

# Praktische Aspekte der subkutanen Immuntherapie

## Wer, wann, womit, wie lange?

M. Kopp

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

### Schlüsselwörter

Subkutane spezifische Immuntherapie, allergische Rhinitis, Asthma bronchiale

### Zusammenfassung

Die spezifische Immuntherapie ist die einzige kausale Therapieoption in der Behandlung allergischer Erkrankungen. Da die meisten allergischen Erkrankungen wie Nahrungsmittelallergien, atopische Dermatitis, Asthma bronchiale und allergische Rhinokonjunktivitis ihren Anfang in den ersten Lebensjahren nehmen, liegt es nahe, in diesem Zeitraum eine spezifische, gegen die allergische Komponente gerichtete Therapie zu beginnen. Studien aus den letzten Jahren weisen darauf hin, dass durch eine subkutane Immuntherapie (SCIT) die Ausbreitung neuer Sensibilisierungen (das „Spreiten“) eingeschränkt werden kann. Auch das spätere Auftreten eines Asthma bronchiale bei Kindern mit allergischer Rhinokonjunktivitis (der sog. „Etagenwechsel“) kann durch eine frühzeitige SCIT signifikant reduziert werden. In diesem Übersichtsartikel werden die Indikation zur subkutanen Immuntherapie (wer und wann?) und die praktischen Aspekte der Durchführung (womit? wie lange?) auf dem Hintergrund aktueller Daten dargestellt.

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Matthias Kopp  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum Freiburg  
Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg  
Tel.: 07 61/2 70-4301, Fax: -4450  
matthias.kopp@uniklinik-freiburg.de

### Keywords

Subcutaneous immunotherapy, allergic rhinitis, bronchial asthma

### Summary

Specific immunotherapy is the only causal treatment option for allergic diseases. Allergic complaints i. e. food allergy, atopic dermatitis, bronchial asthma and allergic rhinitis start during the first years in childhood. Therefore it is reasonable to initiate a specific treatment early in life. Clinical trials showed that specific subcutaneous immunotherapy is able to prevent the development of new sensitizations and the progression from allergic rhinitis to bronchial asthma in children. We discuss here the indication and practical aspects for specific subcutaneous immunotherapy considering recently published data and targeting the following aspects: Who should be treated? When should we start to treat? And how long should we treat children with SCIT?

### Subcutaneous immunotherapy – practical aspects Kinder- und Jugendmedizin 2009; 9: 383–386

Eingereicht am: 16. Juni 2009;  
angenommen am: 20. Juli 2009

- eine klinische Relevanz dieser Sensibilisierung besteht (Anamnese, Beschwerdebuch, ggf. Provokation),
- die Beschwerden über mindestens zwei Jahre beobachtet wurden,
- die Exposition nicht vermeidbar ist und
- eine positive Nutzen-Risiko-Kosten-Abwägung vorgenommen wurde.

Weiterhin wird gefordert, dass ein standardisierter bzw. qualitativ hochwertiger Allergenextrakt verfügbar ist und ein Wirksamkeitsnachweis der geplanten SCIT für die jeweilige Indikation erbracht wurde.

Der klinische Effekt einer SCIT in der Therapie der AR zur Reduktion von Symptomen und Medikamentenverbrauch ist bei bestehender Indikation unbestritten (1). Besonders geeignet zur SCIT sind Pollen- und Hausstaubmilbenextrakte. Ganzjährige und saisonale Allergene dürfen jedoch nicht gemischt werden. Tierallergene und Schimmelpilze (*Alternaria alternata*) werden zurückhaltend in der SCIT eingesetzt (►Abb. 1).

## Wer? – Indikation zur SCIT bei Kindern mit Asthma bronchiale

Die Empfehlungen zur subkutanen SCIT bei Asthma bronchiale stützen sich maßgeblich auf eine mehrfach aktualisierte Cochrane-Analyse mit 75 kontrollierten Studien (2): Durch die SCIT konnten Asthmasymptome, Medikamentenverbrauch sowie die unspezifische und besonders die spezifische Hyperreagibilität signifikant gegenüber Placebo reduziert werden. Besonders Kinder mit wenigen Sensibilisierungen und einem klaren Bezug (Anamnese) zwischen Asthmasymptomen und Allergenkontakt profitieren von einer SCIT.

Ein schweres Asthma bronchiale, bei dem keine Symptomkontrolle erreicht wird, stellt

Die Indikation zur spezifischen Immuntherapie bei allergischer Rhinitis (AR) ist im Kindes- und Jugendalter vergleichbar mit der des Erwachsenenalters (1). Sie ist dann gegeben, wenn der Nachweis erbracht wurde, dass

- eine allergische Sensibilisierung gegen ein Außenluftallergen besteht (positiver Haut-Prick-Test und/oder positives spezifisches IgE  $\geq$  Klasse 2),

	Allergen- meidung	Pharmako- therapie	Hyposensi- bilisierung
Pollen	-	+	++
Tiere	++	+	-
Hausstaubmilbe	++	++	++
Schimmelpilze	++	+	-
Insekten	-	+/-	++

**Abb. 1** Dargestellt sind die Therapiensäulen (Allergenmeidung, Pharmakotherapie und Hyposensibilisierung) im Hinblick auf ihre Effektivität im Behandlungskonzept allergischer Erkrankungen (+ = gute Effektivität, ++ = sehr gute Effektivität, - = schlechte/fehlende Effektivität).

eine relative Kontraindikation dar. Die Nebenwirkungsrate der SCIT ist bei Einsatz von perennialen Allergenen und bestehendem Asthma bronchiale erhöht. Vor der Injektion ist neben einer körperlichen Untersuchung unter Umständen eine Peak-Flow-Messung bzw. eine Spirometrie mit Fluss-Volumen-Kurve erforderlich.

## Wann? – Beginn der SCIT

Wie oben dargestellt, wird für die Indikation zu einer spezifischen Immuntherapie gefordert, dass die Beschwerden über mindestens zwei Jahre beobachtet wurden. Ist die Indikation gestellt, so sollte vor allem aufgrund der sekundärpräventiven Effekte, die für die SCIT beschrieben sind, die Therapie ohne zeitliche Verzögerung begonnen werden. Hierfür sprechen folgende Punkte:

- Arbeiten aus den letzten Jahren geben Hinweise darauf, dass durch eine SCIT die Ausbreitung neuer Sensibilisierungen (das „Spreiten“) eingeschränkt werden kann (3–6).
- Möglicherweise kann auch das spätere Auftreten eines Asthma bronchiale bei Kindern mit allergischer Rhinokonjunktivitis (der sog. „Etagenwechsel“) durch eine frühzeitige SCIT reduziert werden. So zeigt die PAT-Studie, dass auch nach 5 Jahren – also 2 Jahre nach Absetzen der SCIT – dieser Effekt in gleichem Maße nachweisbar war (7, 8).

Eine untere Altersgrenze zum Einsatz der SCIT lässt sich nicht generell festlegen. Die

Indikation bei einer potenziell lebensbedrohlichen Insektengiftallergie wird altersunabhängig gestellt. Für Inhalationsallergien gilt – mehr aus psychologischen als aus immunologischen Gründen –, dass Kinder ab dem Schulalter eine SCIT besser tolerieren.

## Womit? – unterschiedliche Präparate, unterschiedliche Applikationen

### SCIT oder SLIT

Derzeit stehen unter dem Gesichtspunkt der Applikation zwei Hauptformen für eine Hyposensibilisierungstherapie zur Verfügung: die subkutane Immuntherapie (SCIT) und, als lokale Anwendungsform, die sublinguale Immuntherapie (SLIT). Weitere Möglichkeiten der lokalen Applikation sind die nasale, orale oder bronchiale Immuntherapie, die aber in der klinischen Routineanwendung für die Behandlung von Inhalationsallergien derzeit keine Rolle spielen.

In den vergangenen 12 Monaten sind 2 klinische Studien zur sublingualen Immuntherapie mit Gräser-Tabletten bei Kindern abgeschlossen und publiziert worden. Nach diesen Daten lässt sich festhalten, dass es im Vergleich zur untersuchten Placebo-Gruppe bei Kindern mit einer allergischen Rhinokonjunktivitis zu einem signifikanten Rückgang von Symptomen und Medikamentenverbrauch während der Gräserpollenzeit gekommen ist (9, 10). Bislang sind lediglich Effekte über eine Gräserpollensaison dokumentiert.

Daten zur Verbesserung der Lebensqualität liegen im Kindesalter für diese Therapieform noch nicht vor. Offen ist derzeit auch, inwieweit sich lokale Nebenwirkungen, die insbesondere zu Beginn der Therapie auftreten, negativ auf die langfristige Therapiecompliance auswirken werden. Zum jetzigen Zeitpunkt ist daran festzuhalten, dass die sublinguale Immuntherapie unverändert keine Standardtherapie im Kindesalter darstellt.

## Adjuvantien und Allergoide

Die für die SCIT verwendeten Allergenpräparate werden verschiedenen physikalischen und chemischen Modifikationen unterworfen, um die Wirksamkeit zu steigern und die Verträglichkeit zu verbessern.

Um Präparate mit einer langsamen Abgabe des Antigens an das umliegende Gewebe zu erreichen, erfolgen physikalische Modifikationen, z. B. mit Aluminiumhydroxid, Calciumphosphat oder Tyrosin (►Abb. 2). Dadurch wird ein Depoteffekt erreicht und gleichzeitig kann die Rate an Nebenwirkungen reduziert werden.

Mit Monophosphoryl-Lipid A (MPL) steht ein Lipid-A-Derivat aus dem Lipopolysaccharid der Zellwand von *Salmonella minnesota* als Adjuvans zur Verfügung. MPL stimuliert antigenpräsentierende Zellen und führt zu einer vermehrten Freisetzung der TH1-Zytokine IFN $\gamma$ , IL-1, IL-12 und TNF- $\alpha$  (11). Neben In-vitro-Effekten konnte die Sicherheit und Wirksamkeit einer SCIT mit Pollenallergoiden und MPL als Adjuvans demonstriert werden (12).

Durch chemische Modifikationen – z. B. eine Polymerisierung mit Polyethylenglykol oder eine Behandlung mittels Formaldehyd oder Glutaraldehyd – entstehen die so genannten Allergoide. Bei ihnen sind die allergenspezifischen B-Zell-Epitope so verändert bzw. zerstört, dass sie keine oder nur noch geringe Mengen von IgE binden können (13). Dadurch werden die Nebenwirkungen, insbesondere die anaphylaktischen Reaktionen, deutlich reduziert. Die T-Zellepitope, die für die Induktion der Toleranz essenziell sind, bleiben dabei erhalten. Für diese Präparate ist neben den Daten über die Sicherheit auch der Nachweis über die klinische Effektivität in den entsprechenden Patientenkollektiven mit den jeweils verwendeten spezifischen Präparaten erforderlich.

Bislang gibt es kaum Daten, die einen Vergleich unterschiedlicher Allergenextrakte im Hinblick auf deren Wirksamkeit erlauben. Ein Vergleich zwischen einzelnen publizierten Daten wird durch unterschiedliche Studiendesigns, unterschiedliche Applikations-schemata und unterschiedliche klinische Endpunkte erschwert. Daher wird in diesem Artikel auf entsprechende Vergleiche einzelner Präparate bewusst verzichtet. Allerdings ist für die Zukunft zu fordern, dass entsprechende klinische Studien durchgeführt werden sollten, die es in der Praxis erlauben, eine Entscheidung zugunsten einzelner Therapieformen (SCIT versus SLT; natives Allergenextrakt versus Allergoid; Vergleich unterschiedlicher Adjuvantien) zu treffen.

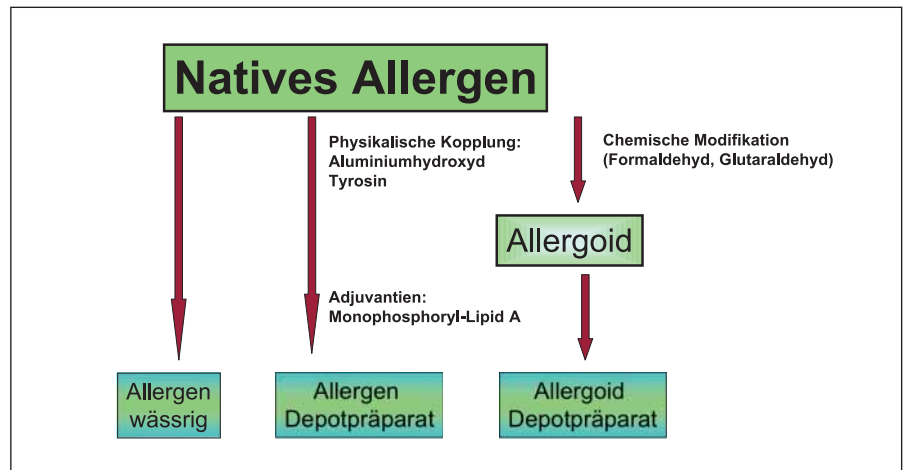


Abb. 2 Vom nativen Allergen zu den unterschiedlichen Allergenextrakten (modifiziert nach [18])

## Wie lange? – verschiedene Dosierungsschemata der SCIT

### Dauer

Die Therapie wird in der Regel für mindestens 3–5 Jahre durchgeführt. Bei manchen Patienten mit einer Insektengiftallergie ist sogar eine lebenslange Therapie notwendig. Nähere Informationen sind in der entsprechenden Leitlinie aufgeführt (1).

Prinzipiell sind eine perenniale und eine präseasonale SIT zu unterscheiden. Bei der letzteren erfolgt nur für wenige Wochen vor der entsprechenden Pollenflugsaison eine SCIT. Da der Therapieerfolg v. a. von der verabreichten Gesamtdosis abhängt, wird von einer geringeren Wirkung dieser Therapieform ausgegangen. Andererseits stellt sie eine mögliche Alternative bei Beginn kurz vor der Pollensaison oder geringer Compliance dar.

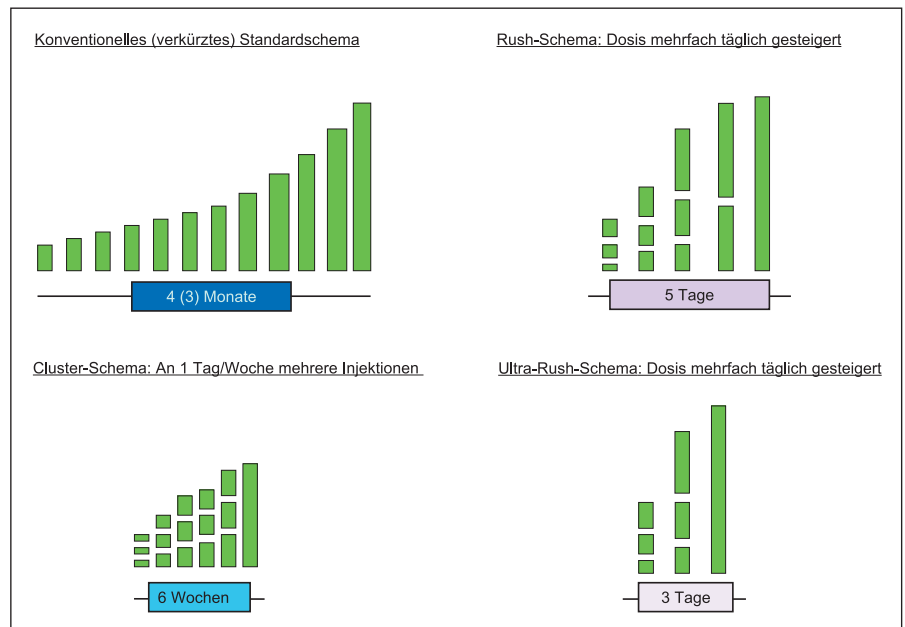


Abb. 3 Unterschiedliche Aufdosierungsschemata der SCIT bis zur Erhaltungstherapie (modifiziert nach [18])

### Aufdosierung

In Abhängigkeit vom Hersteller und dem eingesetzten Präparat werden verschiedene Applikationsschemata verwendet. Die folgende Übersicht kann nur die Grundzüge dieser Schemata vorstellen (►Abb. 3). Geringe Abweichungen zwischen den Präparaten sind üblich. Vor Beginn einer SCIT muss daher unbedingt die genaue Anleitung des jeweiligen Präparats beachtet werden.

#### Konventionelles Standardschema

Bei der konventionellen SCIT wird die Allergenmenge über einen Zeitraum von 4 Monaten mit einmal wöchentlichen Injektionen gesteigert. Nach Erreichen der Maximaldosis erfolgt üblicherweise nur noch einmal monatlich eine Injektion. Während der jeweiligen Pollenflugzeit wird die Dosis meist reduziert und nach Abschluss des Pollenflugs wieder entsprechend gesteigert. Der Beginn der SCIT sollte mindestens 4 Monate vor der Pollenflugsaison sein.

#### Verkürztes Standardschema

Die Maximaldosis wird durch eine schnellere Steigerung bereits innerhalb von 3 Monaten erreicht, entsprechend kann auch noch spätestens 3 Monate vor der Pollenflugzeit mit der SCIT begonnen werden.

#### Cluster-Schema

Bei der Aufdosierung nach dem Cluster-Schema (Cluster = Bündel, Traube, Schwarm) erfolgen an einem Tag der Woche

mehrere Injektionen mit einem zeitlichen Abstand von mindestens 30 min. Dadurch wird die Maximaldosis je nach Präparat bereits nach 1–6 Wochen erreicht. Die Nebenwirkungsrate ist hierbei nicht erhöht (14).

### Rush-Schema

Bei der Insektengiftallergie wird neben dem konventionellen Standardschema vor allem die so genannte Rush-Therapie eingesetzt (15). Dabei wird die Dosis mehrfach täglich gesteigert, die Maximaldosis wird innerhalb von 5 Tagen erreicht.

### Ultra-Rush-Schema

Hier wird die Maximaldosis z. B. bei Insektengiftallergie durch 4–6 tägliche Injektionen in 2–3 Tagen erreicht (16, 17). Wie die Rush-Therapie kann diese schnelle Aufsättigung nur unter stationären Bedingungen erfolgen. Bei allen Formen erfolgt nach der Aufsättigung die einmal monatliche Injektion, z. B. von 100 µg Insektengift.

### Erhaltungstherapie

Nach der Aufdosierungsphase erfolgen die weiteren Injektionen je nach Präparat im Abstand von 4–6 Wochen. Wird der empfohlene Abstand zwischen den Injektionen überschritten, so muss die Dosis gemäß Fach- und Gebrauchsinformation reduziert werden. Nach jeder Injektion ist eine Beobachtungszeit von 30 Minuten in der ärztlichen Praxis bzw. in der Klinik einzuhalten. Bei Patienten, die eine SCIT aufgrund eines allergischen Asthma bronchiale erhalten, wird empfohlen, vor und 30 min nach jeder Injektion den Peak-Flow-Wert zu messen und in regelmäßigen Intervallen die Lungenfunktion zu überprüfen.

### Fazit für die Praxis

Da die spezifische Immuntherapie die einzige kausale Therapieoption in der Behandlung allergischer Erkrankungen darstellt, ist dieses Behandlungskonzept eine der wichtigsten Säulen im Management von Kindern mit allergischer Rhinitis (AR) und Asthma bronchiale. Der klinische Effekt einer subkutanen Immuntherapie (SCIT) in der Behandlung der AR zur Reduktion von Symptomen und Medikamentenverbrauch ist bei bestehender Indikation unbestritten. Auch in der Behandlung von Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma konnte die SCIT Symptome, Medikamentenverbrauch sowie die bronchiale Hyperreagibilität signifikant gegenüber Placebo reduzieren. Besonders geeignet zur SCIT sind Pollen- und Hausstaubmilbenextrakte. Auch wenn es erste ermutigende Ergebnisse zur Wirksamkeit der SLIT gibt, ist die subkutane Applikationsform derzeit ohne Zweifel die Standardtherapie im Kindesalter.

### Literatur

1. Kleine-Tebbe J, Bergmann KC, Friedrichs F et al. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J* 2006; 15: 56–74.
2. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD001186.
3. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450–453.
4. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HPE. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002; 57: 306–312.
5. Pajno GB, Barberio G, De Luca F 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: 1392–1397.
6. Purrello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1295–1302.
7. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251–256.
8. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006; 61: 855–859.
9. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 167–173.
10. Wahn U, Tabar A, Kuna P et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 160–166.
11. Wheeler AW, Marshall JS, Ulrich JT. A Th1-inducing adjuvant, MPL, enhances antibody profiles in experimental animals suggesting it has the potential to improve the efficacy of allergy vaccines. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 126: 135–139.
12. Drachenberg KJ, Wheeler AW, Stuebner P, Horak F. A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four preseasonal injections. *Allergy* 2001; 56: 498–505.
13. Larche M, Ferreira F, Mohapatra SS. Modifying allergens and using adjuvants for specific immunotherapy. *Clin Allergy Immunol* 2004; 18: 641–661.
14. Tabar AI, Echechia S, Garcia BE et al. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 109–118.
15. Wenzel J, Meissner-Kraemer M, Bauer R et al. Safety of rush insect venom immunotherapy. The results of a retrospective study in 178 patients. *Allergy* 2003; 58: 1176–1179.
16. Roll A, Hofbauer G, Ballmer-Weber BK et al. Safety of specific immunotherapy using a four-hour ultra-rush induction scheme in bee and wasp allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 79–85.
17. Steiss JO, Jodicke B, Lindemann H. A modified ultra-rush insect venom immunotherapy protocol for children. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 148–150.
18. Kopp MV, Heinzmann A. Applikationsformen der spezifischen Immuntherapie. *Allergo J* 2007; 16: 570–575.