

Spezifische Immuntherapie im Kindesalter – Praktische Durchführung

Sarah Müller-Stöver, Philippe Stock

Übersicht

Einleitung	215
Grundlagen	216
Indikationen und Kontraindikationen zur SIT	217
Allergenpräparate	218
Praktische Durchführung	220
Nebenwirkungen	223
Compliance	224
Ausblick	224
Fallbesprechungen	224

Einleitung

Fallbeispiel

Es ist September, in Ihrer Praxis wird Max vorgestellt. Er ist sieben Jahre alt. Als Kleinkind war er wegen einer atopischen Dermatitis in Ihrer Behandlung. In den letzten Jahren war er nur bei Infekten und Vorsorgen vorstellig. Beide Eltern leiden unter einer allergischen Rhinokonjunktivitis im Frühjahr, bei der Mutter besteht zudem ein allergisches Asthma bronchiale. Deshalb ist den Eltern rasch aufgefallen, dass auch Max nun schon das zweite Jahr im Frühjahr Symptome einer allergischen Rhinokonjunktivitis zeigt. Max berichtet, dass er manchmal nach Essen von rohem Apfel etwas Jucken im Mund habe. Asthmasymptome werden nicht angegeben. Aktuell ist Max völlig beschwerdefrei. Welche Diagnostik würden Sie durchführen? Wie würden Sie Max behandeln?

Allergische Erkrankungen stellen das häufigste Gesundheitsproblem im Kindes- und Jugendalter dar und können für betroffene Kinder sowie deren Familien zu erheblichen Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben führen. Nach den Ergebnissen der ersten Folgebefragung der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS-Welle 1 von 2009–2012) ergaben sich Lebenszeitprävalenzen von 12,6%

(11,8–13,58) für allergische Rhinokonjunktivitis (ARC) und 6,3% (5,7–6,9) für Asthma bronchiale [1]. Andere Autoren sprechen von höheren Zahlen, besonders für die ARC zwischen 10 und 30%, insbesondere bei Jugendlichen [2] (Abb. 1).

Insgesamt wird von einer zunehmenden Prävalenz ausgegangen. Die direkten Kosten und die indirekten Folgekosten belasten das Gesundheitssystem immens. Jede zehnte Krankenschreibung in Deutschland wird einem allergischen Krankheitsbild zugeordnet [9].

Die *spezifische Immuntherapie (SIT)*; Synonyme: Allergen-Immuntherapie [ASIT], Desensibilisierung, Hyposensibilisierung, Allergieimpfung) gehört neben Allergenkenz und Pharmakotherapie zu den drei Säulen der antiallergischen Therapie. Sie stellt hierbei die



Abb. 1 Auf dem Vormarsch: Asthma bronchiale und weitere allergische Erkrankungen. Quelle Fotolia.

Historisches

In vielen Artikeln und Büchern zu Allergie und Anaphylaxie wird als erste Fallbeschreibung einer tödlich verlaufenden Anaphylaxie nach Insektenstich der Tod des Pharao Menses (um 3000 v. Chr.) genannt, allerdings ist dies nicht unumstritten. In der griechischen Geschichte wird von dem aus Athen stammenden Verräter Hippas, der die Perser in der Schlacht um Marathon beriet, berichtet, dass er unter Heuschnupfen litt [4]. Im Mittelalter wurde die Erkrankung als „rose fever“ bezeichnet. Ab dem 18. Jahrhundert wurde der Terminus „hay fever“ bekannter und man identifizierte Pollenflug als Auslöser der Beschwerden. 1906 führte der österreichische Kinderarzt Clemens von Pirquet den Begriff „Allergie“ in die medi-

zinische Fachsprache ein. 1911 veröffentlichte L. Noon im Lancet seinen Artikel „Prophylactic inoculation against hay fever“ über den ersten Versuch einer SIT [5]. Nach und nach wurde die Therapie vermehrt angewendet, zunächst aber völlig empirisch [6]. Erst in den 60er Jahren erfolgte die Erstbeschreibung von IgE. 1978 fand die erste randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte SIT-Studie statt, seitdem hat sich in den letzten 30 Jahren ein beeindruckender Fortschritt dieser Therapie entwickelt [7]. Die SIT gilt heute, über 100 Jahre nach der Erstbeschreibung, als einzige Behandlung mit Effekt sowohl auf die Symptomlast als auch auf die Progression allergischer Erkrankungen [8].

einzige kausale Therapie von IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen dar [3].

Merke: Die SIT stellt die einzige kausale Therapie von allergischen Erkrankungen dar.

Bei Kindern und Jugendlichen ist die SIT besonders erfolgversprechend. Über mehrere Jahre betrachtet ist sie im Vergleich zur Pharmakotherapie auch deutlich kosteneffektiver [9]. Entscheidend für den Therapieerfolg ist neben einer korrekten Indikationsstellung die Compliance der Patienten, dies setzt eine gute Aufklärung voraus.

Der folgende Beitrag gibt eine kurze theoretische Einführung sowie einen Überblick über die praktische Durchführung und die Nebenwirkungen der Therapie. Anschließend wird versucht, anhand von Fallbeispielen die Indikationen und Kontraindikationen genauer darzustellen.

Warum ist eine SIT im Kindesalter besonders sinnvoll?

- Allergene sind oft die Haupt-Triggerfaktoren der Erkrankung.
- Die Erkrankung hat noch nicht zu Sekundärveränderungen geführt.
- Der sogenannte Etagenwechsel kann möglicherweise verhindert werden.
- Neusensibilisierungen treten seltener auf.

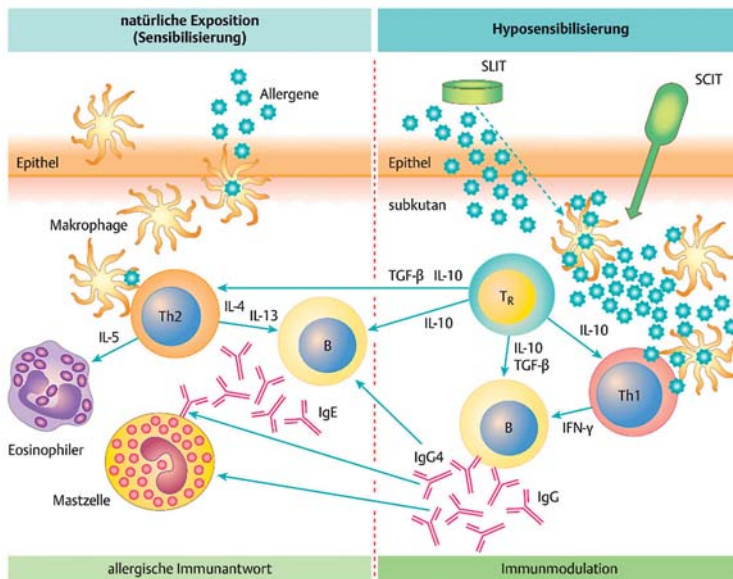


Abb. 2 Vorstellungen zum Wirkmechanismus der spezifischen subkutanen (SCIT) und sublingualen Immuntherapie (SLIT). Aus: Bachert C, Heppt WJ. Praktische Allergologie. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.

Grundlagen

Die SIT ist eine immunmodulierende Therapie. Da es sich im Folgenden um einen praxisorientierten Beitrag handeln soll, wird für die detaillierte Darstellung der immunologischen Vorgänge auf die weiterführende Literatur verwiesen [8,9,33,34].

Zusammenfassend werden bei der SIT Allergenextrakte als Molekülmischungen entweder über die Subkutis (*subkutane Immuntherapie, SCIT*) oder über die Schleimhaut (*sublinguale Immuntherapie, SLIT*) dem Immunsystem präsentiert. In Studien werden auch andere Applikationsorte (nasal, bronchial, direkt in Lymphknoten, intradermal) untersucht, in der Praxis werden derzeit bisher nur SLIT und SCIT angewendet. Die Allergenextrakte finden sich nach Applikation in den lokalen Lymphknoten wieder [9] (Abb. 2).

Derzeit werden mehrere Wirkmechanismen der SIT postuliert: Durch die Gabe von Allergenextrakten werden spezifische Antikörper blockiert, toleranzinduzierende Zellen (regulatorische T-Zellen) und Botenstoffe (z. B. IL-10) werden aktiviert, die dann eine spezifische Immunantwort blockieren und die Entzündungsreaktion im Gewebe vermindern (Abb. 2).

Indikationen und Kontraindikationen zur SIT

Indikationen

Bei Kindern wird eine sichere Indikation zur SIT bei der allergischen Rhinokonjunktivitis (ARC), bei mildem bis moderatem Asthma bronchiale und bei Insektengiftallergie gestellt [7].

Es wird geschätzt, dass in Europa 1–5% der Kinder mit der Diagnose *allergischen Rhinokonjunktivitis (ARC)* mit einer SIT behandelt werden, ca. 75% davon mit der subkutanen Applikationsweise (SCIT) und 25% mit der sublingualen (SLIT) [23]. Bei der ARC konnte eine deutliche Reduktion der Symptomlast sowie des Medikamentenverbrauchs nachgewiesen werden [20]. Dies gilt insbesondere für ARC durch Pollen, aber auch für die Symptomlast der Hausstaubmilbenallergiker.

Ebenso zeigen sich für intermittierendes, oder nur gering persistierendes *Asthma bronchiale* Therapieeffekte, die Asthmatherapie wird aber dadurch nicht ersetzt. Es ließ sich bei Patienten nach SCIT eine Reduktion der bronchialen Hyperreagibilität nachweisen [17].

Im Kindesalter vor allem bedeutsam sind präventive Aspekte der SIT. So treten bei Kindern nach oder unter SCIT weniger Neusensibilisierungen auf [18]. Außerdem gibt es guten Anhalt dafür, dass durch SCIT bei Kindern mit ARC ein geringeres Risiko besteht, ein Asthma bronchiale zu entwickeln [19].

Für die *Insektengiftallergien* besteht eine sichere Indikation bei Kindern zwischen 2 und 16 Jahren, die eine Anaphylaxie II° oder höhergradig (s. u.) nach einem Insektenstich erlitten haben. Nach SIT für Bienengift sind ca. 85% der Patienten geschützt, bei Wespengift 90–95% [21]. Die Indikationsstellung bei Kindern mit Urtikaria (Anaphylaxie Grad I) oder verstärkten Lokalreaktionen nach Insektenstich unterscheidet sich von der Indikationsstellung im Erwachsenenalter. Im

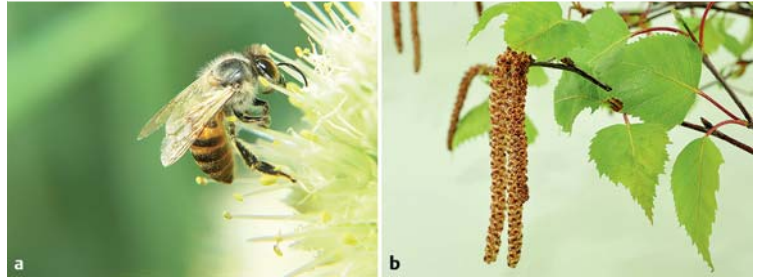


Abb. 3 Mögliche Indikationen für die SIT: Insektengifte (a), und Pollen (b). Quelle Fotolia.

Gegensatz zu Erwachsenen, bei denen bereits eine Urtikaria zur Indikationsstellung ausreicht, besteht bei Kindern mit systemischer Hautreaktion (Urtikaria, Anaphylaxie Grad I) nur eine relative Indikation zur SIT, abhängig auch von Lebensumständen und dem persönlichen Risiko. In dieser Gruppe konnte gezeigt werden, dass erneute Stiche nur in knapp 10% der Fälle zu erneuten Symptomen führten, die dann nicht schwerwiegender waren als beim ersten Ereignis [22, 35]. Für verstärkte Lokalreaktionen besteht keine Indikation zur SIT [7].

Bei *atopischer Dermatitis* gibt es Hinweise darauf, dass eine SIT Ausprägung und Medikamentenverbrauch positiv beeinflussen. Sie wird daher nicht mehr als Kontraindikation angesehen. Für eine alleinige Indikation zur SIT ist dies bisher aber nicht ausreichend [7].

Auch das *Pollen-assoziierte orale Allergiesyndrom* stellt derzeit noch keine alleinige Indikation dar, da nicht alle behandelten Kinder von einer SIT diesbezüglich profitieren (Abb. 3).

In den letzten Jahren hat es gerade im pädiatrischen Bereich viele Forschungsaktivitäten im Bereich der *spezifischen oralen Toleranzinduktion (SOTI)*, einer Sonderform der SIT, gegeben. Dieses betrifft Kinder mit *Nahrungsmittelallergie*, ebenfalls einer Allergie mit deutlich zunehmender Prävalenz. Obwohl im Prinzip wirksam, ist sie zurzeit ebenfalls nicht als Standardtherapie empfohlen, da noch zu viele Fragen offen sind, vor allem bezüglich Sicherheit, anhaltender Wirksamkeit und Patientenauswahl. Das Thema kann aufgrund der vielschichtigen Daten an dieser Stelle nicht behandelt werden.

Kontraindikationen

Bei der Entscheidung bezüglich einer SIT sind mehrere Kontraindikationen zu beachten (Tab. 1). Ein teilkontrolliertes oder unkontrolliertes Asthma bronchiale

Indikation zur SIT

- | | |
|---|--|
| <p>Konsens:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ allergische Rhinokonjunktivitis ■ intermittierendes bzw. geringgradiges persistierendes Asthma bronchiale ■ Insektengiftallergie (Z. n. Anaphylaxie > Grad II) | <p>In Diskussion, keine Standardindikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ atopische Dermatitis ■ Pollen-assoziiertes orales Allergiesyndrom ■ ausschließlich die Haut betreffende Systemreaktionen bei Hymenopterenallergie [7] ■ Nahrungsmittelallergie (SOTI) |
|---|--|

Tabelle 1

Kontraindikationen bei SIT mit Allergenen [9].

Subkutane Applikation (SCIT)	Sublinguale Applikation (SLIT)
<ul style="list-style-type: none"> ■ teil- oder unkontrolliertes Asthma bronchiale (Einteilung nach neutralen GINA-Guidelines 2007 bzw. NVL) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ teil- oder unkontrolliertes Asthma bronchiale (Einteilung nach neutralen GINA-Guidelines 2007 bzw. NVL)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Erkrankungen, bei denen die Gabe von Adrenalin kontraindiziert ist (außer bei Insektengiftallergie) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ keine Kontraindikation ■ Präparate-spezifische Unterschiede s. Gebrauchsinformation
<ul style="list-style-type: none"> ■ Behandlung mit Beta-Blockern oder ACE-Hemmern lokal oder systemisch 	<ul style="list-style-type: none"> ■ schwere Autoimmunerkrankungen, Immundefekte, Immundefizienz, Immunsuppression
<ul style="list-style-type: none"> ■ schwere Autoimmunerkrankungen, Immundefekte, Immundefizienz, Immunsuppression 	<ul style="list-style-type: none"> ■ maligne neoplastische Erkrankungen mit aktuellem Krankheitswert
<ul style="list-style-type: none"> ■ maligne neoplastische Erkrankungen mit aktuellem Krankheitswert 	<ul style="list-style-type: none"> ■ schwerwiegende systemische Reaktionen bei durchgeführter SIT in Vergangenheit
<ul style="list-style-type: none"> ■ schwerwiegende systemische Reaktionen bei durchgeführter SIT in Vergangenheit 	<ul style="list-style-type: none"> ■ akute Entzündungen in der Mundhöhle mit schweren Symptomen
<ul style="list-style-type: none"> ■ unzureichende Compliance 	<ul style="list-style-type: none"> ■ unzureichende Compliance

stellt prinzipiell eine Kontraindikation dar, wobei ein teilkontrolliertes Asthma bronchiale im Kindesalter mit selten auftretender Symptomatik keine absolute Kontraindikation ist [9]. Außerdem ist die SIT-Einleitung kontraindiziert bei Autoimmunerkrankungen, Immundefekten, Immunsuppression und malignen neoplastischen Erkrankungen mit aktuellem Krankheitswert.

Die Indikation bezüglich Autoimmunerkrankungen ist hierbei in stetiger Diskussion, explicit ist laut Leitlinien bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis, Diabetes

mellitus und stabilen Verläufen von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen oder rheumatoider Arthritis die Einleitung einer SIT nicht streng kontraindiziert. Die Indikation sollte aber immer abgewogen und mit den Patienten ausführlich besprochen werden. Sollte sich während der SIT-Behandlung der Verdacht auf eine Neuerkrankung mit einer Autoimmunerkrankung ergeben, wird empfohlen, die SIT zu beenden.

Die SIT-Einleitung während einer Schwangerschaft ist kontraindiziert (Ausnahme: schwere Insektengiftallergie), die weitere Durchführung einer bis dahin ohne schweren Nebenwirkungen verlaufenden SIT jedoch möglich [9].

Im Weiteren ist die SIT kontraindiziert bei Z. n. schwerer systemischer Reaktion bei einer SIT in der Vergangenheit. Außerdem besteht eine Kontraindikation bei allen Erkrankungen, bei denen aus verschiedenen Gründen Adrenalin als wichtigstes Medikament der Anaphylaxietherapie nicht gegeben werden kann oder vermutlich weniger wirksam ist (z. B. Komedikation Beta-Blocker, ACE-Hemmer) [9].

Allergenpräparate

Durch herstellereigenspezifische Prozessierung entstehen Allergenextrakte, die sich in Zusammensetzung und Allergenaktivität unterscheiden. Daher sind auch bei gleichem Allergen die Präparate nicht direkt vergleichbar; es gibt keine einheitliche Messung des Allergengehalts [9]. Dazu kommt die Schwierigkeit, dass auch die Anwendungsstudien mit anderen Zielpunkten durchgeführt werden, wodurch ein direkter Vergleich von Präparaten unmöglich ist. Die *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)* hat deshalb 2014 in einem Positionspapier einen Vorschlag für Studiencodes (Klinik, Verlauf, Medikamentenverbrauch) vorgelegt, so dass zukünftig Ergebnisse der Studien bei Einhaltung dann einfacher zu vergleichen wären [11].

Für die Inhalationsallergene kommen SCIT- und SLIT-Präparationen mit verschiedenen Dosierungsschemata zur Anwendung. Für die Insektengiftallergene stehen ausschließlich SCIT-Präparate zur Verfügung, die ganzjährig verabreicht werden.

■ SCIT-Präparate

Für die SCIT stehen nicht modifizierte Präparate mit unveränderter Allergenkonformation (sog. native Extrakte) und chemisch modifizierte Extrakte (sog.

Allergoide) zur Auswahl. Die Idee bei der Entwicklung der Allergoide war, weniger Nebenwirkungen bei gleicher immunogener Wirkung zu erreichen. Es besteht aber bei den gemeldeten Nebenwirkungen bisher kein signifikanter Unterschied zwischen nativen Extrakten und Allergoiden [10].

Bei der SCIT werden native Allergene und Allergoide vorwiegend als Semidepotextrakte eingesetzt. Hierbei wird das Allergen an einen Trägerstoff wie z. B. Aluminiumhydroxid gekoppelt, der zum einen den schnellen Abstrom des Allergens verhindert, andererseits eine verstärkte Immunantwort fördern soll (Aluminiumhydroxid, Monophosphoryllipid A) [25]. Es existieren auch wässrige Extrakte (ohne Depoteigenschaften), die vorwiegend bei schnellen Aufdosierungen wie bei der Einleitung einer Insektengift-SIT benötigt werden [8]. Alle Extrakte müssen gekühlt aufbewahrt werden (2–8°C).

■ SLIT-Präparate

Die SLIT kann in Form von Tabletten (keine Kühlung notwendig) und Tropfen verabreicht werden. Der Allergengehalt der verschiedenen Extrakte muss insgesamt deutlich höher sein als bei der SCIT, er unterscheidet sich in den verschiedenen Präparaten. Überwiegend werden bei der SLIT nicht modifizierte Allergene verwendet, seltener modifizierte Extrakte [13].

Therapiedauer

Die Therapiedauer beträgt bisher mindestens drei (bis fünf) Jahre. Die Wirkung einer SIT ist wesentlich von der insgesamt über die Jahre applizierten Gesamtdosis abhängig. Das Aufdosierungsintervall und Injektionschema ist bei den Präparaten unterschiedlich. Man unterscheidet präseasonale, kosaisonale und ganzjährige Injektions- bzw. Einnahmeschemata. Auch diesbezüglich sind die Daten nicht eindeutig.

Merke: Die Effektivität der SIT hängt von der applizierten Gesamtdosis des Allergens ab. Es existieren verschiedene Schemata für Aufdosierungs- und Fortsetzungsbehandlung.

Applikationsform und Wirksamkeit

In den letzten Jahren gab es eine sehr kontroverse Diskussion über die optimale Applikationsform (SCIT oder SLIT). Eine generelle Empfehlung kann nicht gegeben werden, es sollte immer die Datenlage für das jeweilige

Allergen und Produkt berücksichtigt werden. Hier sind durch neue Produkte und Studien auch laufend erneute Änderungen zu erwarten. Direkt vergleichende pädiatrische Studien existieren nicht.

Vor diesem Hintergrund ist eine Tabelle zu lesen, die in Zusammenhang mit der neuen S2k-Leitlinie veröffentlicht wurde. Die Autoren versuchten dabei aufzuzeigen, welche Studien für welche Präparate vorliegen, um die Datenlage übersichtlicher zu gestalten (www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit/sit-produkte-studien-zulassung/). Sie wiesen ausdrücklich darauf hin, dass sich die Auflistung der Datenlage nicht zur Erstellung einer Positiv-Negativ-Liste eigne, da natürlich Präparate existieren würden, mit denen SIT schon seit Jahren mit guten klinischen Erfahrungen durchgeführt würden, für die aber keine aktuellen Studien vorlägen.

Den bisherigen Stand zusammenfassend besteht langjährige Erfahrung bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit mit der SCIT. Bei der SLIT mit Graspollenextrakt hat sich bei Kindern eine gute Wirksamkeit bezüglich der Symptomlast bei allergischer Rhinokonjunktivitis gezeigt [38]. Für Asthma bronchiale allerdings sind die Ergebnisse bei Kindern bisher nicht gut dokumentiert, auch nicht für weitere präventive Effekte der SIT, wie etwa weniger Neusensibilisierungen [37]. Bezüglich eines Effekts auf die Asthmaprävention wird in Kürze eine Veröffentlichung der GAP-Studie („Grazax asthma prevention“) erwartet. Seit 2015 ist für Erwachsene ein Hausstaubmilbenextrakt als Tablette zugelassen, für den in Studien eine gute Wirksamkeit für ARC und Asthma gezeigt wurde, der aber für Kinder bisher noch nicht zugelassen ist [36].

Zusammenfassend kann die Entscheidung über Präparat und Applikationsweg nicht generalisiert, sondern nur Allergen- und Präparate-spezifisch erfolgen. Vor allem sind es wohl die Auswahlkriterien, die noch besser spezifiziert werden sollten, um für den einzelnen Patienten und seine Allergie die individuell beste Therapieform bestimmen zu können. Letztendlich entscheidend für gute Wirksamkeit ist auch die Compliance. Eine gute Therapieadhärenz ist nur zu erreichen, wenn der Patient die Behandlung in dieser Applikationsform unterstützt.

Merke: Eine generelle Aussage über den besten Applikationsweg (SLIT oder SCIT) kann nicht erfolgen, es sollte immer die Datenlage für das jeweilige Produkt berücksichtigt werden.

Zulassung von Allergenpräparaten

Um zu verstehen, warum die Datenlage für die Extrakte uneinheitlich und inkomplett ist, erfolgt ein Exkurs über die bisherige Praxis der Zulassung.

Für die Erstbeschreibung der SIT verwendete L. Noon einen Extrakt aus Pollen, die seine Schwester Dorothy gesammelt hatte. In den weiteren Jahren wurden viele Allergenpräparate benutzt, die als Individualrezeptur (named patient product) hergestellt wurden. Über 6000 verschiedene Extrakte wurden verwendet, damit bestand eine sehr unübersichtliche Situation.

1985 wurde die European Medicines Agency (EMA) gegründet, unter anderem, um in der EU die verfügbaren Medikamente zu vereinheitlichen und Qualitätsstandards zu sichern. Für Deutschland wird diese Aufgabe vom Paul-Ehrlich-Institut wahrgenommen. Seit 1989 werden in der EU Allergenextrakte als Arzneimittel bezeichnet. Zusätzlich trat in Deutschland 2008 die Therapieallergene-Verordnung (TAV) in Kraft. Demnach müssen alle Rezepturen, die mindestens einen Extrakt einer Allergenquelle enthalten, die häufig Allergien auslöst, als Fertigarzneimittel beim Paul-Ehrlich-

Institut (PEI) zugelassen werden. Es wird eine Übergangsfrist (voraussichtlich bis 2021) gewährt.

Zu den sogenannten TAV-Allergenen zählen Süßgräser (außer Mais), früh blühende Bäume, Hausstaubmilbe, Bienen- und Wespengift. Therapieallergene, die diese TAV-Allergene nicht enthalten, müssen nicht zugelassen werden und unterliegen dann keiner behördlichen Qualitätskontrolle. Sie dürfen aber nicht mit TAV-Allergenen gemischt werden.

Seit 1993 wurden nur noch Zulassungen erteilt, wenn für den Wirkungsnachweis mindestens eine placebokontrollierte Studie erfolgreich durchgeführt worden war. Die Präparate für die Insektengiftallergene waren hiervon ausgenommen. Derzeit sind bei der European Medicines Agency (EMA) 116 Anträge auf Zulassung in Bearbeitung (Stand August 2015). Laut EMA-Standards ist für die Zulassung neuer Arzneimittel Folgendes erforderlich: einjährige Dosisfindungsstudie (an Erwachsenen), gefolgt von einer 5-jährigen (3 Jahre Behandlung, 2 Jahre Follow-up) placebokontrollierten Studie zu Wirkung und Sicherheit bei Erwachsenen und einer weiteren 5-jährigen placebokontrollierten

Studie an Kindern [6]. Letztere wird auf Basis eines Pediatric Investigation Plan (PIP) durchgeführt.

Aufgrund der Menge der auf Zulassung wartenden Präparate wird geschätzt, dass hierfür ca. 17000 Kinder in Studien eingeschlossen werden müssten, bei denen eine Indikation zur SIT besteht. Der Placebogruppe würde somit über 5 Jahre eine wirksame Therapie und ggf. präventive Wirkungen der Therapie vorenthalten. Manche Autoren äußern, dass sie dies für unethisch halten, und plädieren dafür, eine kürzere Dosisfindungs- und Sicherheitsstudie (1 Jahr), wie auch eine kurze Effektivitätsstudie an Kindern durchzuführen, sich aber bzgl. Verträglichkeit und Wirksamkeit auf die Erwachsenenstudien zu beziehen [24]; dies vor allem vor dem Hintergrund, dass bei der bestehenden Datenlage der älteren Präparate die Wirkung im Kindesalter stets besser war als bei Erwachsenen.

Auch für eine Zusammenstellung der in Zulassung befindlichen Präparate sei auf den folgenden Link der S2k-Leitlinie verwiesen: www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit/sit-produkte-studien-zulassung/.

Praktische Durchführung

Aufklärung

Das Aufklärungsgespräch sollte dokumentiert werden und es ist nach Möglichkeit ein Handout mitzugeben. Eine schriftliche Einwilligung wird empfohlen (Vorlagen z.B. unter www.dgaki.de/Leitlinien/s2k-Leitlinie-sit/) [9].

Auch rein organisatorische Fragen sollten geklärt werden: Es sollte ein Tag für die Injektion gewählt werden, an dem keine sportliche Aktivität nach der Injektion mehr erfolgt (z.B. Fußballtraining). Die bei Erwachsenen noch zu erwähnenden nicht empfohlenen Saunabesuche und Alkoholgenuß nach SIT spielen im Kindesalter meistens keine Rolle. Außerdem sollte über das Vorgehen mit Impfungen und geplanten Operationen gesprochen werden. Im Notfall kann natürlich jeder Eingriff und jede Impfung jederzeit erfolgen, ist es aber planbar, dann empfiehlt sich die Impfung nicht in

die Aufdosierungsphase zu legen. In der Fortsetzungsbehandlung sollte genau zwischen den Injektionen (i. A. 2 Wochen nach der letzten SIT) geimpft werden [3].

Verhalten am Tag der Injektion

Wenn der Patient das erste Mal zur Injektion kommt, kann je nach Temperament und Alter des Kindes sowie Stil des Arztes ein Betäubungspflaster (z.B. EMLA®) geklebt werden. Dies muss nicht erfolgen, kann aber besonders in der Aufdosierungsphase mit den meist wöchentlichen Intervallen besonders bei jungen Kindern die Durchführung erleichtern. Das Therapieallergen wird beim ersten Mal von der Familie mitgebracht und meistens in der Praxis/Klinik im Kühlschrank (2–8°C) gelagert, ein Einfrieren ist unbedingt zu vermeiden.

Vor jeder (!) Injektion sollte eine Kurzanamnese erhoben werden, es geht vor allem um die Verträglichkeit der letzten SIT (Lokalreaktionen?), kürzlich aufgetretene Erkrankungen/Infekte, aktuelle Medikation und derzeit bestehende Allergiesymptome. Kurze Dokumentation dieser Informationen ist empfohlen. Danach wird festgelegt, ob und in welcher Dosierung eine Injektion erfolgt. Da dieses Gespräch jedes Mal stattfindet, sind die Patienten bald geschult, diese Dinge auch gut zu beachten. Bei frischen Infekten (Fieber) sollte keine Injektion erfolgen. Insbesondere bei Asthmatikern sollte bei Obstruktion (Kontrolle über Klinik, Peak Flow Meter oder Lungenfunktion) keine Injektion erfolgen.

Injektion

Nachdem sich der Arzt überzeugt hat, dass das Präparat dem Patienten korrekt zugeordnet (Namensabgleich) und die korrekte Dosis festgelegt ist, kann die Injektion erfolgen. Eine korrekte Injektionstechnik ist sehr wichtig, um Lokalreaktionen zu vermeiden (Abb. 4). Die Injektion muss vom Arzt durchgeführt werden.

Der Flasche wird etwas bewegt, um den Extrakt zu durchmischen. Die Nadel wird nach dem Aufziehen des Allergens gewechselt, um Lokalreaktionen zu vermindern. Es wird eine 1-ml-Spritze mit einer Injektionsnadel von 14–18 G (bei zu kleiner Nadelgröße keine Aspiration möglich) mit kurzem Anschliff und einer Länge von mindestens 25 mm verwendet [9]. Die Injektion erfolgt vorzugsweise etwa eine Handbreit über dem Olekranon an der Streckseite des Oberarms streng subkutan in eine abgehobene Hautfalte mit einem Winkel von 45°. Bei mehr Unterhautfettgewebe müssen ein steilerer Winkel und ggf. eine längere Nadel gewählt werden (Abb. 4).

Die Kinder entspannen den Arm oft besser, wenn er locker hängen kann, z. B., indem der Daumen in die Gürtelschlaufen der Hose eingehängt wird (Abb. 5). Vor der Injektion wird aspiriert, bei größeren Volumina (1 ml) auch ein zweites Mal in der Mitte der Injektion. Zu oberflächliche Injektion führt zu vermehrten Lokalreaktionen, zu tiefe Injektion zu schnellem Abfluten des Allergens mit unerwünschten Allgemeinreaktionen. Nach Entfernen der Nadel sollte noch eine kurze Zeit mit einem Tupfer komprimiert werden, um den Rückstrom der Allergenlösung zu vermeiden [3].

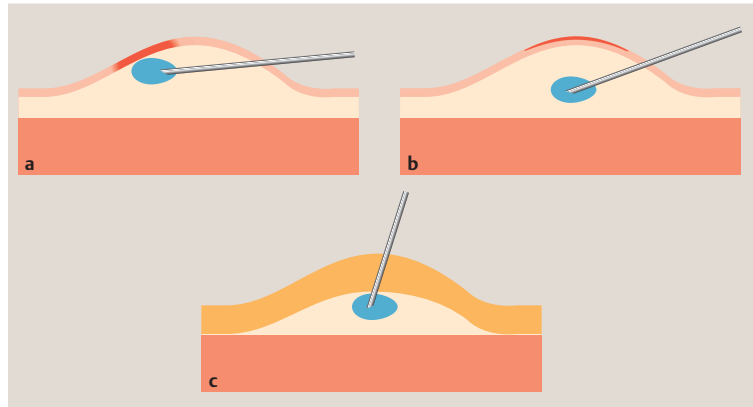


Abb. 4 a–c Korrekte Injektionstechnik bei SCIT. a Zu flacher Winkel (begünstigt Lokalreaktionen). b Korrekte Technik. c Steilerer Winkel bei adipösem Patienten. Nachzeichnung mit freundlicher Genehmigung von B. Niggemann.

Die verabreichte Dosis, der Injektionsort und die Zeit sollten dokumentiert werden. Der Patient verbleibt danach 30 Minuten unter ärztlicher Kontrolle, d. h., er sollte sich tatsächlich im Sichtfeld des Praxis/Klinikpersonals befinden. Nach der Beobachtungszeit wird die Injektionsstelle kontrolliert und die Verträglichkeit dokumentiert, dies kann auch durch eine erfahrene MTA erfolgen.

Erfolgt eine Behandlung mit zwei Spritzen, sollten zwischen den Injektionen 15 Minuten liegen und die zweite Injektion hat in den anderen Arm zu erfolgen. Die Nachbeobachtungszeit beträgt dann 30 Minuten nach der letzten Spritze.

Nach der Injektion ist eine lokale Kühlung manchen Patienten angenehm. Diese sollte nur mit gekühlten und nicht mit gefrorenen Cold Packs erfolgen, um thermische Schädigungen der Haut zu vermeiden.

Tritt bei der Aspiration oder nach der Injektion Blut aus, sollte wie folgt gehandelt werden:

Verhalten bei Blutaustritt oder blutiger Aspiration

- **Rückfluss von Blut bei der ersten Aspiration, d. h., bevor Allergen injiziert wurde:** Meistens nicht gefährlich, Nadel entfernen, nach kurzer Pause Injektion am anderen Arm zu wiederholen.
- **Nach Injektion des Allergens oder bei Zwischenaspiration Rückfluss von Blut in die Spritze: Gefährliche Situation,** Injektion sofort beenden, i. v. Zugang legen, Notfallmedikamente bereitlegen.
- **Geringer Blutaustritt auf der Hautoberfläche nach Herausziehen der Nadel (häufigste Situation):** meistens verletztes Hautgefäß, keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen, engmaschige Beobachtung, übliche 30 Minuten Nachbeobachtungszeit bei Symptombfreiheit.



Abb. 5 a–f Injektion s. c. a Entspannte Haltung des Armes. b Desinfektion. c Anheben einer Hautfalte. d Injektion mit möglichst 45°-Winkel und Aspiration. e Ggf. Zwischenaspiration. f Nach der Injektion noch kurze Kompression.

Verhalten bei Flaschenwechsel und verlängerten Injektionsintervallen

Die Empfehlungen sind je nach Hersteller unterschiedlich, diese sollten aber bekannt sein und eingehalten werden [25]. Deshalb ist es günstig, nicht zu viele verschiedene Extrakte in einer Praxis/Klinik zu benutzen, damit hier wenig Fehler durch Verwechslung der Angaben entstehen können.

Verhalten bei Infekten

Bei leichten Infektionen ohne Fieber und gutem Allgemeinbefinden kann die SIT wie gewohnt erfolgen. Bei fieberhaften Infekten sollte eine Woche nach Gesundung erst wieder mit der SIT begonnen werden [3].

Gabe der SLIT

Die erste Gabe erfolgt in Anwesenheit eines Arztes. Tablette oder Tropfen werden unter die Zunge gegeben und sollen möglichst für zwei bis drei Minuten dort verbleiben. In den ersten fünf Minuten sollte nichts getrunken oder gegessen werden. Bei Auffälligkeiten sollte der Arzt kontaktiert werden. Bei Fieber, Asthmasymptomen, Verletzung oder Entzündung der Mundhöhle sollte keine SLIT erfolgen. In den ersten Wochen werden oft ausgeprägtere lokale Nebenwirkungen beobachtet, die sich dann im Weiteren zurückbilden [9].

SIT in der Schwangerschaft

Eine bereits begonnene und ohne systemische Nebenwirkungen laufende SIT sollte fortgeführt werden. Der Neubeginn einer SIT während einer Schwangerschaft gilt im Allgemeinen als kontraindiziert. Einzige Ausnahme ist allerdings eine lebensbedrohliche Hymenopterenallergie [9].

Dauer der Therapie

Die Dauer der Therapie beträgt drei bis fünf Jahre. Der Therapieerfolg kann nur anhand klinischer Parameter wie Ausprägung der allergischen Symptome und weniger Medikamentenverbrauch festgestellt werden. Verwertbare immunologische Parameter für den Praxisalltag sind nicht verfügbar, spezifische IgE und Prick-Test bleiben meist positiv, auch wenn schon eine Toleranzentwicklung besteht [3].

Falls gegen die eigentlichen Empfehlungen Mischungen von Allergenen verwendet wurden, kann es sinnvoll sein, die Therapiedauer länger als drei Jahre zu wählen, damit die Gesamtdosis der Allergene möglichst hoch ist. Für Patienten mit Mastozytose ist eine Fortführung der SIT länger als fünf Jahre bei Hymenopterenallergie empfohlen.

Tabelle 2

Gradeinteilung der systemischen Nebenwirkungen bei SCIT und SLIT nach der World Allergy Organization.

Grad I – Symptome an einem Organ	Grad II – Symptome an mehr als einem Organ	Grad III – untere Atemwege	Grad IV
<ul style="list-style-type: none"> ■ Haut: Juckreiz, Urtikaria, Flush oder Hitzegefühl oder Angioödem (nicht Larynx/Uvula) ■ obere Atemwege: Rhinitis, Juckreiz, Hustenreiz oder Räuspern, Konjunktivitis ■ Andere: Übelkeit, metallischer Geschmack oder Kopfschmerzen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ untere Atemwege: Asthma, Husten, Kurzatmigkeit, FEV-1-Abfall oder PEF-Verlust ■ gastrointestinal: Bauchkrämpfe, Erbrechen oder Durchfall ■ Andere: Uteruskontraktionen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Asthma oder Kehlkopf-/Zungengrund- oder Uvulaödem mit und ohne Stridor 	<ul style="list-style-type: none"> ■ untere und obere Atemwege: Atemstillstand mit oder ohne Ohnmacht ■ Herz/Kreislauf: Blutdruckabfall mit oder ohne Ohnmacht

Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen umfassen ein großes Spektrum (Tab. 2) – von leichten Lokalreaktionen bis hin zu lebensbedrohlichen systemischen Wirkungen [26]. Die Häufigkeit aller Nebenwirkungen variiert zwischen 0,5 und 47% angegeben [27], sie treten nicht nur in der Aufdosierungs- sondern auch in der Erhaltungstherapie auf. Nach den Angaben des Paul-Ehrlich-Instituts treten schwere, lebensbedrohliche Situationen mit einer Häufigkeit weniger als 1:10000 Fällen auf. Insbesondere SIT-Schemata, die mit schnellen Aufdosierungen einhergehen, zeigen höhere Nebenwirkungsraten.

Merke: Die möglichen Nebenwirkungen reichen von leichten Lokalreaktionen bis zum schweren anaphylaktischen Schock. Der betreuende Arzt sollte die Notfallversorgung von Kindern beherrschen. Notfallmaßnahmen sollten im Team regelmäßig trainiert werden.

Um Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte keine Injektion erfolgen, wenn akute Infektionen oder andere allergische Symptome bestehen. Besonders die simultane natürliche Allergenexposition, z. B. während der Pollensaison, kann die Reaktionsschwelle verschieben [26]. Je nach Extrakt ist hier eine Verringerung der SIT-Dosis für dieses Intervall indiziert (Herstellereinformation beachten). Auch eine Intervallüberschreitung birgt ein Risiko für eine stärkere Reaktion. Da die meisten Nebenwirkungen in den ersten 30 Minuten nach Injektion auftreten, sollte sich der Patient in dieser Beobachtungszeit in unmittelbarer Nähe zum Arzt befinden.

Die Behandlung der unerwünschten systemischen Nebenwirkungen ist ausführlich in der Leitlinie zur Anaphylaxie dargestellt. Damit die Therapie ohne Zeitverzögerung erfolgen kann, sollten die benötigten

Risikofaktoren für systemische Reaktionen während einer SIT

- aktuelle allergische Symptome und potenzielle Allergenbelastung
- akute Infekte
- Mastzellerkrankungen (hohe Serumtryptase)
- Hyperthyreose
- instabiles bzw. unzureichend behandeltes Asthma bronchiale
- hoher Sensibilisierungsgrad des Patienten
- inadäquate Dosissteigerung während der Einleitungstherapie
- Medikamentenanwendung (Beta-Blocker)
- unangemessene Kreislaufbelastungen, Alkoholkonsum, starke Anstrengung, Sauna
- ungeeignete Injektionstechnik
- Überdosierung des Allergenextrakts
- vom Hersteller empfohlene Dosisreduktion bei Wechsel auf neue Packung übersehen [9]

Medikamente unmittelbar in der Nähe des Patienten gelagert werden, z. B. auf einem „Notfalltablett“. Es ist auch hilfreich, Formblätter mit Notfalldosierungen für diesen Patienten (gewichtsbezogen) bereitzuhalten.

In der Leitlinie [9] wird folgende Notfallausrüstung gefordert:

- Stethoskop, Blutdruckmessgerät
- Stauschlauch, Spritzen, Venenverweilkanülen, Infusionsbesteck
- Sauerstoff mit Maske/Brille
- Guedel-Tubus, Beatmungsbeutel, Absaugvorrichtung, Intubationsbesteck
- Adrenalin zur Injektion und Adrenalin-Autoinjektor
- H₁-Antihistaminikum zur Injektion
- Glukokortikoid zur Injektion
- Infusionslösungen (NaCl 0,9%, kolloidale Lösungen)
- Salbutamol (und Inhalierhilfe)
- ggf. externer Defibrillator
- ggf. Pulsoximeter

Die Gabe von Antihistaminika vor der Injektion wird kontrovers diskutiert. Man ist sich aber einig, dass eine Prämedikation mit Antihistaminika die Wirksamkeit der SIT nicht beeinträchtigt. Für die Prämedikation vor der Injektion spricht, dass die Häufigkeit schwerer systemischer Nebenwirkungen geringer ist. Gegen die Therapie spricht, dass möglicherweise frühe Symptome als Hinweis auf eine systemische Reaktion maskiert werden können [3]. Deshalb wird eine Prämedikation vor der Injektion im Allgemeinen nicht empfohlen, nach Ablauf des Beobachtungsintervalls 30 Minuten nach der Injektion kann die Gabe von Antihistaminika aber großzügig erfolgen.

Merke: Eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum führt statistisch zur reduzierten Häufigkeit systemischer schwerer Nebenwirkungen, allerdings sind systemische Reaktionen trotz dieser Prämedikation nicht ausgeschlossen [9]. Sie wird im Allgemeinen trotzdem nicht empfohlen, da befürchtet wird, dass hierdurch klinische Zeichen einer beginnenden systemischen Reaktionen später und damit außerhalb des Beobachtungszeitraums von 30 Minuten auftreten.

Compliance

Tatsächlich ist die Compliance bei der langen Therapiedauer der SIT problematisch. In Studien wird für SLIT und SCIT eine Therapieadhärenz von ca. 70% oder besser angegeben. Nach Berechnung der gesetzlichen Krankenkassen (Folgerezepte für SIT-Lösungen) liegt die Therapieadhärenz um 44% im dritten Jahr.

Bei Befragungen geben die Patienten folgende Gründe für Non-Compliance an: Zum einen scheint die Information zu Anfang über Art und Dauer der Therapie immens wichtig zu sein, vor allem in Bezug auf die präventiven Effekte der SCIT. Nur wenn Patienten die Therapie gut verstehen und auch unterstützen, kann die Compliance über die langjährige Therapie gut bleiben. Fehlende Wirkung der SIT führt zur Non-Compliance, ebenso wie häufige Nebenwirkungen. Aber auch einfache organisatorische Dinge in der Praxis/Klinik spielen eine Rolle, oft ist durch Wartezeiten etc. der Zeitaufwand für den Patienten deutlich höher als 30 Minuten. Bei der SCIT ist die Compliance einfach zu überprüfen, schwieriger ist es, sie bei der SLIT zu beurteilen.

Ausblick

Die SIT zeigt in vielen Bereichen innovative Veränderungen [9]. Interessant sind die Überlegungen zu anderen Applikationsorten. Hier ist vor allem die direkte Applikation in den Lymphknoten erwähnenswert, weil dadurch offensichtlich schon nach wenigen Injektionen (3- bis 6-mal) sehr gute Immunantworten verzeichnet werden. Diese scheinen vergleichbar mit einer mehrjährigen Therapie. Auch andere, neue Adjuvantien können vielleicht die SIT-Wirkung noch verstärken.

Mittels rekombinanter Allergene können Immuntherapeutika hochstandardisiert in genau definierter Konzentration hergestellt werden. Durch Modifizierung solcher Allergene entstehen somit neuartige Präparate, die ein besseres Wirkungs-/Nebenwirkungspotenzial bieten. In den meisten bisher verfügbaren SIT-Lösungen sind im Wesentlichen die Hauptallergene vorhanden, also z. B. in einem Graspollenextrakt Phl p1 und Phl p5b. Patienten, die nicht für die Hauptallergene sensibilisiert sind (also z. B. nur mit Phl p7 und Phl p12) werden bisher auch möglicherweise weniger Benefit durch die SIT haben. Dies betrifft in der Praxis im Kindesalter nach unserer Einschätzung eher eine kleinere Patientengruppe. Der Gedanke ist, dass diese Patienten mit rekombinanter Diagnostik eine genaue Bestimmung ihrer Sensibilisierungen erhalten und möglicherweise dann ein individuell genau zugeschnittenes SIT-Präparat bekommen.

Fallbesprechungen

Anhand von Beispielen sollen diagnostische Wege zur Indikationsstellung und der Umgang mit häufig wiederkehrenden Problemen aufgezeigt werden. Hierfür existieren keine allgemeingültigen Empfehlungen, die dargestellte Vorgehensweise stellt subjektiv das Vorgehen der Autoren dar.

Neben Anamnese und klinischer Untersuchung gehört zur Indikationsstellung nun der Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern. Dies kann entweder durch einen Haut-Prick-Test oder eine Laboranalyse durchgeführt werden. Bei suggestiver Klinik und negativem Ergebnis im ersten Test sind ggf. auch beide Testverfahren sinnvoll. Zusätzlich kann eine Lungenfunktion als Ausgangsbefund durchgeführt werden, es sollte nach den Symptomen eines noch nicht erkannten Asthma bronchiale gefragt werden.

Fall 1

Sie erinnern sich an Max, sieben Jahre alt? Als Kleinkind war er wegen einer atopischen Dermatitis in Ihrer Behandlung, in den letzten Jahren nur bei Infekten und Vorsorgen vorstellig. Seine Eltern haben beide Heuschnupfen, die Mutter auch Asthma. Deshalb ist den Eltern rasch aufgefallen, dass auch Max nun schon das zweite Jahr im Frühjahr Symptome einer allergischen Rhinokonjunktivitis zeigte, die mit Antihistaminika gut behandelbar war. Diese hat er über insgesamt sechs Wochen immer wieder eingenommen. Zudem besteht ein orales Allergiesyndrom nach Essen von rohem Apfel. Asthmabeschwerden werden nicht angegeben. Aktuell ist Max völlig beschwerdefrei. Welche Diagnostik würden Sie durchführen? Wie würden Sie Max behandeln?

Bei Max zeigt sich nun ein leicht erhöhtes Gesamt-IgE und ein erhöhtes spezifisches IgE für Birkenpollen. Außerdem besteht eine hohe Symptomlast (Medikamenteneinnahme über fast 6 Wochen in der Saison). Damit sind die Voraussetzungen für eine SIT erfüllt. Da die Klinik über zwei Jahre in der selben Pollensaison bestanden hat und mit dem Sensibilisierungsschema gut übereinpasst, sind keine weiteren Untersuchungen erforderlich. Es ist aber sinnvoll, mit der Therapie frühzeitig zu starten, um neben der Therapie der ARC auch ggf. präventiv gegen Neusensibilisierungen zu wirken und einen Etagenwechsel zu verhindern, der bei Max aufgrund der familiären Belastung droht. Das zusätzliche pollenassoziierte orale Allergiesyndrom oder die atopische Dermatitis von Max können positiv beeinflusst werden, sind aber für sich genommen keine Indikation zur Therapie.

Merke: Im Kindesalter ist neben den therapeutischen Effekten der SIT auch immer die mögliche präventive Wirkung bei der Indikationsstellung zu bedenken.

Eine ausführliche Beratung über die Vor- und Nachteile der SIT (Tab. 3) und über die medikamentösen Behandlungsindikationen ist für die weitere Therapieadhärenz extrem wichtig. Max und seiner Familie sollte unbedingt klar sein, dass die Therapie – einmal begonnen – über insgesamt drei Jahre durchgeführt werden sollte, da die höchste kumulative Dosis die meiste Wirkung erzielt. Die praktische Durchführung sollte mit dem Kind besprochen werden. Wenn die Familie sich für die Therapie entscheidet, ist es sinnvoll, die SIT so zu starten, dass vor Beginn der Birkenpollensaison die Dosis

Indikation zur SIT mit Allergenen

- Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung und eindeutiger Zusammenhang mit klinischer Symptomatik (ggf. Provokationstestung)
- Verfügbarkeit standardisierter bzw. qualitativ hochwertiger Allergenextrakte
- Unmöglichkeit einer adäquaten Allergenkenz
- ausreichende Compliance bzw. Therapieadhärenz zu erwarten
- Wirksamkeitsnachweis der SIT für die gegebene klinische Erkrankung mit dem zur Anwendung geplanten Präparat
- Alter > 5 Jahre, bei SLIT > 4 Jahre

Tabelle 3

Aufklärung über Vor- und Nachteile der SIT im Kindesalter (nach [25]).

Vorteile	Nachteile
einzigste kausale Behandlung von Allergien	allergische Allgemeinreaktionen (Urtikaria, Asthma, Anaphylaxie) nicht auszuschließen
besseres Ansprechen im Kindesalter zu erwarten (kürzere Krankheitsdauer, schmaleres Sensibilisierungsmuster, noch keine irreversiblen chronischen Veränderungen)	verstärkte Lokalreaktion möglich
bessere klinische Wirksamkeit verglichen mit der Medikamententherapie bei Heuschnupfen	zeitintensive Therapie (Arztbesuche, Wartezeit)
Verbesserung der Lebensqualität im Alltag	wiederholte Injektionen oder tägliche Einnahme erforderlich
Vermeidung weiterer Sensibilisierungen und des Etagenwechsels möglich	keine Garantie für Therapieerfolg
Die SCIT reduziert Asthmasymptome und den Bedarf an Asthmamedikamenten.	Neusensibilisierungen und Etagenwechsel nicht immer vermeidbar
nachhaltige Wirkung nach Beendigung der Therapie nachgewiesen	häufig weiterhin begleitende Pharmakotherapie notwendig

der Fortsetzungsbehandlung erreicht wird (Aufdosierungsintervall des gewählten Präparats beachten).

Bei Henriette ist es zu einer systemischen Reaktion nach Insektenstich gekommen, die über eine Hautreaktion hinausging. Damit besteht eine klare Indikation zur SIT (s.o.). Allerdings ist Henriette erst drei Jahre alt, laut Leitlinie sollte eine SIT erst ab dem vierten Lebensjahr (SLIT) bzw. ab dem fünften Lebensjahr (SCIT) durchgeführt werden. Der Grund hierfür liegt darin, dass für die Indikation ARC oder Asthma die klare Korrelation zwischen Allergenexposition und Klinik im Kleinkindalter selten möglich ist. Die Einsicht

Fall 2

Am nächsten Tag wird Henriette (drei Jahre alt) in Ihre Praxis gebracht. Sie wurde vor vier Wochen von einem Insekt in die Hand gestochen. Die Familie vermutet einen Bienenstich. Zehn Minuten danach sei sie sehr blass geworden, habe eine Urtikaria entwickelt und vereinzelt gehustet. Sie sei sehr abgeschlagen gewesen, aber bei Bewusstsein. Sie wurde ins Krankenhaus gebracht und dort behandelt. Es wurde ein Notfallset verschrieben, inklusive Adrenalin-Autoinjektor. Der Nachbar von Henriette ist Imker.

zur Therapie fehlt im Kleinkindalter, die Traumatisierung des Kindes durch die Therapie ist oft nicht unerheblich. Beginnende schwere systemische Nebenwirkungen können bei Kleinkindern schwerer zu erkennen sein. Deshalb ist eine SIT generell im Kleinkindalter nicht empfohlen, obwohl in Studien eine gute immunologische Effektivität und Sicherheit der SIT ab dem dritten Lebensjahr nachgewiesen werden konnte [7].

Merke: In Einzelfällen kann eine SCIT auch schon bei Kindern unter fünf Jahren gestartet werden, dies sollte aber nur nach ausführlicher Aufklärung der Eltern sowie Abwägen der Vor- und Nachteile erfolgen. Hierbei muss betont werden, dass eine Zulassung erst ab dem Alter von 5 Jahren besteht.

Auch bei Henriette muss der Nachweis spezifischer IgE noch erfolgen. Im Prick-Test zeigt sich eine Sensibilisierung für Biene und Wespe. Da eine echte Doppelsensibilisierung in diesem Alter sehr unwahrscheinlich ist, sollte eine weitere Diagnostik erfolgen. Hier ist nun die Komponentendiagnostik hilfreich. Neben Gesamt-IgE und spezifischem IgE für Biene und Wespe sollten in diesem Fall als Leitallergene Api m1 (Biene) und Ves v5 und Ves v1 für die Wespe bestimmt werden. In den allermeisten Fällen lässt sich die Sensibilisierung dann weiter eingrenzen, für weitere Diagnostik sei auf die Leitlinie verwiesen [21].

Die Leitlinie empfiehlt auch die Bestimmung der Serumtryptase. Bei Patienten mit hoher Serumtryptase, z. B. bei Patienten mit Mastozytose, treten verstärkt Anaphylaxien auf. Diese können auch unter SIT auftreten, außerdem sind dann Therapieverlängerungen zu diskutieren.

Bei Henriette zeigte sich eine Bienengiftsensibilisierung und eine normale Serumtryptase. Da eine systemische Reaktion nach dem Stich vorlag, besteht eine Indikation zur SIT mit Bienengift, die aus allergologi-

scher Sicht baldmöglichst gestartet werden sollte. Es gilt nun zusammen mit den Eltern zu entscheiden, wann die SIT begonnen wird. Für eine frühzeitige Therapie spricht in diesem Fall zusätzlich das erhöhte Risiko mit einem Imker als Nachbarn.

Merke: Bei der Diagnostik zur Insektengiftallergie kann die Komponentendiagnostik hilfreich sein, außerdem ist die Bestimmung der Serumtryptase vor SIT auch im Kindesalter empfohlen.

Entscheidet sich die Familie zur SIT, muss noch festgelegt werden, ob eine konventionelle Aufdosierung in wöchentlichen Abständen erfolgt (16 Wochen bis zur Höchstdosis) oder eine schnelle Aufdosierung (Rush- oder Ultrarush, verschiedene Schemata verfügbar) durchgeführt werden soll. Letzteres sollte bei Kindern immer unter stationären Bedingungen durchgeführt werden. Am Anfang des Sommers (vor der Insekten-saison) ist die schnelle Aufdosierung zu favorisieren, da bei Erreichen der Höchstdosis von einem „Schutz“ vor systemischen Reaktionen ausgegangen wird.

Die bei Erwachsenen durchgeführte Stichprovokation unter laufender SIT zur Bestimmung der ausreichenden Dosierung ist bei Kindern nur im Ausnahmefall sinnvoll. Ein Feldstich ohne systemische Reaktion bestätigt die Wirkung der SIT.

Laut Leitlinie sollen Bienen- und Wespenallergiker unter und nach SIT ihr Notfallset trotzdem mit sich führen [21]. Hierzu gibt es unterschiedliche Ansichten, da zwar systemische Reaktionen (3% der Patienten) nach abgeschlossener SIT beobachtet wurden, aber keine schweren Anaphylaxien [25]. In der derzeit gültigen Leitlinie ist das weitere Mitführen eines Notfallsets aber noch empfohlen.

Fall 3

Tim ist zehn Jahre alt. Im Sommer habe er Heuschnupfen, eigentlich aber sehr häufig eine behinderte Nasenatmung, vor allem morgens. Chronischer Husten bestehe nicht, bei Infekten eher längere Hustenperioden, selten inhaliere er mit Salbutamol. Es ist Dezember, Tim benutzt seit acht Wochen ein nasales Steroid. Eine Hausstaubmilbensensibilisierung ist bekannt, eine Sanierung zu Hause weitgehend erfolgt. Die Beschwerden bestünden seit Jahren, dieses Jahr habe er aber für eine weitgehende Symptommfreiheit sehr viele Medikamente einnehmen müssen. Tim hat einen Symptomkalender mitgebracht, dieser zeigt ARC-Beschwerden von Mai bis Anfang August und Ende September Asthma bei Infekt.

Bei Tim besteht eine ARC im Sommer und im Winter, offensichtlich auch ein saisonales, eher infektgetriggertes Asthma bronchiale. Seine aktuelle Lungenfunktion ist unauffällig, er gibt auch keine Asthmasymptome an. Im Prick-Test zeigt sich eine Sensibilisierung für Graspollen, Katze und Hausstaubmilbe I+II. Eine Sensibilisierung für Birkenpollen, *Cladosporium herbarum* oder *Alternaria alternata* liegt nicht vor.

Bei Tim liegt eine Polysensibilisierung vor. Es besteht ein intermittierendes, leichtes Asthma bronchiale, das keine Kontraindikation zur SIT darstellt. Die Klinik der ARC im Sommer lässt sich gut mit der Graspollensensibilisierung vereinbaren. Wichtig ist, eine Sensibilisierung mit saisonalen Schimmelpilzen auszuschließen, da diese zur gleichen Zeit wie die Graspollen klinisch relevant sein können. Falls dies zusätzlich vorliegt, ist fraglich, ob der Patient von einer reinen SIT gegen Graspollen klinisch profitiert. Dies liegt bei Tim aber nicht vor. Katzen gibt es bei Tim zu Hause nicht, eine Allergenvermeidung ist also unproblematisch.

Merke: Bei einer Tierhaarsensibilisierung mit klinischer Relevanz sollte immer zuerst die Allergenvermeidung versucht werden. Kann eine Allergenkarrenz nicht gewährleistet werden, kommt in seltenen Einzelfällen eine SCIT mit Tierhaarextrakten (am ehesten Katzenallergen) infrage.

Im Weiteren sollte die klinische Relevanz der Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben untersucht werden. Dies wird durch Provokation, im Allgemeinen nasal oder konjunktival, überprüft [7]. Theoretisch ist auch eine bronchiale Provokation denkbar, aber wegen höheren Nebenwirkungen nur in Ausnahmefällen durchzuführen. Für die nasale Provokation sollte die Anwendung von nasalen Steroiden mindestens eine Woche beendet sein. Tim stellt sich hierfür nochmals vor und hat eine klinisch sehr deutliche Reaktion auf die nasale Applikation von Hausstaubmilbenextrakt.

Merke: Für die Diagnose einer allergischen Rhinokonjunktivitis kann eine nasale oder konjunktivale Provokation hilfreich sein. Hierzu muss eine Therapie mit nasalen Steroiden sieben Tage, mit Antihistaminika drei Tage vor der Provokation beendet werden.

Bei Tim besteht also die Indikation zu einer SIT mit Graspollenextrakt und Hausstaubmilbenextrakt. Allergene sollten möglichst nicht gemischt werden, um immer eine möglichst hohe Dosis des Einzelallergens zu erzielen. Ganzjährige Allergene und saisonale Aller-

gene dürfen nie in einer Spritze miteinander gemischt werden, daher ist die SIT bei Tim eine 2-Spritzen-Therapie, oder auch denkbar als Kombination aus SCIT (Hausstaubmilbe) und SLIT (Graspollen). Die Aufdosierung im Frühjahr, vor Beginn der Pollensaison, ist günstig.

Merke: Nicht homologe Allergene verschiedener Gruppen sollten möglichst nicht gemischt werden, saisonale und ganzjährige Allergene dürfen nicht gemischt werden. Eine Kombination von SCIT und SLIT ist prinzipiell möglich.

Fall 4

Lena wird mit acht Jahren vorgestellt. Seit dem Kleinkindalter leidet sie unter einer ausgeprägten atopischen Dermatitis. Es bestehen eine Monosensibilisierung für Hausstaubmilben sowie eine ganzjährige ARC. Immer wieder bei Infekten besteht eine schwere Bronchoobstruktion, sodass systemische Steroide erforderlich werden. In diesem Jahr war sie bereits einmal stationär wegen infektexazerbiertem Asthma bronchiale, im letzten Winter dreimal. Ihre Asthma-therapie besteht aus einem Kombinationspräparat mit einem Langzeit-Betamimetikum und 500 µg Fluticason/d, dazu 5 mg Montelukast/d. In der Diagnostik sind eine Bildgebung, Bronchoskopie, Schweißtest und Ziliendiagnostik ohne wegweisende pathologische Befunde erfolgt. In der Lungenfunktion zeigt sich eine deutliche Obstruktion mit einem FEV-1 unterhalb der Standardabweichungen (Z-Score -2,3).

Bei Lena besteht prinzipiell eine Indikation zur SIT, allerdings ist das Asthma bronchiale trotz intensiver Therapie derzeit nicht kontrolliert, so dass der Beginn einer SIT im Moment kontraindiziert ist (s.o.).

Für eine bessere Asthmakontrolle ist ein Therapieversuch mit Omalizumab möglich. Hierunter verbesserten sich die Asthmakontrolle und Lungenfunktion, systemische Steroide waren nicht mehr erforderlich, auch die Dosis des inhalativen Steroids konnte langsam reduziert werden. Nach einem Jahr wurde nach Aufklärungsgespräch mit Lena und ihrer Familie entschieden, unter fortlaufender Therapie mit Omalizumab eine SIT gegen Hausstaubmilben zu starten. Die Wirkung der SIT bei gleichzeitiger Therapie mit Omalizumab ist gut dokumentiert [29], die Effektivität zufriedenstellend. Trotzdem ist insgesamt die Indikation zur SIT gut abzuwägen.

Merke: Eine SIT ist beim teil- oder unkontrollierten Asthma bronchiale kontraindiziert. Falls für die Asthmatherapie die Gabe von Omalizumab erforderlich ist, kann die SIT trotzdem effektiv durchgeführt werden, in der Literatur treten unter gleichzeitiger Therapie weniger Nebenwirkungen auf [29].

Fall 5

Der acht Jahre alte Ben wird vorgestellt. Bei ihm besteht seit drei Jahren ein Asthma bronchiale, unter einer Dauertherapie mit zweimal 125 µg Fluticason inhalativ ist dieses aber stabil eingestellt. Ein Ausschleichen der Medikation vor sechs Monaten hatte zu Asthmabeschwerden geführt. Zusätzlich wird über eine allergische Rhinokonjunktivitis berichtet, wann genau diese auftritt, kann nicht klar angegeben werden. Außerdem ab und zu Jucken im Mund, z. B. nach Essen von Apfel. Im Prick-Test Nachweis einer Sensibilisierung gegen Birkenpollen, Graspollen, Beifuß, Hausstaubmilbe und Katzenschuppen.

Bei Ben besteht eine Polysensibilisierung, die Indikationsstellung und die Auswahl der SIT-Allergene sind somit etwas komplizierter. Zunächst ist es hilfreich, Ben einen Beschwerdekalendarer führen zu lassen, auch wenn hierdurch ein Zeitverlust bis zum möglichen Start der SIT entsteht.

Ben stellt sich im September des Folgejahrs vor. Im Beschwerdekalendarer besteht ein deutlicher Beschwerdepeak im März für die ARC, im Sommer mäßige Symptomatik, dann erneut im Herbst eine mäßige Zunahme der ARC und sehr gering auch der Asthmasymptome. Gezielt kann nun weitere Diagnostik erfolgen: In der durchgeführten nasalen Provokation mit Haustaub-

milbenextrakt sehr deutliche Reaktion. Es erfolgt nun auch eine Labordiagnostik mit Bestimmung der rekombinanten Allergene. Erwartungsgemäß zeigt sich betv1 als Hauptallergen der Birkenpollen positiv, dies passt gut zu dem Beschwerdepeak im März und zu dem angegebenen oralen Allergiesyndrom bei Essen von Apfel. Bei den Graspollen zeigt sich aber weder eine Sensibilisierung für Phl p1 noch für Phl p5b, sondern nur für Phl p7 und Phl p12, damit nicht für die Hauptallergene von Graspollenextrakten.

Generell sollte mit Ben und seiner Familie gut besprochen werden, dass bei Polysensibilisierung und ganzjährigen Beschwerden der zu erwartende Benefit der SIT geringer ist als bei einer Monosensibilisierung. Auch die präventiven Effekte der SIT spielen bei Ben keine Rolle mehr, da schon länger ein Asthma bronchiale besteht. Dennoch ist die Klinik der ARC zu mildern. Möglicherweise lässt sich auch das Asthma bronchiale positiv beeinflussen. Deshalb kann eine SIT gegen Birkenpollen und Hausstaubmilben angeboten werden. Letztendlich ist auch entscheidend für die Indikation, wie ausgeprägt die Klinik (Beschwerdetage, Medikamentenverbrauch) der ARC ist.

Eine SIT gegen Graspollen sollte zunächst zurückgestellt werden, in dieser Saison bestand die geringste Klinik. Bei der Testung hatte sich keine Sensibilisierung gegen die in der SIT-Lösung vorhandenen Hauptallergene ergeben, so dass Ben hiervon aller Voraussicht nach weniger profitieren würde. Eine SIT mit einer Mischung von Birken- und Graspollen sollte aufgrund der dann geringeren kumulativen Einzeldosis ohnehin möglichst nicht erfolgen, bei fehlender Sensibilisierung gegen das Graspollenhauptallergen ist dies für das vorliegende Beispiel daher nicht sinnvoll.

Fazit

Zusammengefasst verdeutlichen die Beispiele, wie individuell die Diagnostik und Indikationsstellung für eine SIT im Kindesalter erfolgen sollte. Dies ist besonders bedeutsam, da es sich um eine langjährige Therapie handelt, die zwar insgesamt als sicher gilt, aber immerhin das Risiko schwerer allergischer Reaktionen birgt.

Eine inkomplette Anamnese oder Testung führt möglicherweise zur Auswahl eines falschen Extrakts und dann wirkungsloser Therapie. Sind dem Patienten oder seinen Eltern die Einzelheiten der Therapie und die zu erwartenden Wirkungen und Nebenwirkungen nicht klar, wird die Compliance schlecht sein. Deshalb sind

für eine korrekte Indikationsstellung, Aufklärung und Initiierung der Therapie nicht nur allergologische Erfahrung des Arztes erforderlich, sondern vor allem auch Zeit im Gespräch mit dem Patienten und seinen Eltern.

Zusammenfassung

Die spezifische Immuntherapie stellt in der Allergologie die einzige kausale Therapie dar. Sie ist insbesondere gut wirksam bei Patienten mit Insektengift- und Pollenallergie. Für die allergische Rhinokonjunktivitis, aber auch für Patienten mit Asthma bronchiale bestehen Therapieerfolge. Besonders im Kindesalter spielen aber auch die präventiven Effekte (Vermeidung von Neusensibilisierungen und „Etagenwechsel“ zum Asthma bronchiale) eine große Rolle. Bei jeder Applikationsform kann es zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen, insgesamt sind systemische und schwere Nebenwirkungen bei der SCIT aber häufiger.

Weitere Daten über Wirksamkeit, Applikationsform und Dosierungen werden notwendig sein, um die Bewertung der einzelnen Extrakte und die Patientenauswahl zu verbessern, im Sinne einer zunehmend individualisierten SIT.

Stipendiat an der Stanford Medical School in Kalifornien. 2008 Habilitation an der Charité Berlin. Seit 2008 Oberarzt für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie an der Charité in Berlin, dort Übernahme einer Professur für Pädiatrische Pneumologie und Leitung der entsprechenden Sektion. 2012–2014 kommissarischer Direktor der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, 2013–2014 zusätzlich kommissarischer Direktor der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Stoffwechsel, Endokrinologie, Gastroenterologie. Seit 2014 leitender Arzt für Pädiatrie am Altonaer Kinderkrankenhaus in Hamburg.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Sarah Müller-Stöver
Pädiatrische Pneumologie
Altonaer Kinderkrankenhaus
Bleickenallee 38
22763 Hamburg
sarah.mueller-stoever@kinderkrankenhaus.net

Über die Autoren

Sarah Müller-Stöver



Dr. med.; Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildungen für pädiatrische Pneumologie und Allergologie. Medizinstudium an der RWTH Aachen, Facharzt Ausbildung an der Kinderklinik in Worms und an der Universitätskinderklinik in Würzburg. Promotion 1999, Fachärztin seit 2003. Seit 2008 tätig im

Altonaer Kinderkrankenhaus (AKK) in Hamburg, vorwiegend in den Bereichen Allergologie, pädiatrische Pneumologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin. Seit 2011 zusätzlich verantwortlich für die pneumologische Ambulanz der Universitätskinderklinik Hamburg-Eppendorf. Seit 2016 Oberärztin im Bereich der Schlaf- und Beatmungsmedizin „Lufthafen“ im AKK.

Philippe Stock



Prof. Dr. med.; 1991–1999 Medizinstudium an der Freien Universität in Berlin, sowie am Great Ormond Street Hospital in London und am Karolinska Institut in Stockholm. Promotionsarbeit am Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin in Berlin und an der Harvard Medical School, Boston.

Interessenkonflikt: Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Schmitz R, Thamm M, Ehlert U et al. KiGGS Study Group. Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse der 1. KiGGS-Studie – Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1). Bundesgesundheitsbl 2014; 57: 771–778
- Sih T. Allergic rhinitis in the child and associated comorbidities. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: e107–e113
- Fischer PJ, Friedrichs F. Praktische Durchführung der Hypo-sensibilisierung. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013; 161: 608–615
- Wood SF. Review of Hay Fever. 1. Historical Background and Mechanisms. Oxford Press 1986; 3:
- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572–1573
- Passalacqua G. Allergen Immunotherapy History and future Developments. *Immunol Allergy Clin N Am* 2016; 36: 1–12
- Ankermann T. Spezifische Immuntherapie im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013; 161: 601–607
- Akdis C, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J* 2015; 8: 17
- Pfarr O. Leitlinie zur (allergen-)spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Sk2-Leitlinie. *Allergo J Int* 2014; 23: 282
- Lüderitz-Püschel U. Neubewertung des Risikos von test- und Therapieallergenen. Eine Analyse der UAW-Meldungen von 1991–2000. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001; 44: 709–718

- 11 Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014; 69: 854–867
- 12 Tworek D. Perennial is more effective than preseasonal subcutaneous immunotherapy in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: 304–308
- 13 Kopp MV, Bendiks M. Spezifische Immuntherapie im Kindesalter. Subkutane oder Sublinguale Applikation. *Monatsschrift Kinderheilkd* 2013; 161: 616–620
- 14 Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS et al. Efficacy of Grass Pollen Allergen Sublingual Immunotherapy Tablets for Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1301–1309
- 15 Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS et al. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis-based comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1097–1107
- 16 Dretzke J. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: A systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1361–1366
- 17 Hedlin G, Wille S, Browaldh L et al. Immunotherapy in children with allergic asthma: effect on bronchial hyperreactivity and pharmacotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 609–614
- 18 Inal A. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 85–91
- 19 Jacobsen L. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62: 943–948
- 20 Bufe A, Roberts G. Specific immunotherapy in children. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1256–1262
- 21 Przybilla B. Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespen- giftallergie. S2-Leitlinie. *Allergo J* 2011; 20: 318–339
- 22 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: 1601–1603
- 23 Bufe A, Roberts G. Specific immunotherapy in children. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1256–1262
- 24 Rose K, Kopp MV. Investigation Plans (PIPs) for Specific Immunotherapy (SIT): Questionable Contributions To Childhood Health. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 695–701
- 25 Golden D. Outcomes of allergy to insect stings in children with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 2004; 351: 668–674
- 26 Urbaneck R, Heinzmann A. Allergenspezifische Immuntherapie: Mögliche Nebenwirkungen und ihre Behandlung. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013; 161: 621–624
- 27 Stewart GE, Lockey RF. Systemic reactions from allergen-immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 567–578
- 28 Brown SG. Ultrarush versus semirush initiation of insect venom immunotherapy; a randomised controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 162–168
- 29 Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S et al. DUAL study group. 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* 2008; 39: 271–279
- 30 de Blay F, Kuna P, Prieto L et al. SQ HDM SLITtablet (ALK) in treatment of asthma – post hoc results from a randomized trial. *Respir Med* 2014; 108: 1430–1437
- 31 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA); 2014. www.ginasthma.org
- 32 Lin SY, Ereksomima N, Kim JM et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA* 2013; 309: 1278–1288
- 33 Jutel M, Agache I, Bonini S et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 556–568
- 34 Jutel M, Agache I, Bonini S et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 358–68
- 35 Lange J, Cichocka-Jarosoz E, Marczyk H et al. Natural history of Hymenoptera venom allergy in children not treated with immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 116: 225–229
- 36 Mosbech H, Canonica GW, Backer V et al. SQ house dust mite sublingually administered immunotherapy tablet (ALK) improves allergic rhinitis in patients with house dust mite allergic asthma and rhinitis symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114: 134–140
- 37 Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8: CD011293
- 38 Canonica GW, Cox L, Pawankar R et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014; 7: 6

CME-Fragen

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

1

Wie hoch ist die Lebenszeitprävalenz der allergischen Rhinokonjunktivitis bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KIGGS-Daten)?

- A 3–5%
- B 6–9%
- C 10–20%
- D 20–5%
- E 25–30%

2

Welche Aussage trifft *nicht* zu? Warum ist die SIT im Kindesalter besonders sinnvoll?

- A Allergene sind oft die Haupt-Triggerfaktoren der Erkrankung.
- B Die Erkrankung hat noch nicht zu Sekundärveränderungen geführt.
- C Der „Etagenwechsel“ kann möglicherweise verhindert werden.
- D Die Therapie wird von Kindern generell viel besser vertragen.
- E Neusensibilisierungen treten nach SIT seltener auf.

3

Für welche Indikation zur SIT im Kindesalter besteht Konsens?

- A atopische Dermatitis
- B Pollen-assoziiertes orales Allergiesyndrom
- C allergische Rhinokonjunktivitis
- D Hymenopterenallergie mit Zustand nach systemischer Reaktion der Haut (Urtikaria)
- E Nahrungsmittelallergie

4

Was ist keine Kontraindikation zur SIT im Kindesalter?

- A teil-/unkontrolliertes Asthma bronchiale
- B unzureichende Compliance
- C schwerer Immundefekt
- D maligne neoplastische Erkrankung mit aktuellem Krankheitswert
- E Therapie mit Omalizumab (Anti-IgE)

5

Welche Aussage bezüglich polysensibilisierten Patienten trifft zu?

- A Bei Auswahl des Allergens für SIT bei Polysensibilisierung sollte das klinisch bedeutsamste Allergen gesucht werden, ggf. mit Provokationen.
- B Bei Polysensibilisierung sollte die SIT immer mit mehreren Allergenen erfolgen.
- C Bei SIT mit mehreren Allergenen können diese immer in einer Spritze gemischt werden.
- D Die Kombination von SLIT und SCIT ist prinzipiell nicht möglich.
- E Bei Polysensibilisierung ist die Dauer der SIT immer verlängert.

6

Welche Aussage bezüglich der verschiedenen Allergenpräparate ist *falsch*?

- A Für die Therapie bei Insektengiftallergie stehen nur SCIT-Präparate zur Verfügung.
- B Für dasselbe Allergen sind alle auf dem Markt verfügbaren Präparate gut vergleichbar.
- C Die Therapiedauer der SIT beträgt bis auf wenige Ausnahmen drei bis fünf Jahre.
- D Die Dosierungsschemata der Präparate sind unterschiedlich.
- E Für die SLIT stehen Präparate in Tabletten- und Tropfenform zur Verfügung.

CME-Fragen

Spezifische Immuntherapie im Kindesalter – Praktische Durchführung

7

Welche Aussage ist falsch? Die Injektion sollte *nicht* erfolgen ...

- A bei Fieber.
- B vor geplanter größerer körperlicher Anstrengung.
- C bei akuten Asthmasymptomen.
- D bei schwerer systemischer Reaktion bei der letzten Infektion.
- E bei Einnahme von Antihistaminika in der Pollensaison.

8

Welche Aussage bezüglich der Injektionspraxis ist *falsch*?

- A Die Injektion erfolgt streng subkutan.
- B Falls bei der Zwischenaspiration Blut zurückkommt, sollte die Injektion beendet, ein i. v. Zugang gelegt und die Notfallmedikation bereitgelegt werden.
- C Die Nachbeobachtungszeit beträgt im allgemeinen 30 Minuten.
- D Bei Gabe von zwei Spritzen mit unterschiedlichen Allergenen muss kein zeitlicher Abstand eingehalten werden.
- E Die Injektion ist eine ärztliche Tätigkeit.

9

Welche Aussage ist *falsch*?

- A Die SIT ist immunologisch bei Kindern unter vier Jahren nicht wirksam.
- B Die Therapieakzeptanz des Kindes ist im Alter über fünf Jahren oft höher.
- C Bei Kleinkindern sind beginnende systemische Reaktionen möglicherweise schwerer zu erkennen.
- D Eine Diagnostik mit rekombinanten Allergenen muss bei eindeutiger Klinik und passendem Sensibilisierungsschema nicht bei jedem Patienten erfolgen.
- E Auch bei SLIT sind anaphylaktische Reaktionen möglich.

10

Was ist *keine* Voraussetzung für eine Indikation zur SIT im Kindesalter?

- A Nachweis einer IgE-Sensibilisierung und eindeutiger Zusammenhang mit klinischen Symptomen.
- B Unmöglichkeit einer adäquaten Allergenkenz.
- C Wirksamkeitsnachweis der SIT für die vorliegende klinische Erkrankung von dem zur Anwendung geplanten Präparat.
- D Alter des Kindes über acht Jahre, bei SLIT über sechs Jahre.
- E Die zu erwartende Compliance des Patienten und der Familie ist gut.