

Allergenspezifische Immuntherapie (AIT)- Konsentierete Kriterien zur Beur- teilung der Wirtschaftlichkeit

Arzneimitteltherapien, die diesen Behandlungskriterien entsprechen und deren kostengünstige Präparateauswahl, Indikationsstellung, Kontrolle und notwendige Dauer patientenbezogen durch ausreichende Dokumentation nachgewiesen wird, gelten in der Regel als wirtschaftlich.



Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit. Falls ein geschlechtsspezifischer Bezug hergestellt werden muss, wird in geeigneter Form an der entsprechenden Stelle darauf hingewiesen.

INHALT

1	Vorwort	3
2	Einführung	4
3	Indikationsstellung	4
	3.1 Indikationsstellung zur Mehrfachhyposensibilisierung	5
	3.2 Indikationsstellung bei seltenen Allergenen.....	6
	3.3 Indikationsstellung bei Insektengiftallergie	6
	3.4 Kontraindikationen für AIT	6
4	Präparateauswahl	7
	4.1 Therapieallergeneverordnung (TAV)	7
	4.2 Präparateauswahl bei Kindern und Jugendlichen.....	9
	4.3 Präparateauswahl bei Mehrfachhyposensibilisierung	9
5	Durchführung der AIT	10
	5.1 SCIT.....	10
	5.2 SLIT	12
	5.3 Notfalltherapie.....	13
	5.4 Compliance und Adhärenz	13
6	Dauer der Therapie	14
	6.1 Therapiedauer bei Insektengift-AIT	14
	LITERATUR	15

1 Vorwort

Entlang der Empfehlungen der Arzneimittel Rahmenvorgabe seitens GKV-Spitzenverband und KBV sollen für die TAV (Therapieallergene-Verordnung) relevanten Allergene (Birke, Hasel, Erle, Süßgräser außer Mais, Hausstaubmilben, Bienen- und Wespengift) zugelassene Therapieallergene bei Neueinstellungen bevorzugt werden, sofern verfügbar. Beim Einsatz eines nicht zugelassenen Präparates, das der TAV unterliegt, ist das erwartete Ende der TAV (ca. 2026) zu berücksichtigen. In diesen Ausnahmefällen muss eine nachvollziehbar lückenlose Dokumentation der Entscheidung erfolgen.

Den aktuellen Zulassungsstatus kann man nachstehender Tabelle entnehmen, die regelmäßig **alle 4 bis 6 Wochen aktualisiert** wird. Da der TAV-Prozess fließend ist finden sich **tagesaktuelle Informationen zur Zulassung auf der Homepage des Paul-Ehrlich-Institutes**.

Tab. 1 Übersicht Therapieallergene nach Zulassung, Applikationsform und Altersgruppe (alphabetische Sortierung) [61;62]

Mit Jahreszahlen der Zulassung – Stand 01.09.2023

Zulassung	Gräserpollen	Frühblüherpollen	Hausstaubmilben
Kinder	SLIT - Grazax [®] 2008 - Oralair [®] 2009	/	/
	SCIT - ALK-depot SQ [®] 1990/2021 - Allergovit [®] 1992 - Purethal [®] 1993 - TA t.o.p [®] 1976	- ALK-depot SQ [®] 1990 - Allergovit [®] 1992 - Purethal [®] 1989 - TA t.o.p [®] 1995	- ALK-depot SQ [®] 1990 - Depigoid [®] 2004 - Novo-Helisen depot [®] 1992
Jugendliche	SLIT - Grazax [®] 2008 - Oralair [®] 2009	/	- Acarizax [®] 2017 - Orylmyte [®] 2021
	SCIT - ALK-depot SQ [®] 1990/2021 - Allergovit [®] 1992 - Purethal [®] 1993 - TA t.o.p [®] 1976	- ALK-depot SQ [®] 1990 - Allergovit [®] 1992 - Purethal [®] 1989 - TA t.o.p [®] 1995	- ALK-depot SQ [®] 1990 - Depigoid [®] 2004 - Novo-Helisen depot [®] 1992
Erwachsene	SLIT - Grazax [®] 2006 - Oralair [®] 2008	- Itulazax [®] 2019 - Staloral [®] 2004 - Sublivac [®] 2018	- Acarizax [®] 2015 - Orylmyte [®] 2021
	SCIT - ALK-depot SQ [®] 1990/2021 - Allergovit [®] 1992 - Purethal [®] 1993 - TA t.o.p [®] 1976	- ALK-depot SQ [®] 1990 - Allergovit [®] 1992 - Purethal [®] 1989 - TA t.o.p [®] 1995	- ALK-depot SQ [®] 1990 - Depigoid [®] 2004 - Novo-Helisen depot [®] 1992
Keine Zulassung	SLIT - Sublivac [®] FIX -		
	SCIT - Clustoid [®] - - Depigoid/XT [®] - - Pollinex Quattro [®] - - Roxoid [®] -	- Clustoid [®] - - Depigoid/XT [®] - - Pollinex Quattro [®] - - Roxoid [®] -	- Acaroid [®] - - Clustoid [®] - - Purethal [®] - - Roxoid [®] -

2 Einführung

Die spezifische Immuntherapie (AIT) ist ein Ansatz zur kausalen Behandlung bestimmter allergischer Erkrankungen. Durch Applikation von Allergenextrakten entweder über die Subkutis (SCIT) oder über die Schleimhaut (SLIT) des bereits sensibilisierten Patienten erfolgt eine krankheitslindernde Immunmodulation.

In der aktuellen Literatur werden verschiedene Mechanismen für die Wirkung der SIT verantwortlich gemacht, bspw. Bildung von blockierenden Antikörpern, Aktivierung T-regulatorischer Zellen [1-8].

Von einer Immuntherapie bei respiratorischen allergischen Erkrankungen ist zu erwarten, dass ihre positiven therapeutischen Effekte über den Zeitraum der Behandlung hinaus anhalten. Daher empfiehlt sich der Einsatz evidenzbasierter und in der Wirksamkeit bestätigter Präparate also regelmäßig ein Einsatz zugelassener Therapieallergene.

Es finden sich Hinweise darauf, dass die AIT das Risiko der Asthmaentstehung und der Neusensibilisierung bei frühzeitigem Einsatz senkt. Bei allergisch ausgelöstem Asthma konnte ein deutlich positiver Effekt der AIT mit Reduktion der Asthma-Medikation bei Erhalt einer guten Asthma-Kontrolle und Eindämmung des Risikos für Asthma-Exacerbationen gezeigt werden.

3 Indikationsstellung

Die Indikation zur AIT wird bei kumulativer Erfüllung folgender Voraussetzungen gestellt [1]:

1. Moderate bis schwere intermittierende und persistierende allergische Rhinitis/Rhinokonjunktivitis und/oder zumindest teilkontrolliertes allergisches Asthma
2. Nachweis einer Immunglobulin-E (IgE)-vermittelten Sensibilisierung mit Hauttestung und/oder in-vitro Diagnostik
3. Eindeutiger Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik, ggf. ist eine Provokationsdiagnostik durchzuführen (bspw. bei Hausstaubmilben). Insbesondere sollte bei Nachweis einer Sensibilisierung gegen perenniale Allergene vor dem Einsatz einer spezifischen Immuntherapie die klinische Relevanz durch eine Provokationstestung (sofern Testsubstanzen vorhanden sind) unter Berücksichtigung der Kontraindikationen überprüft werden. Bei Kindern kann auf diese Provokation verzichtet werden.

4. Fortbestehende klinisch relevante Symptome trotz symptomatischer Therapie und/oder Maßnahmen der Allergenkarenz (sofern möglich). Bei Hausstaubmilben sollte der Versuch einer Allergenkarenz über drei Monate durchgeführt werden (Einsatz milbendichtester Matratzenüberzüge, waschbare Bettdecken und weitere Maßnahmen zur Hausstaubmilbenallergenreduktion) [9,10,11].
5. Wirksamkeitsnachweis der geplanten AIT für die jeweilige Indikation und Altersgruppe (Bei fehlender Zulassung für eine Altersgruppe nach Möglichkeit auf Präparate mit Zulassung in einer anderen Altersklasse zurückgreifen)
6. Patientenalter ≥ 5 Jahre

3.1 Indikationsstellung zur Mehrfachhyposensibilisierung

Nicht selten zeigen Patienten eine Polysensibilisierung, sei es gegen saisonale und perenniale Allergene oder gegen mehrere nicht homologe (z.B. Gräser- / Baumpollen) saisonale Allergengruppen.

Die Indikation zur Mehrfachhyposensibilisierung (Therapie mit zwei oder mehreren Extrakten) mit homologen Extrakten sollte gut dokumentiert sein und nur bei Patienten mit klinisch eindeutiger und klinisch relevanter Symptomatik gestellt werden. Sie besteht nur dann, wenn für jedes der zu therapierenden Allergene (Allergengruppen) die obigen Voraussetzungen zur Indikationsstellung einer AIT kumulativ erfüllt sind und das Vorliegen derselben ausreichend dokumentiert ist. Bei entsprechender Datenlage ist der Einsatz von getrennten Extrakten gegenüber Mischextrakten zu bevorzugen.

Insbesondere sollten bei Fällen mit Mehrfachhyposensibilisierung die klinischen Symptome eindeutig mit dem Sensibilisierungsmuster übereinstimmen. Das Vorliegen einer Sensibilisierung ohne eindeutig dazu passende Symptome rechtfertigt den Einsatz einer AIT nicht.

Zudem ist zu beachten, dass saisonale und ganzjährige Allergene grundsätzlich nicht in einem Extrakt gemischt werden [1].

Beispielfall:

Ein Patient mit einer klinisch eindeutigen allergischen Rhinokonjunktivitis nur saisonal im Frühjahr ohne jegliche perenniale Beschwerdesymptomatik einhergehend mit einer nachgewiesenen Frühblüher- und Hausstaubmilbensensibilisierung benötigt nur eine AIT mit einem Frühblüherextrakt, nicht jedoch mit einem Hausstaubmilbenextrakt.

3.2 Indikationsstellung bei seltenen Allergenen

Im Vergleich zu den zulassungspflichtigen Hauptallergengruppen zur Therapie atopischer Schleimhauterkrankungen (Gräser, Baumpollen, Hausstaubmilben) existieren aktuell nur begrenzte Studien zur Therapie mit selteneren Allergenen. So konnte ein Wirksamkeitshinweis der AIT bei Katzen- und Hundeallergie nur durch wenige Studien untermauert werden [29-33]. Für eine AIT mit Allergenextrakten anderer Tierarten gibt es nur Einzelberichte. Ebenso ist die Wirksamkeit der AIT bei Schimmelpilzallergie (*Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*) nur durch wenige Studien gestützt [34,35,36]. Die Durchführung einer AIT sollte mit diesen Allergenextrakten nur bei sehr strenger Indikationsstellung erfolgen. Beachten Sie bezüglich der Indikationsstellung die obigen Ausführungen und hier insbesondere die Voraussetzung der Allergenkarenz.

3.3 Indikationsstellung bei Insektengiftallergie

Etwa 3,5% der Bevölkerung entwickeln nach einem Hymenopterenstich (z.B. Biene oder Wespe) eine anaphylaktische Allgemeinreaktion [12]. Eine Indikation zur spezifischen Immuntherapie bei einer Allergie auf Hymenopterengift wird gesehen bei Patienten mit einer Bienen- oder Wespengiftallergie bei klinischer Allgemeinreaktion Schweregrad I-IV und Nachweis einer Sensibilisierung (Hauttestung, spezifisches Serum-IgE) auf das reaktionsauslösende Gift [13]. Bei der in-vitro Diagnostik hat sich die Komponenten-basierte Diagnostik einschließlich der Serum-Tryptase als hilfreich erwiesen [12].

Bei Vorliegen einer alleinigen gesteigerten Lokalreaktion nach einem Hymenopterenstich wird in der Regel keine Indikation zur AIT mit Insektengift gestellt. In Einzelfällen ist dies jedoch unter Berücksichtigung patientenindividueller Begleitumstände begründbar. Es sollte beachtet werden, dass insbesondere Insektengiftallergien potentiell lebensgefährdend sind und eine starke bis akut lebensbedrohliche Reaktion hervorrufen können.

3.4 Kontraindikationen für AIT

Unter Beachtung der entsprechenden Fachinformationen des verwendeten Präparates, stellen sich folgende allgemeine Kontraindikationen für eine AIT dar, wobei zusätzlich die jeweilige Fachinformation zu berücksichtigen ist [1,15-22]:

- unkontrolliertes Asthma
- Schwerwiegende Systemreaktionen
- Maligne neoplastische Erkrankungen mit aktuellem Krankheitswert
- Schwere systemische Autoimmunerkrankungen, Immundefekte, relevante Immunsuppression

- Unzureichende Adhärenz, schwere psychiatrische Erkrankungen
- Unbehandelte, chronische Infektion (zum Beispiel HIV, Hepatitis C)

Kontraindikationen für eine SLIT stellen zusätzlich dar:

- Anamnese entzündlicher gastrointestinaler Erkrankungen (zum Beispiel eosinophile Ösophagitis), akute und chronisch rezidivierende Erkrankungen sowie offene Wunden der Mundhöhle.

4 Präparateauswahl

Eine Vielzahl von Studien liegt zum Wirksamkeitsnachweis der AIT für die verschiedenen Allergengruppen vor. Dies gilt insbesondere für die zulassungspflichtigen Allergene. Eine generelle Empfehlung für eine Applikationsform oder ein Krankheitsbild kann hieraus nicht abgeleitet werden [23-28]. Die Auswahl der Applikationsform stellt somit eine Entscheidung im Einzelfall dar und bedarf neben der primären Berücksichtigung der Belege zur Wirksamkeit jedes AIT-Präparates auch die der Kosten. Allgemein sollte bei der Entscheidung für ein Produkt die evidenzbasierte Wirksamkeit und Sicherheit im Fokus stehen. Hierbei kann der Zulassungsstatus eine gute Orientierung bieten. Nur bei zugelassenen Präparaten ist die behördliche Prüfung hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit abschließend und umfassend erfolgt.

„Die staatliche Chargenprüfung ist kein Ersatz für die im Zulassungsverfahren umfassend durch Daten aus klinischen Prüfungen zu belegende klinische Wirksamkeit des Therapieallergens. Im Rahmen der staatlichen Chargenprüfung wird die Qualität und die Übereinstimmung eines Therapieallergens mit den Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs durch Bestimmung von quantitativen Parametern verifiziert und die Einhaltung der Spezifikationen für eine gleichbleibende Qualität kontrolliert.“ [65].

4.1 Therapieallergeneverordnung (TAV)

Mit Einführung der TAV im Jahr 2008 hat der Gesetzgeber verbindliche Regeln für die Herstellung und den Handel von Allergenextrakten festgelegt. Ziel der TAV ist die Qualitätssteigerung der spezifischen Immuntherapie. Neben einer geregelten Chargenprüfung legt die TAV die Modalitäten für eine Zulassungspflicht von Therapieextrakten fest. Demnach sind häufig eingesetzte Allergenextrakte, welche Gräserpollen, Erle, Birke, Hasel, Dermatophagoideesspezies, Bienen- oder Wespengift enthalten zulassungspflichtig und sind ausschließlich als zugelassene Fertigarzneimittel gemäß dem deutschen Arzneimittelgesetz in den Handel zu bringen.

Die TAV räumt eine Übergangsregelung ein, wonach sich noch im Zulassungsprozess befindliche Allergenextrakte, welche die oben genannten Allergene („TAV-Allergene“) enthalten, bis zur Entscheidung über den Zulassungsantrag hinsichtlich der Verschreibungs- und Verkehrsfähigkeit den zugelassenen Präparaten gleichgestellt sind aber den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit noch erbringen müssen [37]. Diese Übergangsregelung soll laut PEI 2026 abgeschlossen sein [66]. Aus der Verkehrsfähigkeit leitet sich jedoch eine Erstattungsfähigkeit nicht automatisch ab – diese wird aktuell kontrovers diskutiert und Prüfanträge können nicht rechtssicher abgeschlossen werden [63,67].

Eine Vielzahl von TAV-Präparaten musste den Markt bereits verlassen bzw. wurden von der pharmazeutischen Industrie vom Markt genommen. Hieraus ergeben sich entsprechende Konsequenzen für Arzt und Patient, da u.U. begonnene Therapien nicht zu Ende geführt werden können. Da auch künftig diesbezüglich Marktrücknahmen nicht ausgeschlossen werden können, sind bei der Präparatewahl das Ende der Übergangsregelung der TAV und mögliche weitere Vertriebsstopps zu bedenken. Es wird empfohlen bei Neueinstellungen für die TAV-Präparate bevorzugt auf zugelassene, in ihrer Wirksamkeit und Sicherheit bestätigte AIT-Extrakte zurückzugreifen.

Sollte kein zugelassenes Präparat zur Verfügung stehen (seltene Allergene) kann auf anderweitig verkehrsfähige Allergenpräparate zurückgegriffen werden, die eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz gemäß EMA Guidelines aufweisen.

Der Zulassungsstatus eines AIT-Produktes kann u.a. über nachstehende Quellen überprüft werden:

- Tabellen zu AIT-Leitlinie 2022 (https://dgaki.de/wp-content/uploads/2022/09/Leitlinie_AIT_Pfaar-dtsch_09-2022.pdf)
- Webseite des PEI (<https://www.pei.de/DE/home/home-node.html>)
- Zulassungsnummer in der Fachinformation oder auf der Verpackung

Hierdurch können zugelassene Präparate von (noch) nicht zugelassenen Präparaten sowie individuellen Rezepturen abgegrenzt werden.

Die Zulassungspflicht der TAV umfasst nicht das ganze notwendige Allergenspektrum um individuelle allergische Erkrankungen mittels AIT zu therapieren. Der Gesetzgeber hat daher die Möglichkeit eingeräumt, seltener eingesetzte Allergene (z.B. Esche, Beifuß, Alternaria, Tierallergene wie z.B. Katze, Vorratsmilbe wie z.B. *Acarus siro* u.a.) als sogenannte Individualrezepturen ohne Zulassungspflicht außerhalb der TAV auch weiterhin verordnen zu können [39].

Eine Beimischung dieser Allergene zu den zulassungsbedürftigen Allergenen ist nicht möglich, ansonsten unterliegt dieser Extrakt der TAV und bedarf einer Zulassung.

4.2 Präparateauswahl bei Kindern und Jugendlichen

Hier ist die Anzahl der Studien aktuell noch gering, weshalb es für die Versorgung im Kindes- und Jugendalter mit zugelassener, durch klinische Studien in Wirksamkeit und Sicherheit belegter AIT, weiterer Studien bedarf.

Insgesamt lassen sich folgende Erkenntnisse bei der AIT-Versorgung von Kindern und Jugendlichen ableiten [61,62]:

- Die Wirksamkeit für Kinder ab 5 Jahren ist bei einzelnen zugelassenen Präparaten bei der Gräserpollen-Allergie bei SCIT und SLIT gut belegt. Produktspezifische Unterschiede müssen in dieser Hinsicht allerdings berücksichtigt werden.
- Bei Baumpollen fehlen spezifische Studien der SLIT für Kinder und Jugendliche noch bei allen Präparaten – eine erste Studie wurde im Jahre 2021 initiiert. Für die SCIT liegen auch hier zugelassene Präparate mit nachgewiesener Wirksamkeit vor.
- Bei Hausstaubmilben liegen für die SLIT klinische Studien für Jugendliche und dementsprechend zugelassene Präparate mit nachgewiesener Wirksamkeit vor. Auch hier wurden weitere Studien initiiert. Für die Applikationsform der SCIT gibt es auch hier für alle Altersklassen zugelassene Präparate mit nachgewiesener Wirksamkeit.

Gerade bei Kindern und Jugendlichen als vulnerable Gruppe gilt die Empfehlung zugelassene Therapieallergene einzusetzen. Sollte bei den TAV-relevanten Therapieallergenen in Analogie zur Arzneimittelrahmenvorgabe von GKV-Spitzenverband und KBV innerhalb der Applikationsform kein zugelassenes Produkt für die entsprechende Altersklasse zur Verfügung stehen, kommt nach kritischer Diskussion mit den Eltern sowie entsprechender Aufklärung der Einsatz eines in einer anderen Altersklasse zugelassenen und somit in der Wirksamkeit und Sicherheit bestätigten Therapieallergens in Betracht, sofern keine medizinischen Gründe dagegensprechen. Der grundsätzliche Haftungsübergang bei einem off-label-use inklusive kritischer Abwägung und Diskussion mit den Eltern, entsprechender Aufklärung und lückenloser Therapiedokumentation bleibt unberührt und gilt uneingeschränkt weiter.

4.3 Präparateauswahl bei Mehrfachhyposensibilisierung

Die Effizienz einer AIT hängt von der optimalen therapeutischen Dosis eines jeden einzelnen klinisch relevanten Allergens ab. Die Daten zur Wirksamkeit und den immunologischen Effekten der AIT basieren im Wesentlichen auf Studien, bei denen eine Monotherapie mit einem Allergenex-

trakt durchgeführt wurde. Es sollten daher keine unterschiedlichen (nicht homologen) Allergengruppen in einer zur Therapie verwendeten Allergenpräparation gemischt werden, wenn der Einsatz einer solchen Mischung nicht durch Daten aus klinischen Studien gestützt wird [1].

Saisonale und perenniale Allergene sollen grundsätzlich nicht in einem Extrakt gemischt werden. Dies trifft ebenso zu für Kombinationen aus Milben- und Tierallergenen, Milben- und Schimmelpilzallergenen oder Extrakten mit Pollen- und Schimmelpilzallergien, die aufgrund enzymatischer Abbauvorgängen nie gemischt werden dürfen [41].

5 Durchführung der AIT

Die AIT sollte von Ärzten durchgeführt werden, welche entweder über die Zusatzbezeichnung Allergologie oder über ausreichende entsprechende Therapieerfahrungen verfügen und zur Notfallbehandlung unerwünschter Arzneimittelunverträglichkeiten (anaphylaktischer Schock, Asthma bronchiale u.a.) in der Lage sind [1,42,43].

Die Patienten sind vor der AIT über die Durchführung, Art und Dauer der Behandlung sowie zu erwartende Wirkungen und unerwünschte Nebenwirkungen aufzuklären [1]. Diese Aufklärung muss dokumentiert werden [44]. Schriftliche Informationen zur AIT sollten dem Patienten zur Verfügung gestellt werden. Es ist empfehlenswert die Einwilligung des Patienten bzw. der Eltern schriftlich einzuholen [1].

5.1 SCIT

Bei sachgerechter Durchführung ist die SCIT als sichere und gut verträgliche Therapie anzusehen [44,45,46].

Vor jeder SCIT wird der Patient nach relevanten Grunderkrankungen, der Verträglichkeit der letzten Injektion, durchgemachten Erkrankungen, Medikamenteneinnahme und Impfungen befragt sowie das Intervall zur letzten SCIT überprüft. Augmentationsfaktoren (z.B. körperliche Belastung, Sauna, Alkoholgenuss) für allergische Reaktionen sollte kurz vor SCIT und für den Rest des Tages gemieden werden.

Bei saisonalen Allergenen wird die Behandlung bis zur Erhaltungsdosis in der Regel außerhalb der Pollenflugphase eingeleitet, die Fachinformation ist diesbezüglich zu beachten.

Eine kosaisonale Durchführung einer SCIT ohne Dosisreduktion ist bei Fehlen von allergischen Symptomen bei Injektion unter Berücksichtigung der Fach- und Gebrauchsinformation prinzipiell möglich.

Bei Vorliegen von nennenswerten allergischen Symptomen während der Pollenflugphase empfiehlt sich eine Dosisreduktion, in bestimmten Fällen (z.B. bronchiale Hyperreagibilität und Asthma) auch das Aussetzen der Therapie während der Pollenflugphase. Die Entscheidung hierüber sollte sich auch an der Fachinformation orientieren.

Lokale Schwellungen am Injektionsort sind sehr häufig. Gesteigerte Lokalreaktionen (>10cm Durchmesser der Rötung und Schwellung am Injektionsort) können einen Grund darstellen, die Dosierung entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation zu adaptieren. Eine gesteigerte Lokalreaktion stellt jedoch kein erhöhtes Risiko einer Allgemeinreaktion bei Weiterführung der SCIT dar [47]. Bei Anwendung von Al (OH)³-haltigen SCIT-Produkten kann es selten, insbesondere bei zu oberflächlicher Injektion, zu Granulombildungen kommen. In diesen Fällen ist eine Umstellung auf ein Alternativpräparat zu diskutieren [48,49,50].

Wird eine Immuntherapie mit unterschiedlichen Extrakten am gleichen Tag durchgeführt, wird aus Sicherheitsgründen ein Abstand von 30 Minuten zwischen den Injektionen empfohlen.

Aus der Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) von 2014 ergibt sich aufgrund der derzeitigen Datenlage kein erhöhtes Gefährdungspotential bei Kindern oder Erwachsenen durch SCIT mit aluminiumadjuvantierten Therapieextrakten [49,50,51].

Systemisch allergische Reaktionen stellen ein für die AIT typisches Nebenwirkungspotential dar. In leichter bis schwerer Form können sie die Haut, den Gastrointestinaltrakt, die Atemwege und das Herz-Kreislauf-System betreffen. Gemäß Daten aus dem PEI ergibt sich eine Inzidenz von schweren Reaktionen bezogen auf Injektionen mit nichtmodifizierten (nativen) Allergenen von 0.002 - 0.0076%, bei chemisch modifizierten Allergenextrakten 0.0005 - 0.01% [52].

Schwere Reaktionen sind teilweise erklärbar durch Risikofaktoren wie

- aktuelle allergische Symptome und potentielle Allergenbelastung
- aktuelle Infekte
- Mastzellerkrankungen
- Hyperthyreose
- unkontrolliertes, unzureichend behandeltes Asthma
- frühere anaphylaktische Reaktion während der AIT
- hoher Sensibilisierungsgrad des Patienten

- inadäquate Dosierung oder ungeeignete Injektionstechnik
- unangemessene Kreislaufbelastung, starke körperliche Anstrengung, Sauna,
- übermäßiger Alkoholgenuss des Patienten

5.2 SLIT

Die sublinguale Immuntherapie ist bei sachgerechter Durchführung sicher und gut verträglich [53,54].

Die erste Dosis sollte unter Berücksichtigung der Fach- und Gebrauchsinformation unter Kontrolle eines allergologisch erfahrenen Arztes einzunehmen [53,55].

Bei einigen SLIT-Präparaten kann unter Berücksichtigung der Fach- und Gebrauchsinformation ein intrasaisonaler Beginn erfolgen. Dieses Vorgehen wird jedoch nicht generell empfohlen.

Wird eine Immuntherapie mit unterschiedlichen Extrakten am gleichen Tag durchgeführt, wird aus Sicherheitsgründen ein Abstand von 30 Minuten zwischen den Allergengaben empfohlen [66].

Unter Berücksichtigung der Fach- und Gebrauchsinformation ist die SLIT bei Virusinfektionen des Respirationstraktes eventuell zu unterbrechen und danach wieder fortzusetzen. Bei akuten Entzündungen oder Verletzung der Mund- bzw. Rachenschleimhaut, bei größeren Eingriffen (Zahnextraktion) in der Mundhöhle, bei akuter Gastroenteritis oder bei unkontrolliertem Asthma sollte unter Berücksichtigung der Fach- und Gebrauchsinformation die SLIT ausgesetzt werden.

Bei mehrtägiger Pause ist die Wiederaufnahme der Behandlung je nach Fach- und Gebrauchsinformation durchzuführen.

Eine häufige Nebenwirkung bei 40 bis 75% der Patienten stellen lokale Reizerscheinungen im Mund-/Rachenraum dar, die vorwiegend mild sind und während der Anfangsphase auftreten [53,56,57,58]. Gastrointestinale Nebenwirkungen werden mit 14% angegeben [54]. Antihistaminika als Prämedikation können hilfreich sein [1,44]. Hier ist gemäß der Arzneimittel-Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses zu beachten, dass nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel bei Erwachsenen zu Lasten des Versicherten verordnet werden sollen, wenn diese zur Behandlung der Erkrankung medizinisch notwendig, zweckmäßig und ausreichend sind.

Da die Nebenwirkungen bei SLIT in der Regel bei häuslicher Applikation auftreten, muss der Patient sorgfältig über das Nebenwirkungspotential, aber auch über die bereits oben genannten Situationen aufgeklärt werden, in denen die SLIT ausgesetzt werden muss [53].

Das Risiko für schwere unerwünschte systemische Reaktionen ist bei SLIT deutlich geringer als bei SCIT. Allerdings sind auch hier schwere Fälle anaphylaktischer Reaktionen beschrieben, zu- meist jedoch nach Behandlungen, die nicht den heutigen Standards entsprechen. Ein wichtiger Risikofaktor stellt auch hier die Behandlung von Patienten mit ungenügend kontrolliertem Asthma dar [57].

5.3 Notfalltherapie

Systemische Nebenwirkungen nach SCIT treten meist innerhalb der Beobachtungszeit von 30 Minuten in der Praxis auf [44]. Systemische Reaktionen bedürfen wegen der Gefahr einer schnellen Verschlimmerung umgehend einer Therapie. Arzt sowie Praxispersonal müssen vertraut sein mit Medikamenten und Ausrüstung zur Behandlung eines allergologischen Notfalls.

Die Empfehlungen zur Notfalltherapie gelten analog auch für anaphylaktische Reaktionen nach SLIT.

5.4 Compliance und Adhärenz

Compliance sowie Adhärenz sind maßgebliche Faktoren, die den Erfolg einer AIT beeinflussen [59,60,14,38].

Die Optimierung der Compliance sowie Adhärenz sollte unabhängig von der Applikationsart zentrales Ziel während einer AIT sein. Eine optimierte Praxisorganisation unter Einbeziehung einer erhöhten Mitverantwortung des Patienten sollte dazu beitragen, die Therapieadhärenz des Patienten zu erhöhen und damit den Therapieerfolg der AIT zu sichern.

Eine detaillierte Patientenaufklärung trägt positiv zur Compliance und Adhärenz bei. Diese beinhaltet neben der Darstellung von Chancen und Risiken der AIT auch die Notwendigkeit einer mehrjährigen Therapiedauer sowie den Zulassungsstatus der einzelnen AIT-Präparate. Sie ist somit zentraler Bestandteil der Therapie und gut zu dokumentieren [1].



6 Dauer der Therapie

Ist die Behandlung nach einem, spätestens zwei Jahren als nicht erfolgreich einzustufen, muss die Indikationsstellung nochmals kritisch überprüft werden und ggf. abgebrochen werden, bzw. bei Notwendigkeit ein Präparatewechsel erfolgen.

Die Dauer der AIT (SCIT und SLIT) mit Atemwegsallergien sollte mindestens drei Jahre betragen.

6.1 Therapiedauer bei Insektengift-AIT

Bei Patienten ohne Risikofaktoren kann die Insektengift- AIT beendet werden, wenn folgende Voraussetzungen kumulativ erfüllt sind:

- Erhaltungstherapie erfolgte über mindestens drei bis fünf Jahre
- Die Injektionen wurden ohne systemische anaphylaktische Nebenwirkungen vertragen
- ein Stich des ursächlichen Insekts (bevorzugt Stichprovokation) führte zu keiner systemischen Reaktion

Sollte die Voraussetzung 1 und 2 erfüllt sein, die Voraussetzung 3 jedoch nicht und kein Verlust der Hauttestreagibilität und Verlust der spezifischen IgE-Antikörper vorliegen, ist bei einem Abbruch der spezifischen Immuntherapie nach mindestens 3 Jahren ein nicht genau zu bezifferndes Restrisiko für den Patienten gegeben. In diesem Fall ist die Entscheidung im Konsens mit dem Patienten zu treffen und dieser entsprechend aufzuklären. Die Verordnung eines kompletten Notfallsets (Antihistaminikum, Corticoid, Adrenalin- Autoinjektor) ist in diesen Fällen notwendig.

Bei erhöhtem Risiko für schwere Anaphylaxie hängt die Therapiedauer vom Risikoprofil des Patienten ab. Eine lebenslange AIT mit Hymenopteregift wird empfohlen bei Patienten mit Mastozytose, Herz-Kreislauf- oder Atemstillstand durch Hymenopteregiftanaphylaxie oder anderen außergewöhnlichen Risiken [12].

Bei besonderer Insektengiftexposition erfolgt die Hymenopteregift-AIT über die übliche Behandlungsdauer hinaus bis zum Ende des intensiven Kontakts. Dabei sollte die AIT mindestens über sechs Monate nach dem letzten Stich fortgeführt werden.

LITERATUR

1. Pfaar O, et al. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergol Select.* 2022; 6: 167-232. DOI 10.5414/ALX02331E
2. Bagnasco M, Altrinetti V, Psece G et al. Pharmacokinetics of Der p 2 allergen and derived monomeric allergoid in allergic volunteers. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138: 197-202
3. Allam JP, Würtzen PA, Reinartz M et al. Phl p 5 resorption in human oral mucosa leads to dose-dependent and time-dependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation, and enhances their migratory and TGF-beta1 and IL-10 producing properties. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 638- 45.e1
4. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapie. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 780-91
5. Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol* 2004; 172: 3252-9
6. Takhar P, Smurthwaite L, Coker HA et al. Allergen drives class switching to IgE in the nasal mucosa in allergic rhinitis. *J Immunol* 2005; 174: 5024-32
7. Reisinger J, Horak F, Pauli G et al. Allergen-specific nasal IgG antibodies induced by vaccination with genetically modified allergens are associated with reduced nasal allergen sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 347-54
8. Akdis M, Verhagen J, Taylor A et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004; 199: 1567-75
9. Götzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma: systematic review. *Allergy* 2008;63:646-59
10. Kopp MV, Niggemann B, Forster J. House dust mite allergy: complete removal of the provoking allergen in a primary therapeutic approach. *Allergy* 2009;64:1402-3
11. Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I et al. S3-Leitlinie Allergieprävention - Update 2009. *Allergo J* 2009;18:332-41

12. Przybilla B, Rueff F, Walker A et al. Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. *Allergo J* 2011;20:318-39
13. Ring J, Meßmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 199;1:466-9
14. Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med* 1990;323:1601-3
15. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), eds. Nationale Versorgungs Leitlinie Asthma - Langfassung, 4. Aufl 2020.
16. Global Initiative for Asthma (GINA), ed. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2022). www.ginasthma.org
17. Linneberg A, Madsen F, Skaaby T. Allergen-specific immunotherapy and risk of autoimmune disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:635-9
18. Linneberg A, Jacobsen RK, Jespersen L, Abildstrom SZ. Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with incidence of autoimmune disease, ischemic heart disease, and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:413- 19
19. Fodeman J, Jariwala S, Hudes G et al. Subcutaneous allergen immunotherapy in 3 patients with HIV. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:320-1
20. Randhawa IS, Junaid I, Klaustermeyer WB. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:495-7
21. Müller UR, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:606-10
22. Wedi B, Rueff F. Pharmakoprophylaxe und Begleitmedikation bei spezifischer Immuntherapie. *Hautarzt* 2011;62:663-70
23. Bachert C. Comparison of solutions for sublingual immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 142:89-90
24. Calderon MA, Casale TB, Togias A et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:30-8

25. Compalati M, Penagos M, Tarantini F et al. Specific immunotherapy for respiratory allergy: state of the art according current meta-analyses. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:22-8
26. Calderon M, Mösges R, Hellmich M, Demoly P. Towards evidence-based medicine in specific grass pollen immunotherapy. *Allergy* 2010;65:420-34
27. Dretzke J, Meadows A, Novielli N et al. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1361-66
28. Calderon MA, Casale TB, Nelson HS, Demoly P. An evidence-based analysis of house dust mite allergen immunotherapy: a call for more rigorous clinical studies. *J Allergy Clin Immunol* 2013;231:1322-26
29. Bucor 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
30. Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H et al. Immunotherapy with cat- and dog- dander extracts. V. Effects of 3 years treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:955- 64
31. Hedlin G, Heilborn H, Lilja G et al. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:879- 85
32. Nanda A, O`Connor M, Anand M et al. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1339-44
33. Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnevig V et al. Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. I. Clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:478-87
34. Dreborg S, Agress B, Foucard T et al. A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. I. Clinical results. *Allergy* 1986;41:131-40
35. Horst M, Hejjaoui A, Horst V et al. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:460-72

36. Malling HJ, Dreborg S, Weeke B. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. V. Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with *Cladosporium herbarum*. *Allergy* 1986;41:507-19
37. Englert S, May S, Kaul S, Vieths S. Die Therapieallergene-Verordnung. Hintergrund und Auswirkungen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2012; 55: 351-57
38. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97
39. May S, Haustein D. Die individuelle Rezeptur in der spezifischen Immuntherapie. Notwendigkeit und Fehlerquellen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001;44: 719-23
40. N.N
41. Nelson HS. Specific immunotherapy with allergen mixes: what is the evidence? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:549-53
42. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), ed. Stellungnahme der AKdÄ zur allergenspezifischen Immuntherapie. *Dtsch Ärztebl.* 2007;104:A3355-7
43. Zylka-Menhorn V. Hyposensibilisierung bald nur noch durch "erfahrene Ärzte". *Dtsch Ärztebl* 1995;92:A1434
44. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006;61 Suppl 82:1-20
45. Cox L, Calderon M, Pfaar O. Subcutaneous allergen immunotherapy for allergic disease: examining efficacy, safety and cost-effectiveness of current and novel formulations. *Immunotherapy* 2012;4:601-16
46. Malling HJ. Minimising the risks of allergen-specific injection immunotherapy. *Drug Saf* 2000;23:323-32
47. 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

48. Vogelbruch M, Nuss B, Körner M et al. Aluminium-induced granulomas after inaccurate intradermal hyposensitization injections of aluminium-adsorbed depot preparations. *Allergy* 2000;55:883-7
49. Netterlid E, Hindsén M, Björk J et al. There is an association between contact allergy to aluminium and persistent subcutaneous nodules in children undergoing hyposensitization therapy. *Contact Dermatitis* 2009;60:41-9
50. Frost L, Johansen P, Pedersen S et al. Persistent subcutaneous nodules in children hyposensitized with aluminium-containing allergen extracts. *Allergy* 1985;40:368-72
51. Lopez S, Pelaez A, Navarro LA et al. Aluminium allergy in patients hyposensitized with aluminium-precipitated antigen extracts. *Contact Dermatitis* 1994;31:37-40
52. Lüderitz-Püchel U, Keller-Stanislawski B, Haustein D. Neubewertung des Risikos von Test- und Therapieallergenen. Eine Analyse der UAW-Meldungen von 1991- 2000. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001;44:709-18
53. Canonica GW, Cox L, Pawankar R et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization journal 2014;7:6
54. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD002893
55. Canonica GW, Bousquet J, Casale T et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009;64 Suppl 91:1-59
56. Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1021-35
57. Calderon MA, Simons FE, Malling HJ et al. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2012;67:302-11
58. Passalacqua G, Garelli V, Scifo F et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and conjunctivitis. *Immunotherapy* 2013;257-64
59. Haynes R. Einleitung. In: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. *Compliance Handbuch*. München: Oldenburg; 1986.p.11-8
60. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97

61. Horn A, Bachert C, Brehmer D (2022): Versorgungsfokus Kinder und Jugendliche in der AIT – Entscheidungskaskade entlang der Rahmenvorgabe Arzneimittel (Applikationsweg SCIT). Wiesbaden.
62. Horn A, Bachert C, Brehmer D (2022): Versorgungsfokus Kinder und Jugendliche in der AIT – Entscheidungskaskade entlang der Rahmenvorgabe Arzneimittel (Applikationsweg SLIT). Wiesbaden.
63. Gaßner, Maximilian (2022): Therapieallergene: Staatsversagen – semper idem. Pharma Recht (2), S. 82-92.
64. Kleine Anfrage CDU/CSU: Deutscher Bundestag Drucksache 20/6620
20. Wahlperiode 28.04.2023
65. Reinald Edel (Feb 2021): Evidenz für Therapieallergene. Interview mit Dr. Andreas Bonerzt. PRÄGNANT.
66. Sturm, G. J., Vogelberg, C., Marchon, M., Horn, A., Vitzthum, H. G., Memar-Baschi, M. P., & Kleine-Tebbe, J. (2019). Coadministration of sublingual immunotherapy tablets and management of potential adverse effects: Austrian, German, and Swiss expert recommendations. *Clinical Therapeutics*, 41(9), 1880-1888.
67. Engelke, K., & Seubert, S. (2020). GKV-Erstattungsfähigkeit von verkehrsfähigen Therapieallergenen. *Medizinrecht*, 38(7), 546-550.