malling HJ: The safety and efficacy of subcutaneous birch pollen immunotherapy – a one-year, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2002; 57: 297–305.
- [20] Bohle B, Kinaciyani T, Gerstmayr M, Radakovics A, Jahn-Schmid B, Ebner C: Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 707–13.
- [21] Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Müller U: Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005; 60: 1459–70.
- [22] Bousquet J: Specific immunotherapy in asthma. *Allergy* 1999; 54 (Suppl 56): 37–8.
- [23] Bousquet J, Braquemon P, Feinberg J, Guerin B, Maasch H, Michel FB: Specific IgE response before and after rush immunotherapy with a standardized allergen or allergoid in grass pollen allergy. *Ann Allergy* 1986; 56: 456–9.
- [24] Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ: Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. WHO position paper. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 44): 1–42
- [25] Bousquet J, Michel FB: Safety considerations in assessing the role of immunotherapy in allergic disorders. *Drug Saf* 1994; 10: 5–17.
- [26] Bousquet J, Michel FB, Malling HJ: Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1737–8.
- [27] Bousquet J, Müller UR, Dreborg S: Immunotherapy with Hymenoptera venoms. Position paper of the Working Group on Immunotherapy of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1987; 42: 401–13.
- [28] Brehler R, Wolf H, Kutting B, Schnitker J, Luger T: Safety of a two-day ultrarush insect venom immunotherapy protocol in comparison with protocols of longer duration and involving a larger number of injections. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1231–5.
- [29] Brehler R, Wolf H, Luger T: Development of a three-day-protocol for the desensitization with insect venom. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: S181.
- [30] Brockow K, Kiehn M, Riethmüller C, Vieluf D, Berger J, Ring J: Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 458–63.
- [31] Bucur J, Dreborg S, Einarsson R: Immunotherapy with dog and cat allergen preparations in dog-sensitive and cat-sensitive asthmatics. *Ann Allergy* 1989; 62: 355–61.
- [32] Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, Knecht R, Stephan V, Tholstrup B, Weisshaar C, Kaiser F: Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 167–173 e7.
- [33] Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoekmann E, Heide-mann P, Gehlhar K, Holland-Letz T, Braun W: Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2004; 59: 498–504.
- [34] Buhl R, Berdel D, Criée CP, Gillissen A, Kardos P, Kroegel C, Leupold W, Lindemann H, Magnussen H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Rabe K, Rolke M, Schultze-Werninghaus G, Sitter H, Ukena D, Vogelmeier C, Welte T, Wettengel R, Worth H: Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie* 2006; 60: 139–83
- [35] Bundesärztekammer: Eckpunkte der Bundesärztekammer für die Reanimation 2006. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: A961–2.
- [36] Businco L, Zannino L, Cantani A, Corrias A, Flocchi A, La Rosa M: Systemic reactions to specific immunotherapy in children with respiratory allergy: a prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 44–7.
- [37] Busmann C, Bockenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N: Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1292–8.
- [38] Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S: Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD001936.
- [39] Cockcroft DW, Cuff MT, Tarlo SM, Dolovich J, Hargreave FE: Allergen injection therapy with glutaraldehyde-modified-ragweed pollen-tyrosine adsorbate. A double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 56–62.
- [40] Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A: Efficacy and safety of pre-seasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy* 2005; 60: 801–7.
- [41] Cosmi L, Santarlasci V, Angelini R, Liotta F, Maggi L, Frosali F, Rossi O, Falagiani P, Riva G, Romagnani S, Annunziato F, Maggi E: Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon-gamma- and interleukin-10-production. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 261–72.
- [42] Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS: Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1021–35.
- [43] Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, Riis B, Gronager PM, Durham SR: Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 512–518 e2.
- [44] Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A, André C, de Beaumont O, Melac M: Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1338–45
- [45] Drachenberg KJ, Wheeler AW, Stuebner P, Horak F: A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four pre-seasonal injections. *Allergy* 2001; 56: 498–505
- [46] Dreborg S, Agrell B, Foucard T, Kjellman NI, Koivikko A, Nilsson S: A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized Cladosporium herbarum preparation. I. Clinical results. *Allergy* 1986; 41: 131–40
- [47] Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, Till SJ, Hamid QA, Nouri-Aria KT: Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468–75
- [48] Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S: Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 802–9
- [49] Elsner J, Sack A, Petering H, Schäfer T, Korner M, Kapp A: Ultrarush SIT in venom allergy. *Allergy* 2000; 55: 582–3
- [50] Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP: Twelve-year follow-up after discontinuation of pre-seasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006; 61: 198–201
- [51] Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP: Long-term efficacy of pre-seasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002; 57: 306–12
- [52] European Resuscitation Council: European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. *Resuscitation* 2005; 67 (Suppl): S1–189
- [53] European Resuscitation Council: Leitlinien des European Resuscitation Council 2005 zur Reanimation (Übersetzung). *Notfall Rettungsmed* 2006; 9: 4–170
- [54] Evans R, Pence H, Kaplan H, Rocklin RE: The effect of immunotherapy on humoral and cellular responses in ragweed hayfever. *J Clin Invest* 1976; 57: 1378–85
- [55] Ewan PW, Alexander MM, Snape C, Ind PW, Agrell B, Dreborg S: Effective hyposensitization in allergic rhinitis using a potent partially purified extract of house dust mite. *Clin Allergy* 1988; 18: 501–8
- [56] Flicker S, Valenta R: Renaissance of the blocking antibody concept in type I allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 132: 13–24
- [57] Francis JN, James LK, Paraskevopoulos G, Wong C, Calderon MA, Durham SR, Till SJ: Grass pollen immunotherapy: IL-10 induction and suppression of late responses precedes IgG4 inhibitory antibody activity. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1120–5 e2
- [58] Francis JN, Till SJ, Durham SR: Induction of IL-10+CD4+CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1255–61
- [59] Garcia-Patos V, Pujol RM, Alomar A, Cistero A, Curell R, Fernandez-Figueras MT, de Moragas JM: Persistent subcutaneous nodules in patients hyposensitized with aluminum-containing allergen extracts. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1421–4
- [60] Garcia-Robaina JC, Sanchez I, Torre F de la, Fernandez-Caldas E, Casanovas M: Successful management of

- mite-allergic asthma with modified extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* in a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1026–32
- [61] Gillissen A, Bergmann K-C, Kleine-Tebbe J, Schultze-Werninghaus G, Virchow JC, Wahn U, von der Schulenburg JM Graf: Die spezifische Immuntherapie bei allergischem Asthma. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 204–9
- [62] Gleich GJ, Zimmermann EM, Henderson LL, Yunginger JW: Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 261–71
- [63] Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2005). GINA, 2005 (www.ginasthma.org)
- [64] Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2008). GINA, 2009 (www.ginasthma.org)
- [65] Golden DB: Discontinuing venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 353–6
- [66] Golden DB: Insect allergy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 289–93
- [67] 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: 668–74
- [68] Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM: Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 370–4
- [69] Golden DB, Valentine MD: Insect sting allergy. *Ann Allergy* 1984; 53: 444–9
- [70] Götzsche PC, Johansen HK: House dust mite control measures for asthma: systematic review. *Allergy* 2008; 63: 646–59
- [71] Hauser U, Wagenmann M, Rudack C, Cromwell O, Ganzer U: Specific immunotherapy suppresses IL-1b and IL-8 levels in nasal secretions: a possible explanation for the inhibition of inflammatory cell migration. *Otorhinolaryngol Nova* 1997; 7: 31–9
- [72] Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H, Lilja G, Norrlind K, Pegelow K, Sundin B, Löwenstein H: Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 955–64
- [73] Hedlin G, Heilborn H, Lilja G, Norrlind K, Pegelow KO, Schou C, Löwenstein H: Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 879–85
- [74] Horst M, Hejjajou A, Horst V, Michel F-B, Bousquet J: Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 460–72
- [75] Ippoliti F, Santis W De, Volterrani A, Lenti L, Canitano N, Lucarelli S, Frediani T: Immunomodulation during sublingual therapy in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 216–21
- [76] Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Koivikko A, Norberg LA, Valovirta E, Wahn U, Möller C: Specific immunotherapy has longterm preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62: 943–8
- [77] Jappe U, Raulf-Heimsoth M, Hoffmann M, Burow G, Hübsch-Müller C, Enk A: In vitro Hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition. *Allergy* 2006; 61: 1220–9
- [78] Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszczyk M, Blaser K, Akdis CA: IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1205–14
- [79] Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, Urwyler A, Dahinden C, Müller UR: Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN-gamma secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *J Immunol* 1995; 154: 4187–94
- [80] Jutel M, Skrbic D, Pichler WJ, Müller UR: Ultra rush bee venom immunotherapy does not reduce cutaneous weal responses to bee venom and codeine phosphate. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 1205–10
- [81] Kaul S, Jappe U, Vieths S, May S: Überwachung von Allergenextrakten zur spezifischen Immuntherapie: Rechtliche Grundlagen und Verfahren. *Allergo J* 2008; 17: 385–93
- [82] Kelso JM: The rate of systemic reactions to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 225–7
- [83] Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, André C, Hansen AB, Malling HJ: Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, doubleblind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59: 45–53
- [84] Kleine-Tebbe J: A bright future for sublingual immunotherapy – contra. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frank A M* 2006; 242–50, discussion 250–2
- [85] Kleine-Tebbe J, Bachert C, Bergmann KC, Bieber T, Brehler R, Friedrichs F, Fuchs T, Klimek L, Kopp MV, Lepp U, Przybylla B, Rebiën W, Saloga J, Simon J, Wiedl B, Werfel T, Worm M, Virchow JC: Aktueller Stellenwert der sublingualen Immuntherapie bei allergischen Krankheiten. *Allergo J* 2007; 16: 492–500
- [86] Kleine-Tebbe J, Bergmann KC, Friedrichs F, Fuchs T, Jung K, Klimek L, Kühn J, Lässig W, Lepp U, Niggemann B, Rakoski J, Rebiën W, Renz H, Saloga J, Simon J, Sitter H, Virchow JC, Worm M: Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J* 2006; 15: 56–74 und *Pädiatr Allergol* 2006; 1: 12–25
- [87] Kleine-Tebbe J, Fuchs T, Klimek L, Kühn J, Lepp U, Niggemann B, Rakoski J, Renz H, Saloga J, Simon J: Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) mit Allergenen. Positionspapier der DGAI, inhaltlich abgestimmt mit dem ADA. *Allergo J* 2000; 9: 317–24
- [88] Klimek L, Wolf H, Mewes T, Dormann D, Reske-Kunz A, Schnitker J, Mann W: The effect of short-term immunotherapy with molecular standardized grass and rye allergens on eosinophil cationic protein and tryptase in nasal secretions. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 47–53
- [89] Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder C, Stenglein S, Seyfried S, Wahn U: 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
- [90] Kopp MV, Niggemann B, Forster J: House dust mite allergy: complete removal of the provoking allergen is a primary therapeutic approach. *Allergy* 2009; 64: 187–8, author reply 190
- [91] Kühn J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, von Berg A, Leupold W, Bergmann KC, Rolinck-Werninghaus C, Grave M, Hultsch T, Wahn U: 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
- [92] Larché M, Akdis CA, Valenta R: Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 761–71
- [93] Larenas-Linnemann DE, Cox LS: Sublingual immunotherapy for asthma: need for high quality meta-analyses to prove the concept. *Allergy* 2007; 62: 704–5
- [94] Li JT, Lockey RF, Bernstein I, Portnoy JM, Nicklas RA: Allergen immunotherapy: a practice parameter. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 1–40
- [95] Löwer J, Becker W-M, Vieths S: Regulatory control and standardization of allergenic extracts. 10th International Paul-Ehrlich-Seminar, October 2002, Lübeck, Germany. Arbeiten aus dem Paul-Ehrlich-Institut, Band 94. Frankfurt/Main: Druck- und Verlagshaus Spherlich, 2003
- [96] Lüderitz-Püchel U, Keller-Stanislawski B, Hausteiner D: Neubewertung des Risikos von Test- und Therapieallergenen. Eine Analyse der UAW-Meldungen von 1991 bis 2000. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001; 44: 709–18
- [97] Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Fries C, Schöpf P, Przybylla B: Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001; 357: 361–2
- [98] Malling HJ: Minimising the risks of allergen-specific injection immunotherapy. *Drug Saf* 2000; 23: 323–32
- [99] Malling HJ: Is sublingual immunotherapy clinically effective? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 523–31
- [100] Malling HJ: Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous and sublingual immunotherapy: methodological approaches and experimental results. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 539–42
- [101] Malling HJ, Dreborg S, Weeke B: Diagnostic and immunotherapy of mould allergy. V. Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with *Cladosporium herbarum*. *Allergy* 1986; 41: 507–19
- [102] Marcotte GV, Braun CM, Norman PS, Nicodemus CF, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Essayan DM: Effects of peptide therapy on ex vivo T-cell responses. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 506–13
- [103] Mari A, Ballmer-Weber BK, Vieths S: The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 267–73
- [104] May S, Hausteiner D: Die individuelle Rezeptur in der spezifischen Immuntherapie. Notwendigkeit und Fehlerquellen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001; 44: 719–23
- [105] McHugh SM, Ewan PW: Reduction of increased serum neutrophil chemotactic activity following effective hyposensitization in house dust mite allergy. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 327–34
- [106] McHugh SM, Lavelle B, Kemeny DM, Patel S, Ewan PW: A placebo-controlled trial of immunotherapy with two extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic rhinitis, comparing clinical outcome with changes in antigen-specific IgE, IgG, and IgG subclasses. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 521–31
- [107] Metzger WJ, Dorminey HC, Richerson HB, Weiler JM, Donnelly A, Moran D: Clinical and immunologic evaluation of glutaraldehyde-modified tyrosine-adsorbed short ragweed extract: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 442–8
- [108] Möhrenschrager M, Kapp A, Kleine-Tebbe J, Bachert C, Ring J, Wüstenberg E: Lyophilisierte Graspollentablette zur sublingualen Immuntherapie bei Graspollenallergie: aktueller Wissensstand und Ergebnisse des Entwicklungsprogramms eines neuen Präparats. *Allergologie* 2008; 31: 23–35
- [109] Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, van Overtvelt L: Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61: 151–65

- [110] Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, Koivikko A, Koller DY, Niggemann B, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U: Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251–6
- [111] Mosbech H, Malling HJ, Biering I, Bøwadt H, Søborg M, Weeke B, Lowenstein H: Immunotherapy with yellow jacket venom. A comparative study including three different extracts, one adsorbed to aluminium hydroxide and two unmodified. *Allergy* 1986; 41: 95–103
- [112] Mothes N, Heinzkill M, Drachenberg KJ, Sperr WR, Krauth MT, Majlesi Y, Semper H, Valent P, Niederberger V, Kraft D, Valenta R: Allergen-specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophil histamine release by therapy-induced blocking antibodies. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1198–208
- [113] Müller U, Akdis CA, Fricker M, Akdis M, Blesken T, Bettens F, Blaser K: Successful immunotherapy with T-cell epitope peptides of bee venom phospholipase A2 induces specific T-cell anergy in patients allergic to bee venom. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 747–54
- [114] Müller U, Berchtold E, Helbling A: Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 702–9
- [115] Müller U, Helbling A, Berchtold E: Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 529–35
- [116] Müller UR: Recent developments and future strategies for immunotherapy of insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 299–303
- [117] Müller UR, Mosbech H: Immunotherapy with Hymenoptera venoms. Position paper. *Allergy* 1993; 48 (Suppl): 37–46
- [118] Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L: Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma – a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 485–90
- [119] Nanda A, O'Connor M, Anand M, Dreskin SC, Zhang L, Hines B, Lane D, Wheat W, Routes JM, Sawyer R, Rosenwasser LJ, Nelson HS: Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1339–44
- [120] Neerven RJ van, Arvidsson M, Ipsen H, Sparholt SH, Rak S, Wurtzen PA: A double-blind, placebo-controlled birch allergy vaccination study: inhibition of CD23-mediated serum-immunoglobulin E-facilitated allergen presentation. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 420–8
- [121] Neerven RJ van, Wikborg T, Lund G, Jacobsen B, Brinch-Nielsen A, Arved J, Ipsen H: Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD4+ T cells by inhibiting serum-IgE-facilitated allergen presentation. *J Immunol* 1999; 163: 2944–52
- [122] Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Koivikko A, Koller D, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U, Möller C: Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006; 61: 855–9
- [123] Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, Staple SQ, Aalberse RC, Till SJ, Durham SR: Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol* 2004; 172: 3252–9
- [124] Novak N: Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 542–6
- [125] Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, Marco E De, Burastero SE, Calori G, Benetti L, Bonazza P, Puccinelli P, Parmiani S, Bernardini R, Vierucci A: Co-seasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 851–7
- [126] Ott H, Sieber J, Brehler R, Fölster-Holst R, Kapp A, Klimek L, Pfaar O, Merk H: Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. *Allergy* 2009; 64: 179–86
- [127] Pajno GB, Barberio G, Luca F De, Morabito L, Parmiani S: Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1392–7
- [128] Pajno GB, Vita D, Parmiani S, Caminiti L, La Grutta S, Barberio G: Impact of sublingual immunotherapy on seasonal asthma and skin reactivity in children allergic to Parietaria pollen treated with inhaled fluticasone propionate. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1641–7
- [129] Passalacqua G, Durham SR: Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 881–91
- [130] Pastorello E, Pravettoni V, Mambretti M, Franck E, Wahl R, Zanussi C: Clinical and immunological effects of immunotherapy with alum-adsorbed grass allergoid in grass-pollen-induced hay fever. *Allergy* 1992; 47: 281–90
- [131] Pauli G, Larsen TH, Rak S, Horak F, Pastorello E, Valenta R, Purohit A, Arvidsson M, Kavina A, Schroeder JW, Mothes N, Spitzauer S, Montagut A, Galvain S, Melac M, André C, Poulsen LK, Malling HJ: Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 951–60
- [132] Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, Canonica GW: Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 141–8
- [133] Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, Canonica GW: Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008; 133: 599–609
- [134] Pfaar O, Klimek L: Efficacy and safety of specific immunotherapy with a high-dose sublingual grass pollen preparation: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 256–63
- [135] Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ: Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and of nonspecific bronchial hyperreactivity. *Allergy* 2001; 56: 301–6
- [136] Pichler CE, Marquardsen A, Sparholt S, Lowenstein H, Bircher A, Bischof M, Pichler WJ: Specific immunotherapy with Dermatophagoides pteronyssinus and D. farinae results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy* 1997; 52: 274–83
- [137] Pierkes M, Bellinghausen I, Hultsch T, Metz G, Knop J, Saloga J: Decreased release of histamine and sulfidoleukotrienes by human peripheral blood leukocytes after wasp venom immunotherapy is partially due to induction of IL-10 and IFN-gamma production of T cells. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 326–32
- [138] Przybilla B, Ruëff F, Fuchs T, Pfeiffer C, Rakoski J, Stolz W, Vieluf D: Insektengiftallergie – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI). *Allergo J* 2004; 13: 186–90
- [139] Puggioni F, Durham SR, Francis JN: Monophosphoryl lipid A (MPL) promotes allergen-induced immune deviation in favour of Th1 responses. *Allergy* 2005; 60: 678–84
- [140] Purrello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, Ricciardi L: Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1295–302
- [141] Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F: Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1253–61
- [142] Rak S, Lowhagen O, Venge P: The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 470–80
- [143] Ree R van, Chapman MD, Ferreira F, Vieths S, Bryan D, Cromwell O, Villalba M, Durham SR, Becker WM, Aalbers M, André C, Barber D, Cistero Bahima A, Custovic A, Didierlaurent A, Dolman C, Dorpema JW, Felice G Di, Eberhardt F, Fernandez Caldas E: The CREATE project: development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. *Allergy* 2008; 63: 310–26
- [144] Reimers A, Hari Y, Müller U: Reduction of side-effects from ultrashort immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2000; 55: 484–8
- [145] Rienzo V Di, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, Canonica GW, Passalacqua G: Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 206–10
- [146] Ring J, Brockow K, Duda D, Eschenhagen T, Fuchs T, Huttegger I, Kapp A, Klimek L, Müller U, Niggemann B, Pfaar O, Przybilla B, Rebien W, Rietschel E, Ruëff F, Schnadt S, Tryba M, Worm M, Sitter H, Schultze-Werninghaus G: Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU). *Allergo J* 2007; 16: 420–34
- [147] Ring J, Messmer K: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1: 466–9
- [148] Roches A Des, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J: Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450–3
- [149] Röder E, Berger MY, Groot H de, van Wijk RG: Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 197–207
- [150] Rolinck-Werninghaus C, Hamelmann E, Keil T, Kulig M, Koetz K, Gerstner B, Kuehr J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, von Berg A, Hammermann J, Weinkauff B, Weidinger G, Stenglein S, Wahn U: The co-seasonal application of anti-IgE after pre-seasonal specific immunotherapy decreases ocular and nasal symptom scores and rescue medication use in grass pollen allergic children. *Allergy* 2004; 59: 973–9
- [151] Rolinck-Werninghaus C, Wolf H, Liebke C, Baars JC, Lange J, Kopp MV, Hammermann J, Leupold W, Bartels P, Grueb A, Bauer CP, Schnitker J, Wahn U, Niggemann B: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre study on the efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) in children with

- seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy* 2004; 59: 1285–93
- [152] Roll A, Hofbauer G, Ballmer-Weber BK, Schmid-Grendelmeier P: Safety of specific immunotherapy using a fourhour ultra-rush induction scheme in bee and wasp allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 79–85
- [153] Ruëff F, Przybilla B: Venom immunotherapy: adverse reactions and treatment failure. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 307–11
- [154] Ruëff F, Przybilla B, Müller U, Mosbeck H: The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1996; 51: 216–25
- [155] Schäfer T: Allergieprävention – evidenzbasierte und konsentrierte Leitlinie. *Allergo J* 2009; 18: 332–41
- [156] Schäfer T, Przybilla B: IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. *Allergy* 1996; 51: 372–7
- [157] Schultze-Werninghaus G: Aufklärung bei allergischen Erkrankungen. *Leserforum. Allergo J* 1993; 2: 10–1
- [158] Secrist H, Chelen CJ, Wen Y, Marshall JD, Umetsu DT: Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 production in CD4+ T cells from allergic individuals. *J Exp Med* 1993; 178: 2123–30
- [159] Sturm G, Kranke B, Rudolph C, Aberer W: Rush Hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical protocol for high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 928–33
- [160] Sundin B, Lijja G, Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Heilborn H, Norrlind K, Pegelow KO, Löwenstein H: Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. I. Clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 478–87
- [161] Tari MG, Mancino M, Ghezzi E, Frank E, Cromwell O: Immunotherapy with an alum-adsorbed Parietaria-pollen allergoid: a 2-year, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1997; 52: 65–74
- [162] Valenta R, Ball T, Focke M, Linhart B, Mothes N, Niederberger V, Spitzauer S, Swoboda I, Vrtala S, Westritschnig K, Kraft D: Immunotherapy of allergic disease. *Adv Immunol* 2004; 82: 105–53
- [163] Verordnung über die Ausdehnung der Vorschriften über die Zulassung der Arzneimittel auf Therapieallergene, die für einzelne Personen auf Grund einer Rezeptur hergestellt werden, sowie über Verfahrensregelungen der staatlichen Chargenprüfung (Therapieallergene-Verordnung). *Bundesgesetzblatt* 2008; Teil I, Nr. 51: 2177–8
- [164] Vogelbruch M, Nuss B, Komer M, Kapp A, Kiehl P, Bohm W: Aluminium-induced granulomas after inaccurate intradermal hyposensitization injections of aluminiumadsorbed depot preparations. *Allergy* 2000; 55: 883–7
- [165] Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, de Beaumont O, Le Gall M: Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 160–6 e3
- [166] Wang H, Lin X, Hao C, Zhang C, Sun B, Zheng J, Chen P, Sheng J, Wu A, Zhong N: A double-blind, placebo-controlled study of house dust mite immunotherapy in Chinese asthmatic patients. *Allergy* 2006; 61: 191–7
- [167] Werfel T, Breuer K, Ruëff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, Ruzicka T, Brehler R, Wolf H, Schnitker J, Kapp A: Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy* 2006; 61: 202–5
- [168] Wilson DR, Torres LI, Durham SR: Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD002893
- [169] Worm M: Efficacy and tolerability of high dose sublingual immunotherapy in patients with rhinoconjunctivitis. *Allerg Immunol (Paris)* 2006; 38: 355–60
- [170] Wüthrich B, Gumowski PL, Fah J, Hurlimann A, Deluze C, André C, Fadel R, Carat F: Safety and efficacy of specific immunotherapy with standardized allergenic extracts adsorbed on aluminium hydroxide. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 149–56
- [171] Yunginger JW, Paull BR, Jones RT, Santrach RJ: Rush venom immunotherapy program for honeybee sting sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 340–7
- [172] Zenner HP, Baumgarten C, Rasp G, Fuchs T, Kunzel G, Hauswald B, Ring J, Effendy I, Behrendt W, Frosch PJ, Przybilla B, Brunner FX, Merk HF, Kapp A, Schnitker J, Wolf H: Short-term immunotherapy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of molecular standardized grass and rye allergens in patients with grass pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 23–9