

Richtlinien zur Durchführung einer spezifischen Immuntherapie in der Praxis

Auszug aus „Leitlinie zur (allergen-) spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen“ Allergo J Int 2014; 23: 282-318

6. Durchführung der spezifischen Immuntherapie

Die SIT wird von Ärzten durchgeführt, welche entweder über die Zusatzweiterbildung Allergologie oder über ausreichende entsprechende Therapieerfahrungen verfügen und zur Notfallbehandlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (anaphylaktischer Schock, schwerer Asthmaanfall u. a.) in der Lage sind [163, 164]. (...)

In der Schweiz kann die SIT auch von Grundversorgern durchgeführt werden, sofern zuvor eine allergologische Abklärung stattgefunden hat. Die Patienten sind vor der Einleitung einer SIT über die Durchführung, Art und Dauer der Behandlung, die erwarteten Wirkungen, eventuelle Risiken sowie über mögliche Alternativen aufzuklären [165]. (...) Schriftliche Informationen (...) über die Durchführung der SIT und über den Umgang mit möglichen Nebenwirkungen sollten dem Patienten zur Verfügung gestellt werden. Eine ausreichende Dokumentation der Beratung ist obligat und eine schriftliche Einwilligung des Patienten bzw. der Eltern empfehlenswert.

Sofern die SIT nach der Indikationsstellung von einem anderen Arzt durch- oder weitergeführt wird, ist eine enge Zusammenarbeit erforderlich, um eine konsequente Umsetzung und risikoarme Durchführung der SIT sicherzustellen. Dies gilt insbesondere für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW). Gegebenenfalls ist der Patient an den Arzt zurück zu überweisen, der ursprünglich die Indikation zur SIT gestellt hat. Hat die Behandlung nach einem bzw. spätestens zwei Jahren keinen erkennbaren Erfolg, sollte sie möglichst von dem Arzt, der die Indikation gestellt hat, kritisch überprüft werden. Gegebenenfalls kann ein Wechsel des Präparats bzw. ein Wechsel von einer präseasonalen zu einer ganzjährigen Therapie erwogen werden. Auch ein Therapieabbruch kann eine Option sein. Generell wird die Durchführung sowohl der SCIT als auch der SLIT nur mit Präparaten empfohlen, für welche ein entsprechender Nachweis der klinischen Wirksamkeit aus entsprechenden Studien vorliegt. (...)

6.1. SCIT mit Inhalationsallergenen

Vor der Injektion wird der Patient nach aktuellen allergischen oder anderen relevanten Symptomen (z. B. Fieber, anderen Infektzeichen), der Verträglichkeit der letzten Injektion, durchgemachten Erkrankungen, neuer oder veränderter Medikamenteneinnahme und Impfungen befragt und das Intervall zur letzten Injektion geprüft [165]. Eine Verwechslung der Allergenpräparate kann z. B. durch lautes Vorlesen von Präparat und Patientennamen im Beisein des Patienten verhindert werden. Zur Injektion, die eine ärztliche Tätigkeit darstellt, dient eine 1-ml-Spritze mit Feingraduierung bis zu 0,01 ml mit einer Injektionsnadel (Größe Nr. 14–18, kurzer Anschliff Nadel von ausreichender Länge) (evtl kleiner bei kleinen Kindern). Zunächst erfolgt eine Desinfektion des Hautgebietes, in welchem die Injektion appliziert wird. Die Injektionen erfolgen streng subkutan in eine abgehobene Hautfalte nach vorheriger bzw. je nach Injektions-volumen wiederholter Aspiration handbreit über dem Olekranon an der Streckseite der Oberarme und werden unter Angabe des Injektionsorts und der Dosis dokumentiert.

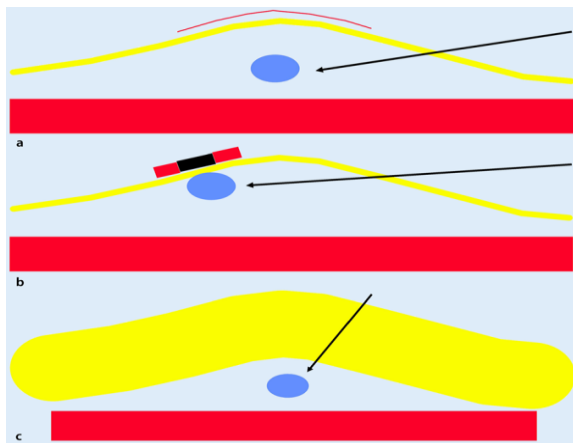


Abb. 1 Injektionstechnik, **a** richtig, **b** zu flache und zu oberflächliche Injektion (begünstigt Lokalreaktionen), **c** adipöser Patient (steilerer Injektionswinkel erforderlich). (Monatsschr Kinderheilkd 2013 · 161:608–615)

Nach der Injektion muss der Patient mindestens 30 Minuten unter ärztlicher Beobachtung bleiben [165]. Schon in dieser Zeit ist der Patient angehalten, sämtliche auf eine allergische Reaktion hinweisende Symptome unverzüglich dem Personal mitzuteilen. Nach der Wartezeit ist die Injektionsstelle zu kontrollieren. Bei einer verstärkten Lokalreaktion ist der Durchmesser zu dokumentieren, da unter Umständen bei der nächsten Injektion eine Dosisanpassung gemäß der jeweiligen Gebrauchs- und Fachinformation des eingesetzten SCIT-Präparats zu erfolgen hat (s. unten, 8.1.). (...)

Kurz vor und für den Rest des Tages nach der Injektion sollten Augmentationsfaktoren für allergische Reaktionen (z. B. körperliche Belastung, Saunabesuche, Alkoholgenuß) gemieden werden. Zwischen einer SCIT-Injektion und einer planbaren Impfung sollte der Abstand mindestens eine Woche betragen [165]. Impfungen sollten daher in der Erhaltungsphase der SCIT durchgeführt und zwischen zwei mit vierwöchigem Abstand applizierten Injektionen gegeben werden. Sofort notwendige Impfungen (z. B. Tetanus nach Verletzungen) können jederzeit erfolgen. Die Fortsetzung der SIT erfolgt dann entweder gemäß den Fach- und Gebrauchsinformationen oder zwei Wochen nach der Impfung mit der zuletzt verabreichten Dosis [167].

Die Therapie wird im Allgemeinen ambulant durchgeführt. Bei einer Rush-Aufdosierung oder bei Risikopatienten (ausgeprägtere Allgemeinreaktionen, relative Kontraindikationen) kann die Einleitung der SCIT unter stationären Bedingungen sinnvoll sein.

Die Allergenextrakte zur SCIT werden vorwiegend als Semidepotlösungen angewandt. Die Therapie-abstände liegen in der Steigerungsphase (häufig Verdoppelung der vorherigen Dosis; beachte Fach- und Gebrauchsinformationen!) zwischen drei bis sieben Tagen bei wässrigen Lösungen und ein bis zwei Wochen bei Semidepotlösungen. Bei Cluster- oder Rush-Steigerungsschemata werden mehrere Injektionen je Behandlungstag verabreicht (Übersichten in [168, 169]). Nach Erreichen der tolerierten Maximaldosis können die Injektionsabstände entsprechend der jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformation auf vier bis acht Wochen verlängert werden. Bei saisonalen Aeroallergenen wird die Therapie bis zur Maximaldosis außerhalb der Allergensaison eingeleitet und für mindestens drei weitere Jahre fortgeführt [165]. (...) Eine kosaisonal durchgeführte SCIT (Fortführung während der Beschwerdesaison) ohne Dosisreduktion ist bei entsprechender Fach- und Gebrauchsinformation, fehlenden allergischen Symptomen zum Zeitpunkt der Injektion und sorgfältiger klinischer Dokumentation möglich. Aufgrund potenziell abweichender biologischer Aktivität kann beim Beginn einer neuen Charge bei entsprechender Fach- und Gebrauchsinformation im Rahmen der Fortsetzungsbehandlung eine Reduktion der vorgesehenen Dosis erforderlich werden. Es gibt allerdings Präparate verschiedener Hersteller, die diese Reduktion nicht mehr fordern. Bei Überschreiten des Injektionsabstands wird die Dosis gemäß Fach- und Gebrauchsinformation reduziert, und zwar umso mehr, je größer die

Zeitüberschreitung ist [165]. Die Dauer der SCIT sollte bei Atemwegsallergien mindestens drei Jahre betragen. (...) Bei Patienten mit allergischem Asthma wird empfohlen, während der Therapiedauer ein „Peak-Flow“-Protokoll führen zu lassen (*Erwachsene*) und in regelmäßigen Intervallen Lungenfunktionsuntersuchungen durchzuführen

8. Sicherheit, Risikofaktoren und unerwünschte Wirkungen

Die spezifische Immuntherapie mit SCIT-Präparaten ist bei sachgerechter Applikation, indikationsbezogener Patientenselektion und Durchführung in einer mit dieser Therapieform erfahrenen Praxis/Klinik sicher und gut verträglich [165, 185, 186]. Schwellung und Juckreiz treten sehr häufig auf, sind aber durch lokale Behandlungsmaßnahmen (z. B. Kühlung oder topische Glukokortikoide) oder systemische Antihistaminika gut behandelbar. Bei Auftreten **gesteigerter Lokalreaktionen** (>10cm Durchmesser der Rötung und/oder Schwellung) an der Injektionsstelle sind für die Dosierung der folgenden Injektion die spezifischen Informationen aus der Hersteller- und Gebrauchsinformation des jeweiligen SCIT-Präparats zu berücksichtigen. Eine amerikanische Arbeitsgruppe konnte allerdings in einer retrospektiven Auswertung eigener Patientendaten zeigen, dass gesteigerte Lokalreaktionen kein erhöhtes individuelles Risiko für das Auftreten systemischer Reaktionen bieten [187].

Bei **Al(OH)₃-haltigen SCIT-Produkten** können selten, besonders bei unkorrekter intradermaler Applikationstechnik (*siehe Abb. 1*), aber auch als Ausdruck einer Al(OH)₃-Kontaktallergie, einer Proteinkontaktdermatitis oder einer vaskulitischen Reaktion Granulome als Fremdkörperreaktionen entstehen [188, 189, 190]. In diesen Fällen empfiehlt es sich, die Therapie auf ein nicht Al(OH)₃-haltiges Allergenextrakt umzustellen. Mögliche systemische Risiken durch Aluminium als Adjuvanz werden seit einiger Zeit kritisch diskutiert. Aufgrund zunehmender Anfragen an das PEI veröffentlichte dieses 2014 eine Sicherheitsbewertung von Aluminium in Therapieallergenen auf der Homepage (www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2014/ablage2014/2014-01-21-sicherheitsbewertung-von-aluminiumin-therapieallergenen.html). (...) Das PEI kommt zu dem Schluss, dass die derzeit vorliegenden wissenschaftlichen Daten nicht auf eine Gefährdung von Kindern oder Erwachsenen durch die SCIT mit aluminiumadjuvantierten Allergenen schließen lassen und dass somit nach derzeitigem Kenntnisstand keine Gründe vorliegen, die Praxis der Verwendung von zugelassenen Therapieallergenen, die mit Aluminium adjuvantiert sind, zu ändern.

Systemische allergische Reaktionen bei der SCIT können leichte bis schwere Formen von Reaktionen der Haut, des Gastrointestinaltrakts, der Atemwege oder des Herz-Kreislauf-Systems beinhalten, *sind aber selten*. In einer retrospektiven Analyse einer großen Patientenpopulation (2206 Patienten) und einer hohen Gesamtanzahl von Injektionen (192.505 Injektionen) über einen zehnjährigen Beobachtungszeitraum fanden sich insgesamt 115 systemische Reaktionen (5,2 % der Patienten bzw. 0,06 % aller Injektionen), welche nahezu alle in der 30-minütigen Nachbeobachtungsphase auftraten (keine fatalen Reaktionen) [192, Übersicht in 186], ... [196]. Schwere Reaktionen sind teilweise durch Risikofaktoren erklärbar und meistens durch Umsicht und Prophylaxe vermeidbar [186, 165, 197]. **Tab.11** gibt einen Überblick über mögliche Risikofaktoren, die mit dem Auftreten von systemischen Reaktionen bei der SIT verbunden sein können.

(...) Bei wiederholt auftretenden schweren Reaktionen oder unzureichender Compliance (...) sollte die Entscheidung über die Fortsetzung oder den Abbruch der Therapie von einem Allergologen unter Abwägung der Risiken bei Therapiefortsetzung, der Dringlichkeit der Indikation und der Therapiealternativen getroffen werden (s. auch oben, 6.). Zu diesem Zweck ist der Patient gegebenenfalls an den Arzt zu überweisen, der die Indikation zur SCIT ursprünglich gestellt hat. Die oben beschriebenen Risikofaktoren sollten ermittelt und in Zukunft im Zusammenhang mit der SCIT vermieden werden. Im Fall der Fortsetzung der Therapie wird eine Dosisreduktion entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation des jeweiligen Präparats empfohlen. Bei unerwünschten

Begleitreaktionen ist eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum möglich, um die Häufigkeit und den Schweregrad möglicher systemischer Reaktionen zu mindern. Allerdings sind diese trotz dieser Prämedikation nicht ausgeschlossen [156, 168, 169, 199, 200]. (...)

Tabelle 11	
Risikofaktoren für systemische Reaktionen während der spezifischen Immuntherapie (SIT) (modifiziert nach [165, 186, 197, 202])	
aktuelle allergische Symptome und potenzielle Allergenbelastung	
akute Infekte	
Mastzellerkrankungen	
Hyperthyreose	
instabiles bzw. unzureichend behandeltes Asthma	
hoher Sensibilisierungsgrad des Patienten	
inadäquate Dosissteigerung während der Einleitungstherapie	
Medikamentenanwendung (β -Blocker)	
unangemessene Kreislaufbelastungen, übermäßiger Alkoholkonsum, starke körperliche Anstrengung, Sauna (kurz vor und für den Rest des Tages nach der Injektion sollten Augmentationsfaktoren gemieden werden)	
ungeeignete Injektionstechnik	
Überdosierung des Allergenextrakts	
vom Hersteller empfohlene Dosisreduktion bei Wechsel auf neue Packung (Produktionscharge) übersehen	

9. Notfalltherapie

Systemische Reaktionen nach SIT treten meist innerhalb der ersten 30 Minuten nach Applikation auf. Patienten müssen bei der SCIT deshalb mindestens 30 Minuten nach Injektion unter Beobachtung in ärztlicher Verantwortung bleiben und sollen jede auf eine allergische Reaktion verdächtige Symptomatik sofort melden [165]. Systemische Reaktionen müssen wegen der Gefahr der raschen Verschlimmerung ohne Verzögerung behandelt werden [207, 208]. Der Umgang mit obligaten Medikamenten und Ausrüstungsgegenständen für den allergologischen Notfall (**Tab.14**) [207] muss dem beteiligten Personal vertraut sein. Die geeignete Lagerung des Patienten, Adrenalin i. m. (150 μ g für Patienten von 15–30 kgKG, 300 μ g für Patienten mit > 30 kgKG), eine Infusionstherapie über einen grosslumigen intravenösen Zugang und eine Sauerstoff (O₂)-Gabe gehören zu den Erstmassnahmen. Der frühzeitige Einsatz von Adrenalin i.m. zur Akuttherapie einer anaphylaktischen Reaktion ist sinnvoll, um rasch medikamentöse Wirkungen (Kreislaufstabilisierung) zu gewährleisten [208]. Aus praktischen Gründen ist das Vorhalten eines Adrenalin-Autoinjektors zu empfehlen, um unverzüglich therapeutisch intervenieren zu können. Eine regelmäßige Schulung in Sofortmassnahmen bei allergischen Allgemeinreaktionen ist zu empfehlen [207]. Zu den Frühzeichen einer schweren Reaktion zählen Brennen und Jucken von Handflächen und Fußsohlen, perianaler oder perigenitaler Juckreiz, Harn- und Stuhldrang, Niesattacken und generalisierter Pruritus. Weitere Atemwegs- und/oder Kreislaufsymptome können rasch hinzutreten. Die therapeutischen Empfehlungen zur Notfalltherapie der Anaphylaxie beruhen nur begrenzt auf Daten aus klinischen Studien, sie sind jedoch derzeit weltweit sowie auf europäischer Ebene [209] und auch national im Einklang bezüglich der Empfehlung einer primären Anwendung von Adrenalin i. m. [207], die auch für die Akuttherapie des Notfalls im Rahmen einer SIT gilt. Die dargestellten Empfehlungen gelten analog auch für anaphylaktische Reaktionen, welche im Rahmen einer SLIT auftreten.

Tabelle 14

Notfallausrüstung zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen (S2-AWMF-LL Registernummer 061-025, 2014 [207])

Stethoskop, Blutdruckmessgerät

Stauschlauch, Spritzen, Venenverweilkanülen, Infusionsbesteck

Sauerstoff mit Maske/Brille

[Guedel-Tubus], Beatmungsbeutel, Absaugvorrichtung, [Intubationsbesteck]

Adrenalin zur Injektion

H1-Antihistaminika zur intravenösen Injektion

Infusionslösungen (physiologische NaCl-/Elektrolytlösungen, kolloidale Lösungen)

Glukokortikoid zur intravenösen Injektion

Bronchodilatator (rasch wirksames β_2 -Mimetikum zur Inhalation bzw. zur intravenösen Injektion)

evtl. automatischer externer Defibrillator

evtl. Pulsoximeter

NaCl, Natriumchlorid

156. Wedi B, Rueff F. Pharmakoprophylaxe und Begleitmedikation bei spezifischer Immuntherapie. *Hautarzt* 2011;62:663–70
163. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), ed. Stellungnahme der AkdÄ zur allergenspezifischen Immuntherapie. *Dtsch Ärztebl* 2007;104:A3355–7
164. Zylka-Menhorn V. Hyposensibilisierung bald nur noch durch „erfahrene Ärzte“. *Dtsch Ärztebl* 1995;92:A-1434
165. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergenspecific immunotherapy. *Allergy* 2006;61 Suppl 82:1–20
167. Fischer PJ, Friedrichs F. Praktische Durchführung der Hyposensibilisierung. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013;161:608–15
168. Calabria CW. Accelerated immunotherapy schedules. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:389–98
169. Calabria CW. Accelerated immunotherapy schedules and premedication. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31: 251–63, ix
185. 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
186. Malling HJ. Minimising the risks of allergen-specific injection immunotherapy. *Drug Saf* 2000;23:323–32
187. 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
188. Vogelbruch M, Nuss B, Körner M, Kapp A, Kiehl P, Böhm W. Aluminium-induced granulomas after inaccurate intradermal hyposensitization injections of aluminium-adsorbed depot preparations. *Allergy* 2000;55:883–7
189. 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
190. Frost L, Johansen P, Pedersen S, Veien N, Ostergaard PA, Nielsen MH. Persistent subcutaneous nodules in children hyposensitized with aluminium-containing allergen extracts. *Allergy* 1985;40:368–72
191. Lopez S, Pelaez A, Navarro LA, Montesinos E, Morales C, Carda C. Aluminium allergy in patients hyposensitized with aluminium-precipitated antigen extracts. *Contact Dermatitis* 1994;31:37–40
192. Ragusa FV, Passalacqua G, Gambardella R et al. Nonfatal systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: a 10-year experience. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997;7:151–4
196. Lüderitz-Püchel U, Keller-Stanislawski B, Hausteil D. Neubewertung des Risikos von Test- und Therapieallergenen. Eine Analyse der UAW-Meldungen von 1991 bis 2000. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001;44:709–18
197. Makatsori M. Anaphylaxis: still a ghost behind allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14(4): 316–22
199. Nielsen L, Johnsen CR, Mosbech H, Poulsen LK, Malling HJ. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1207–13
200. Reimers A, Hari Y, Müller U. Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2000;55:484–8
207. Ring J, Beyer K, Biedermann T et al. Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis. S2 Guideline...*Allergo J Int* 2014;23:96–112
208. Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:389–99
209. Dhimi S, Panesar SS, Rader T et al. The acute and longterm management of anaphylaxis: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy* 2013;3:14

Hoernes/Köhli 08/16