

# ALLERGEN-IMMUNTHERAPIE (AIT) BEI HAUSSTAUBMILBENALLERGIE

**Prof. Dr. med. Oliver Pfaar**

Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Sektion Rhinologie und Allergologie,  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Philipps-Universität Marburg

**VNR: 2760909011696980016 | Gültigkeit: 11.02.2022 – 11.02.2023**

## 1 EINLEITUNG

Allergische Erkrankungen betreffen eine Vielzahl von Individuen weltweit. Schätzungen zufolge leiden etwa eine halbe Milliarde Menschen allein unter einer allergischen Rhinitis (AR) [Bousquet et al. 2008]. Insbesondere in westlichen Ländern wird eine steigende Allergieprävalenz berichtet, wobei sich in einigen Industrieländern mittlerweile eine Stabilisierung auf hohem Niveau abzeichnet [von Mutius 2016].

In Deutschland weist etwa ein Viertel der Bevölkerung eine oder mehrere Allergien auf [Ring 2019]. Diese manifestieren sich häufig schon im Kindesalter und so betrifft die AR ca. 5 % der Kinder im Alter bis vier Jahre. Nach einem weiteren Anstieg im Kindes- und Jugendalter sind Adoleszente und junge Erwachsene dann bereits zu ca. 20 % betroffen [von Mutius 2016]. Neben der AR werden außerdem die allergische Rhinokonjunktivitis (ARC) und das allergische *Asthma bronchiale* (AA) durch Inhalationsallergene ausgelöst. Die Allergenexposition löst bei den Betroffenen eine entzündliche Immunreaktion aus, bedingt durch eine Immunglobulin-E-(IgE-)vermittelte Reaktion auf eigentlich harmlose Substanzen aus der Umwelt (beispielweise Gräser- und Baumpollen, Hausstaubmilben [*House Dust Mites*, HDM] oder Tierhaare). Folglich lassen sich – neben dem Auftreten allergischer Symptome – bei

den PatientInnen in der Regel spezifische IgE-Antikörper nachweisen [von Mutius 2016, Weidinger et al. 2016]. Zu den Hauptauslösern einer AR zählen Allergene aus HDM. In Deutschland weisen ca. 16 % der Erwachsenen und 21 % der Kinder und Jugendlichen eine Sensibilisierung gegen HDM-Allergene auf [Thamm et al. 2019]. Der Anteil der Betroffenen an der Gesamtpopulation der AllergikerInnen mit AR in Europa, die auf HDM-Allergene allergisch reagieren, beträgt 49 % [Heppt und Heppt 2011].

Mit symptomatischen Therapien lassen sich die allergischen Beschwerden oftmals vorübergehend mildern, eine ausreichende Symptomkontrolle gewährleisten sie meist nicht. Auch eine völlige Allergenkenz ist, insbesondere bei der ganzjährig relevanten HDM-Allergie, nicht dauerhaft möglich. Mithilfe der Allergen-Immuntherapie (AIT) kann jedoch kausal der natürliche Verlauf der allergischen Erkrankung günstig beeinflusst werden [Agache et al. 2019, Pfaar et al. 2014, Pfaar et al. 2021, Roberts et al. 2018].

Diese Fortbildung gibt Ihnen einen Überblick zum Krankheitsbild der HDM-Allergie sowie der AIT, die als einzige Behandlungsform eine kausale krankheitsmodifizierende Therapieoption für die Betroffenen darstellt.

## 2 KRANKHEITSBILD

Hausstaubmilbenallergene finden sich in Kot und Körpern von Hausstaubmilben, welche ubiquitär im Staub vorkommen, insbesondere in Textilien, Matratzen, Teppichen usw. Werden diese Allergene von MilbenallergikerInnen eingeatmet, kommt es zur allergischen Reaktion in den oberen und unteren Atemwegen sowie in den Konjunktiven. Zu Beginn äußern sich inhalative Allergien häufig als AR oder ARC. Bleibt die Allergie jedoch unbehandelt oder unzureichend kontrolliert, ist ein Etagenwechsel möglich, in dessen Folge ein AA auftreten kann (Abb. 1). Das AA ist eine häufige Komorbidität der AR, die bei Betroffenen mit einem mehr als dreifach erhöhten Risiko gegenüber Gesunden auftritt [Bachert und Klimek 2019]. Milbenallergene sind neben größeren Partikeln auch an kleinere Partikel gebunden, die bei Inhalation tief in die Lunge gelangen können [Custovic et al. 1999]. Bei PatientInnen mit HDM-Allergie ist durch solche lungengängigen, kleineren Partikel der Milbenallergene das Risiko, im Verlauf an AA zu erkranken, dementsprechend höher als bei PollenallergikerInnen. Tatsächlich weisen 50 – 90 % der Asthma-PatientInnen auch eine HDM-Sensibilisierung auf, während dies nur bei 10 % der durchschnittlichen Bevölkerung (bzw. bei 36 %

einer pädiatrischen Kontrollkohorte) der Fall ist [Calderon et al. 2015, Derewenda et al. 2002, Gregory und Lloyd 2011, Nelson et al. 1996]. Die Allergenbelastung der PatientInnen kann mitunter sehr hoch sein und die Allergenkarrenz ist im Alltag schwer umzusetzen, da PatientInnen auch außerhalb der eigenen Wohnung exponiert sind (Schule, Büro, Verwandte, Freunde). Zudem erschwert eine ganzjährige Allergenbelastung die Diagnose: Im Gegensatz zu saisonalen Allergenen erscheinen die Symptome der HDM-induzierten Allergie zunächst häufig unspezifisch, die Anamnese weniger eindeutig. Einen Hinweis auf eine HDM-Allergie liefert, dass sich die Symptome in den Wintermonaten und Heizperioden noch verstärken können. Die PatientInnen sind dann durch vermindertes Lüften der Innenräume sowie Aufwirbelung von Partikeln abgestorbener Milben bei erhöhten Innenraum-Temperaturen und geringerer Luftfeuchte einer erhöhten Allergenexposition ausgesetzt. Allerdings ist oft der Zusammenhang zwischen Symptomen und einer manifesten HDM-Allergie nicht so eindeutig wie bei einer Pollenallergie, so dass sich die weiterführende Abklärung einer eventuellen HDM-Allergie verzögern kann.

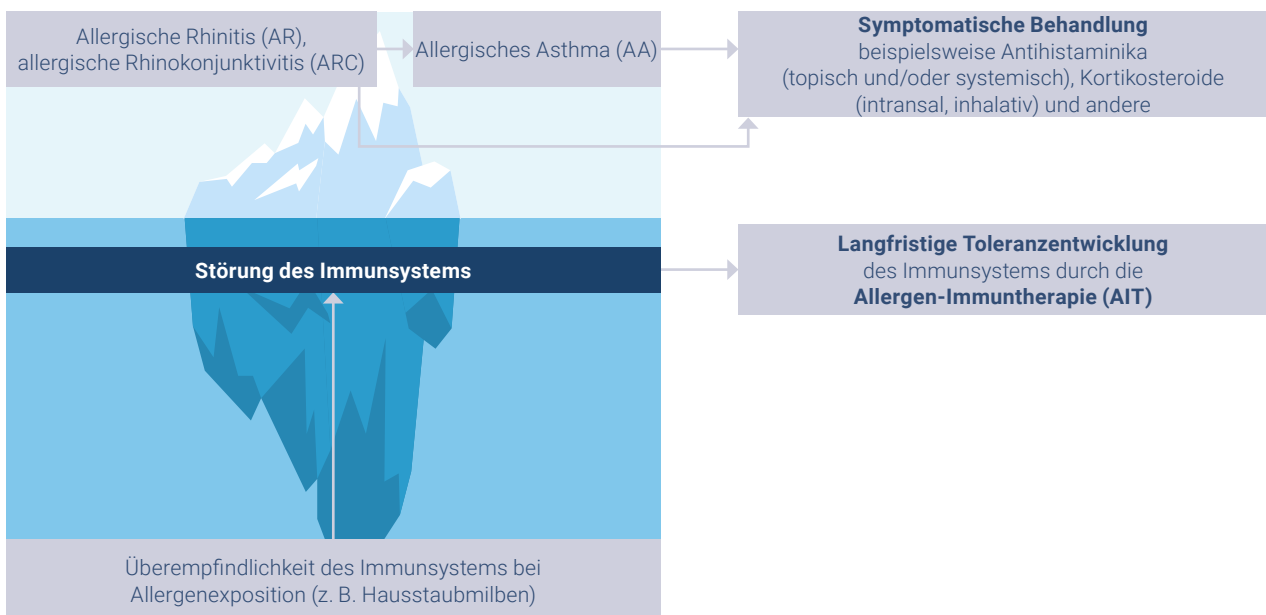


Abbildung 1: Allergen-Immuntherapie gegenüber symptomatischer Therapie bei inhalativen allergischen Erkrankungen.

## 2.1 SYMPTOMATIK

### Allergische Rhinitis/allergische Rhinokonjunktivitis

Die AR ist eine Entzündungsreaktion der Nasenschleimhaut, die sich klinisch durch Niesen, anteriore und posteriore Rhinorrhoe, Nasenatmungsbehinderung sowie Juckreiz der Nase äußert [Bachert und Klimek 2019, Bousquet et al. 2008, Bousquet et al. 2001, Heppt und Heppt 2011]. Zudem können Ohrtrompete und Mittelohr, Rachen, Nasennebenhöhlen und der Tracheobronchialtrakt betroffen sein [Heppt und Heppt 2016a]. Bei der ARC liegt zusätzlich zu den vorgenannten Symptomen eine Beteiligung der Augen (Bindehaut und Augenlider) vor.

Begleiterscheinungen, die mitunter zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führen können, umfassen Schlafstörungen, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen sowie eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz [Bachert und Klimek 2019, Bousquet et al. 2008, Heppt und Heppt 2016a].

### Allergisches Asthma bronchiale

Die Inhalation des auslösenden Reizes bzw. Allergens geht bei PatientInnen mit AA mit einer anfallsartigen Atemnot einher. Weitere Symptome umfassen pfeifende Atemgeräusche, bronchiale Hyperreagibilität, verlängerte Expiration sowie trockenen oder obstruktiven Husten [Hamelmann et al. 2019]. Nächtlicher Husten stellt in vielen Fällen das erste Anzeichen eines sich entwickelnden Asthmas dar.

Oftmals geht die AA mit einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität sowie einer Minderung der Schulleistungen und der Produktivität im Beruf einher. Dies ist bei frühem Erkrankungsbeginn auch häufig schon im Kindesalter der Fall [GINA Report 2021].

## 3 DIAGNOSE

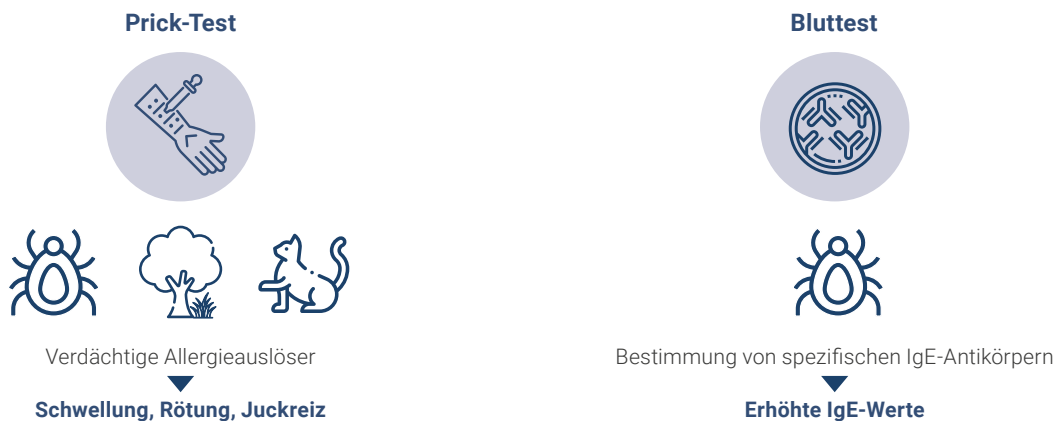
### Anamnese

Die Anamnese spielt bei der Diagnose einer HDM-Allergie eine große Rolle. Sie dient der Erfassung einer möglichen erblichen Prädisposition sowie der auftretenden allergischen Symptome und einer Eingrenzung der auslösenden Allergene. Weiterhin sollte erfasst werden, ob die allergische Immunreaktion ganzjährig oder saisonal auftritt. Allerdings lassen Schwankungen der Symptomatik nicht automatisch auf eine Saisonalität schließen. Häufig beklagen die PatientInnen allergische Symptome wie Nasenatmungsbehinderung während des Schlafs (hohe Milbenallergenexposition in Bettmatratzen und -wäsche) und die Symptome gehen über den Tag zurück.

### *In-vitro-* und *In-vivo-*Testverfahren

In der Allergie-Diagnostik kommt Haut- und Bluttests eine elementare Rolle zu. Beide Tests geben den Hinweis auf eine allergische Sensibilisierung der PatientInnen. Bei den Hauttests kommt der sogenannte Prick-Test zur Anwendung, welcher durch Quaddelbildung auf eine Milbensensibilisierung

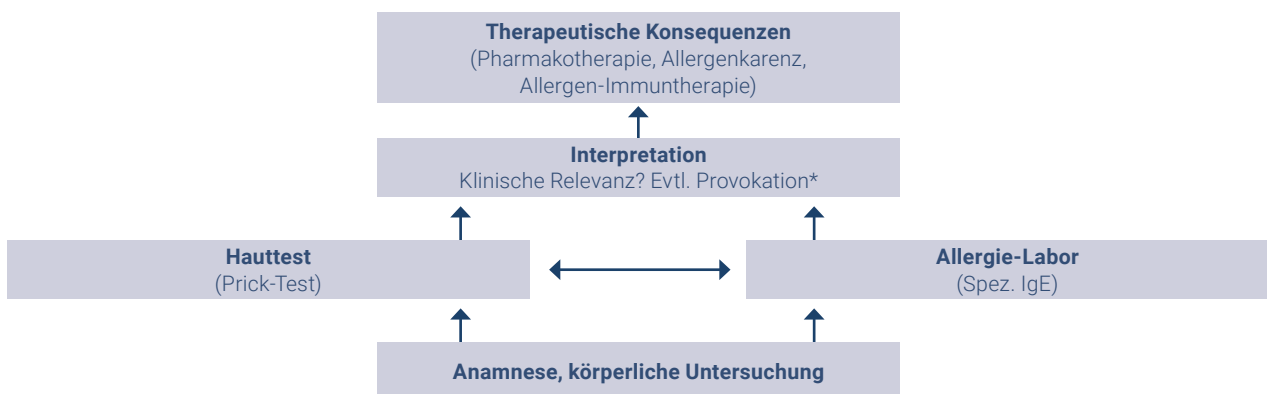
schließen lässt. Zudem kann diese durch den Nachweis allergenspezifischer IgE-Antikörper im Serum von AllergikerInnen demonstriert werden (Abb. 2). Gerade bei ganzjährig auftretenden Allergenen wie im Fall der HDM-Allergie ist es aber von besonderer Bedeutung, die klinische Relevanz der allergischen Sensibilisierung auch wirklich nachzuweisen [Heppt und Heppt 2016b, Pfaar et al. 2014]. Hierfür kommt ein Allergen-Provokationstest wie der sogenannte nasale Provokationstest (NPT) zur Anwendung. Bei diesem diagnostischen Verfahren wird den PatientInnen ein Extrakt mit Hausstaubmilben in die Nase appliziert, um durch Auslösen der typischen Symptome die klinische Relevanz einer HDM-Sensibilisierung für die Erkrankung auch zu beweisen [Heppt und Heppt 2016b, Pfaar et al. 2019, Riechelmann et al. 2002]. Vereinzelt kann bei PatientInnen mit einer rein lokalen allergischen Rhinitis die Hausstaubmilbenallergie nur durch einen NPT nachgewiesen werden, da sich bei den oben genannten Sensibilisierungstests (Haut und Serum) kein Hinweis auf die HDM-Allergie bietet [Bachert und Klimek 2019].



**Abbildung 2:** Testverfahren für die Allergiediagnose.

Ein Algorithmus zur Allergiediagnose und möglichen therapeutischen Konsequenzen ist in Abbildung 3 zusammengefasst [Pfaar et al. 2019, Trautmann und Kleine-Tebbe 2017].

Da der Fokus der vorliegenden CME auf der Allergen-Immuntherapie liegt, sind darüber hinausgehende Maßnahmen nicht Gegenstand dieser Fortbildung. Dennoch sollte erwähnt werden, dass auch symptomlindernde medikamentöse Therapien sowie Karenzmaßnahmen (u. a. *Encasing*) in Betracht gezogen werden sollten.



**Abbildung 3:** Algorithmus zur Allergiediagnose und möglichen therapeutischen Konsequenzen; modifiziert nach [Pfaar et al. 2019, Trautmann und Kleine-Tebbe 2017].

\*Bei Divergenz zwischen Haut-/Bluttestergebnissen und der Klinik

## 4 ALLERGEN-IMMUNTHERAPIE

Bei der AIT werden PatientInnen wiederholt die jeweiligen Allergene verabreicht, gegen welche sie allergisch sind. Dies kann auf subkutanem Weg erfolgen (SCIT) oder über die Mundschleimhaut (SLIT) [Jutel et al. 2015]. Eine AIT kommt für PatientInnen in Betracht, die klinische Symptome von AR/ARC bzw. AA sowie

eine allergenspezifische IgE-vermittelte Sensibilisierung gegen klinisch relevante Allergene aufweisen und bei denen eine Allergenkarenz nicht ausreichend möglich ist [Muraro et al. 2018, Pfaar et al. 2014, Roberts et al. 2018]. Die AIT kann auch bei PatientInnen indiziert sein, die unter rein symptomatischen Standardtherapien

Nebenwirkungen haben oder von den Langzeit- und Präventiveffekten der AIT profitieren möchten [Pfaar et al. 2020, Roberts et al. 2018]. Im Gegensatz zu den symptomatischen Therapien zielt die AIT nicht nur auf die Behandlung der Symptome ab, sondern kann auch den Verlauf von Allergien günstig beeinflussen: Durch die Gabe von Allergenextrakten werden spezifische blockierende Antikörper, toleranzinduzierende Zellen und Botenstoffe aktiviert. Dies verhindert eine weitere Verstärkung der allergeninduzierten Immunantwort, blockiert die spezifische Immunantwort und trägt zur Dämpfung der Entzündungsreaktion im Gewebe bei [Jutel et al. 2015, Pfaar et al. 2014, Roberts et al. 2018]. Daher ist die AIT die einzige Therapieoption, die „kausal“ die zugrunde liegende immunologische Ursache der Erkrankung angeht und das bei AllergikerInnen fehlgesteuerte Immunsystem im Sinne einer Krankheitsmodifikation „umerzieht“.

Kontrollierte klinische Studien belegen klar die Wirksamkeit der AIT [Dhami et al. 2017a, Dhami et al. 2017b, Kristiansen et al. 2017]. Neben diesen Studienprogrammen konnten auch Daten aus der Versorgungsroutine (*Real-World*-Daten) darauf schließen lassen, dass die AIT präventive Effekte hat und das Risiko der Entstehung eines allergischen Asthmas reduzieren kann [Schmitt et al. 2015, Zielen et al. 2018].

Da eine AIT das Asthmarisiko und das Risiko von Neusensibilisierungen senken kann, sollte der Therapiebeginn möglichst früh im Kindes- und Jugendalter gewählt werden, allerdings unter Berücksichtigung von Präparaten, deren Wirksamkeit in entsprechenden Kinderstudien auch belegt worden ist [Pfaar et al. 2014, Roberts et al. 2018]. Die Kinderstudie PAT (*Preventive Allergy Treatment*), in der Kinder mit ARC eine dreijährige subkutane AIT erhielten und anschließend über mehrere Jahre nachbeobachtet wurden, zeigt anhaltende klinische und Asthma-präventive Effekte bis zu sieben Jahre nach der Behandlung [Jacobsen et al. 2007]. In einer weiteren Kinderstudie konnte die sublinguale AIT das Risiko für das Auftreten von Asthmasymptomen und den Bedarf für Asthmamedikamente während der Studie und in der zweijährigen Nachbeobachtungsphase signifikant senken [Valovirta et al. 2018].

Auch verschiedene Metaanalysen belegen die Wirksamkeit der AIT, es findet sich allerdings in diesen eine hohe Heterogenität der untersuchten Studiendesigns und -ergebnisse [Dhami et al. 2017a, Dhami et al. 2017b]. Die S2k-Leitlinie zur (allergen-) spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen sowie die EAACI<sup>1</sup>-Leitlinien zur Allergen-Immuntherapie empfehlen daher eine produktspezifische Bewertung, ohne die Wirksamkeit von Einzelpräparaten auf alle anderen Präparate einer Applikationsform zu verallgemeinern [Pfaar et al. 2014, Roberts et al. 2018]. Im Rahmen der Therapieallergene-Verordnung (TAV) hat der Gesetzgeber 2008 festgelegt, dass AIT-Präparate, die häufige Allergene beinhalten (Süßgräser-, Baumpollen [Birke, Erle und Hasel], Hausstaubmilben und Bienen-/Wespengifte), eine Zulassung auf Basis einer entsprechenden Dokumentation in klinischen Studien erlangen müssen [TAV 2008]. Von dieser Verordnung sind sog. seltene Allergene ausgeschlossen, welche weiterhin als Individualrezeptur vertrieben werden können.

Im Rahmen des TAV-Zulassungsverfahrens werden die Qualität, die Sicherheit und die Wirksamkeit der Präparate überprüft [Pfaar et al. 2014, TAV 2008]. Auch die derzeit noch in einem laufenden Zulassungsverfahren im Rahmen der TAV-Übergangsfrist befindlichen Präparate bleiben bis zur Entscheidung über die Zulassung verkehrsfähig. Jedoch sollten zugelassene Allergenpräparate mit dokumentierter Wirksamkeit und Sicherheit (oder gemäß der TAV verkehrsfähige Präparate mit entsprechendem Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweis in klinischen Studien) bevorzugt für die AIT eingesetzt werden [Pfaar et al. 2014]. Eine ähnliche Haltung vertreten der GKV<sup>2</sup>-Spitzenverband (GKV-SV) und die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und empfahlen daher erstmals in der Arzneimittel-Rahmenvorgabe für das Jahr 2021 und nun erneut für das Jahr 2022 den Einsatz von zugelassenen Therapieallergenen bei Neueinstellungen, sofern zugelassene Therapieallergene in gleicher Darreichungsform zur Verfügung stehen [GKV-SV- und KBV-Rahmenvorgaben 2021; GKV-SV- und KBV-Rahmenvorgaben 2022].

<sup>1</sup>European Academy of Allergy and Clinical Immunology

<sup>2</sup>Gesetzliche Krankenversicherung

Die AIT ist in verschiedenen Darreichungsformen verfügbar (s. auch Tab. 1):

- Sublinguale Immuntherapie (SLIT):
  - Allergen-Tabletten (Lyophilisat oder Presstablette)
  - Allergen-Tropfen
- Subkutane Immuntherapie (SCIT) mit Injektionen

Die SLIT (in Form von Allergen-Tabletten als Lyophilisat oder Presstabletten bzw. Tropfen) kommt im Gegensatz zur SCIT ohne Injektionen aus. Dies erhöht den Therapiekomfort für PatientInnen. Ein zusätzlicher Vorteil der SLIT mit Tabletten ist die flexible Einnahme, da keine Kühlung erforderlich ist. Nach der Ersteinahme, die unter ärztlicher Aufsicht stattfindet, erfolgt die SLIT durch den/die PatientIn selbst ohne ärztliche Überwachung, wodurch weniger Praxisbesuche erforderlich sind und die PatientInnen folglich ihre Therapie unabhängiger und flexibler in den Alltag integrieren können. Allerdings

erfordert dies eine hohe Therapietreue und eine ausführliche Aufklärung und Information der PatientInnen durch den/die BehandlerIn.

Im Vergleich zur SCIT weist die SLIT ein besseres Sicherheitsprofil bezüglich anaphylaktischer und anderer schwerer systemischer Reaktionen auf [Pfaar et al. 2014].

Bei der subkutanen Form der AIT (SCIT) erhalten die PatientInnen wiederholt eine subkutane Injektion der Therapieallergene, anfangs in wöchentlichen Abständen bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis und hiernach im Abstand von 4 – 8 Wochen [Pfaar et al. 2014, Pfaar et al. 2019]. Dies hat den Vorteil der weniger häufigen Applikation, allerdings wird die SCIT durch den/die ÄrztIn in der Praxis oder Klinik appliziert und die PatientInnen müssen hiernach 30 Minuten verbleiben. Richtig indiziert und leitliniengerecht angewendet ist auch diese Form der AIT sicher und gut verträglich.

## 5 THERAPIE DER HDM-ALLERGIE MITTELS AIT

Die AIT bei HDM-Allergien wird als kausale Therapie mit krankheitsmodifizierenden Effekten in einer Vielzahl von aktuellen Leitlinien und Positionspapieren zur Behandlung der ARC und des AA empfohlen [Jutel et al. 2015, Pfaar et al. 2014, Roberts et al. 2018]. Darüber hinaus gibt der aktuelle GINA<sup>3</sup>-Report 2020 eine Empfehlung zur sublingualen AIT bei HDM-Allergie (s. 5.3) für die Therapiestufen 3 und 4 als weitere Option bei Erwachsenen und Jugendlichen mit *Asthma bronchiale* [GINA Report 2021]. Auch das *Disease-Management-Programm (DMP) Asthma bronchiale* sieht vor, dass zu Beginn und fortlaufend eine Prüfung der Indikation zur AIT mit nachgewiesenen wirksamen Präparaten erfolgen sollte [G-BA Beschluss 2017]. Eine starke Empfehlung der AIT bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern erfolgte zudem in der Nationalen VersorgungsLeitlinie Asthma in allen Therapiestufen bei entsprechender Indikation [NVL 2020]. Die Aufnahme der Empfehlung in das personalisierte Asthma-Management basierte vorwiegend auf Studiendaten zur Verbesserung des nicht gut kontrollierten Asthmas unter Therapie mit der lyophilisierten Allergen-Tablette bei HDM-allergischen erwachsenen PatientInnen (s. 5.1) [Virchow et al. 2016].

Im Folgenden werden ausschließlich Therapien für die Behandlung der HDM-Allergie beschrieben, die vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zugelassen sind und für die Studiendaten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen [Horn et al. 2021]. Die genannten Studiendaten in den folgenden Abschnitten beziehen sich ausschließlich auf die innerhalb der Studien untersuchten und vom PEI zugelassenen, standardisierten Allergenpräparate. Aus dieser Fortbildung lassen sich demnach keine allgemeinen Empfehlungen oder Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit und Sicherheit anderer, nicht zugelassener Allergenpräparate derselben Therapieform ableiten. Für die AIT der Milbenallergie stehen aktuell (Stand Juli 2021) fünf zugelassene Präparate zur Verfügung, darunter zwei Extrakte aus Milbenallergenen in Depotform zur subkutanen Injektion (SCIT), ein weiteres SCIT-Präparat mit chemisch modifizierten Allergenen (Allergoiden) sowie zwei Allergen-Tabletten mit nativen Allergenextrakten für die sublinguale Therapie (Tab. 1) [Gelbe Liste 2020, Rote Liste 2020].

<sup>3</sup>Global Initiative for Asthma

**Tabelle 1:** Übersicht über die Allergenpräparate mit PEI-Zulassung zur AIT bei PatientInnen mit Milbenallergie (laut Fach- und Gebrauchsinformationen [Gelbe Liste 2020, Rote Liste 2020] und „Zugelassene Therapieallergene“ [https://www.pei.de; Stand Juli 2021]).

	Allergene	Anwendungsgebiete	Zulassung	Zulassung für Kinder/Jugendliche
<b>Allergen-Tabletten</b>				
SQ-Lyophilisat <sup>#</sup> zum Einnehmen (SQ-Milben-Tablette)*  *einzige zugelassene Therapie zur Behandlung von PatientInnen mit HDM-induziertem, nicht ausreichend kontrolliertem Asthma	Nativer Allergenextrakt aus HDM ( <i>D. pteronyssinus</i> und <i>D. farinae</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei PatientInnen mit HDM-Allergie und entsprechendem Sensibilisierungsnachweis (Prick-Test und/oder spezifisches IgE) mit mittelschwerer bis schwerer AR und/oder</li> <li>• HDM-induziertem AA, das mit milder bis schwerer AR auf HDM einhergeht</li> </ul>	• seit 2015	• bei Jugendlichen (12 – 17 Jahre) zur Behandlung der AR
Sublinguale Allergen-Tablette (300-IR-Press-tablette)	Nativer Allergenextrakt aus HDM ( <i>D. pteronyssinus</i> und <i>D. farinae</i> )	• bei PatientInnen mit moderater bis schwerwiegender HDM-induzierter AR	• seit 2021	• bei Jugendlichen (12 – 17 Jahre)
<b>Nicht modifizierte SCIT-Allergene</b>				
Biologisch standardisierter Extrakt aus Milbenallergenen in Depotform	Native, gereinigte Allergene in natürlicher Form aus <i>D. pteronyssinus</i> und <i>D. farinae</i> bzw. aus <i>D. pteronyssinus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei PatientInnen mit allergischen Erkrankungen vom Soforttyp (AR, ARC, AA und in Sonderfällen allergischer Nesselausschlag [Urtikaria]) sowie zur Prävention von Neusensibilisierungen auf weitere Allergene</li> </ul>	• seit 1990	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Kindern und Jugendlichen</li> <li>• (ohne Altersbegrenzung, empfohlen ab 5 Jahren)</li> </ul>
Standardisierter Extrakt aus Milbenallergenen in Depotform	Nativer Allergenextrakt aus <i>D. farinae</i> oder <i>D. pteronyssinus</i> bzw. aus <i>D. farinae</i> und <i>D. pteronyssinus</i>	• bei PatientInnen mit allergischen, IgE-vermittelten Krankheiten (AR, ARC und AA), die durch Exposition von nicht vermeidbaren Allergenen ausgelöst werden	• seit 1992	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Kindern und Jugendlichen</li> <li>• (ohne Altersbegrenzung, empfohlen ab 5 Jahren)</li> </ul>
<b>Chemisch modifizierte SCIT-Allergene</b>				
Allergoide als Injektionspräparat (depigmentierte polymerisierte Allergoide)	Depigmentierter, mit Glutaraldehyd polymerisierter Allergenextrakt aus Milben	• bei PatientInnen mit AR, ARC mit oder ohne AA, die durch allergene Substanzen aus Milben ausgelöst werden nach Diagnose mit sorgfältiger allergologisch ausgerichteter Anamnese und geeigneter Diagnostik (z. B. Prick-Test, <i>In-vitro</i> -Analysen), um spezifische IgE-Antikörper zu ermitteln	• seit 2004	• bei Kindern und Jugendlichen (ab 5 Jahren)

<sup>#</sup>Orodispersible Darreichungsform, die mittels Gefriertrocknung (Lyophilisation) hergestellt wird und schnell über die Mundschleimhaut resorbiert werden kann; SQ: Methode zur Standardisierung in Bezug auf die biologische Gesamtaktivität, den Majorallergengehalt und die Komplexität des Allergenextraktes. AA: Allergisches Asthma; AIT: Allergen-Immuntherapie; AR: Allergische Rhinitis; ARC: Allergische Rhinokonjunktivitis; IgE: Immunglobulin E; PEI: Paul-Ehrlich-Institut



## 5.1 SUBLINGUALE ALLERGEN-TABLETTEN

### 5.1.1 Nicht modifizierte sublinguale Allergen-Tablette (SQ-Milben-Tablette)

Für die sublinguale Therapie der HDM-Allergie steht mit der SQ-Milben-Tablette ein standardisierter Allergenextrakt aus HDM (*Dermatophagoides pteronyssinus* und *Dermatophagoides farinae*) in Form eines Lyophilisats zum Einnehmen („Lyo-Tablette“) zur Verfügung [Gelbe Liste 2020]. Diese verfügt als einzige AIT zur Behandlung der HDM-Allergie über eine Zulassung für PatientInnen mit HDM-induziertem, nicht ausreichend kontrolliertem Asthma.

Die Allergen-Tablette ist indiziert bei erwachsenen PatientInnen (18 – 65 Jahre) mit HDM-Allergie und entsprechender Diagnose auf Basis von Anamnese und Sensibilisierungsnachweis, z. B. Prick-Test und/oder spezifisches IgE, bei denen:

- eine HDM-induzierte, anhaltende, mittelschwere bis schwere AR trotz symptomlindernder Medikation (hier auch indiziert bei Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren) vorliegt und/oder
- ein HDM-induziertes allergisches Asthma vorliegt, welches mit inhalativen Kortikosteroiden nicht gut kontrolliert ist und mit milder bis schwerer HDM-induzierter AR einhergeht.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Allergen-Tablette wurden in einer multinationalen randomisierten, doppelt verblindeten Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie mit PatientInnen, die unter moderater bis schwerer HDM-induzierter AR litten, untersucht. Die Behandlung mit der Allergen-Tablette führte zu einer signifikanten Reduktion des kombinierten Rhinitis-Gesamtscores nach 14 Wochen [Demoly et al. 2016]. Zudem wurde bereits nach acht Wochen eine signifikante Reduktion des Gesamtscores der nasalen Symptome (*Total Nasal Symptom Score*, TNSS) in einer Expositions-kammerstudie und damit ein schneller Wirkeintritt unter der Allergen-Tablette beobachtet. In Woche 24 (primärer Endpunkt) lag die Reduktion gegenüber Placebo bei 49 % [Nolte et al. 2015]. Auch in zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien, die in Japan und Nord-Amerika durchgeführt wurden und in die insgesamt 395 Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren

eingeschlossen waren, zeigte sich eine signifikante Reduktion des kombinierten Rhinitis-Gesamtscores gegenüber Placebo [Okubo et al. 2017, Nolte et al. 2016, Matsuoka et al. 2017]. Die klinischen Daten konnten zudem in Bezug auf eine Verbesserung der allergischen Rhinitis sowie der allergischen Asthmasymptome durch eine zwölfmonatige *Real-Life*-Studie bestätigt werden [Reiber et al. 2021].

Eine weitere randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit PatientInnen mit AR und leichtem bis mittelgradigem Asthma zeigte, dass die Allergen-Tablette (ebenfalls mit der Hälfte der in Deutschland zur Therapie zugelassenen Dosis pro Tabletteneinnahme) gegenüber Placebo bei guter Verträglichkeit zu einer moderaten statistisch signifikanten Reduktion der Dosis inhalativer Kortikosteroide (*Inhaled Corticosteroids*, ICS) führte, die für die Erhaltung der Asthmakontrolle von PatientInnen erforderlich war [Mosbech et al. 2014].

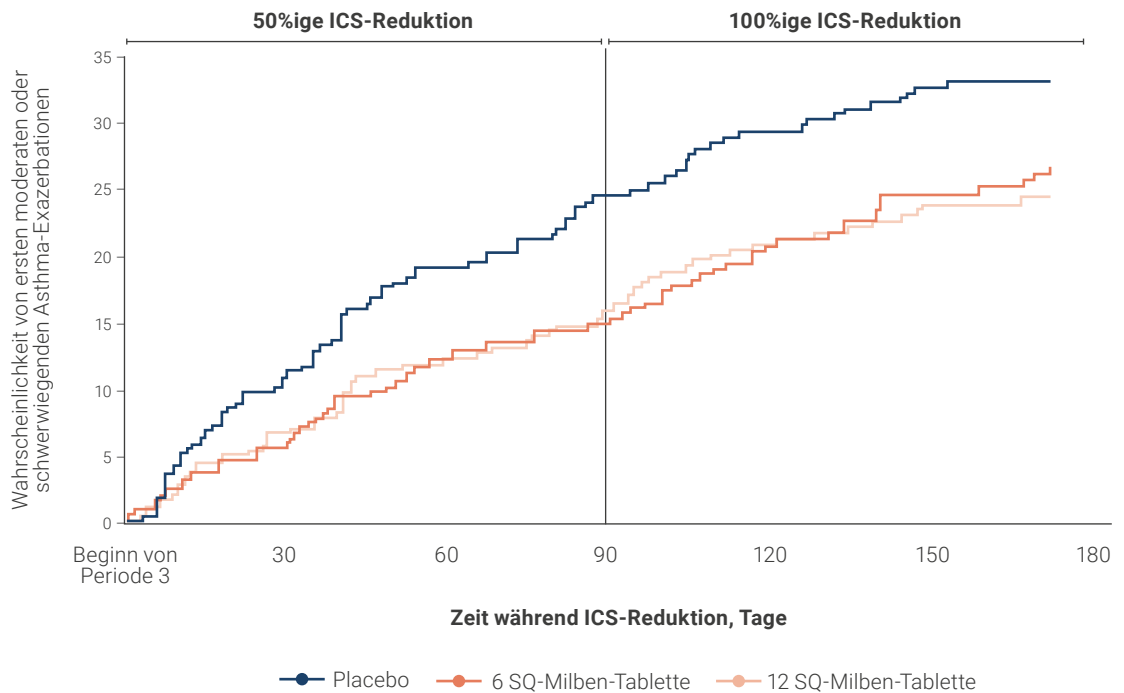
Eine doppelt verblindete, randomisierte Placebo-kontrollierte Studie bei erwachsenen Asthma-PatientInnen, in der die Therapie mit ICS unter Beibehaltung der Erhaltungsmedikation (ein kurzwirksamer  $\beta_2$ -Agonist) reduziert wurde, untersuchte ebenfalls die Wirksamkeit und Sicherheit der sublingualen Therapie mit der SQ-Milben-Tablette. Die Studiendaten zeigen ein signifikant reduziertes Risiko für moderate oder schwere Asthma-Exazerbationen im Vergleich zu Placebo (*Hazard Ratio*: 0,69 [95 %-KI: 0,50 – 0,96],  $p = 0,03$ ; Verbesserung der Dauer bis zu einer ersten moderaten bis schweren Asthma-Exazerbation unter Therapie mit der Allergen-Tablette; geschätzte absolute Reduktion zu Monat 6 von 9 – 10 %; Abb. 4) [Virchow et al. 2016].

Gegenüber Placebo wurde zudem als Sekundärparameter ein reduziertes Risiko für Exazerbationen mit Verschlechterung der Asthmasymptome beobachtet (*Hazard Ratio*: 0,64 [95 %-KI: 0,42 – 0,96],  $p = 0,03$ ). Es traten keine schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen auf [Virchow et al. 2016]. Die häufigsten Nebenwirkungen sind milder bis moderater oraler Pruritus (13 – 20 % gegenüber 3 % der PatientInnen unter Placebo), Mundödem und Rachenirritation [Virchow et al. 2016]. Asthmatiker haben gegenüber PatientInnen ohne Asthma laut Daten einer



gepoolten Sicherheitsanalyse unter Anwendung der Allergen-Tablette kein statistisch erhöhtes Risiko für moderate oder schwerwiegende Nebenwirkungen. Diesbezüglich lag auch kein signifikant erhöhtes

Nebenwirkungsrisiko bei PatientInnen mit partiell kontrolliertem oder unkontrolliertem Asthma im Vergleich zur Subgruppe mit kontrolliertem Asthma vor [Emminger et al. 2017].



**Anzahl Patienten**

Placebo	257	228	200	188	171	163	109
6 SQ-Milben-Tablette	237	224	207	201	187	171	122
12 SQ-Milben-Tablette	248	228	214	207	189	180	121

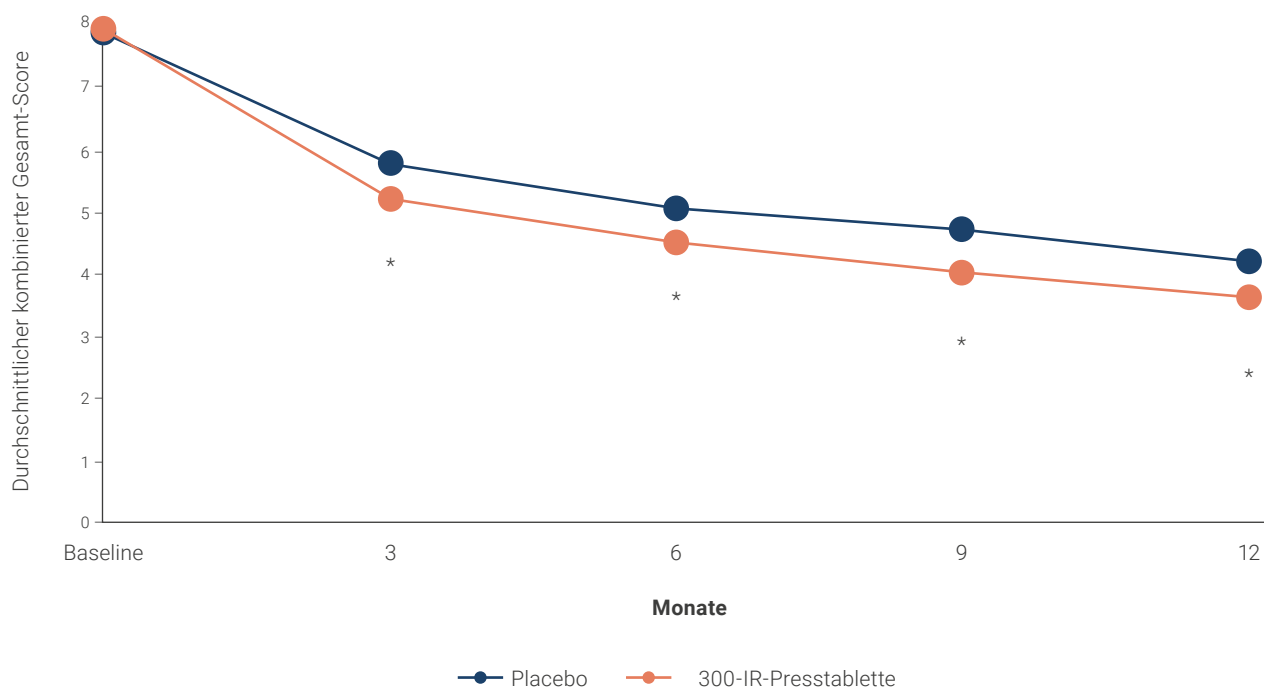
**Abbildung 4:** Wahrscheinlichkeit der ersten moderaten bis schwerwiegenden Asthma-Exazerbation (Full Analysis Set, FAS); modifiziert nach [Virchow et al. 2016].

ICS: Inhaled Corticosteroids

**5.1.2 Nicht modifizierte sublinguale Allergen-Tablette (300-IR-Presstablette)**

Im Juli 2021 wurde ein weiteres AIT-Präparat zugelassen, die 300-IR-Presstablette (<https://www.pei.de>; Stand Juli 2021). Die Allergen-Tablette besteht aus einem Allergenextrakt (*D. pteronyssinus* und *D. farinae* im Verhältnis 1 : 1) und kann bei Jugendlichen (ab 12 Jahre) und Erwachsenen bei moderater bis schwerwiegender HDM-induzierter AR eingesetzt werden.

Die Zulassung erfolgte auf Basis einer internationalen randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten klinischen Phase-III-Studie, an der 1.607 PatientInnen teilnahmen. Die Allergen-Tablette hat bei PatientInnen mit HDM-Allergie eine klinisch relevante Verbesserung der Rhinitis-Symptome bewirkt (Abb. 5) und zeigte signifikante Verbesserungen gegenüber Placebo bereits im 3. Monat der Therapie [Demoly et al. 2021]. Für diese Tabletten-therapie ist zudem ein schneller Wirkeintritt in einer Kammerexposition [Couroux et al. 2019] sowie ein anhaltender Therapieeffekt über ein Jahr nach Ende der zwölfmonatigen Behandlung gezeigt worden [Bergmann et al. 2014].



**Abbildung 5:** Durchschnittlicher kombinierter Gesamt-Score (FAS: Full Analysis Set); modifiziert nach [Demoly et al. 2021].  
\*Statistisch signifikante Unterschiede zwischen AIT und Placebo ( $p < 0,05$ ).

## 5.2 NICHT CHEMISCH MODIFIZIERTE ALLERGENE FÜR DIE SCIT

### 5.2.1 Extrakt aus Milbenallergenen in Depotform für die SCIT (biologisch standardisiertes Depotpräparat aus HDM)

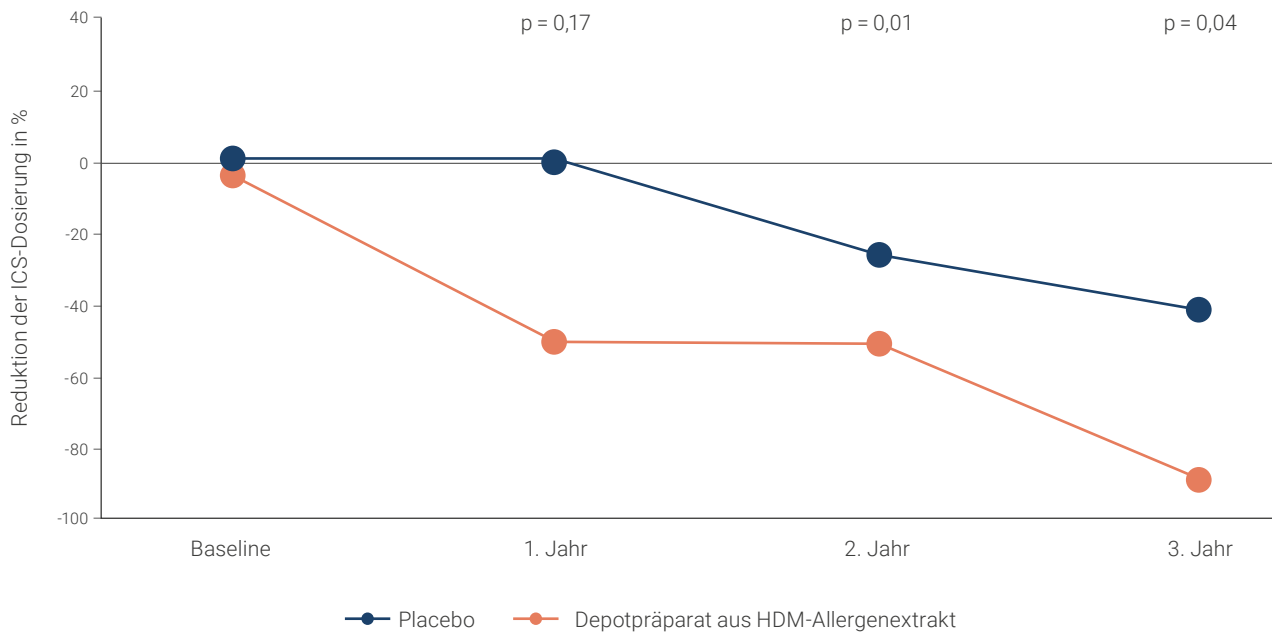
Das Depotpräparat aus HDM (*D. pteronyssinus* und *D. farinae*) ist ein nicht chemisch modifizierter Extrakt aus gereinigten Milbenallergenen. Das bereits seit 1990 zugelassene Präparat wird mittels subkutaner Injektionen verabreicht und für die kausale Behandlung allergischer (IgE-vermittelter) Krankheiten eingesetzt, wie beispielsweise AR, ARC und AA, die durch Milbenexposition ausgelöst werden [Gelbe Liste 2020]. Die Therapie besteht aus einer Anfangsbehandlung, in der die Dosis gesteigert wird, und einer anschließenden Fortsetzungsbehandlung.

Für diese SCIT konnten in klinischen Studien präventive Effekte in Bezug auf das Auftreten von Neusensibilisierungen sowie eine lang dauernde klinische Remission und ein immunologischer Langzeiteffekt gezeigt werden [Gelbe Liste 2020, Pajno et al. 2001, Pichler et al. 2001]. Die Wirksamkeit des Präparats belegte unter anderem eine Sechs-Jahres-Studie

(drei Jahre AIT, drei Jahre Nachbeobachtung) mit insgesamt 134 Kindern (Alter zwischen fünf und acht Jahren) mit Asthma mit/ohne AR sowie nachgewiesener HDM-Allergie. In der Gruppe der mit SCIT behandelten Kinder trat bei 75 % keine Neusensibilisierung auf, während sich dies in der Kontrollgruppe ohne AIT lediglich bei 33 % im Beobachtungszeitraum zeigte ( $p < 0,0002$ ) [Pajno et al. 2001].

Eine weitere randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit insgesamt 54 PatientInnen untersuchte, inwieweit eine Reduktion inhalativer Kortikosteroide bei gleichzeitiger AIT mit dem Depotpräparat aus HDM möglich ist. Dabei zeigte sich, dass der Bedarf an inhalativen Kortikosteroiden signifikant vermindert werden kann, ohne dass eine signifikante Zunahme eines unkontrollierten Asthmas auftrat (Abb. 6) [Blumberga et al. 2006].

Eine weitere randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie aus China mit insgesamt 132 PatientInnen zeigte eine signifikante Reduktion der Asthmasymptome und des Medikamentenbedarfs unter der SCIT. Zudem besserten sich auch *Peak Flow* und bronchiale Hyperreagibilität signifikant [Wang et al. 2006].



**Abbildung 6:** Reduktion des Bedarfs an inhalativen Kortikosteroiden (ICS) bei PatientInnen mit moderatem Asthma unter AIT; modifiziert nach [Blumberga et al. 2006].

### 5.2.2 Extrakt aus Milbenallergenen in Depotform für die SCIT (standardisierter Milbenextrakt aus *D. pteronyssinus* und *D. farinae*)

Dieser Allergenextrakt in Depotform aus Milben ist seit 1992 zugelassen und wird in Form von subkutanen Injektionen zur Behandlung allergischer (IgE-vermittelter) Krankheiten (AR, ARC und AA) eingesetzt, die durch Exposition von unvermeidbaren Allergenen ausgelöst werden. In einer doppelt verblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten dreiarmligen Studie mit 30 Kindern, die unter Rhinitis und Asthma litten, führte die SCIT bei den zehn behandelten PatientInnen zu einer signifikanten Verringerung der Symptome und des Medikationsscores [Yukselen et al. 2012].

### 5.3 CHEMISCH MODIFIZIERTE SCIT-ALLERGENE (DEPIGMENTIERTE POLYMERISIERTE ALLERGOIDE)

Seit 2004 stehen depigmentierte und chemisch modifizierte (Polymerisation mit Glutaraldehyd) Allergoide (Mischung aus *D. pteronyssinus*- und *D. farinae*-Extrakten) als Injektionspräparat für die AIT bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab fünf Jahren zur Verfügung [Rote Liste 2020]. Die „Quick“-Aufdosierung wird erst bei Jugendlichen > 12 Jahren angewendet.

Die Wirksamkeit der SCIT mit den depigmentierten polymerisierten Allergoiden wurde in einer doppelt verblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie bei 64 PatientInnen mit mildem bis moderatem Asthma und HDM-induzierter ARC untersucht. Für die Behandlung wurde gegenüber Placebo eine mittlere Verbesserung von 54 % in der Gesamtsymptomatik und 58 % bei den Medikationsscores ermittelt [Garcia-Robaina et al. 2006]. Eine weitere Studie mit 55 PatientInnen kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass diese SCIT sicher und wirksam bei der Behandlung von PatientInnen mit AA und HDM-induzierter ARC ist [Ameal et al. 2005].

## 6 FAZIT

Symptomatische Therapien einer HDM-Allergie können nur akute Symptome reduzieren, bewirken aber keine dauerhafte Symptomkontrolle. Eine Allergenkarenz bei HDM-Allergie ist beispielsweise durch den Einsatz eines milbendichten Bettbezugs gegeben (sogenanntes *Encasing*), aber bei der Mehrzahl der betroffenen PatientInnen ist auch hierdurch aufgrund der ubiquitären Exposition mit Milbenallergenen nur eine begrenzte Symptomreduktion zu erreichen. Mit der AIT steht PatientInnen mit HDM-Allergie eine kausale Therapie zur Verfügung, die krankheitsmodifizierend und asth-

mapräventiv wirkt und dem Etagenwechsel vorbeugen kann. Eine Empfehlung zur AIT bei PatientInnen mit Asthma wurde auf Basis von neueren Studiendaten sowohl in den aktuellen GINA-Report als auch in die NVL Asthma aufgenommen. Für die AIT bei HDM-Allergie kommt neben der SCIT mit nativen Allergenextrakten oder chemisch modifizierten Allergoiden auch eine sublinguale Therapie mit Allergen-Tabletten infrage. Evidenz aus klinischen Studien verbunden mit einer Zulassung durch das Paul-Ehrlich-Institut findet sich für mehrere sublinguale und subkutane AIT-Produkte.

## 7 LITERATUR

- Agache I**, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019;74(5):855 – 73.
- Ameal A**, et al. Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic asthma. *Allergy*. 2005;60(9):1178 – 83.
- Bachert C**, Klimek L. Allergien der oberen Atemwege. In: Klimek L, Vogelberg C, Werfel TH (Hrsg.), *Weißbuch Allergie in Deutschland*. 4. Auflage, Springer Medizin Verlag GmbH. 2019.
- Bergmann KC**, et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1608 – 14 e6.
- Blumberg G**, et al. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy*. 2006;61(7):843 – 8.
- Bousquet J**, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8 – -160.
- Bousquet J**, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5 Suppl):S147 – 334.
- Calderon MA**, et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: what do we really know? *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):38 – 48.
- Couroux P**, et al. A birch sublingual allergy immunotherapy tablet reduces rhinoconjunctivitis symptoms when exposed to birch and oak and induces IgG4 to allergens from all trees in the birch homologous group. *Allergy*. 2019;74(2):361 – 9.
- Custovic A**, et al. Dust mite allergens are carried on not only large particles. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999;10(4):258 – 60.
- Demoly P**, et al. A 300 IR sublingual tablet is an effective, safe treatment for house dust mite-induced allergic rhinitis: an international, double-blind, placebo-controlled, randomized phase III clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(3):1020 – 30 e10.
- Demoly P**, et al. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):444 – 51 e8.
- Derewenda U**, et al. The crystal structure of a major dust mite allergen Der p 2, and its biological implications. *J Mol Biol*. 2002;318(1):189 – 97.
- Dhami S**, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017a;72(12):1825 – 48.
- Dhami S**, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017b;72(11):1597 – 631.
- Emminger W**, et al. The SQ house dust mite SLIT-tablet is well tolerated in patients with house dust mite respiratory allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;174(1):35 – 44.
- G-BA Beschluss**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 10. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Ergänzung der Anlage 9 (DMP Asthma bronchiale) und der Anlage 10 (Asthma bronchiale Dokumentation). Abgerufen am 15.09.2020 unter: <https://www.g-ba.de/beschluesse/3149/>. 2017.
- Garcia-Robaina JC**, et al. Successful management of mite-allergic asthma with modified extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* in a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(5):1026 – 32.
- Gelbe Liste**. Verschreibungspflicht von Arzneimitteln und Erstattungsfähigkeit durch die Gesetzliche Krankenversicherung. Inkl. 91. Ergänzungslieferung 2020. AVOXA - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH (Verlag) 978-3-7741-9914-9 (ISBN). 2020.
- GINA Report**. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2021. Abgerufen am 07.07.2021 unter: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- GKV-SV- und KBV-Rahmenvorgaben**. GKV Spitzenverband, Kassenärztliche Bundesvereinigung; Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 6 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2022; S. 5; abgerufen am 05.01.2022.
- GKV-SV- und KBV-Rahmenvorgaben**. GKV Spitzenverband, Kassenärztliche Bundesvereinigung; Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 6 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2021; S. 5; abgerufen am 10.11.2020.
- Gregory LG**, Lloyd CM. Orchestrating house dust mite-associated allergy in the lung. *Trends Immunol*. 2011;32(9):402 – 11.
- Hamelmann E**, et al. Allergisches Asthma bronchiale. In: Klimek L, Vogelberg C, Werfel TH (Hrsg.), *Weißbuch Allergie in Deutschland*. 4. Auflage, Springer Medizin Verlag GmbH. 2019.

- Heppt W, Heppt M.** Allergische Erkrankungen in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. In: Biedermann T, Heppt W, Renz H, et al. (Hrsg.), Allergologie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2016a.
- Heppt W, Heppt M.** Allergologische Krankheitsbilder: Allergien der Atemwege. In: Heppt W, Bachert C, Praktische Allergologie. Thieme Verlagsgruppe. 2. Auflage. ISBN (Print) 9783131068125; ISBN (Online) 9783131846822. 2011.
- Heppt W, Heppt M.** Nasaler und konjunktivaler Provokationstest. In: Biedermann T, Heppt W, Renz H, et al. (Hrsg.), Allergologie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2016b.
- Horn A, et al.** [Clinical post-approval studies as part of the Therapy Allergen Regulation (TAV): a systematic review]. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes. 2021;160:11 – 20.
- Jacobsen L, et al.** Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. Allergy. 2007;62(8):943 – 8.
- Jutel M, et al.** International consensus on allergy immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(3):556 – 68.
- Kristiansen M, et al.** Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. Pediatr Allergy Immunol. 2017;28(1):18 – 29.
- Matsuoka T, et al.** Pooled efficacy and safety data for house dust mite sublingual immunotherapy tablets in adolescents. Pediatr Allergy Immunol. 2017; 28(7): 661 – 7.
- Mosbech H, et al.** Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(3):568 – 75 e7.
- Muraro A, et al.** EAACI guidelines on allergen immunotherapy: executive statement. Allergy. 2018;73(4):739 – 43.
- Nelson RP, Jr., et al.** Allergen-specific IgE levels and mite allergen exposure in children with acute asthma first seen in an emergency department and in nonasthmatic control subjects. J Allergy Clin Immunol. 1996;98(2):258 – 63.
- Noite H, et al.** Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(6):1494 – 501 e6.
- Noite, H et al.** Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138(6): 1631 – 8.
- NVL.** Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage. Version 1. 2020. Abgerufen am 05.11.2020 unter: [www.asthma.versorgungsleitlinien.de](http://www.asthma.versorgungsleitlinien.de).
- Okubo K, et al.** Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(6): 1840 – 8.
- Pajno GB, et al.** Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. Clin Exp Allergy. 2001;31(9):1392 – 7.
- Paul-Ehrlich-Institut.** abgerufen am 08.09.2021. 2021 unter: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/allergene/allergene-node.html?sessionId=DCD0345DE7B6ECF8F99DFE8086A225C2.intranet212>
- Pfaar O, et al.** Algorithms in allergen immunotherapy in allergic rhinoconjunctivitis. Allergy. 2020;75(9):2411 – 4.
- Pfaar O, et al.** Leitlinie zur (allergen-)spezischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Stand: 10.10.2014 (in Überarbeitung), gültig bis 09.10.2019. Allergo J Int. 2014;23:28 – 65.
- Pfaar O, et al.** One hundred ten years of allergen immunotherapy: a broad look into the future. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(5):1791 – 803.
- Pfaar O, et al.** Allergen-Immuntherapie (Hyposensibilisierung). In: Klimek L, Vogelberg C, Werfel TH (hrsg.), Weißbuch Allergie in Deutschland. 4. Auflage, Springer Medizin Verlag GmbH. 2019.
- Pichler CE, et al.** Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and of nonspecific bronchial hyperreactivity. Allergy. 2001;56(4):301 – 6.
- Reiber R, et al.** Safety and tolerability of the standardized quality house dust mite sublingual immunotherapy tablet in real life: a noninterventional, open-label study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(8):3221 – 3 e5.
- Riechelmann H, et al.** Nasal allergen provocation with Dermatophagoides pteronyssinus in patients with chronic rhinitis referred to a rhinologic surgical center. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;88(6):624 – 31.
- Ring J.** Allergie als Volkskrankheit. In: Klimek L, Vogelberg C, Werfel TH (hrsg.), Weißbuch Allergie in Deutschland. 4. Auflage, Springer Medizin Verlag GmbH. 2019.
- Roberts G, et al.** EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. Allergy. 2018;73(4):765 – 98.
- Rote Liste.** Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte) 2020. Rote Liste Service GmbH (Verlag); ISBN: 978-3-946057-52-9. 2020.
- Schmitt J, et al.** Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: results from a large retrospective cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(6):1511 – 6.
- TAV.** Auszug aus der Therapieallergene-Verordnung (TAV). Abgerufen am 11.06.2021 unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/tav/>. 2008.
- Thamm R, et al.** Epidemiologie allergischer Erkrankungen: Prävalenzen und Trends in Deutschland. In: Klimek L, Vogelberg C, Werfel TH (hrsg.), Weißbuch Allergie in Deutschland. 4. Auflage, Springer Medizin Verlag GmbH. 2019.
- Trautmann A, Kleine-Tebbe J.** Kapitel 1.1: Diagnostik, Therapie, Leitlinien. In: Trautmann A, Kleine-Tebbe J (Hrsg.), Allergologie in Klinik und Praxis. 3. Auflage, ISBN 978-3-13-142183 – 8. 2017.
- Valovirta E, et al.** Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(2):529 – 38 e13.
- Virchow JC, et al.** Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. JAMA. 2016;315(16):1715 – 25.
- von Mutius E.** Epidemiologie allergischer Erkrankungen. In: Biedermann T, Heppt W, Renz H, et al. (Hrsg.), Allergologie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2016.
- Wang H, et al.** A double-blind, placebo-controlled study of house dust mite immunotherapy in Chinese asthmatic patients. Allergy. 2006;61(2):191 – 7.
- Weidinger S, et al.** Genetik und Epigenetik von allergischen Erkrankungen und Asthma. In: Biedermann T, Heppt W, Renz H, et al. (Hrsg.), Allergologie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2016.
- Yukselen A, et al.** Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. Int Arch Allergy Immunol. 2012;157(3):288 – 98.
- Zielen S, et al.** Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. Allergy. 2018;73(1):165 – 77.

**Bildnachweise:** Icons ©Flaticon

## LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

### 1. Welche Aussage zur allergischen Rhinitis (AR) ist **falsch**?

- A) Weltweit leiden etwa eine halbe Milliarde Menschen unter AR.
- B) Allergien haben ihre höchste Inzidenz im Alter von bis zu vier Jahren.
- C) In Deutschland weist etwa ein Viertel der Bevölkerung Allergien auf.
- D) Adoleszente und junge Erwachsene sind zu etwa 20 % von Allergien betroffen.
- E) Allergene aus Hausstaubmilben (HDM) gehören zu den Hauptauslösern der AR.

### 2. Was ist **keine** typische Begleiterscheinung oder Komorbidität der AR und der allergischen Rhinokonjunktivitis (ARC)?

- A) Schlafstörungen
- B) Müdigkeit
- C) Konzentrationsstörungen
- D) Allergisches *Asthma bronchiale* (AA)
- E) Diabetes mellitus

### 3. Welche Aussage zum Krankheitsbild der HDM-Allergie ist **richtig**?

- A) Auslöser von AR, ARC und AA ist ein Hautkontakt mit Allergenen, gefolgt von einer Allergen-induzierten Immunreaktion.
- B) Bei einem Etagenwechsel kann bei anfänglichem AA leicht eine zusätzliche ARC entstehen.
- C) AA als häufige Komorbidität der AR tritt bei HDM-AllergikerInnen mit einem mehr als zehnfach erhöhten Risiko gegenüber Gesunden auf.
- D) PollenallergikerInnen haben ein weitaus größeres Risiko, im Verlauf an AA zu erkranken, als PatientInnen mit HDM-Allergie.

- E) Ein Hinweis auf eine HDM-Allergie kann eine Verstärkung der Symptome in den Wintermonaten und Heizperioden sein, da vermindertes Lüften, erhöhte Innenraum-Temperaturen und Luftfeuchte die Allergenexposition erhöhen können.

### 4. Wie viele PatientInnen mit AA haben eine HDM-Sensibilisierung?

- A) 5 – 10 %
- B) 20 – 25 %
- C) 30 – 55 %
- D) 40 – 70 %
- E) 50 – 90 %

### 5. Welche Symptome gehen bei PatientInnen mit AA **nicht** mit der Inhalation des auslösenden Reizes einher?

- A) Pfeifende Atemgeräusche
- B) Verkürzte Expiration
- C) Bronchiale Hyperreagibilität
- D) Anfallsartige Atemnot
- E) Trockener, obstruktiver Husten

### 6. Welche Aussage zur Allergie-Diagnostik ist **richtig**?

- A) Durch Hauttests (z. B. Prick-Test) erfolgt ein direkter Nachweis von IgE.
- B) Der Provokationstest ist standardmäßig der initiale Test bei Verdacht auf eine IgE-vermittelte Allergie.
- C) Allergien gegenüber ganzjährig auftretenden Allergenen können zu Divergenzen zwischen Testergebnissen und der klinischen Symptomatik führen.
- D) Durch Bluttests wird die Art der spezifischen Allergene nachgewiesen.
- E) Der Nachweis von IgE-Antikörpern im Bluttest zeigt grundsätzlich an, dass die Sensibilisierung klinisch relevant ist.

**7. Welche Aussage zur Allergen-Immuntherapie (AIT) ist falsch?**

- A)** Nebenwirkungen einer symptomatischen Langzeittherapie können bereits ein ausreichender Grund für eine AIT sein.
- B)** Eine AIT sollte bei PatientInnen mit klinisch relevanter Allergie in Betracht gezogen werden, wenn eine Allergenkarenz nicht ausreichend möglich ist.
- C)** Durch die AIT wird das Asthmarisiko und das Risiko von Neusensibilisierungen gesenkt.
- D)** Alle aktuell auf dem Markt verfügbaren AIT-Präparate sind gemäß Arzneimittelgesetz (AMG) über die Therapieallergene-Verordnung (TAV) durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zugelassen.
- E)** Die AIT sollte möglichst im Kindes- und Jugendalter begonnen werden, unter Berücksichtigung von Präparaten, die einen Wirksamkeitsnachweis in Kinderstudien erbracht haben.

**8. Welche der folgenden Darreichungsformen steht nicht für die AIT einer HDM-Allergie in Deutschland zur Verfügung?**

- A)** Subkutane Immuntherapie mit Injektionen (SCIT)
- B)** Sublinguale Immuntherapie (SLIT) mit Allergen-Tabletten als orodispersibles Lyophilisat
- C)** SLIT-Allergen-Tabletten in Form von Presstabletten
- D)** SLIT-Tropfen
- E)** Topische Immuntherapie mit Pflastern

**9. Welche Aussage bezüglich der aktuell vom PEI zugelassenen HDM-Allergenpräparate zur AIT ist falsch?**

- A)** Die SQ-Milben-Tablette ist ab einem Alter von zwölf Jahren für die AIT der AR zugelassen.
- B)** Für ein nicht modifiziertes SCIT-Allergen wurden präventive und Langzeiteffekte nachgewiesen.
- C)** Allergoide als Injektionspräparat verfügen über eine Zulassung zur AIT bei Kindern ab einem Alter von zwei Jahren.
- D)** Depigmentierte und chemische modifizierte Allergoide werden in Form einer subkutanen Immuntherapie angeboten.
- E)** Die SQ-Milben-Tablette ist die einzige zugelassene AIT zur Behandlung von PatientInnen mit HDM-induziertem, nicht ausreichend kontrolliertem Asthma.

**10. Welche Aussage zur HDM-Therapie ist falsch?**

- A)** Die SQ-Milben-Tablette ist im Fall einer nachgewiesenen HDM-Allergie mit anhaltender, mittelschwerer bis schwerer AR trotz symptomlindernder Medikation auch bei Jugendlichen (12 – 17 Jahre) indiziert.
- B)** Der Bedarf an inhalativen Kortikosteroiden bei AA konnte unter AIT ohne Verlust der Asthmakontrolle reduziert werden.
- C)** Allergen-Tabletten können bislang nicht zur Therapie von HDM-induziertem, nicht ausreichend kontrolliertem Asthma zum Einsatz kommen.
- D)** In der mit SCIT behandelten Gruppe traten bei 75 % der Kinder keine neuen Sensibilisierungen auf, in der Kontrollgruppe hatten nur 33 % der Kinder keine zusätzliche Sensibilisierung bekommen.
- E)** Unter Therapie mit der SQ-Milben-Tablette traten mitunter lokale Reaktionen in Mund- und Rachenraum auf, jedoch keine schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen.



## IMPRESSUM

### AUTOR

**Prof. Dr. med. Oliver Pfaar**

Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Sektion Rhinologie und Allergologie,  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Philipps-Universität Marburg  
Baldingerstraße  
35043 Marburg

### INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Referent/Berater/Grant: ALK Abelló, Allergopharma, Stallergenes Greer, HAL Allergy Holding B.V./HAL Allergie GmbH, Bencard Allergie GmbH/Allergy Therapeutics, Lofarma, Biomay, Circassia, ASIT Biotech Tools S.A. Laboratorios LETI/LETI Pharma, MEDA Pharma/MYLAN, Anergis S.A., Mobile Chamber Experts (a GA2LEN Partner), Indoor Biotechnologies, GlaxoSmithKline, Astellas Pharma Global, EUFOREA, ROXALL Medizin, Novartis, Sanofi-Aventis, Sanofi-Genzyme, Med Update Europe GmbH, streamedup! GmbH, Pohl-Boskamp, Immunotek S.L., John Wiley and Sons, AS, Paul-Martini-Stiftung (PMS), Regeneron Pharmaceutical Inc., RG Ärztefortbildung, Institut für Disease Management, Springer GmbH, AstraZeneca, IQVIA Commercial, Ingress Health,

### REDAKTION & LAYOUT

Dr. Carmen Koch-Stork & Lisa Sander  
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von ALK-Abelló Arzneimittel GmbH mit insgesamt 16116,- € finanziert.  
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

### BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf [www.cmemedipoint.de](http://www.cmemedipoint.de) online verfügbar.