

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: 2760909012894730013 | Gültigkeit: 01.09.2023 – 01.09.2024

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. 2021b, Pfaar et al. 2022, 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. 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.

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 Ohrtrumpete 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 das 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 2022].

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. 1). Gerade bei ganzjährig auftretenden Allergenen wie im Fall der HDM-Allergie kann eine Sensibilisierung durch konkurrierende Allergene nicht immer sicher ausgeschlossen werden. Dann ist es empfehlenswert, die klinische Relevanz der Sensibilisierung nachzuweisen

[Heppt und Heppt 2016b, Pfaar et al. 2022]. 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 nachzuweisen [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].

Zur Übersicht ist in Abbildung 2 der Algorithmus zur Diagnostik und Indikationsstellung der AIT bei mittelschwerer bis schwerer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis mit/ohne Asthma aus der aktuellen Leitlinie dargestellt [Pfaar et al. 2022].

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



Abbildung 1: Testverfahren für die Allergiediagnose. IgE: Immunglobulin E.

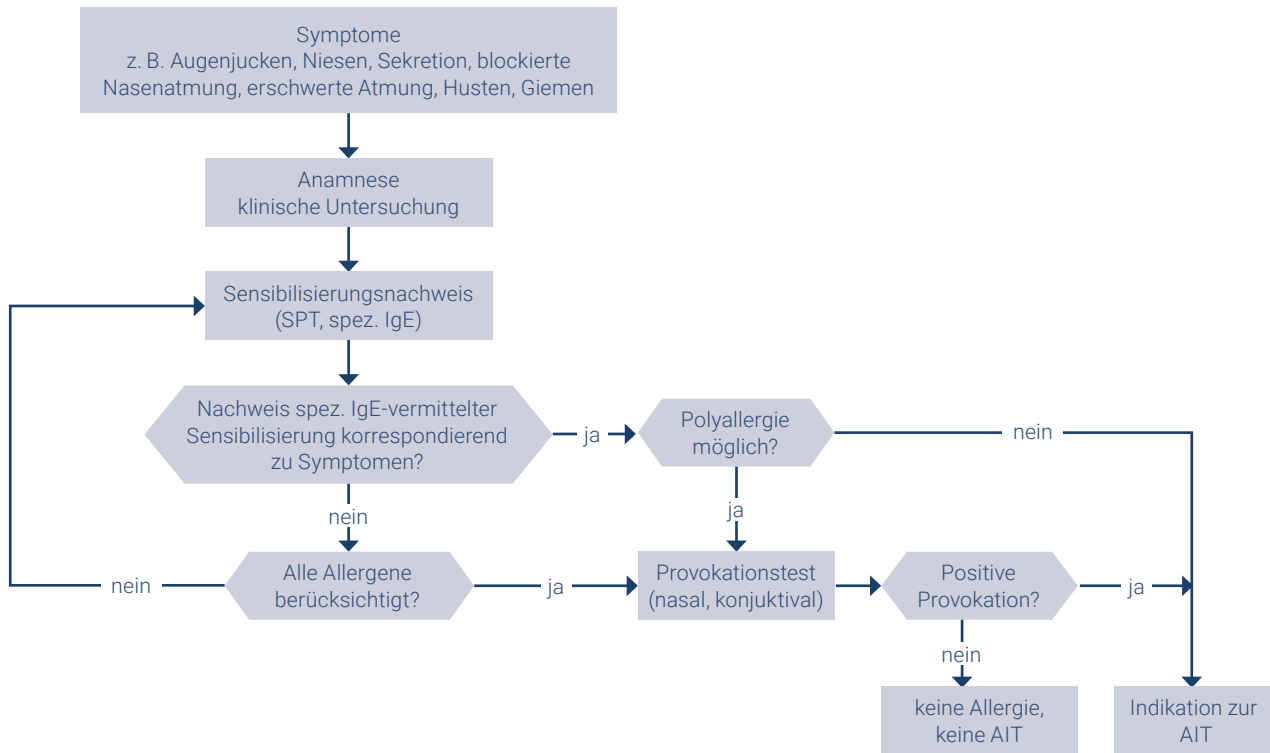


Abbildung 2: Algorithmus zur Diagnostik und Indikationsstellung der AIT bei mittelschwerer bis schwerer Rhinitis/Rhinokonjunktivitis mit/ohne Asthma, modifiziert nach [Pfaar et al. 2022]. AIT: Allergen-Immuntherapie; IgE: Immunglobulin E; SPT: Prick-Test (*Skin Prick Test*).

4 ALLERGEN-IMMUNOTHERAPIE

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 Allergenkenz nicht ausreichend möglich ist [Muraro et al. 2018, Pfaar et al. 2022, 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 wirkt über die Modulation der allergenspezifischen Immunantwort in Richtung Toleranzentwicklung. Dabei kommt es zur

Induktion von regulatorischen T-Zellen, die – vermittelt und angeregt über Interleukin-10 – die entzündliche/allergische Immunreaktion auf das Allergen herunterregulieren sowie eine klinische und immunologische Toleranz auslösen [Shamji et al. 2017]. Dies trägt zur Dämpfung der Entzündungsreaktion im Gewebe bei [Jutel et al. 2015, Pfaar et al. 2022, 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“ (Abb. 3).

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

Asthmas reduzieren kann [Schmitt et al. 2015, Zielen et al. 2018]. In einer Proof-of-Concept-Studie mit der validierten App „MASK-air“ (<https://www.mask-air.com>), in der PatientInnen Daten zu ihrer AR erfassen, konnte gezeigt werden, dass die AIT in der Routine-

behandlung allergische Symptome vermindern und die Arbeitsproduktivität steigern kann [Pfaar et al. 2021a]. Zusätzlich ist die AIT im Langzeitverlauf bei guter Therapieadhärenz deutlich kosteneffektiver im Vergleich zur alleinigen Pharmakotherapie [Asaria et al. 2018].

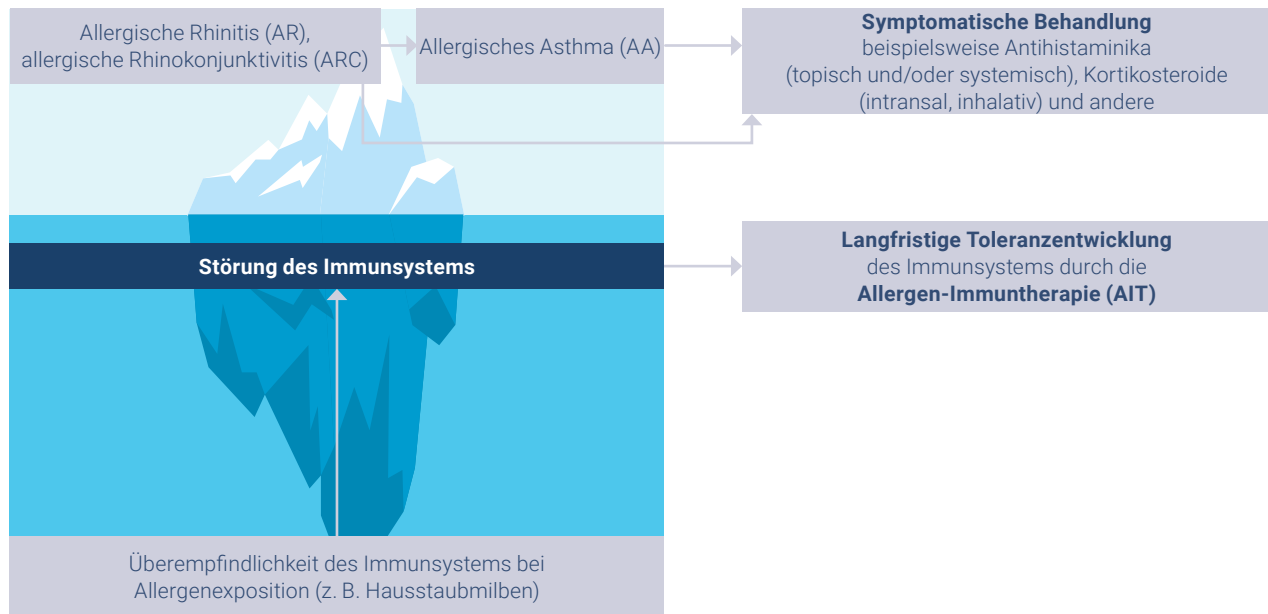


Abbildung 3: Allergen-Immuntherapie gegenüber symptomatischer Therapie bei inhalativen allergischen Erkrankungen.

Da eine AIT das Asthmarisiko und das Risiko von Neu-sensibilisierungen 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. 2022, 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, zeigte 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 [Dhimi et al. 2017a, Dhimi et al. 2017b]. Die aktuelle S2k-Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen sowie die EAACI¹-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. 2022, 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.

¹European Academy of Allergy and Clinical Immunology

Im Rahmen des TAV-Zulassungsverfahrens werden die Qualität, die Sicherheit und die Wirksamkeit der Präparate überprüft [Pfaar et al. 2022, 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. 2022]. Eine ähnliche Haltung vertreten der GKV²-Spitzenverband (GKV-SV) sowie die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und empfehlen seit 2021 in der Arzneimittel-Rahmenvorgabe den Einsatz von zugelassenen Therapieallergenen bei Neueinstellungen, sofern zugelassene Therapieallergene in gleicher Darreichungsform zur Verfügung stehen [GKV-SV- und KBV-Rahmenvorgaben 2023]. Auf der Internetseite der DGAKI³ (<https://dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-ait/>) findet sich dazu eine tabellarische Übersicht einer präparatespezifischen Darstellung der AIT-Produkte, welche in Deutschland vertrieben werden.

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

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 beschrieben [Jutel et al. 2015, Pfaar et al. 2022, Roberts et al. 2018].

So empfiehlt z. B. die aktuelle S2k-Leitlinie bei PatientInnen mit allergischer Rhinokonjunktivitis, die eindeutig auf einer klinisch relevanten HDM-Sensibilisierung beruht, die Durchführung einer SCIT oder einer SLIT mit HDM-

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 Ersteinnahme, 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. Ein weiteres Merkmal der SLIT ist, dass sie im Vergleich zur SCIT ein besseres Sicherheitsprofil bezüglich anaphylaktischer und anderer schwerer systemischer Reaktionen aufweist [Nurmatov et al. 2017].

Bei der 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. 2019, Pfaar et al. 2022]. 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.

Extrakten, deren Wirksamkeit und Sicherheit in Studien überprüft wurde. Bei HDM-assoziiertem Asthma kann eine SCIT oder SLIT erfolgen. Voraussetzung hierfür ist eine zumindest partielle Asthmakontrolle, unabhängig vom Therapieniveau. Diese soll auch im Verlauf der Therapie immer wieder überprüft werden [Pfaar et al. 2022].

Darüber hinaus gibt der aktuelle GINA⁴-Report 2022 eine Empfehlung zur sublingualen AIT bei HDM-Allergie für die Therapiestufen 3 und 4 als weitere Option

²Gesetzliche Krankenversicherung

³Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie

⁴Global Initiative for Asthma

bei Erwachsenen und Jugendlichen mit *Asthma bronchiale* [GINA Report, 2022]. 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. Kapitel 5.1) [Virchow et al. 2016].

Tabelle 1: Übersicht über die Allergenpräparate mit PEI-Zulassung zur AIT bei PatientInnen mit Milbenallergie (laut Fach- und Gebrauchsinformationen [Gelbe Liste 2022, Rote Liste 2023] und „Zugelassene Therapieallergene“ [Paul-Ehrlich-Institut 2023]).

	Allergene	Anwendungsgebiete	Zulassung	Zulassung für Kinder/Jugendliche
Allergen-Tabletten				
SQ-Lyophilisat [#] zum Einnehmen (SQ-Milben-Tablette)*	Nativer Allergenextrakt aus HDM (<i>D. pteronyssinus</i> und <i>D. farinae</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • bei PatientInnen mit HDM-Allergie und entsprechendem Sensibilisierungsnachweis (Prick-Test und/oder spezifisches IgE) mit mittelschwerer bis schwerer AR und/oder • HDM-induziertem AA, das mit milder bis schwerer AR auf HDM einhergeht 	• seit 2015	• bei Jugendlichen (12 – 17 Jahre) zur Behandlung der AR
*einzige zugelassene Therapie zur Behandlung von PatientInnen mit HDM-induziertem, nicht ausreichend kontrolliertem Asthma				
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)
Nicht modifizierte SCIT-Allergene				
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>	• bei PatientInnen mit allergischen Erkrankungen vom Soforttyp (AR, ARC, AA und in Sonderfällen allergischer Nesselausschlag [Urtikaria]) sowie zur Prävention von Neusensibilisierungen auf weitere Allergene	• seit 1990	• bei Kindern und Jugendlichen (ohne Altersbegrenzung, empfohlen ab 5 Jahren)
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	• bei Kindern und Jugendlichen (ohne Altersbegrenzung, empfohlen ab 5 Jahren)
Chemisch modifizierte SCIT-Allergene				
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)

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

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: April 2023) fünf zugelassene Präparate zur Verfügung, darunter zwei SCIT-Präparate mit Extrakten aus Milbenallergenen in Depotform, ein weiteres SCIT-Präparat mit chemisch modifizierten Allergenen (Allergoiden) sowie zwei Allergen-Tabletten mit nativen Allergenextrakten für die SLIT (Tab. 1) [Gelbe Liste 2022, Rote Liste 2023].

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 2022]. 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].

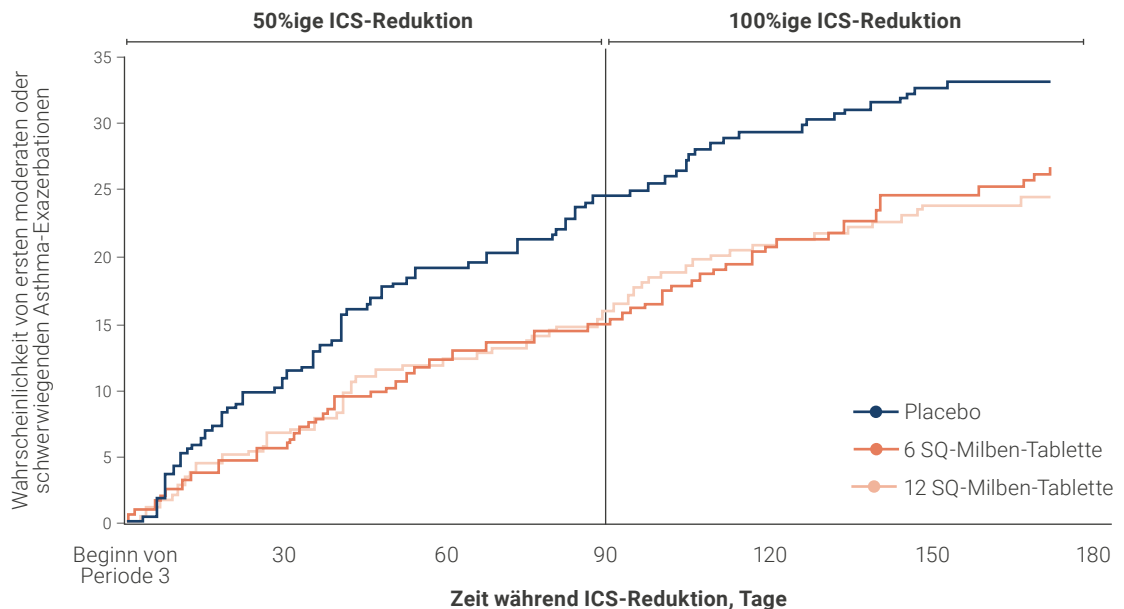
Eine weitere randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit PatientInnen mit AR und leichtem bis mittelgradigem Asthma zeigte, dass die Allergen-Tablette (ebenfalls mit der Hälfte der in Deutschland zur Therapie zugelassenen Dosis pro Tabletteneinnahme) gegenüber Placebo bei guter Verträglichkeit zu 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 β_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 tra-

ten 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 PatientInnen	Zeit während ICS-Reduktion, Tage						
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 schweren Asthma-Exazerbation (Full Analysis Set, FAS); modifiziert nach [Virchow et al. 2016]. ICS: *Inhaled Corticosteroids*; SQ: Methode zur Standardisierung in Bezug auf die biologische Gesamtaktivität, den Majorallergengehalt und die Komplexität des Allergenextraktes.

5.1.2 Nicht modifizierte sublinguale Allergen-Tablette (300-IR-Prestablette)

Im Juli 2021 wurde ein weiteres AIT-Präparat zugelassen, die 300-IR-Prestablette (Paul-Ehrlich-Institut 2023). Die Allergen-Tablette besteht aus einem

Allergenextrakt (*Dermatophagoides [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 be-

reits im 3. Monat der Therapie [Demoly et al. 2021]. Für diese Tablettentherapie 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].

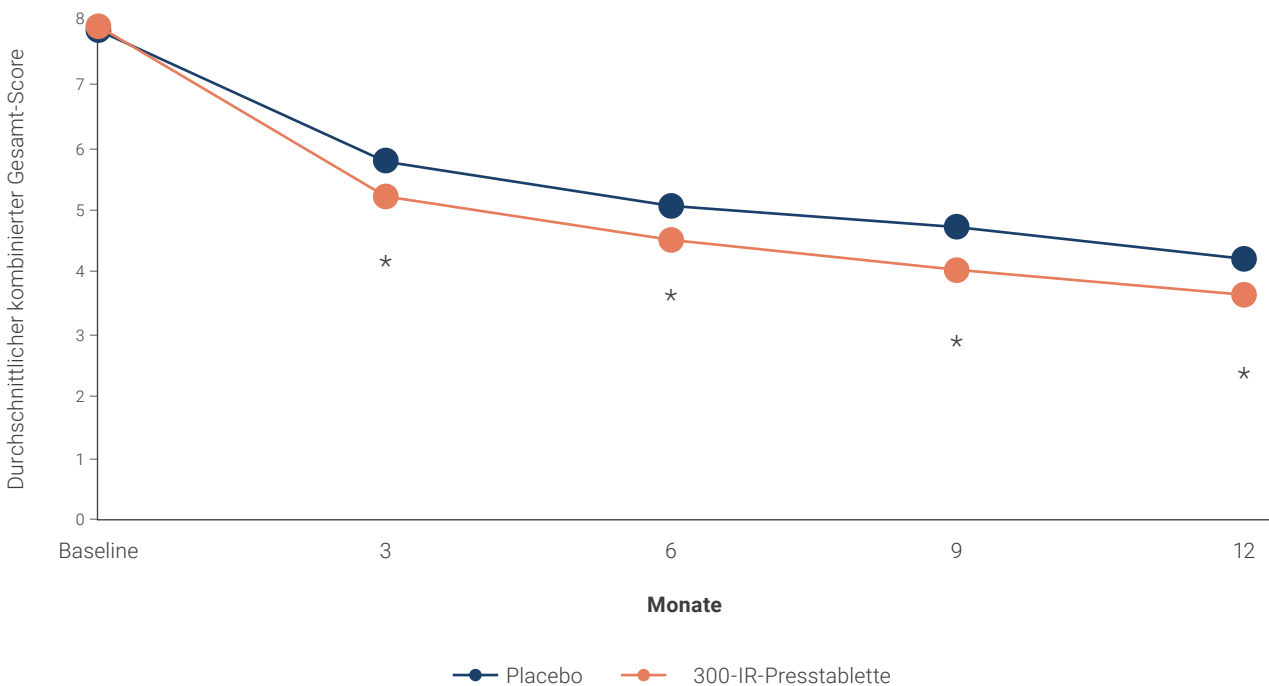


Abbildung 5: Durchschnittlicher kombinierter Gesamt-Score (FAS: Full Analysis Set); modifiziert nach [Demoly et al. 2021]. *Statistisch signifikante Unterschiede zwischen AIT und Placebo ($p < 0,05$). AIT: Allergen-Immuntherapie.

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 2022]. 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 2022, 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].

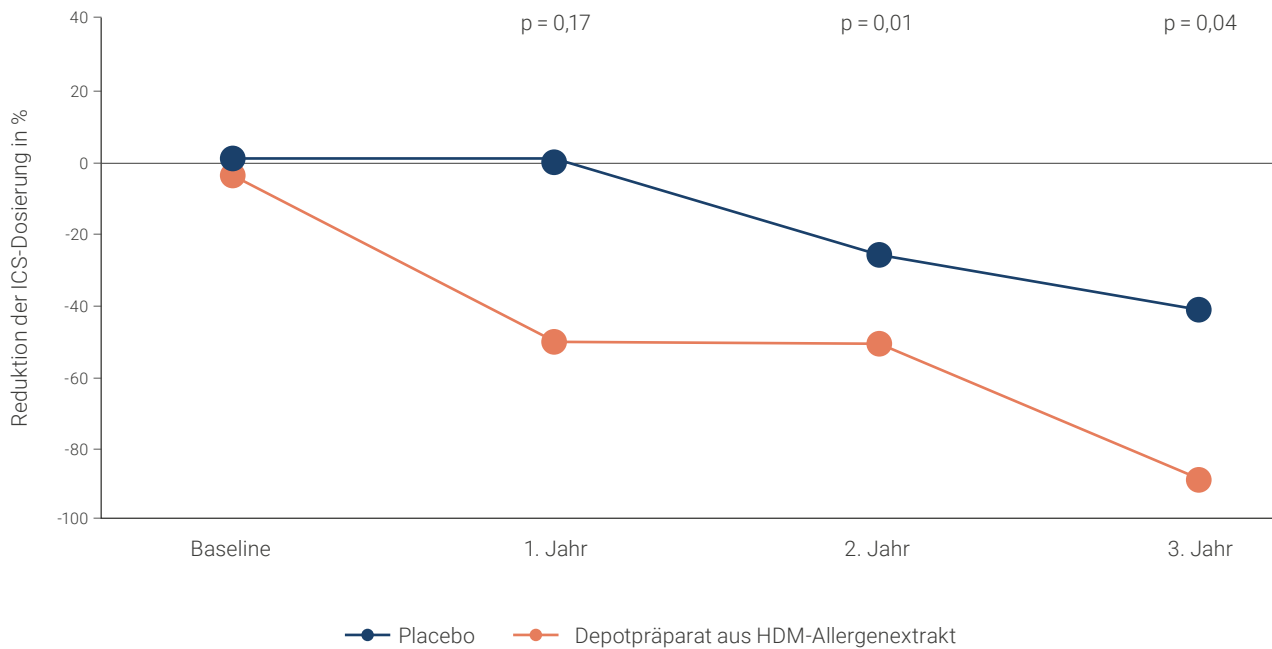


Abbildung 6: Reduktion des Bedarfs an inhalativen Kortikosteroiden (ICS) bei PatientInnen mit moderatem Asthma unter AIT; modifiziert nach [Blumberga et al. 2006]. AIT: Allergen-Immuntherapie; HDM: Hausstaubmilben; ICS: Inhalative Kortikosteroide.

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].

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 2023]. 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 [Gar-

cia-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 Allergenkenz 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 asthmapräventiv wirkt und somit dem Etagenwechsel

vorbeugen kann. Für die AIT bei HDM-Allergie werden neben der SCIT mit nativen Allergenextrakten oder modifizierten Allergoiden heutzutage zudem Allergen-Tabletten zur sublingualen Therapie eingesetzt. Evidenz aus klinischen Studien verbunden mit einer Zulassung durch das Paul-Ehrlich-Institut findet sich für mehrere sublinguale und subkutane AIT-Produkte, welche in den aktuellen Leitlinien zur AIT empfohlen werden. 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.

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.

Asaria M, et al. Health economic analysis of allergen immunotherapy for the management of allergic rhinitis, asthma, food allergy and venom allergy: a systematic overview. *Allergy* 2018;73(2):269 – 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.

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.

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.
- 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. 93. Ergänzungslieferung 2022. AVOXA - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH (Verlag) 978-3-7741-1613-9 (ISBN).
- GINA Report.** Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2022. Abgerufen am 20.02.2023 unter: www.ginasthma.org.
- GKV-SV- und KBV-Rahmenvorgaben.** GKV Spitzenverband, Kassenärztliche Bundesvereinigung; Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 6 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2023; S. 5.
- 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 Gesundhwes.* 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.
- 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.
- Nolte 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.
- Nolte 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.
- Nurmatov U**, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy* 2017;7:24.
- NVL.** Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage. Version 1. 2020. Abgerufen am 20.02.2023 unter: 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 20.02.2023. 2023 unter: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/allergene/allergene-node.html>.
- Pfaar O**, et al. Algorithms in allergen immunotherapy in allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2020;75(9):2411 – 4.
- Pfaar O**, et al. Effects of allergen immunotherapy in the MASK-air study: a proof-of-concept analysis. *Allergy* 2021a;76(10):3212 – 4.
- Pfaar O**, et al. Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergologie* 2022;45(9):643 – 702.
- Pfaar O**, et al. One hundred ten years of allergen immunotherapy: a broad look into the future. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021b;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) 2023. Rote Liste Service GmbH (Verlag); ISBN: 978-3-946057-84 – 0.
- 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.
- Shamji MH**, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(6):1485 – 98.
- 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.
- 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.
- 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



<https://cmemedipoint.de/allergologie/hausstaubmilbenallergie/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

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

1. Welche Aussage zu allergischen Erkrankungen ist **richtig**?

- a) Schätzungen zufolge leiden weltweit ca. 100 Millionen Menschen an allergischer Rhinitis (AR).
- b) Durch erhöhte Hygienestandards nimmt die Allergieprävalenz in westlichen Ländern kontinuierlich ab.
- c) In Deutschland weist etwa ein Viertel der Bevölkerung eine oder mehrere Allergien auf.
- d) Ca. 20 % der Kinder unter vier Jahren sind von einer AR betroffen.
- e) Neben der AR werden auch die allergische Rhinokonjunktivitis (ARC) und das allergische *Asthma bronchiale* (AA) durch Kontaktallergene ausgelöst.

2. Wie viel **Prozent** der europäischen AllergikerInnen mit AR reagieren auf Hausstaubmilben-(HDM-) Allergene?

- a) 9 %
- b) 17 %
- c) 33 %
- d) 49 %
- e) 62 %

3. Was liefert einen **Hinweis** auf eine HDM-Allergie?

- a) Beschwerden vor allem in den Sommermonaten
- b) Aufgrund von Kreuzreaktivität Symptome bei Kontakt mit Katzen
- c) Aufgrund von Kreuzreaktivität Symptome beim Verzehr von Äpfeln
- d) Allergische Symptome treten vor allem in besonders hygienischen bzw. sauberen Umgebungen auf.
- e) Verstärkung der Allergiesymptome in den Wintermonaten bzw. Heizperioden

4. Was ist **kein** Symptom oder **keine** Begleiterscheinung der AR?

- a) Niesen
- b) Hohes, wiederkehrendes bis periodisches Fieber
- c) Nasenatmungsbehinderung
- d) Entzündungen von Ohrtrumpete und Mittelohr
- e) Schlafstörungen

5. Welche Aussage zur Allergie-Diagnostik ist **falsch**?

- a) Eine Sensibilisierung kann durch den Nachweis von C-reaktivem Protein (CRP) im Bluttest nachgewiesen werden.
- b) Die Anamnese spielt bei der Diagnose einer HDM-Allergie eine große Rolle.
- c) Durch Quaddelbildung beim sog. Prick-Test kann auf eine HDM-Sensibilisierung geschlossen werden.
- d) Der nasale Provokationstest (NPT) ist ein diagnostisches Verfahren, mit welchem durch Auslösen der typischen Symptome die klinische Relevanz der HDM-Sensibilisierung bewiesen werden kann.
- e) Vereinzelt kann bei PatientInnen mit einer rein lokalen allergischen Rhinitis die Hausstaubmilbenallergie nur durch einen NPT nachgewiesen werden.

6. Welche Aussage zur Allergie-Immuntherapie (AIT) ist richtig?

- a) Die AIT zielt nur auf die Behandlung der Symptome ab.
- b) Bisher konnte die Wirksamkeit der AIT nur in Beobachtungen aus dem Versorgungsalltag belegt werden, nicht aber in kontrollierten klinischen Studien.
- c) Durch die AIT kann das Asthmarisiko und das Risiko von Neusensibilisierungen gesenkt werden.
- d) Die AIT verstärkt die zelluläre Immunreaktion gegenüber Allergenen, um diese noch effektiver zu eliminieren.
- e) Alle aktuell auf dem Markt verfügbaren AIT-Präparate sind gemäß Arzneimittelgesetz (AMG) über die Therapieallergen-Verordnung (TAV) durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zugelassen.

7. Was empfehlen seit 2021 der Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen sowie die Kassenärztliche Bundesvereinigung bei AIT-Neueinstellungen?

- a) Den äquivalenten Einsatz von zugelassenen und nicht zugelassenen Therapieallergenen
- b) Den Einsatz von neu entwickelten und bisher nicht zugelassenen Therapieallergenen
- c) Den alleinigen Einsatz von SCIT-Präparaten zur AIT
- d) Den alleinigen Einsatz von SLIT-Präparaten zur AIT
- e) Den Einsatz von zugelassenen Therapieallergenen (sofern diese in gleicher Darreichungsform zur Verfügung stehen)

8. Wie viele Allergenpräparate sind vom PEI aktuell zur AIT der HDM-Allergie zugelassen?

- a) 4 Präparate für die SCIT, 2 Präparate für die SLIT
- b) 1 Präparat für die SCIT, 4 Präparate für die SLIT
- c) 1 Präparat für die SCIT, 1 Präparat für die SLIT
- d) 3 Präparate für die SCIT, 2 Präparate für die SLIT
- e) 2 Präparate für die SCIT, 3 Präparate für die SLIT

9. Ab welchem Alter ist die Verwendung von chemisch modifizierten Allergenen zur SCIT empfohlen?

- a) Ab drei Jahren
- b) Ab fünf Jahren
- c) Ab zwölf Jahren
- d) Ab 16 Jahren
- e) Ab 18 Jahren

10. Welche Aussage zur Behandlung mit der nicht modifizierten sublingualen Allergen-Tablette (SQ-Milben-Tablette) ist falsch?

- a) Im Rahmen einer Expositions-kammerstudie führte die Behandlung nach 24 Wochen zu einer Reduktion des Gesamtscores der nasalen Symptome um 5 % gegenüber Placebo.
- b) Die SQ-Milben-Tablette verfügt als einziges Präparat über eine Zulassung für PatientInnen mit HDM-induziertem, nicht ausreichend kontrolliertem Asthma.
- c) Gegenüber Placebo konnte der Bedarf an inhalativen Kortikosteroiden bei PatientInnen mit AR und allergischem Asthma reduziert werden.
- d) Die klinischen Daten in Bezug auf eine Verbesserung der AR sowie der allergischen Asthmasymptome konnten im Versorgungsalltag durch eine zwölfmonatige *Real-Life*-Studie bestätigt werden.
- e) Bei der Behandlung von HDM-AllergikerInnen traten keine schwerwiegenden systemischen allergischen Reaktionen auf.

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: AeDA, Alfried-Krupp Krankenhaus, ALK Abelló, Allergopharma, ALTAMIRA, Anergis S.A., ASIT Biotech Tools S.A., Astellas Pharma Global, AstraZeneca, Bencard Allergie GmbH/Allergy Therapeutics, Biomay, Circassia, Deutsche Allergieliga e.V., Deutsche Forschungsgemeinschaft, ECM Expro&Conference Management, EUFOREA, Genzyme, GlaxoSmithKline, HAL Allergy Holding B.V./HAL Allergie GmbH, Immunotek S.L., Indoor Biotechnologies, Ingress Health, Institut für Disease Management, IQVIA Commercial, John Wiley and Sons, Königlich Dänisches Generalkonsulat, Laboratorios LETI/LETI Pharma, Lofarma, MEDA Pharma/MYLAN, Med Update Europe GmbH, Medizinische Hochschule Hannover, Meinhardt Congress GmbH, Mobile Chamber Experts (a GA2LEN Partner), Novartis, Paul-Martini-Stiftung (PMS), Pohl-Boskamp, Procter&Gamble, Red Maple Trials Inc., Regeneron Pharmaceutical Inc., RG Ärztefortbildung, ROXALL Medizin, Sanofi-Aventis, Sanofi-Genzyme, streamedup! GmbH, Springer GmbH, Stallergenes Greer, Technical University Dresden, Thieme, Verlag ME, Wort&Bild Verlag

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Johannes Kühle & Cristina Garrido
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 8.449,- € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede*r Gutachter*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.