

Konsentiente Kriterien zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit einer spezifischen Immuntherapie

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.

INHALT

1. Einführung	3
2. Indikationsstellung	3
2.1.Indikationsstellung zur Parallel/Doppelhyposensibilisierung	4
2.2.Indikationsstellung bei seltenen Allergenen	4
2.3.Indikationsstellung bei Insektengiftallergie	5
2.4.Kontraindikationen für SIT	5
3. Präparateauswahl	6
3.1.Therapieallergeneverordnung (TAV)	6
3.2.Präparateauswahl bei Parallel/Doppelhyposensibilisierung	7
4. Durchführung der SIT	8
4.1.SCIT	8
4.2.Notfalltherapie	11
4.3.Compliance und Adhärenz	11
5. Dauer der Therapie	11
5.1.Therapiedauer bei Insektengift-SIT	12
Literatur	13

1. Einführung

Die spezifische Immuntherapie (SIT) 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: Bildung von Antikörpern, welche die allergeninduzierte Immunantwort blockieren (u.a. IgG-Antikörper), Aktivierung T-regulatorischer Zellen, welche die Aktivierung von B-Zellen und die spezifische T-Zell-Antwort auf Allergene durch Mediatorfreisetzung (u.a. TGF β , Interleukin-10) hemmen und die Induktion von Zytokinen zur lokalen Inhibition der allergischen Entzündung¹⁻⁸.

Von einer Immuntherapie bei respiratorischen allergischen Erkrankungen ist zu erwarten, dass ihre positiven therapeutischen Effekte weit über den Zeitraum der Behandlung hinaus anhalten. Des Weiteren senkt die SIT das Risiko der Asthmaentstehung und der Neusensibilisierung.

2. Indikationsstellung

Die Indikation zur SIT wird bei kumulativer Erfüllung folgender Voraussetzungen gestellt:



- Nachweis einer Immunglobulin-E (IgE)-vermittelten Sensibilisierung mit Hauttestung und/oder in-vitro Diagnostik
- eindeutigem Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik. Ggf. ist eine Provokationsdiagnostik durchzuführen
- Alleinige Allergenkarenz ist nicht möglich oder nicht ausreichend. Bei Hausstaubmilben sollte der Versuch einer Allergenkarenz über drei Monate durchgeführt werden (Einsatz milbendichter Matratzenüberzüge, waschbare Bettdecken und weitere Maßnahmen zur Hausstaubmilbenallergenreduktion)⁹⁻¹¹.

Bei Nachweis einer Sensibilisierung gegen perenniale Allergene sollte vor dem Einsatz einer spezifischen Immuntherapie die klinische Relevanz durch eine Provokationstestung unter Berücksichtigung der Kontraindikationen überprüft werden. Bei Kindern kann auf diese Provokation verzichtet werden.

- standardisierter bzw. qualitativ hochwertige Extrakte sollten für das entsprechende Allergen verfügbar sein
- Patientenalter \geq 5 Jahre



2.1. 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 2 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 die obigen Voraussetzungen zur Indikationsstellung zur SIT kumulativ erfüllt sind und das Vorliegen derselben ausreichend dokumentiert sind. Der Einsatz von getrennten Extrakten ist hier gegenüber Mischextrakten zu bevorzugen. Soweit der Einsatz von Mischextrakten im Rahmen der Vorgaben der aktuellen Therapieallergeneverordnung (siehe Punkt 3.1) erfolgt, ergibt sich hieraus kein Nachteil für den behandelnden Arzt.

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 SIT nicht.

Beispielsfall:

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 SIT mit einem Frühblüherextrakt, nicht jedoch mit einem Hausstaubmilbenextrakt.

2.2. 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 eine Wirksamkeit der SIT bei Katzen- und Hundeallergie nur durch wenige Studien belegt werden²⁹⁻³³. Für eine

SIT mit Allergenextrakten anderer Tierarten gibt es nur Einzelberichte. Ebenso ist die Wirksamkeit der SIT bei Schimmelpilzallergie (*Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*) nur durch wenige Studien belegt³⁴⁻³⁶. Die Durchführung einer SIT 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.

2.3. Indikationsstellung bei Insektengiftallergie

Etwa 3,5% der Bevölkerung entwickeln nach einem Hymenopterenstich (z.B. Biene oder Wespe) eine anaphylaktische Allgemeinreaktion¹². 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 Gift¹³. Bei der in-vitro Diagnostik hat sich die Komponenten-basierte Diagnostik einschließlich der Serum-Tryptase als hilfreich erwiesen¹².

Bei Vorliegen einer alleinigen gesteigerterten Lokalreaktion nach einem Hymenopterenstich wird in der Regel keine Indikation zur SIT mit Insektengift gestellt. In Einzelfällen ist dies jedoch unter Berücksichtigung patientenindividueller Begleitumstände begründbar.

2.4. Kontraindikationen für SIT

Unter Beachtung der entsprechenden Fachinformationen des verwendeten Präparates, stellen sich folgende Kontraindikationen für eine SIT allgemein dar:



- teilkontrolliertem oder unkontrolliertem Asthma bei Erwachsenen^{15,16}
- unkontrolliertes Asthma bei Kindern^{1,15}
- schwere Autoimmunerkrankungen. Nach individueller Abwägung und Berücksichtigung der aktuellen Krankheitsaktivität kann eine SIT in Betracht gezogen werden bei Hashimoto-Thyreoditis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, multipler Sklerose, Myasthenia gravis, Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis^{17,18}
- Immundefekte, Immundefizienz und Immunsuppression ausgenommen bei chronischer, unter hochdosierter antiviraler Therapie (HAART) stehende Patienten mit stabiler HIV-Infektion bei negativer HIV-Replikation und normwertiger CD4-Zahlen^{1,19,20}

- Maligne neoplastische Erkrankungen bei aktuellem Krankheitswert
- Auftreten schwerwiegender systemischer Nebenwirkungen bei in der Vergangenheit durchgeführter SIT
- unzureichende Compliance des Patienten
- Schwangerschaft: Während einer Schwangerschaft sollte eine SIT nicht eingeleitet werden. Die Fortführung einer SIT mit Aeroallergenen bei guter Verträglichkeit möglich, die Fortführung der SIT bei Insektengiftallergie bei guter Verträglichkeit ist ratsam.

Kontraindikationen für eine **SCIT** stellen zusätzlich dar:

- Behandlung mit Betablockern (lokal oder systemisch). Bei Insektengiftallergien kann eine SCIT bei absoluter Notwendigkeit auch unter einem Betablocker durchgeführt werden²¹
- Behandlung mit ACE-Hemmern²² für SCIT mit Insektengifte
- Erkrankungen bei denen die Gabe von Adrenalin kontraindiziert ist

Kontraindikationen für eine **SLIT** stellen zusätzlich dar:

- akuten Entzündungen der Mundhöhle mit schweren Symptomen

3. Präparateauswahl



Eine Vielzahl von Studien liegen zum Wirksamkeitsnachweis der SIT 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 werden²³⁻²⁸. Die Auswahl der Applikationsform stellt somit eine Entscheidung im Einzelfall dar und bedarf neben der Berücksichtigung der Belege zur Wirksamkeit jedes SIT-Präparats auch die der Kosten.

3.1. 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, Dermatophagoides spezie, 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 diese oben genannten Allergene enthalten, bis zur Entscheidung über den Zulassungsantrag hinsichtlich der Verschreibungs- und Verkehrsfähigkeit den zugelassenen Präparaten gleichgestellt sind³⁷. Diese Übergangsregelung dauert bis mindestens bis Ende des Jahres 2019. Bei der Präparateauswahl sollte zukünftig das Ende der Übergangsregelung der TAV bedacht werden, da ggf. bei nicht Erteilung der Zulassung, ein Präparat mit dem bereits eine Therapie begonnen wurde, nach dem Ende der Übergangsregelung nicht mehr verfügbar sein könnte.

Bereits zugelassene Präparate können über die Zulassungsnummer in der Fachinformation und auf der Verpackung von (noch) nicht zugelassenen Präparaten sowie individuellen Rezepturen abgegrenzt werden. Eine gute und aktuelle Übersicht bietet hier auch eine Zusammenstellung der deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie: <http://www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit/sit-produkte-studien-zulassung/>

Die Zulassungspflicht der TAV umfasst nicht das ganze notwendige Allergenspektrum um individuelle allergische Erkrankungen mittels SIT 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 über das Jahr 2019 hinaus verordnen zu können³⁹.

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

3.2. Präparateauswahl bei Mehrfachhyposensibilisierung

Die Effizienz einer SIT hängt von der optimalen therapeutischen Dosis eines jeden einzelnen klinisch relevanten Allergens ab. Die Daten zur Wirksamkeit und den immunologischen Effekten der SIT basieren im Wesentlichen auf Studien bei denen eine Monotherapie mit einem Allergenextrakt durchgeführt wurde. Es sollten daher keine unterschiedlichen (nicht homologen) Allergengruppen in einer zur Therapie verwendeten Allergenpräparation gemischt werden, wenn der Einsatz einer solchen Mischung nicht durch Daten aus klinischen Studien gestützt wird¹.

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 dürfen⁴¹.

4. Durchführung der SIT

Die SIT sollte nur 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 Durchführung der SIT ist eine ärztliche Tätigkeit, eine Delegation an medizinisches Hilfspersonal ist nicht gegeben.

Die Patienten sind vor der SIT über die **Durchführung, Art und Dauer** der Behandlung sowie erwartende Wirkungen und unerwünschte Nebenwirkungen aufzuklären. Diese Aufklärung muss dokumentiert werden⁴⁴. Schriftliche Informationen zur SIT sollten dem Patienten zur Verfügung gestellt werden. Es ist empfehlenswert die Einwilligung des Patienten bzw. der Eltern schriftlich einzuholen¹.



4.1. SCIT

Bei sachgerechter Durchführung ist die SCIT als sichere und gut verträgliche Therapie anzusehen⁴⁴⁻⁴⁶.

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.

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 dar⁴⁷. Bei Anwendung von Al(OH)₃-haltigen SCIT Produkten kann es selten, insbesondere bei zu oberflächlicher Injektion, zu Granulombildungen kommen. In diesen Fällen empfiehlt sich eine Umstellung auf ein Alternativpräparat⁴⁸⁻⁵⁰.

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 Therapieextrakten⁴⁹⁻⁵¹.

Systemisch allergische Reaktionen stellen ein für die SIT 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
- instabiles und unzureichend behandeltes Asthma
- hoher Sensibilisierungsgrad des Patienten
- inadäquate Dosierung oder ungeeignete Injektionstechnik
- unangemessene Kreislaufbelastung, starke körperliche Anstrengung, Sauna,
- übermäßiger Alkoholkonsum des Patienten

4.2. SLIT

Die sublinguale Immuntherapie ist bei sachgerechter Durchführung sicher und gut verträglich^{53,54}.

Die erste Dosis ist unter Berücksichtigung der Fach- und Gebrauchsinformation unter Umständen 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.

Eine kosaisonale Durchführung der SLIT ohne Dosisreduktion kann bei fehlenden oder geringen allergischen Symptomen unter Berücksichtigung der Fach- und Gebrauchsinformation bei sorgfältiger Dokumentation erfolgen.

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

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 (Zahnextraction) 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 Dosis je nach Fach- und Gebrauchsinformation zu reduzieren.

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^{53,56-58}. Gastrointestinale Nebenwirkungen werden mit 14% angegeben⁵⁴. 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 nicht in der Praxis sondern 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 muss⁵³.

Das Risiko für schwere unerwünschte systemische Reaktionen ist bei SLIT deutlich geringer als bei SCIT. Allerdings sind auch hier schwere Fälle anaphylaktischer Reaktionen beschrieben, zumeist jedoch nach Behandlungen, die nicht den heutigen Standards entsprechen. Ein wichtiger Risikofaktor stellt auch hier die Behandlung von Patienten mit ungenügend kontrolliertem Asthma dar⁵⁷.

4.3. Notfalltherapie

Systemische Nebenwirkungen nach SCIT treten meist innerhalb der Beobachtungszeit von 30 Minuten in der Praxis auf⁴⁴. 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.

4.4. Compliance und Adhärenz

Compliance sowie Adhärenz sind maßgebliche Faktoren, die den Erfolg einer SIT beeinflussen^{59,14,38}.

Die Optimierung der Compliance sowie Adhärenz sollte unabhängig von der Applikationsart zentrales Ziel während einer SIT 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 SIT zu sichern.

5. 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 SIT (SCIT und SLIT) mit Atemwegsallergien sollte mindestens drei Jahre betragen.

5.1. Therapiedauer bei Insektengift-SIT

Bei Patienten ohne Risikofaktoren kann die Insektengift- SIT 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 bezifferendes 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 SIT mit Hymenopteregift wird empfohlen bei Patienten mit Mastozytose, Herz-Kreislauf- oder Atemstillstand durch Hymenopteregiftanaphylaxie oder anderen außergewöhnlichen Risiken¹².

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

Literatur

1. Pfaar O, Bachert C, Bufe A et al. Leitlinie zur (allergen-)spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J Int* 2014; 23: 282-319
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 immunotherapy. *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. Mücke-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 Wespenallergie. *Allergo J* 2011;20:318-39
13. Ring J, Meißner 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 - Lanfassung, 2. Aufl Version

16. Global Initiative for Asthma (GINA), ed. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2007). 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. Pfaar O, Biedermann T, Klimek L et al. Depigmented-polymerized mixed grass/birch pollen extract immunotherapy is effective in polysensitized patients. *Allergy* 2013;68:1306-13
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 Arztebl.* 2007;104:A3355-7
43. Zylka-Menhorn V. Hyposensibilisierung bald nur noch durch "erfahrene Ärzte". *Dtsch Arztebl* 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, MallingHJ 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, Sclifo 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

Stand März 2017