

Journal für Pneumologie

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

www.kup.at/pneumologie

THEMENHEFT ALLERGIE – Update 2020

**State of the Art – Allergiediagnostik –
Update 2020**

S. Wöhrl

**Asthma bronchiale bei Erwachsenen –
Update GINA 2017 und GINA 2019**

F. Wantke

**Asthma und kindliches Giemen –
Update 2020**

J. Riedler

**Spezifische Immuntherapie mit inhalativen
Allergenen – Update 2020**

S. Wöhrl

**Allergen-spezifische Immuntherapie bei
Insektengiftallergie – State of the art –
Update 2020**

L. Arzt-Gradwohl, G. J. Sturm

RUBRIKEN

Für Sie gelesen

3 Editorial A. Valipour

Themenheft Allergie – Update 2020

5 State of the Art – Allergiediagnostik – Update 2020 S. Wöhr

7 Asthma bronchiale bei Erwachsenen – Update GINA 2017 und GINA 2019 F. Wantke

9 Asthma und kindliches Giemen – Update 2020 J. Riedler

11 Spezifische Immuntherapie mit inhalativen Allergenen – Update 2020 S. Wöhr

12 Allergen-spezifische Immuntherapie bei Insektengiftallergie – State of the art – Update 2020 L. Arzt-Gradwohl, G. J. Sturm

Rubriken

14 Für Sie gelesen

Impressum

Herausgeber:

Priv.-Doz. Dr. Arschang Valipour,
Vorstand der Abteilung für Innere Medizin und
Pneumologie,
Karl-Landsteiner-Institut für Lungenforschung
und Pneumologische Onkologie,
KH Nord – Klinik Floridsdorf, A-1210 Wien,
Brünner Straße 68
E-mail: arschang.valipour@wienkav.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/pneumologie

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Mit Unterstützung durch
Chiesi Pharmaceuticals GmbH.

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur
Information und Weiterbildung. Veröffentlichung
von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie
einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages
zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom
Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der
weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen
Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer
Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr ent-
haltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen
sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung,
die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz
zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen
Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere
für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Überset-
zungen, Mikroverfilmungen und die Einspei-
cherung und Verarbeitung in elektronischen Sys-
temen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch
Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Mag-
nettonverfahren oder auf ähnlichem Wege blei-
ben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handels-
namen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeit-

schrift berechtigt auch ohne besondere Kenn-
zeichnung nicht zu der Annahme, dass solche
Namen im Sinne der Warenzeichen- und
Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrach-
ten wären und daher von jedermann benützt
werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und
Applikationsformen kann vom Verlag keine
Gewähr übernommen werden. Derartige An-
gaben müssen vom jeweiligen Anwender im
Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf
ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spie-
geln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion
wider. Diese Beiträge fallen somit in den persö-
nlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die
Redaktion übernimmt keine Haftung für unauf-
gefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personenbezeich-
nungen in der Regel die männliche Form verwen-
det. Es sind jedoch jeweils weibliche und
männliche Personen gemeint.



Doz. Dr. A. Valipour

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

Ich darf Sie hiermit herzlich zur ersten Ausgabe des „Journal für Pneumologie“ des Jahres 2020 begrüßen. Auch wenn der Hauptfokus von Medien und Medizin zurzeit dem Coronavirus gewidmet ist, so ist in den kommenden Frühlingsmonaten auch mit einer drastischen Zunahme an Allergie- und Asthmbeschwerden betroffener Patientinnen und Patienten zu rechnen. Folglich widmen sich die Inhalte dieses Themenhefts den aktualisierten Aspekten in der Allergiediagnostik und den therapeutischen Möglichkeiten, wie der spezifischen Immuntherapie (SIT).

In übersichtlich verfassten und gut illustrierten Übersichtsarbeiten werden praxisrelevante Inhalte zur SIT bei inhalativen Allergenen und bei der Insektengiftallergie vermittelt. Am stärksten von den Auswirkungen inhalativer Allergene sind Patientinnen und Patienten mit Asthma bronchiale betroffen. Hier ist auf ein relevantes Update der GINA-Guidelines zu verweisen, zumal sich aufgrund aktueller Studienlage die Behandlungsempfehlung sowohl bei leichten, aber auch bei schweren Asthmaformen weiterentwickelt hat. Um den unterschiedlichen Ansprüchen in der Therapie von Kindern und Erwachsenen mit Asthma bronchiale gerecht zu werden, finden Sie in der diesmaligen Ausgabe ein separates Update zu den neuesten Guidelines. Zu guter Letzt stellen wir Ihnen auch noch eine Zusammenfassung zur Methodik und den Ergebnissen der Trigger- und Trimaran-Studie in der Behandlung des therapieresistenten Asthma bronchiale vor.

Im Namen aller Autoren hoffe ich, dass Ihnen das Journal konzeptionell und inhaltlich zusagt und wünsche Ihnen eine kurzweilige und interessante Lektüre.

Mit besten Grüßen

Ihr
Arschang Valipour

3-in-1 EXTRAFEIN

für Ihre instabilen* COPD Patienten

0960/TCP/Trim/AT/02-2019

Glycopyrronium

Formoterol

Beclometason

Trimbow®

**Die erste extrafeine
3-fach-Fixkombination**



Fachkurzinformation siehe Seite 13

Chiesi

* Instabile COPD = Patienten mit moderater bis schwerer COPD bzw. Patienten die mit ICS/LABA oder LABA/LAMA nicht ausreichend eingestellt sind. Fachinformation Stand Jänner 2019

State of the Art – Allergiediagnostik – Update 2020

S. Wöhrl

Kurzfassung: Die routinemäßige Diagnose von Typ-1-Allergien beruht auf den drei Säulen Anamnese, Hauttest und In-vitro-Diagnostik. Speziell im Bereich der In-vitro-Diagnostik haben sich mit der rezenten Etablierung der molekularen Allergiediagnostik (Komponentendiagnostik) substantielle Verbesserungen ergeben. Im Unterschied zur konventionellen Diagnostik basiert die Komponentendiagnostik auf der Verwendung von gereinigten oder rekombinant hergestellten Einzelallergenen anstelle von Allergenextrakten. Die dadurch erreichte Sichtbarmachung individueller Sensibilisierungsmuster ermöglicht die sichere Unterscheidung zwischen genuiner Sensibilisierung und Kreuzsensibilisierung, was insbesondere bei der Indikationsstellung zur spezifischen Immuntherapie kritisch ist. Große Vorteile bringt die Komponentendiagnostik auch bei der Abklärung von Nahrungsmittelallergien, weil sie zwischen „gefährlichen“ und „ungefährlichen“ Allergenen unterscheiden kann und so eine bessere Beurteilung der klinischen Relevanz und des Risikos für anaphylaktische Reaktionen erlaubt. Trotz des laufend erweiterten Repertoires an ver-

fügbaren Komponenten fehlen jedoch noch viele Allergene, weshalb die traditionelle In-vitro-Diagnostik mit Extrakten weiterhin wichtig sein wird. Andere Limitationen der Komponentendiagnostik sind höhere Kosten und verstärkter Fortbildungsbedarf zur adäquaten Anwendung und Interpretation dieses Instruments.

Schlüsselwörter: Komponentendiagnostik, Major-Allergene, Minor-Allergene, Markerallergene, Allergenchip

Abstract: State of the Art – Allergy diagnosis. Routine diagnosis of type 1 allergy essentially rests upon medical history, skin testing and in-vitro diagnosis. Substantial progress in allergy diagnosis has been achieved by the recent implementation of component-resolved in-vitro diagnosis, which, in contrast to conventional in-vitro diagnosis, uses single allergenic molecules, either purified from natural allergen sources or produced as recombinant proteins, instead of allergen extracts. Component-resolved diagnosis provides insight into individual sensitization patterns and enables the allergist

to reliably discriminate between genuine sensitization and cross-sensitization. This is of great importance, e.g. when selecting the suitable vaccine for specific immunotherapy against pollens or insect venoms. Components are also extremely useful in the analysis of food allergy as they can distinguish between “dangerous” and “non-dangerous” allergens and thus give us a clue on the risk of severe anaphylaxis. A current limitation of component-resolved diagnosis is that many relevant allergens are not yet commercially available leaving extract-based tests further on important. In addition, molecule-based in-vitro diagnosis may increase costs and definitely requires sufficient qualification how to properly use these diagnostic tools and how to interpret the results.

Keywords: Component-resolved diagnosis, major allergenes, minor allergens, marker allergens, allergen microarray

Update zum Artikel aus

J Pneumologie 2016; 4 (1): 6–8.

In drei Jahren seit dem letzten State of the Art gibt es in der Allergiediagnostik keine wesentlichen Änderungen. Im Bereich der Allergie-Hauttests ist leider kein Fortschritt, sondern im Gegenteil ein markanter **Rückschritt** zu berichten. Viele Hersteller von Allergenhauttests haben aus nicht ganz nachvollziehbaren Gründen ihre Sortimente ausgedünnt, sodass großteils nur noch die allerwichtigsten Allergene für die Hauttestung zur Verfügung stehen [1]. Das betrifft inhalative, aber umso mehr Nahrungsmittelallergene. Deshalb soll diesmal vor allem auf die pflanzlichen Nahrungsmittelallergene fokussiert werden.

Die In-vitro-Allergiediagnostik der letzten Jahre hat sich nicht grundlegend verändert, sondern nur weiter verfeinert. Für alle Pollenallergien stehen nun die Majorkomponenten zur Verfügung. Die bestehenden Diagnosesysteme auf Allergenchips wurden verfeinert bzw. kamen neue hinzu. Diese Entwicklungen sind gleichzeitig Segen und Fluch. Die Fülle an Information überfordert analog der Onkologie aber meistens alle, die sich nicht täglich ausgiebig mit dieser Diagnostik befassen. Außerdem bedeutet die hohe Informationsmenge meistens einen hohen Beratungsaufwand und setzt hohes Expertenwissen voraus, um die Befunde für den Patienten richtig interpretieren zu können.

Diese Verfeinerungen im In-vitro-Bereich sind vor allem im Bereich der echten Nahrungsmittelallergie auf Pflanzen spürbar – für den Spezialisten hilfreich, für den „Durchschnittsmediziner“ aber überfordernd.

Man muss primäre (echte) und sekundäre (leichte, abgeleitete bei inhalativer Allergie auf Birkenpollen, Beifußpollen und Hausstaub) Allergien unterscheiden. Manche Allergenfamilien bestehen fast ausschließlich aus primären Nahrungsmittelallergenen und eine Sensibilisierung gegen diese ist an sich mit einem höheren Anaphylaxierisiko behaftet.

Die primäre Erdnussallergie war bisher bereits mit Ara h1 / 2 / 3 (11S, 2S, 7S Proteine) als Marker für schwere, Ara h9 (LTP) für leichtere und die sekundäre Ara h8 (PR 10 Protein) für harmlose Sensibilisierungen als Kreuzreaktionen bei Birkenpollenallergie gut abgedeckt. Im Bereich der In-vitro-Tests auf Erdnussallergene kam vor allem mit Ara h6 ein weiteres primäres 2S-Albumin zur Diagnose schwerer anaphylaktischer Reaktionen hinzu.

Die Haselnuss soll als Beispiel für eine fast komplette Abdeckung mit Allergenkomponenten beleuchtet werden. Fast alle Birkenpollenallergiker leiden auch unter einer sekundären Nahrungsmittelallergie mit einem milden oralen Allergiesyndrom (Tabelle 1, 2). Typische Allergenkomponenten sind Cor a1, 2 als milde, primäre Nahrungsmittelallergene und die etwas schwerere Lipid-Transfer-Proteine, die bei Kofaktoren wie z. B. Anstrengung auch schon schwerere Reaktionen auslösen können (Cor a8). Die echten primären Nahrungsmittelallergenkomponenten Cor a9 / 11 / 14 sollten einen immer an die Verordnung eines Notfallsets mit Adrenalin denken lassen.

Mittlerweile sind 2S-Albumine aus vielen anderen Nüssen (Cashew, Peka, Walnuss) vorhanden. Auch LTPs sind nun aus viel mehr Pflanzen verfügbar (inhalativ Beifuß, neu Parietaria, neu Olive; Nahrungsmittel Weizen, Erdnuss, Haselnuss, Pfirsich etc.).

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Mag. Dr. Stefan Wöhrl, FAZ – Floridsdorfer Allergiezentrum, Pius-Parsch-Platz 1/3, 1210 Wien, <http://www.faz.at/>, E-mail: office@faz.at

Tabelle 1: Allergenfamilien und Anaphylaxierisiko. Die Allergenfamilien werden von links nach rechts gefährlicher, weil sie immer gegen Zerstörung durch Hitze, Luftsaurestoff, Verdauung und Erhitzen unempfindlicher werden.

Anaphylaxierisiko	–	–	+	++	+++
Allergenfamilie	Profilin	PR 10	LTP & Gliadin	EF-Hand-Familie	2S Albumine & Cupine
Inhalative Allergene	Bet v2, Birke Hev b8, Latex	Bet v1, Birke Cor a1, Haselnuss Aln g1, Erle	Art v3, Beifußpollen	Der p10 (Tropomyosin), Hausstaubmilbe	
Nahrungsmittelallergene	Cuc m2, Melone	Pru p1, Pfirsich	Pru p3, Pfirsich	Pen m1 (Tropomyosin), Tiger-Shrimp	Ara h1/2/3/6, Erdnuss
	Ara h5, Erdnuss	Ara h8, Erdnuss	Cor a9, Haselnuss	Gad c1 (Parvalbumin), Kabeljau	Cor a14, Haselnuss
	Mus a1, Banane	Gly m4, Soja	Tri a14 (LTP), Weizen	Thu a1 (Parvalbumin), Thunfisch	Gly m 5/6, Soja
			Tri a19 (Gliadin), Weizen		

Bei den klassischen primären Nahrungsmitteln, insbesondere Kuhmilch und Hühnerei, sind keine wesentlichen Änderungen zu bemerken. Bei den tierischen Nahrungsmitteln hat sich Alpha-Gal als Marker für seltene Reaktionen auf Fleischprodukte aus Säugetieren etabliert.

Tabelle 2: Allergenkomponenten / Kreuzreaktivitäten / klinische Relevanz der Allergenkomponenten auf Haselnüsse

Allergie	Komponente	Allergen-Familie	Risiko für Anaphylaxie	Kreuzreaktivität
Sekundär	Cor a1	PR-10, Bet v1 Familie	Niedrig → Inhalationsallergen	+++ Steinobst und andere
Sekundär	Cor a2	Profilin	Keines	++ Pflanzen
Sekundär	Cor a8	Lipid transfer protein	Abhängig von Kofaktoren, z. B. Anstrengung	+ Obst, Gemüse
Primär	Cor a9	11S Seed storage globulin	Hoch	± Nüsse
Primär	Cor a11	7S Seed storage globulin	Hoch	± Nüsse
Primär	Cor a14	2S Albumin	Hoch	± Nüsse

Literatur:

1. Wöhrl S. The future of allergology: In vivo or in vitro? *hautnah* 2016; 15: 52–6.

Asthma bronchiale bei Erwachsenen – Update GINA 2017 und GINA 2019

F. Wantke

Kurzfassung: Asthma bronchiale ist eine heterogene, multifaktorielle, chronisch-inflammatorische Erkrankung der Bronchien, die hauptsächlich junge Menschen betrifft, aber auch bei alten Menschen auftreten kann. Auslöser sind allergische und nicht-allergische Ursachen wie Kälte oder Anstrengung. Die Asthma-Phänotypen werden nach Typ der zellulären Inflammation, dem Vorliegen einer Allergie und dem Alter bei Beginn der Erkrankung eingeteilt.

Die Basis der Asthmatherapie beruht auf Inflammationskontrolle und antiobstruktiver Therapie nach GINA (www.ginasthma.org). Das Therapieziel ist optimale Asthmakontrolle mit maximaler Beschwerdefreiheit und Lebensqualität. Für schweres Asthma bronchiale sind in den nächsten Monaten neue, monoklonale Antikörper gegen IL-5, IL-13 und IL-4 zu erwarten, die zu einer verbesserten Asthmakontrolle und zu einer signifikanten Reduktion der Asthmaexazerbationen beitragen. Asthma bronchiale muss

auch während der Schwangerschaft behandelt werden, um Exazerbation zu vermeiden. Die Medikation mit inhalativen Steroiden und kurzwirksamen Betamimetika ist weitgehend sicher.

Schlüsselwörter: Asthma bronchiale, Stufentherapie, schweres Asthma, monoklonale Antikörper, Asthmakontrolle

Abstract: Bronchial asthma in adult. Bronchial asthma is a heterogeneous, multifactorial, chronic inflammatory disease of the bronchi. Young people are mostly affected, but bronchial asthma may also occur in seniors. Asthma is caused by allergic and non-allergic elicitors such as exercise or cold air. Asthma phenotypes are characterized by the type of cellular inflammation, the presence of allergy and the age at the onset of disease.

The basis of treatment is inflammation control and antiobstructive treatment according to

GINA (www.ginasthma.org). The goal is asthma control providing the patient with a maximum of symptom free days and optimal quality of life. In the near future, new monoclonal antibodies (anti-IL-5, anti-IL-13, anti-IL-4) will be available for the treatment of severe asthma, which will increase asthma control and will significantly reduce asthma exacerbations. Bronchial asthma has also to be treated during pregnancy in order to prevent exacerbations. Treatment with inhaled steroids and short acting beta agonists is considered safe to a great extend.

Keywords: bronchial asthma, step by step therapy, severe asthma, monoclonal antibodies, asthma control

Update zum Artikel aus
J Pneumol Online 2016; 4 (1): 14–9.

Aufgrund der zugrunde liegenden Pathophysiologie teilt man heute Asthma in Typ-1- und Typ-2-Asthma ein. Als Biomarker für Diagnostik und Therapie können für Typ-2-Asthma das Gesamt-IgE und spezifisches IgE, weiters die periphere Eosinophilie (> 300 Zellen/ μ l) und mitunter das FeNO dienen. Eine Allergiediagnostik und die Bestimmung der Eosinophilenzahl im peripheren Blut sollten bei jedem Asthmatiker durchgeführt werden, sowohl in stabilen Phasen als auch in Phasen der Verschlechterung/ Exazerbation.

Für Typ-1-Asthma gibt es bisher keinen einfach messbaren Biomarker.

■ Neue Therapiestrategie: Immer Einsatz von Controllern

Bei leichtem Asthma und ausschließlicher Gabe eines Betamimetikums bei Atemnot wird der Patient zwar symptomatisch behandelt, die zugrunde liegende Inflammation bleibt aber bestehen. Aus diesem Grund sollte ein Betamimetikum nicht mehr alleine gegeben werden. Der aktuelle GINA 2019-Therapieplan findet sich in Tabelle 1. Die Überlegung, ein Steroid bei jedem Bedarfsfall zu inhalieren, verbessert die Symptomkontrolle deutlich und reduziert die Exazerbationsraten, wie rezente Untersuchungen gezeigt haben [1].

Auch in der Schwangerschaft wäre ein ICS-Formoterol-Kombinationspräparat prinzipiell einsetzbar. Bei Betamimetika wird Salbutamol noch immer als das sicherste Medikament bezeichnet, laut embryotox.de wird aber auch Formoterol als weitgehend sicher bei hohem Erfahrungsumfang bezeichnet.

■ Sublinguale spezifische Immuntherapie bei Asthmatikern mit Milbentablette

Laut GINA-Guidelines soll eine spezifische Immuntherapie nur bei Asthmatikern mit einem FEV1-Wert von größer als 70 % durchgeführt werden. Wesentlich ist, dass eine Immuntherapie nur bei kontrolliertem Asthma bronchiale durchgeführt wird und dass der behandelnde Arzt Erfahrung mit Asthma bronchiale hat.

Tabelle 1: Stufenplan der Asthmatherapie für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren entsprechend der GINA-Guideline 2019

Stufe 5	High dose ICS-LABA Add on tiotropium Add on anti-IgE Add on anti-IL5/anti-IL5R Add on anti-IL4R Add on low dose OCS
Stufe 4	Medium dose ICS-LABA High dose ICS Add on tiotropium Add on LTRA Add on: SLIT bei Hausstaubmilbenallergie
Stufe 3	Low dose ICS-LABA Medium dose ICS Low dose ICS + LTRA Add on: SLIT bei Hausstaubmilbenallergie
Stufe 2	Low dose ICS täglich Alternativ: low dose ICS-Formoterol täglich Bei Bedarf: low dose ICS + SABA oder LTRA + SABA
Stufe 1	Bei Bedarf: Low dose ICS-Formoterol Bei Bedarf: low dose ICS + SABA Minimierung von exogenen Auslösern (z. B. Allergene, Schadstoffe), Asthmaschulung

Legende: SABA – kurzwirksames Betamimetikum; LABA – langwirksames Betamimetikum; LTRA – Leukotrienantagonist; ICS – inhalatives Steroid; OCS – orales Steroid; SLIT – sublinguale Immuntherapie

Die neue Immuntherapie mit der Hausstaubmilbentablette hat zu einer bedeutenden Veränderung in unserem Verständnis von Asthma bronchiale und spezifischer Immuntherapie geführt. Erstmals wurden Patienten mit teilkontrolliertem Asthma mit einer sublingualen Hausstaubmilbentablette behandelt. Diese Immuntherapie konnte sowohl den Steroidverbrauch als auch die Exazerbationen vermindern. Diese Immuntherapie ist daher als Controller bei Asthma bronchiale anzusehen. Darum hat die spezifische Immuntherapie 2017 erstmals in den Stufenplan der GINA-Guidelines (Stufe 3 und 4) Eingang gefunden [2].

Aufgrund des geringen Nebenwirkungspotentials und der guten Wirksamkeit sollte die spezifische Immuntherapie bei symptomatischen Asthmatikern mit Hausstaubmilbenallergie, zumindest in Tablettenform, als Therapieschritt breite Verwendung erlangen.

■ Schweres Asthma

Die Behandlungsrichtlinie bei GINA-Stufe 5 favorisiert monoklonale Antikörper (Biologics) und sieht niedrig dosiertes orales Steroid aufgrund der systemischen Nebenwirkungen als Second-line-Behandlung. Inzwischen stehen fünf Biologics zur Behandlung von schwerem Asthma zur Verfügung, Tabelle 2 gibt diesbezüglich einen Überblick.

Die Indikation für Anti-IgE liegt nach wie vor bei schwerem, therapierefraktärem allergischem Asthma mit und ohne Eosinophilie. Zusätzlich schützt Omalizumab bei allergischem Asthma vor Virusinfekten.

Für das schwere eosinophile Asthma (Eosinophilie > 300 G/l) stehen derzeit insgesamt drei Anti-IL5-Antikörper zur Verfügung, zwei Antikörper gegen zirkulierendes Interleukin-5 (Mepulizumab, Reslizumab) und einer gegen den Interleukin-5-Rezeptor (Benralizumab).

Im Mai 2019 wurde der Anti-IL4/IL13-Rezeptor-Antikörper Dupilumab zur Verwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren für schweres Asthma mit Typ-2-Inflammation zugelassen [3–5]. Diese Substanz, die bisher in der Therapie der schweren atopischen Dermatitis erfolgreich ein-

Tabelle 2: Verfügbarkeit und Applikationsplan von Biologicals

Substanz	Marker	Applikation	Gabe
Omalizumab (Xolair) Anti-IgE-Antikörper	IgE > 30 kU/l, spezifisches IgE	subkutan	nach Gewicht und IgE-Spiegel 2- oder 4-wöchig
Mepulizumab (Nucala) Anti-IL5-Antikörper	Eosinophile > 300/μl	subkutan	1× monatlich
Reslizumab (Cinqaero) Anti-IL5-Antikörper	Eosinophile > 300/μl	intravenös	1× monatlich
Benralizumab (Fasenra) Anti-IL5-Rezeptor-Antikörper	Eosinophile > 300/μl	subkutan	3× monatlich, dann alle 2 Monate
Dupilumab (Dupixent) Anti-IL4- und -IL13-Rezeptor- Antikörper	IgE, spezifisches IgE Eosinophile > 300/μl	subkutan	2-wöchig

gesetzt wurde, kann nun in der Doppelindikation für schweres allergisches Asthma mit und ohne Neurodermitis eingesetzt werden.

■ Zusammenfassung

Intermittierende und leichte Asthmaformen betreffen deutlich über 50 % der Asthmatiker, allerdings hatte diese Patienten-Gruppe meist nur eine optionale Inflammationskontrolle. Der neue Therapieansatz nach GINA 2019 behandelt nun immer die zugrunde liegende Inflammation, da stets auch ein inhalatives Steroid gegeben wird. Ziel dieser Therapie ist es, die Symptomkontrolle deutlich zu verbessern, somit Exazerbationen zu vermeiden und die Lebensqualität der Asthmatiker zu verbessern.

In der Behandlung des schweren Asthma bronchiale mit Typ-2-Inflammation wird das Therapiespektrum um den Anti-IL4/IL13-Rezeptor-Antikörper Dupilumab erweitert.

Literatur:

1. O'Byrne PM. Et al, Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1865–76.
2. Virchow CJ et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma – a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 1715–25.
3. Castro M. et al, Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486–96.
4. Simpson EL et al. Efficacy and safety of Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2019; Nov 6: doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3336
5. Bachert C. et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394: 1638–50.

Asthma und kindliches Giemen – Update 2020

J. Riedler

Kurzfassung: Asthma bronchiale zählt zu den häufigsten chronischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit einer Prävalenz von rund 10 % in den deutschsprachigen Ländern. Typische Symptome sind pfeifende/giemende Atemgeräusche, Enge im Brustkorb und Atemnot. Die Diagnose ist klinisch, der wichtigste objektive Parameter ist der Nachweis der reversiblen Atemwegsobstruktion. Neben der medikamentösen Therapie ist das nichtmedikamentöse Management mit Allergenkarrenz, Therapieadhärenzüberprüfung, Vermittlung der richtigen Inhalationstechnik und umfassende

strukturierte Patientenschulung von großer Bedeutung.

Schlüsselwörter: Asthma bronchiale, obstruktive Bronchitis, giemende Atemgeräusche, Kinder

Abstract: Asthma and childhood wheeze. Asthma is one of the most common chronic diseases in childhood with a prevalence of about 10% in the German speaking countries. Typical symptoms are wheezing, narrow chest, dyspnoea and dry cough. The diagnosis is clinical, the

most important objective parameter is proof of airway obstruction. National and international guidelines standardize treatment. Main pillars of management are anti-inflammatory drugs, beta-2-agonist, educational programs and in selected cases allergen immunotherapy.

Keywords: Asthma, children, wheezing, airway obstruction

Update zum Artikel aus
J Pneumologie 2016; 4 (1): 20–4.

Das Ziel des vorliegenden Updates zur Publikation „Asthma und kindliches Giemen“ aus dem Jahre 2016 [1] ist die Darstellung der wichtigsten Neuerungen im Management des Kindes mit giemenden Atemwegserkrankungen.

■ Ursachen, Ätiologie, Pathophysiologie und Klinik

Bezüglich der Ursachen und der pathophysiologischen Mechanismen des Giemens und des Asthmas hat sich seit der Publikation im Jahr 2016 nicht viel geändert. Der Begriff der „Hygienehypothese“ wurde inzwischen durch die Bezeichnung „Biodiversitätshypothese“ ersetzt [2]. Diese besagt, dass der Kontakt mit unserer natürlichen Umgebung das menschliche Mikrobiom bereichert, eine Immunbalance herstellt und vor der Entwicklung von Allergien und inflammatorischen Erkrankungen schützt.

In der Phänotypisierung des kindlichen Asthmas kristallisieren sich mehr und mehr die zwei verschiedenen Endotypen „Typ 2-Asthma“ und „Non-Typ 2-Asthma“ heraus. Diese Differenzierung ist vor allem als klinisch behandelbares Charakteristikum („treatable trait“) von Bedeutung. Beim „Typ 2-Asthma“ sind sowohl im Blut als auch im induzierten Sputum die eosinophilen Zellen erhöht, während beim „Non-Typ 2-Asthma“ neutrophile Zellen überwiegen oder eine paucigranulozytäre Zellverteilung vorliegt. Die dominanten Zellen des „Typ 2-Asthmas“ sind Th2-Zellen, „innate lymphoid cells“ 2 (ILC2), NK-Zellen und Mastzellen, während beim „Non-Typ 2-Asthma“ Th1- und Th17-Zellen überwiegen. Die entsprechenden Zytokine sind bei ersterem IL3, IL4, IL5, IL9, IL13 und Periostin, bei letzterem IF-gamma, IL17, IL22, IL23 und IL8.

■ Therapie

Einige wesentliche neue Aspekte betreffen die Therapie und dabei vor allem die des schweren Asthmas des älteren Schulkindes (1–3 % des kindlichen Asthmas).

Mehrere Studien konnten zeigen, dass inhalatives Tiotropiumbromid, ein langwirksames Anticholinergikum, als Add-on-Therapie zu hochdosierten inhalativen Glukokortikosteroiden zu einer signifikanten Zunahme des FEV1 führen kann [3].

Mepolizumab und Reslizumab, zwei Anti-IL5-Antikörper, sowie Benralizumab, ein Anti-IL5-Rezeptor-Antikörper, sind intensiv in der Therapie des schweren unkontrollierten Asthmas mit Eosinophilie als Add-on-Therapie untersucht worden und Mepolizumab ist für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren in dieser Indikation zugelassen. Der Anti-IL4-Rezeptor-Antikörper (blockiert den Signalweg für IL4 und IL13) Dupilumab ist für schweres refraktäres Typ 2-Asthma des Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren als Add-on-Therapie zugelassen. Bei Asthma-Patienten, die eine Langzeittherapie mit einem oralen Glukokortikoid hatten, konnte durch die Gabe von Dupilumab als Add-on-Therapie die Glukokortikoid-Dosis um 70 % reduziert werden [4].

Sowohl in GINA 2019 als auch in der länderübergreifenden aktuellen S2-k-Leitlinie finden sich erstmals – allerdings etwas unterschiedliche – Empfehlungen für den Einsatz der spezifischen Immuntherapie beim Asthma des Kindes [5, 6].

In der Therapie des „Non-Typ 2-Asthmas“ hat sich wenig geändert. Die Verabreichung eines Anti-IL17-Antikörpers (Brodalumab) konnte keinen Effekt bei erwachsenen Asthmatikern mit unkontrolliertem moderaten oder schwerem Asthma zeigen. Die Gabe von Makroliden als Add-on-Therapie zu ICS und LABA konnte bei einer Subgruppe von erwachsenen Patienten mit nicht-eosinophilem Asthma eine signifikante Reduktion der Asthmaexazerbationen bewirken. Azithromycin wurde auch zur Therapie des Asthmas im Vorschulalter untersucht. Dabei konnte eine Studie eine Reduktion der Tage mit Atemwegsobstruktion um 63 % zeigen [7] und eine zweite Studie fand eine signifikante Verringerung der Progression einer obstruktiven Bronchitis zu einer schweren Infektion [8]. Aufgrund der Sorge möglicher Nebenwirkungen wie QT-Verlängerung, Ototoxizität und vor allem der potenziellen Zunahme der Makrolid-Resistenzen kann eine allgemein gültige Empfehlung für die Verwendung von Makroliden bei rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden oder dem Asthma bei Kindern nicht gegeben werden [9].

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Josef Riedler, FERS, Kardinal-Schwarzenberg-Klinikum, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, 5620 Schwarzach, Kardinal-Schwarzenberg-Platz 1, E-mail: josef.riedler@ks-klinikum.at

Zu großer Verunsicherung hat ein besonderer Aspekt der aktuellen GINA 2019-Empfehlung beim milden Asthma geführt [5]. Bereits in Therapiestufe 1 wird erstmals bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren eine Bedarfsgabe von niedrig dosiertem inhalativem Kortikosteroid plus Formoterol (ICS + Formoterol) als bevorzugter „Controller“ empfohlen. In dieser Therapiestufe wurde bisher die alleinige Gabe eines kurz wirkenden Betamimetikums empfohlen. Das Betamimetikum soll in allen Theapiestufen als „Reliever“ nicht mehr alleine, sondern als ICS + Formoterol gegeben werden. Diese Empfehlung gilt nicht für Vorschulkinder und Schulkinder unter 12 Jahren und basiert vorwiegend auf Erwachsenenendaten.

Ganz aktuell gibt es dazu einen sehr spannenden Disput [10]. Die Befürworter dieser von manchen Wissenschaftlern sehr in Frage gestellten GINA-Empfehlung betonen, dass die aktuelle Empfehlung nicht das Management von Exazerbationen des Asthmas oder das akute Asthma betrifft, sondern die Behandlung der täglichen Asthmasymptome, um Exazerbationen zu verhindern. Sie zeigen auf, dass vor allem bei Erwachsenen zu viele Patienten mit Asthma auf die Kurzzeitwirkung des Betamimetikums vertrauen und ihre Symptome zu lange ausschließlich damit behandeln, was aufgrund der fehlenden antiinflammatorischen Wirkung zu vermehrten Exazerbationen führen kann. Sie zitieren zwei große Studien bei Patienten mit mildem Asthma, bei denen ein Vorteil der Bedarfstherapie mit ICS + Formoterol gegenüber einer alleinigen Betamimetikumgabe gezeigt werden konnte [11] und die Bedarfs-ICS + Formoterol-Therapie nicht schlechter abschnitt als eine tägliche Langzeittherapie mit ICS [12]. Dies traf jedoch nur auf die Anzahl der Exazerbationen, nicht jedoch auf andere Parameter wie Lungenfunktion, Symptomenkontrolle und Lebensqualität zu. Hier wird es noch mehrere Studien benötigen, um den endgültigen Stellenwert dieser Empfehlung für Kinder und Jugendliche zu definieren.

Factsheet Update

„Asthma und kindliches Giemen“

- Biodiversitätshypothese ersetzt Hygienehypothese.
- Die zwei Endotypen Typ 2-Asthma und Non-Typ 2-Asthma sind behandelbare Charakteristika („treatable traits“).
- Tiotropiumbromid und Mepolizumab können ab 6 Jahren, Dupilumab ab 12 Jahren als Add-on-Therapie beim schweren Asthma eingesetzt werden.
- Makrolide können beim Non-Typ 2-Asthma nicht generell empfohlen werden.
- Betamimetika sollten ohne antiinflammatorischer Therapie nicht über längere Zeit gegeben werden.

Literatur:

1. Riedler J. Asthma und kindliches Giemen. *J Pneumologie* 2016; 4: 20–4.
2. Haahtala T. A biodiversity hypothesis. *Allergy* 2019; 74: 1445–56.
3. Hamelmann E, Szefer SJ. Efficacy and safety of Tiotropium in children and adolescents. *Drugs* 2018; 78: 327–38.
4. Rabe KF, Nair P, Brusselle G et al. Efficacy and safety of Dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475–85.
5. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. <http://ginasthma.org/>
6. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Crieé CP, Gappa M, et al. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma – Guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology. *Pneumologie* 2017; 71: 849–919.
7. Stokholm J, Chawes B, Vissing N et al. Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1–3 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 19–26.
8. Bacherier L, Guilbert T, Mauger D, et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illness in preschool children with a history of scuh illnesses: a randomised clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 2034–44.
9. Cohen R, Pelton S. Individual benefit vs societal effect of antibiotic prescribing for pre-school children with recurrent wheeze. *JAMA* 2015; 314: 2027–9.
10. Reddel H. Response: The most fundamental change in asthma management in 30 years? *ERJ* 2019; 54: 1901860; DOI: 10.1183/13993003.01860-2019
11. O’Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1865–76.
12. Bateman ED, Reddel H, O’Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1877–87.

Spezifische Immuntherapie mit inhalativen Allergenen – Update 2020

S. Wöhr

Kurzfassung: Die Aktualisierung der deutschsprachigen Leitlinie „Spezifische Immuntherapie mit Allergenen“ (kurz SIT, auch als Allergen-spezifische Immuntherapie – AIT, Hyposensibilisierung, Desensibilisierung oder Allergieimpfung bekannt) wurde im Dezember 2014 im *Allergo Journal* publiziert [1] und ist auf der Internetseite der deutschen AWMF zum freien Herunterladen erhältlich (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-004.html>). Es stellt dies einen länderübergreifenden Konsensus der drei deutschsprachigen Länder Deutschland, Österreich, Schweiz (heute oft auch als DACH zusammengefasst) dar und wurde auf österreichischer Seite von Delegierten der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) mitgestaltet.

Diese Übersichtsarbeit berichtet über die Entwicklungen zur SIT infolge der deutschen Therapieallergeneverordnung und kurz über die Kernpunkte der aktualisierten Leitlinie.

Schlüsselwörter: Allergen-Immuntherapie (AIT), Allergie, Leitlinie, Named patient product, Österreich, Spezifische Immuntherapie (SIT)

Abstract: Specific immunotherapy – state of the art. The S2-update of the tri-national guideline on allergen immunotherapy (AIT), also known as specific immunotherapy (SIT), is a consensus of the German speaking countries Austria, Germany and Switzerland and was published December 2014. It is available online: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-004.html>.

The Austrian Society of Allergy and Immunology (ÖGAI) supported the development of this guideline. This is a short overview concerning the major updates. It also more generally discusses the consequences of the implementation of the “Therapy allergen ordinance” („Therapieallergeneverordnung“) in Germany on the Austrian market situation of products for the specific diagnosis and therapy of allergies.

Keywords: Allergen immunotherapy (AIT), allergy, Austria, guideline, named patient product, specific immunotherapy (SIT)

Update zum Artikel aus
J Pneumologie 2016; 4 (1): 34–7.

Seit dem letzten Update 2014 [1] gibt es noch kein Update der deutschsprachigen Leitlinie, obwohl die Leitlinie 2020 ablaufen wird. Ein Update ist erst für 2020 / 2021 zu erwarten und somit ergeben sich vorerst keine Änderungen. Mittlerweile sind auch europäische Leitlinien erschienen [2, 3], die sich allerdings in wesentlichen Bereichen mit den Empfehlungen der Deutschsprachigen Gesellschaften decken und denen aber eine präparatespezifische Empfehlung fehlt, weshalb auf diese nicht näher eingegangen wird. Dieser Online-Teil der Leitlinie war die eigentliche Stärke und wurde auch halbjährlich upgedatet (<http://dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit/>). Diese Updates sind aber durch den Ablauf der Leitlinie leider im Moment ausgesetzt.

Die Konsequenzen aus der deutschen Therapie-Allergene-Verordnung sind für die Allergologie in der Praxis deutlich spürbar. Hersteller dünnten ihre Kataloge deutlich aus, viele Allergene stehen nicht mehr für die Immuntherapie zur Verfügung. Bedauerlich ist, dass sich fast alle Hersteller auf die 3 häufigsten Allergene Hausstaub, Birkenpollen und Gräserpollen konzentrieren. Außerhalb dieser „Blockbuster“-Immuntherapie sind nur noch wenige Therapien verfügbar. Es ist aber anzumerken, dass es viele Patienten gibt, die auch eine AIT auf andere als die drei Allergene benötigen. Es sei an die Vernunft und die moralische Verpflichtung der Hersteller appelliert, diese Ni-

schmärkte weiter zu bedienen, um Patienten mit selteneren Allergien (*Anmerkung des Autors:* Was ist selten?) weiter AIT zur Verfügung stellen zu können.

Trotzdem sind mit LETI und Lofarma zwei weitere Hersteller hinzugekommen, die aber (im Augenblick) nur ebenfalls weitere Produkte im Bereich Hausstaub, Birken- und Gräserpollen zur Verfügung stellen, sodass der Mehrertrag zurzeit begrenzt ist.

Dem Trend der Zeit zur Hochdosis-Tabletten-Immuntherapie folgend kommen weitere Präparate auf den Markt: Zu den bestehenden zwei Gräserpollen-Tabletten-Präparaten kommt ein drittes hinzu, Hausstaub bleibt und für die 2. Jahreshälfte 2020 sind weitere Birkenpollen- und ein Ragweedpollen-Präparat zu erwarten.

Literatur:

1. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. Leitlinie zur (allergen-) spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J Int* 2014; 23: 282–319.
2. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018; 73: 765–98.
3. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy* 2019; 74: 855–73.

Allergen-spezifische Immuntherapie bei Insektengiftallergie – State of the art – Update 2020

L. Arzt-Gradwohl, G. J. Sturm

Kurzfassung: Hymenopterenstiche können schwere, systemische Reaktionen (SR) verursachen. Die Allergen-spezifische Immuntherapie (VIT) ist die Therapie erster Wahl und schützt nahezu alle Patienten vor einer erneuten SR. Eine VIT wird allen Patienten empfohlen, die bereits eine SR mit einem Schweregrad $\geq$ II hatten. Milde SR sind dann eine Indikation für eine VIT, wenn der Patient ein erhöhtes Risiko hat, wie z. B. hohes Alter, Vorerkrankungen oder eine gesteigerte Exposition durch Beruf oder Freizeitbeschäftigungen. Ernsthafte immunologische Erkrankungen, Karzinome oder chronische Infektionen stellen Kontraindikationen für eine VIT dar, ebenso wie eine Schwangerschaft, die bereits vor Beginn der VIT vorliegt. Ob Betablocker und ACE-Hemmer kontraindiziert sind oder nicht, wird unterschiedlich diskutiert. Generell wird empfohlen, dass beide Medikamente – sofern möglich – vor Beginn der VIT ersetzt oder abgesetzt werden.

In der Steigerungsphase, die von wenigen Tagen bis zu Wochen oder Monaten dauern kann, wird die Dosis des Insektengiftes bis hin zur üblichen Erhaltungsdosis von 100 μ g gesteigert. Die daran anschließende Erhaltungsphase soll 3–5 Jahre dauern, wobei die Injektionen alle 4–6 Wochen verabreicht werden. Milde Lokalreaktionen an der Injektionsstelle treten so gut wie immer auf, die Häufigkeit von SR variiert zwischen verschiedenen Studien stark. Objektive Nebenwirkungen treten aber vor allem bei der Therapie mit Wespengift sehr selten auf. Dabei beeinflussen eine vorliegende Mastozytose und erhöhte basale Serumtryptasekonzentrationen sowie höheres Alter die Häufigkeit der Nebenwirkungen negativ. Mit der üblichen Erhaltungsdosis von 100 μ g sind 75–85 % der Bienengiftallergiker und 90–95 % der Wespengiftallergiker vor einer erneuten SR geschützt. Bei den Patienten, die

nicht geschützt sind, führt eine Steigerung der Erhaltungsdosis fast immer zum gewünschten Behandlungserfolg. Therapieversagen kann nicht anhand von Laborparametern überprüft werden. Um ungeschützte Patienten zu identifizieren, gibt es nur die Möglichkeit der kontrollierten Stichprovokation mit einem lebenden Insekt unter ärztlicher Aufsicht.

Nach einer erfolgreich abgeschlossenen VIT und tolerierter Stichprovokation ist das Mitführen eines Notfallsets nicht mehr zwingend notwendig. Wenn aus organisatorischen Gründen keine Stichprovokation durchgeführt werden kann und Risikofaktoren für eine schwere Reaktion vorliegen, dann sollte das Notfallset weiter mitgeführt werden.

Schlüsselwörter: Insektengiftallergie, allergenspezifische Immuntherapie, Indikationen, Kontraindikationen, Nebenwirkungen, Risikofaktoren, Wirksamkeit, Stichprovokation

Abstract: Allergen-specific immunotherapy for Hymenoptera venom allergy – state of the art. Hymenoptera stings can cause severe systemic reactions (SR). Venom immunotherapy (VIT) is the method of choice and protects almost all patients against a recurrent SR. All patients with a history of a SR grade II or higher should receive VIT. Mild SR can be an indication for VIT if the patient has an increased risk such as elevated age, initial illness or increased exposure due to profession or hobbies. Serious immunologic diseases, cancer and chronic diseases are contraindications as well as pregnancy. If beta-blocker or ACE-inhibitors are contraindicated or not, is controversially discussed in the literature. In general, it is recommended, that – if possible – both medications should be substituted or set down before starting VIT.

In the up-dosing phase, which could last from several days up to weeks or months, the dosage of venom is increased until the maintenance dose of 100 μ g is reached. The following maintenance phase should last 3–5 years, with injections every 4–6 weeks. Mild local reactions at the injection site are frequently observed. Objective systemic side-effects are rare, especially with vespid venom. Verified mastocytosis and elevated basal serum tryptase levels as well as higher age have a negative effect on the incidence of side-effects. With the maintenance dose of 100 μ g, 75–85% of bee venom allergic patients and 90–95% of wasp venom allergic patients are protected against a recurrent SR. In those patients, who are not protected, increase of the maintenance dose usually results in full protection. Treatment failure cannot be detected with laboratory parameters. To identify patients, who are not protected, sting challenges with a living insect should be performed under medical supervision.

After successful completed VIT and tolerated sting challenge patients usually do not need an emergency kit anymore. However, if there are still risk factors for severe sting reactions and a sting challenge could not be performed for organizational reasons, carrying an emergency kit should be still considered.

Keywords: Insect venom allergy, venom immunotherapy, indications, contraindications, side effects, risk factors, efficacy, sting challenge

Update zum Artikel aus
J Pneumologie 2016; 4 (1): 38–42.

Die allergenspezifische Immuntherapie (VIT) ist nach wie vor die Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit Insektengiftallergie. Im Vergleich zum Jahr 2016 gibt es Änderungen bei den Indikationen, Kontraindikationen, den Impfprotokollen und der Dauer der VIT.

■ Indikationen

Nach den aktuellen Guidelines der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) besteht eine Indikation zur VIT bei

- Kindern und Erwachsenen, die eine systemische allergische Reaktion, die über Hautreaktionen hinausgeht, erlitten haben und

- es einen Nachweis einer Sensibilisierung (Hauttest und/oder spezifisches IgE und/oder Basophilenaktivierungstest) auf das reaktionsauslösende Gift gibt.

Eine VIT kann auch für Personen, die nur systemische Hautreaktionen hatten, in Erwägung gezogen werden, wenn sie stark exponiert sind oder die Lebensqualität beeinträchtigt ist. Dasselbe gilt für Patienten, die unter wiederkehrenden beschwerlichen gesteigerten Lokalreaktionen leiden [1].

■ Kontraindikationen

Hier gibt es eine Änderung bezüglich der Einnahme von Beta-blockern und ACE-Hemmern. Die aktuellen EAACI-Guidelines halten fest, dass weder die Einnahme von Betablockern noch die Einnahme von ACE-Hemmern eine Kontraindikation für eine Immuntherapie darstellen. Nimmt ein Patient Betablocker oder ACE-Hemmer ein, sollte er aber über die möglichen Risiken informiert werden [1].

Aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Assoz.-Prof. Dr. Gunter J. Sturm, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 8, A-8036 Graz, E-mail: gunter.sturm@medunigraz.at

■ Impfprotokolle

Für Wespengiftallergiker steht nun ein verkürztes ambulant Impfschema zur Verfügung. Es sind 8 Impfungen im Abstand von je einer Woche notwendig und die Erhaltungsdosis kann somit in 7 Wochen erreicht werden. Objektivierbare systemische Nebenwirkungen traten nur bei 3,9 % der Patienten auf. In der selben Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass auch bei einer VIT mit Wespengift ein ausreichender Schutz gleich nach Erreichen der Erhaltungsdosis gegeben ist. Alle Patienten, bei denen zur Überprüfung der Wirksamkeit eine Stichprovokation durchgeführt wurde, tolerierten den Stich [2]. Die Stichprovokation ist nach wie vor die einzige Möglichkeit, um den Therapieerfolg zu überprüfen.

Eine weitere Studie hat die Häufigkeit der systemischen Nebenwirkungen bei simultaner Immuntherapie mit Bienen- und Wespengift untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass weder systemische Nebenwirkungen noch gesteigerte Lokalreaktionen häufiger auftreten, wenn simultan mit beiden Giften therapiert wird [3].

■ Dauer der VIT

Es wird nun empfohlen, die VIT bei schweren Symptomen für mindestens 5 Jahre durchzuführen. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die längere Dauer besser ist in Bezug auf den Langzeitschutz. Eine lebenslange Therapie sollte für Patienten mit schweren systemischen Stichreaktionen, systemischen Nebenwirkungen bei der VIT und Patienten mit Bienengiftallergie, die ein hohes Risiko haben, von Bienen gestochen zu werden (z. B. Imker), in Betracht gezogen werden [1].

■ Factbox

Allergenspezifische Immuntherapie bei Insektengiftallergie – Update 2020

- Bei Patienten mit wiederkehrenden beschwerlichen gesteigerten Lokalreaktionen kann eine VIT in Betracht gezogen werden.
- Eine Einnahme von Betablockern ist keine Kontraindikation für eine Immuntherapie. Auch eine Therapie mit ACE-Hemmern kann während der Immuntherapie fortgeführt werden. Der Patient sollte jedoch über möglich Risiken informiert werden.
- Eine simultane Immuntherapie mit Bienen- und Wespengift führt nicht zu einer höheren Rate an systemischen Nebenwirkungen und gesteigerten Lokalreaktionen.
- Für Wespengiftallergiker steht ein verkürztes, ambulant Impfschema zur Verfügung: Die Erhaltungsdosis wird dabei in 7 Wochen erreicht.
- Bei einer Immuntherapie mit Wespengift ist – genau wie bei einer VIT mit Bienengift – ein ausreichender Schutz gleich nach Erreichen der Erhaltungsdosis gegeben.
- Die Therapiedauer sollte nach schweren Stichreaktionen mindestens 5 Jahre betragen.

Literatur:

1. Sturm GJ et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018; 73: 744–64.
2. Schrautner C et al. A safe and efficient 7-week immunotherapy protocol with aluminum hydroxide adsorbed vespid venom. *Allergy* 2019; Aug 8. doi: 10.1111/all.14012. [Epub ahead of print].
3. Čerpes U et al. Simultaneous up-dosing of bee and vespid venom immunotherapy is safe. *Allergy*, 2019; Oct 8. doi: 10.1111/all.14079. [Epub ahead of print].

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

Trimbow 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung. Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück verlässt) enthält 87 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 9 Mikrogramm Glycopyrronium (als 11 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)). Jede abgemessene Dosis (die Dosis, die das Ventil verlässt) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium (als 12,5 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)). **Wirkstoffgruppe:** ATC-Code R03AL09 **Anwendungsgebiete:** Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten oder einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarin-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle und Prävention von Exazerbationen siehe Abschnitt 5.1). Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Hilfsstoffe:** Ethanol, Salzsäure, Norfluran (Treibmittel) **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italien **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten **Erstellungsdatum/Änderungsdatum:** 23.01.2019

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

FOSTER NEXThaler 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation. Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Jede gemessene Einzeldosis (10 mg) des Pulvers zur Inhalation enthält: 100 Mikrogramm wasserfreies Beclometasondipropionat und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Dosis von 81,9 Mikrogramm wasserfreiem Beclometasondipropionat und 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. **Wirkstoffgruppe:** ATC-Code R03AK08. **Anwendungsgebiete:** Asthma; Foster Nexthaler ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (aus inhalativem Kortikosteroid und lang wirkendem Beta-2-Agonisten) angezeigt ist: – Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen kurz wirkenden Beta-2-Agonisten zur ‚bedarfswisen‘ Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder – Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirkenden Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind. Foster Nexthaler wird bei Erwachsenen angewendet. **COPD:** Symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV1 < 50% vom Normwert) mit wiederholten Exazerbationen in der Anamnese, die trotz regelmäßiger Behandlung mit lang wirkenden Bronchodilatoren eine ausgeprägte Symptomatik zeigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Hilfsstoffe:** Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Chiesi Pharmaceuticals GmbH, A-1010 Wien. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Erstellungsdatum/Änderungsdatum:** 21.01.2019

Extrafeine Triple-Therapie aus einem Inhalator bei unkontrolliertem Asthma bronchiale

Zusammengefasst von Dr. M. Steiner

Erstmals untersuchten zwei große Studien – TRIMARAN und TRIGGER – bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma bronchiale eine extrafeine Triple-Therapie in einem Inhalator [1]. Neben einer Verbesserung der Lungenfunktion konnte eine Senkung der Exazerbationsrate erzielt werden.

Hintergrund

Ziele einer Asthmatherapie sind das Erreichen von Symptomkontrolle und das Vermeiden zukünftiger Risiken, speziell das Risiko von Exazerbationen. Allerdings werden diese Ziele mit einer Standardtherapie von inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und lang wirkenden Beta-2-Agonisten (LABA) nicht von allen Patienten erreicht. Eine Step-Up-Therapie mit dem lang wirkenden Muskarin-Antagonisten (LAMA) Tiotropium führt zwar zu einer besseren Asthmakontrolle und einer Reduktion des Exazerbationsrisikos, allerdings nur bei Patienten mit persistierender Atemflusslimitierung. Diese Therapie erfordert die Verwendung zweier unterschiedlicher Inhalatoren – ein Umstand, der die Behandlungadhärenz negativ beeinflussen kann.

Bisher gab es keine Studien, die die Wirksamkeit einer Triple-Therapie aus einem Inhalator bei Asthma bronchiale untersuchten.

Vor kurzem wurden zwei doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien mit parallelen Behandlungsgruppen publiziert, die eine extrafeine Triple-Therapie aus einem Inhalator bei unkontrolliertem Asthma untersuchten (Triple in Asthma With Uncontrolled Patients on Medium Strength of ICS + LABA [TRIMARAN] und Triple in Asthma High Strength Versus ICS/LABA HS and Tiotropium [TRIGGER]) [1].

Studiendesign

In TRIMARAN wurden Patienten aus 171 Zentren in 16 Ländern rekrutiert,

in TRIGGER Patienten aus 221 Zentren in 17 Ländern. Die Patienten waren zwischen 18 und 75 Jahre alt, wiesen unkontrolliertes Asthma sowie eine Historie von einer oder mehreren Exazerbationen im Vorjahr auf, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, das Aufsuchen einer Notfallambulanz oder eine Krankenhausaufnahme erforderten. Eine persistierende Atemflusslimitierung war nicht gefordert. Alle Patienten waren mit ICS (TRIMARAN mittlere Dosierung, TRIGGER hohe Dosierung) und einem LABA vorbehandelt.

In einer zweiwöchigen Einleitungsphase erhielten alle Patienten eine Kombination aus dem ICS Beclometasondipropionat (BDP) und dem LABA Formoterolfumarat (FF) (TRIMARAN 100 µg BDP und 6 µg FF; TRIGGER 200 µg BDP und 6 µg FF). Während der Studienphase erhielten die Patienten in TRIMARAN für 52 Wochen eine zweimal tägliche Inhalation einer fixen Triple-Kombination von BDP/FF und dem LAMA Glycopyrronium (G) (100 µg BDP, 6 µg FF, 10 µg G) oder die Kombination BDP/FF (100 µg BDP und 6 µg FF). In TRIGGER hingegen erhielten die Patienten eine zweimal tägliche Inhalation mit der

fixen Triple-Kombination BDP/FF/G (200 µg BDP, 6 µg FF, 10 µg G) oder der Kombination BDP/FF (200 µg BDP, 6 µg FF), oder als dritten Arm „open-label“ BDP/FF (200 µg BDP, 6 µg FF) plus Tiotropium 2,5 µg zwei Inhalationen einmal täglich.

Ko-primäre Endpunkte waren in beiden Studien die FEV1 vor Medikation nach 26 Wochen und die Häufigkeit von moderaten und schweren Exazerbationen über den Zeitraum von 52 Wochen. Die Sicherheit wurde bei allen Patienten überprüft, die zumindest eine Behandlungsdosis erhalten hatten.

Zu den sekundären Endpunkten zählte die Rate schwerer Exazerbationen aus gepoolten Datenanalysen beider Studien.

Ergebnisse

In TRIMARAN wurden insgesamt 1.155 Patienten eingeschlossen, in TRIGGER 1.437. Die Baseline-Charakteristika waren in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Im Vergleich zur Kontrollgruppe verbesserte sich die FEV1 nach 26 Wochen in TRIMARAN unter der

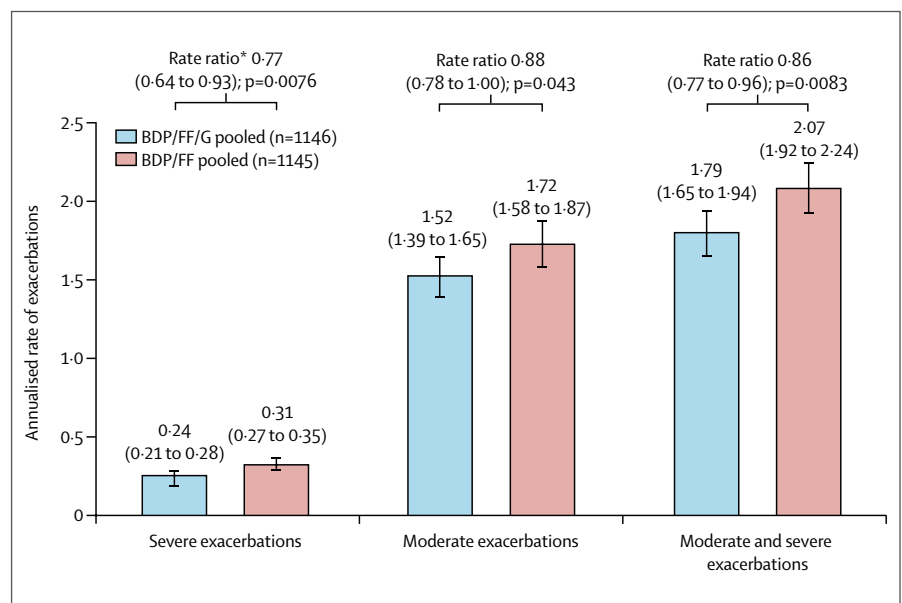


Abbildung 1: Annualisierte Exazerbationsrate (gepoolte Analyse)* (Reprinted from: The Lancet 2019; 394: 1737–49. © 2019, with permission from Elsevier)

Fixkombination BDP/FF/G um signifikante 57 ml (95 % CI 15–99; $p = 0,0080$) und in TRIGGER um signifikante 73 ml (95 % CI 26–120; $p = 0,0025$).

Die Zahl der moderaten und schweren Exazerbationen über 52 Wochen reduzierte sich in TRIMARAN um signifikante 15 % (RR 0,85; 95 % CI 0,73–0,99; $p = 0,033$) und in TRIGGER um 12 % (RR 0,88; 95 % CI 0,75–1,03; $p = 0,11$). Die Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation war in der BDP/FF/G-Gruppe länger als in der BDP/FF-Gruppe, und zwar sowohl in TRIMARAN (HR 0,84, 95 % CI 0,73–0,98; $p = 0,022$) als auch in TRIGGER (HR 0,80, 95 % CI 0,69–0,93; $p = 0,0035$). Die NNT, um mit einer Behandlung mit BDP/FF/G eher als mit einer Behandlung mit BDP/FF eine moderate oder schwere Exazerbation zu verhindern, betrug 3.

Die gepoolte Analyse zeigte bei den Patienten mit der fixen Triplekombination BDP/FF/G im Vergleich zu den Patienten mit der BDP/FF-Therapie eine Reduktion der Rate von schweren Exazerbationen um signifikante 23 % (RR 0,77; 95 % CI 0,64–0,93; $p = 0,0076$) (Abbildung 1). Bei der Rate der moderaten Exazerbationen fand sich in der Gruppe der BDP/FF/G-Patienten im Vergleich zu den BDP/FF-Patienten eine Reduktion um 12 %, bei der kombinierten Rate aus moderaten und schweren Exazerbationen eine Reduktion um 14 %.

Die Zahl der unerwünschten Ereignisse war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Nur wenige wurden als behandlungsassoziiert eingestuft. Vier Patienten hatten behandlungsassoziierte schwere unerwünschte Ereignisse. Diese wiesen einen mäßigen Schweregrad auf und erforderten keine Änderung der Studienbehandlung.

Diskussion

TRIMARAN und TRIGGER sind die ersten beiden Studien, die eine extrafeine Triple-Therapie aus einem einzigen Inhalator bei einer großen Patientenpopulation mit unkontrolliertem Asthma untersuchten. In beiden Studien erwies sich die Triple-Therapie in den ko-primären Endpunkten „Verbesserung der FEV1“ und „Reduktion der Exazerbationsraten“ gegenüber der Zweifachtherapie als überlegen.

Die Verbesserung der FEV1 unter der extrafeinen Triple-Therapie mit BDP/FF/G nach einem halben Jahr wurde in beiden Studien erreicht. Die Rate an moderaten und schweren Exazerbationen als weiterer ko-primärer Endpunkt wurde in TRIMARAN mit 15 % signifikant gesenkt. Einen weiteren positiven Effekt auf die Exazerbationsrate ergab eine gepoolte Datenanalyse beider Studien, die in TRIMARAN einen signifikanten Rückgang der Rate an schweren Exazer-

bationen um 23 % nachweisen konnte. Die Exazerbationsdaten insgesamt legen nahe, dass die extrafeine Triple-Therapie mit BDP/FF/G Exazerbationen in einem größeren Ausmaß verhindert als eine Therapie mit BDP/FF.

Die Verwendung eines einzigen Inhalators zur Applikation der Triple-Therapie führt potenziell zu einer Optimierung der Behandlungsdhärenz. Die gute Verträglichkeit der Triple-Therapie unterstützt dies zusätzlich.

Aufgrund der breiten Einschlusskriterien von TRIMARAN und TRIGGER sollten die Ergebnisse auf Erwachsene generalisierbar sein, deren Asthma unter einer Therapie mit ICS plus einem LABA unkontrolliert ist.

Literatur:

1. Virchow JC et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394: 1737–49.

Kommentar von Prim. PD Dr. A. Valipour, Wien

Die rezente Veröffentlichung der beiden Studien (Trimaran und Trigger) bestätigen das bereits seit einigen Jahren für Tiotropium nachgewiesene Grundkonzept, eine inhalative LABA/ICS-Therapie bei unkontrollierten Asthma bronchiale um ein langwirksames Anticholinergikum zu erweitern.

In der klinischen Praxis ergeben sich hier jedoch noch weitere Vorteile aus diesen Daten. Patientinnen und Patienten mit Symptomatik trotz inhalativer Therapie mit Formoterol und Beclomethason (via Dosieraerosol) könnten zukünftig ganz im Sinne der GINA-Guidelines einem Step-up- (von LABA/ICS auf Triple) und Step-down- (von Triple auf LABA/ICS) Behandlungskonzept unterzogen werden. Dabei wird die Therapie immer aus dem gleichen Inhalationsdevice verabreicht und die Therapieadhärenz unterstützt.

Auch die Schulung auf einen einzigen Inhalator und der Feinpartikelanteil in der untersuchten Kombination kann einen zusätzlichen klinischen Benefit nach sich ziehen. Neben Problemen bei Adhärenz und Inhalationstechnik ist es auch wichtig, immer an aggravierende Faktoren zu denken, die zu einer schlechten Asthmakontrolle beitragen können. Dazu zählen vor allem das Rauchen, Komorbiditäten (Reflux, chronische Rhinosinusitis, Adipositas), und psychosoziale Umgebungsfaktoren.

Prim. Priv.-Doz. Dr. Arschang Valipour

Vorstand der Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, Karl-Landsteiner-Institut für Lungenforschung und Pneumologische Onkologie, Krankenhaus Nord-Klinik Floridsdorf, Wien

Nur die Inhalation zählt*



ASTHMA



**FOSTER[®]
NEXThaler[®]**
Beclometason+Formoterol

*Nur bei korrekter Inhalation und dem Schließen des Foster[®] NEXThaler[®] zählt das Zählwerk herunter.¹