

Aktualisiertes Klassifikationssystem für systemische allergische Reaktionen: Gemeinsame Stellungnahme des World Allergy Organization Anaphylaxis Committee und des Allergen Immunotherapy Committee

Paul J. Turner^a Ignacio J. Ansotegui^b Dianne E. Campbell^{c,d} Victoria Cardona^e Stuart Carr^f Adnan Custovic^a Stephen Durham^a Motohiro Ebisawa^g Mario Geller^h Alexei Gonzalez-Estradaⁱ Paul A. Greenberger^j Elham Hossny^k Carla Irani^l Agnes S. Y. Leung^m Michael E. Levinⁿ Antonella Muraro^o John J. Oppenheimer^p José Antonio Ortega Martell^q Guillaume Pouessel^{r,s} Manuel J. Rial^t Gianenrico Senna^u Luciana K. Tanno^{v,w} Dana V. Wallace^x Margitta Worm^y Mário Morais-Almeida^z WAO Anaphylaxis Committee
WAO Allergen Immunotherapy Committee

^aNational Heart Lung Institute, Imperial College London, London, Vereinigtes Königreich; ^bDepartment of Allergy and Immunology, Hospital Quironsalud Bizkaia, Bilbao, Spanien; ^cDiscipline of Paediatrics and Child Health, School of Medicine, University of Sydney, Sydney, Australien; ^dDBV Technologies, Montrouge, Frankreich; ^eAllergy Section, Department of Internal Medicine, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spanien; ^fSnö Asthma & Allergy, Abu Dhabi, Vereinigte Arabischen Emirate; ^gDepartment of Allergy, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Hospital Organization Sagami National Hospital, Kanagawa, Japan; ^hDivision of Medicine, Academy of Medicine of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasilien; ⁱDivision of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology, Department of Medicine, Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, USA; ^jDivision of Allergy-Immunology, Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA; ^kPediatric Allergy and Immunology Unit, Children's Hospital, Ain Shams University, Kairo, Ägypten; ^lHotel Dieu de France Hospital, St Joseph University, Beirut, Libanon; ^mDepartment of Paediatrics, The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Shatin, Hongkong; ⁿDivision of Paediatric Allergy, Department of Paediatrics, University of Cape Town, Kapstadt, Südafrika; ^oDepartment of Woman and Child Health, Food Allergy Referral Centre, Padua University Hospital, Padua, Italien; ^pRutgers New Jersey Medical School, Atlantic Health System, Morristown, NJ, USA; ^qUniversidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Hidalgo, Mexiko; ^rDepartment of Paediatrics, Children's Hospital, Roubaix, Frankreich; ^sPaediatric Pulmonology and Allergy Department, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU Lille, Lille, Frankreich; ^tAllergy Department, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, Spanien; ^uAsthma Center and Allergy Unit, Verona University and General Hospital, Verona, Italien; ^vHospital Sírío Libanês, São Paulo, Brasilien; ^wUniversity Hospital of Montpellier, Montpellier, and Sorbonne Universités, Paris, Frankreich; ^xNova Southeastern University College of Allopathic Medicine, Fort Lauderdale, FL, USA; ^yDepartment of Dermatology and Allergology, Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland; ^zAllergy Center, CUF Descobertas Hospital, Lissabon, Portugal

Schlüsselwörter

unerwünschte Ereignisse · Allergen-Immuntherapie · Anaphylaxie · klinische Studien · Sicherheitsberichte

Zusammenfassung

Es gibt keinen Konsens über die Beschreibung und Schweregrad-einteilung allergischer Nebenwirkungen bei Immuntherapien, obwohl zumindest hinsichtlich der Verwendung der Klassifikationssysteme der World Allergy Organisation (WAO) zur Beschreibung lokaler unerwünschter Ereignisse bei sublingualer Immuntherapie (SLIT) und systemischer allergischer Reaktionen (SAR) bei subkutaner Immuntherapie (SCIT) ein Konsens zwischen den wichtigsten nationalen/regionalen Allergiegesellschaften zu bestehen scheint. In diesem Artikel wird eine Modifikation des bestehenden WAO-

Klassifikationssystems für SAR vorgeschlagen, die mit der neu vorgeschlagenen Klassifikationsskala des Consortium for Food Allergy Research (CoFAR) für systemische allergische Reaktionen bei Lebensmittelallergien (Version 3.0) übereinstimmt. Wir hoffen, dass damit ein einheitliches Klassifikationssystem zur Verfügung steht, das für Berichte über unerwünschte Reaktionen auf eine Allergen-Immuntherapie unabhängig vom Allergen und Verabreichungsweg sowohl in der klinischen Praxis als auch in der Forschung geeignet ist.

© 2024 The Author(s).

Published by S. Karger GmbH, Freiburg

Einführung

Die Bewertung allergischer unerwünschter Ereignisse und die Einstufung des Schweregrads von Reaktionen sind in der klinischen Praxis wichtig und auch ein Schlüsselement der Überwachung klinischer Studien und der Berichterstattung zur Sicherheit nach der Zulassung. In der Literatur wurden jedoch zahlreiche Systeme zur Klassifizierung des Schweregrads allergischer Reaktionen beschrieben [1, 2]. Viele dieser Systeme wurden ursprünglich entwickelt, um Reaktionen auf einen bestimmten Allergentyp (z.B. Toxine) zu bewerten, und sind nicht unbedingt geeignet, wenn sie auf andere Allergentypen angewendet werden. Beispielsweise wurden die von Ring und Messmer [3] und Mueller [4] vorgeschlagenen Klassifikationssysteme ursprünglich entwickelt, um allergische Reaktionen auf Medikamente bzw. Toxine zu klassifizieren. Beide wurden verwendet, um den Schweregrad von Reaktionen auf Lebensmittel zu klassifizieren, was jedoch ungeeignet ist, da sie Erbrechen als Symptom als relativ schwerwiegend einstufen, was bei Reaktionen auf andere Auslöser als Lebensmittel aber von weitaus größerer Bedeutung ist [5]. Leider gibt es keinen Konsens darüber, welches System am besten geeignet ist, um allergische unerwünschte Ereignisse zu klassifizieren [6].

Es wurden bereits mehrere Vergleiche zwischen verschiedenen Klassifikationssystemen veröffentlicht, die die Unterschiede und relativen Schwächen der einzelnen Systeme aufzeigen, insbesondere wenn sie auf das ursprünglich vorgesehene Allergen angewendet werden [2, 7, 8]. Darüber hinaus sind die bestehenden Klassifikationssysteme möglicherweise nicht in der Lage, den Schweregrad der allergischen Nebenwirkungen einer Allergen-Immuntherapie (AIT) optimal zu klassifizieren, z.B. aufgrund mangelnder Granularität oder zu großer Abhängigkeit von der subjektiven Beurteilung durch die Forscher (Tab. 1). Erschwerend kommt hinzu, dass sowohl in der Forschung als auch in der klinischen Praxis unterschiedliche klinische Kriterien zur Definition von Anaphylaxie verwendet werden [5].

Um einige dieser Einschränkungen bei der Schweregradeinteilung im Zusammenhang mit der subkutanen Immuntherapie (SCIT) zu überwinden, hat eine internationale Arbeitsgruppe der World Allergy Organisation (WAO) (bestehend aus Vertretern regionaler und nationaler Allergiegesellschaften, verschiedener internationaler Gesundheitsorganisationen und des National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)) im Jahr 2009 ein neues Schema vorgeschlagen (WAO Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System), das 2010 [9] veröffentlicht und von der American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI), der Latin American Society of Allergy and Immunology (SLAAI), der Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI) und dem American College of Allergy Asthma and Immunology (ACAAI) gebilligt wurde.

Das WAO-Klassifikationssystem von 2010 wurde nicht nur im Zusammenhang mit SCIT-Reaktionen, sondern auch für die sublinguale Immuntherapie (SLIT) verwendet [10]. Als Reaktion

auf diesen Trend wurde 2016 eine Änderung vorgeschlagen, um seine Verwendung für die Klassifizierung systemischer allergischer Reaktionen (SAR) unabhängig vom Auslöser zu ermöglichen [10]. Dieses Klassifikationssystem wurde anschließend in die WAO-Leitlinien für Anaphylaxie von 2020 aufgenommen [5], die von mehr als 50 nationalen Allergiegesellschaften gebilligt wurden. Das WAO-Klassifikationssystem für SAR wurde jedoch nicht allgemein auf Studien zur AIT bei Nahrungsmittelallergien angewandt. Stattdessen wurde in diesen Studien häufig ein Klassifikationssystem verwendet, das vom Consortium for Food Allergy Research (CoFAR) entwickelt und 2012 veröffentlicht wurde [11]. Wie die CoFAR-Forscher berichten, hat die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) jedoch entschieden, dass das bisherige Schema zu subjektiv für eine breite Anwendung ist [12]. Als Reaktion darauf veröffentlichte die CoFAR 2022 ein neues Klassifikationssystem, das objektive Anzeichen/Symptome (die Grading Scale for Systemic Allergic Reactions in Food Allergy v3.0 oder Klassifikationsskala für systemische allergische Reaktionen bei Nahrungsmittelallergien v3.0) [12] in einem ähnlichen Format wie das WAO-Klassifikationssystem für SAR umfasst.

Aktualisiertes WAO-Klassifikationssystem für SAR

Angesichts der ähnlichen Formate der modifizierten WAO- und CoFAR-Systeme hat der WAO-Ausschuss für Anaphylaxie ein Mapping durchgeführt, um die CoFAR-Skala an das WAO-Klassifikationssystem für SAR anzupassen. Damit sollte ein System geschaffen werden, das für alle klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen geeignet und angemessen ist, um SAR unabhängig von der Ursache (SCIT, SLIT, orale Immuntherapie (OIT), intralymphatisch usw.) und dem beteiligten Allergen zu bewerten. Darüber hinaus könnte das Klassifikationssystem auch auf klinische Studien und Kohortenstudien ohne AIT angewendet werden. Das Konzept ist in Abbildung 1 und das neue WAO-Klassifikationssystem für systemische allergische Reaktionen in Tabelle 2 dargestellt.

Es ist zu beachten, dass sowohl das frühere WAO-System als auch das CoFAR-System den Schweregrad 2 entweder als leichte Symptome in zwei oder mehr Organsystemen oder als mäßige Symptome jeder Art klassifizieren. Dies kann jedoch dazu führen, dass leichte Symptome in zwei verschiedenen Organsystemen (z.B. leichte Rhinitis und leichtes Erythem) als ebenso schwerwiegend eingestuft werden wie eine generalisierte, ausgedehnte Urtikaria oder anhaltende, nicht lokalisierbare Bauchschmerzen mit Erbrechen. Um dieses Szenario zu vermeiden, stimmte die Arbeitsgruppe dafür, die Reaktionen des Grades 2 in mäßige Reaktionen umzuwandeln (85% Zustimmung in der Gruppe). Eine weitere Änderung wurde vorgeschlagen, um leichte Symptome, die mehr als ein Organsystem betreffen, weiterhin von der Beteiligung eines einzelnen Organs unterscheiden zu können (siehe Überlegungen zur Datenerhebung weiter unten).

Die folgenden Änderungen wurden vorgenommen, um die beiden Systeme in Einklang zu bringen:

Tab. 1. Wahrnehmung des Schweregrads durch die Interessenvertreter; nach Stafford et al. [7]

Interessenvertreter	Wahrnehmung des Schweregrads und möglicher Auswirkungen
Patienten mit Allergien und ihre Betreuer	Der Schweregrad kann unter- oder überschätzt werden: Eltern von Kindern mit Nahrungsmittelallergien können auffällige Hauterscheinungen (z.B. Angioödem im Gesicht) als schwerwiegend einschätzen, während erfahrene Ärzte erkennen, dass dies eine häufige Reaktion bei Kleinkindern ist. Im Gegensatz dazu können Eltern das Keuchen auf eine Viruserkrankung zurückführen (insbesondere bei einem Kind, das zu viralem Keuchen neigt) und nicht erkennen, dass es auf eine Anaphylaxie hinweist, wenn es nach dem Kontakt mit einem bekannten Allergen auftritt.
Nicht auf Allergien spezialisiertes Gesundheitspersonal, einschließlich Notfallpersonal	Lange Listen von Differenzialdiagnosen sind zu berücksichtigen. Möglicherweise begrenzte Erfahrung mit Anaphylaxie, was zu einer ungenauen oder verspäteten Diagnose oder einer inadäquaten Behandlung führt (möglicherweise aufgrund von Vorbehalten gegenüber der Verabreichung von Adrenalin). Reaktionen können bis zur Ankunft im Krankenhaus abgeklungen sein, sodass die Einstufung des Schweregrads im Krankenhaus möglicherweise nicht den tatsächlichen Schweregrad der Reaktion widerspiegelt.
Allergiespezialisten	Ausgebildet zur Beurteilung des Spektrums allergischer Erkrankungen, häufig durch retrospektive Beurteilung des Schweregrades auf der Grundlage von Patienten- oder Elternberichten. Häufig nicht an der Akutversorgung in Notaufnahmen oder an klinischen Studien beteiligt.
Aufsichtsbehörden	Notwendigkeit einer objektiven Bewertung, da die Beurteilung des Schweregrades auch von Fachärzten, die keine Allergologen sind, vorgenommen werden kann. In der Praxis kann der Schweregrad auch davon abhängen, ob eine Reaktion zu einem unerwarteten gesundheitlichen Ereignis geführt hat. Daher können leichte Reaktionen, die im Krankenhaus auftreten, als schwerwiegender eingestuft werden als eine Anaphylaxie, die beim Hausarzt behandelt wird.

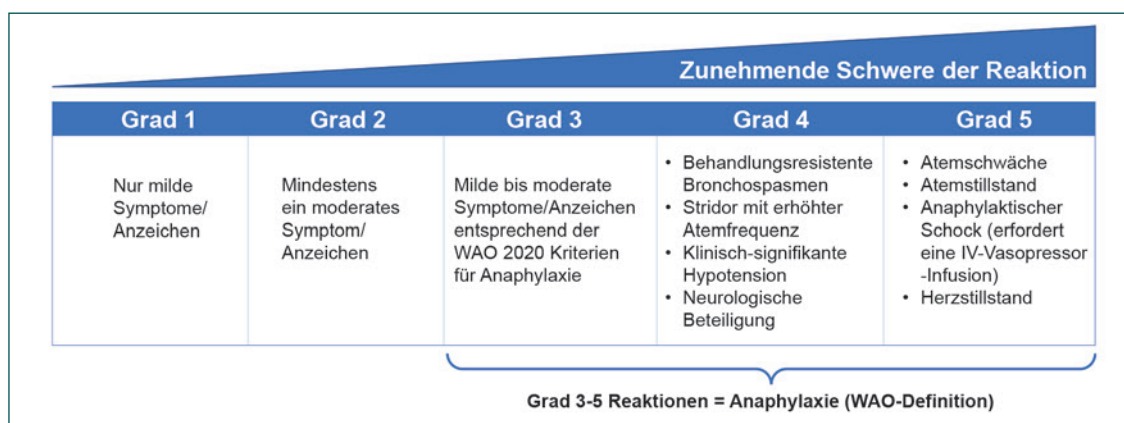


Abb. 1. Dem WAO-Klassifikationssystem zugrunde liegendes Konzept.

- Nach dem WAO-Klassifikationssystem 2010 umfassen Reaktionen des Grades 5 die schwersten SAR (Herz-Kreislauf- und Atemstillstand), zu denen definitionsgemäß auch der «Tod» gehört (gleichzusetzen mit den Reaktionen der Stufe 5 der CoFAR-Skala). Dies ermöglicht eine bessere Unterscheidung von schwereren (aber nicht lebensbedrohlichen) allergischen Reaktionen in 3 statt nur 2 Graden.
- Eine einzelne Episode von Erbrechen oder Durchfall wird im CoFAR-System als Anzeichen des Grades 1 betrachtet, während alle gastrointestinalen Symptome im WAO-System 2010 als Grad 2/3 eingestuft werden. Der Ausschuss überprüfte die Unterschiede zwischen den beiden Systemen (Tab. 3) und beschloss, gastrointestinale Symptome/Anzeichen dem Grad 2 zuzuordnen, mit Ausnahme von leichten subjektiven gastrointestinalen Symptomen (die dem Grad 1 zugeordnet werden) und schweren gastrointestinalen Symptomen, die den WAO-Kriterien für Anaphylaxie entsprechen [5], die dem Grad 3 zu-

geordnet werden. Tritt im Zusammenhang mit einer oralen Exposition (z.B. nach einer OIT oder SLIT) eine einzelne Episode von Erbrechen oder Durchfall ohne systemische Merkmale auf, so wird dies als lokale und nicht als systemische Reaktion betrachtet. Dagegen sollten alle objektiven gastrointestinalen Symptome, die auf eine systemische (d.h. nicht orale) Exposition zurückzuführen sind, immer mindestens als Grad 2 eingestuft werden.

- Nach CoFAR wird ein Stridor ohne erhöhte Atemarbeit als Grad 3 und ein Stridor mit erhöhter Atemarbeit als Grad 4 eingestuft.
- Obwohl die Verwendung von Adrenalin (Epinephrin) an sich aufgrund von Unterschieden in der Verschreibungspraxis, der Definition von Anaphylaxie und der suboptimalen Verwendung bei nachgewiesener Anaphylaxie kein guter Indikator für den Schweregrad ist, wird zunehmend anerkannt, dass eine suboptimale Reaktion (d.h. persistierende respiratori-

Tab. 2. Aktualisiertes WAO-Klassifikationssystem für systemische allergische Reaktionen

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
<p>Nur leichte Symptome/Anzeichen: Hinweis: Eines (oder mehrere) der folgenden Reaktionen können weiter kategorisiert werden als:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ F0201t: vorübergehend (< 20 Minuten) ➤ F0201s: einzelnes Organsystem, ≥ 20 Minuten ➤ F0201m: 2+ Organsysteme, ≥ 20 Minuten <p><i>Kutan (mindestens 1 Symptom):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ F020eingeschränkte (wenige) oder lokalisierte Nesselsucht/Urtikaria^a ➤ F020Hautrötung (wenige Bereiche mit schwachem Erythem) oder leichter Pruritus^a ➤ F020Schwellung (z.B. Lippenödem)^a <p>^aOhne lokalisierte Symptome an der Applikationsstelle</p> <p><styled-content style="color:#268541">a</styled-content></p>	<p>Eines (oder mehrere) der folgenden Symptome/Anzeichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ F020systemische Urtikaria (z.B. zahlreiche Quaddeln oder generalisierte Urtikaria) ➤ F020generalisiertes Erythem (≥ 50% BSA) ➤ F020verbreiteter Juckreiz mit ständigem Kratzen ➤ F020signifikantes Angioödem (außer LippenSchwellung und Kehlkopfödem) 	<p>Eines (oder mehrere) der folgenden Symptome/Anzeichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ F020Bronchospasmus (z.B. keuchende Atmung, Kurzatmigkeit), der auf die Primärtherapie anspricht ➤ F020Husten durch Beteiligung des Kehlkopfes oder der unteren Atemwege 	<p>Eines (oder mehrere) der folgenden Symptome/Anzeichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ F020schwerer Bronchospasmus (keine Besserung nach 2 Dosen Adrenalin intramuskulär+andere geeignete Behandlung) ➤ F020Stridor (mit erhöhter Atemarbeit) 	<p>Eines (oder mehrere) der folgenden Symptome/Anzeichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ F020Ateminsuffizienz, die eine Überdruckbeatmung erfordert ➤ F020Atemstillstand
<p>oder</p> <p><i>Obere Atemwege</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ F020nasale Symptome (z.B. Niesen, Rhinorrhoe, Juckreiz, Verstopfung) ➤ F020Hustenreiz (Jucken der Hals) <p>^a<styled-content style="color:#268541"></styled-content>oder Engegefühl im Hals</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ F020Husten aufgrund von Hals- oder Nasenreizungen 	<p>und/oder</p> <p><i>Obere Atemwege/Kehlkopf</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ F020Engegefühl im Hals mit Heiserkeit in der Stimme ➤ F020Stridor ohne erhöhte Atemarbeit ➤ F020Odynophagie (Schmerzen beim Schlucken) anhaltend (≥ 20 Minuten) 	<p>und/oder</p> <p><i>Kardiovaskulär</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ F020Hypotonie mit Symptomen einer Endorgandysfunktion (z.B. Hypotonie, Schwindel[§], Kollaps[§], Synkope) ODER ➤ F020Abfall des sysBD um ≥ 30% gegenüber dem Ausgangswert der Person ODER ➤ F020sysBP < 90 mmHg bei Erwachsenen (bei Kindern ≤ 10 Jahren sysBP < 70 mmHg + (2-mal Alter in Jahren)) <p><i>§Ohne vasovagale Ereignisse (diese treten mit Schwindel/Ohnmacht auf, die sich in einer flachen Liegeposition rasch zurückbilden)</i></p>	<p>und/oder</p> <p><i>Kardiovaskulär</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ F020anaphylaktischer Schock, d.h. Notwendigkeit einer intravenösen Vasopressorinfusion zur Aufrechterhaltung eines sysBP ≥ 90 mmHg oder MAP ≥ 65 mmHg bei Erwachsenen und Kindern > 10 Jahren (oder altersgerechter sysBP bei jüngeren Kindern) ➤ F020Herzstillstand 	

Tab. 2 (Fortsetzung)

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
oder <i>Gastrointestinale Beschwerden</i> ➤ F020Übelkeit ➤ F020leichte Bauchschmerzen (z.B. ohne Änderung des Aktivitätsniveaus)	<i>Gastrointestinale Beschwerden</i> ➤ F020anhaltende (≥ 20 Minuten) und nicht ablenkbare Bauchschmerzen und/oder ➤ F020Erbrechen (nicht durch Würgen oder Geschmacksaversion verursacht) und/oder Durchfall	und/oder <i>Gastrointestinale UND kutane Beschwerden</i> ➤ F020schwere gastrointestinale Symptome zusammen mit Hauterscheinungen, die den WAO-Kriterien 2020 für Anaphylaxie entsprechen (z.B. starke krampfartige Bauchschmerzen, wiederholtes Erbrechen, insbesondere nach Exposition gegenüber einem nicht eingenommenen Allergen)	und/oder <i>Neurologische Beschwerden</i> ➤ F020Glasgow Coma Scale < 13	
oder <i>Sonstiges</i> ➤ F020Rötung der Bindehaut (nicht durch Augenreiben), Juckreiz oder Tränenfluss ➤ F020metallischer Geschmack	und/oder <i>Gebärmutterkrämpfe</i> ± Gebärmutterblutung	und/oder <i>Gastrointestinale Beschwerden</i> ➤ F020schwere gastrointestinale Symptome zusammen mit Hauterscheinungen, die den WAO-Kriterien 2020 für Anaphylaxie entsprechen (z.B. starke krampfartige Bauchschmerzen, wiederholtes Erbrechen, insbesondere nach Exposition gegenüber einem nicht eingenommenen Allergen)	und/oder <i>Neurologische Beschwerden</i> ➤ F020Glasgow Coma Scale < 13	

Reaktionen des Grades 2 werden in der Regel nicht als Anaphylaxie gemäß den klinischen Kriterien der WAO 2020 angesehen, können aber auf eine Behandlung mit Adrenalin ansprechen. BSA = Körperoberfläche, systBP = systolischer Blutdruck, MAP = mittlerer arterieller Blutdruck. #Reaktionen an der Applikationsstelle werden als lokale Reaktionen bezeichnet. Für weitere Informationen zur Klassifizierung lokaler Reaktionen siehe Text.

Tab. 3. Schwereinteilung der gastrointestinalen Symptome/Anzeichen

Grad 1	Grad 2	Grad 3
WAO-SAR-Klassifikationssystem (2016) –	➤ F020Bauchkrämpfe und/oder ➤ F020Erbrechen/Durchfall, die die WAO-Kriterien für Anaphylaxie nicht erfüllen	➤ F020Bauchkrämpfe und/oder ➤ F020Erbrechen/Durchfall
CoFAR v3 (2022) Übelkeit, Bauchschmerzen (keine Veränderung des Aktivitätsniveaus), einzelne Episode von Erbrechen und/oder einzelne Episode von Durchfall	➤ F020Übelkeit ➤ F020leichte Bauchschmerzen ohne Veränderung des Aktivitätsniveaus	starke Bauchschmerzen, mehr als 2 Episoden von Erbrechen und/oder Durchfall
Aktualisiertes WAO-Klassifikationssystem für SAR (2023)	➤ F020anhaltende (≥ 20 Minuten) und nicht ablenkbare Bauchschmerzen und/oder ➤ F020Erbrechen (nicht durch Würgen oder Geschmacksaversion verursacht) und/oder Durchfall	➤ F020schwerwiegende und anhaltende (≥ 20 Minuten) Bauchschmerzen und/oder ➤ F020wiederholtes Erbrechen, insbesondere nach Exposition gegenüber Nichtlebensmittel-Allergenen

sche/zirkulatorische Symptome einer Anaphylaxie) auf 2 angemessene Dosen von intramuskulär verabreichtem Adrenalin ein nützlicher Indikator für den Schweregrad sein kann [13]. Ein solcher Ansatz umgeht die Frage, welche Symptome eine schwere Reaktion darstellen (und nach welcher Definition oder welchem Klassifikationssystem), da weniger schwere Reaktionen nicht resistent gegen eine Adrenalinbehandlung wären. Da Bronchospasmen, die durch eine Immuntherapie ausgelöst werden, eine Anaphylaxie darstellen und immer mit intramuskulärem Adrenalin behandelt werden sollten (in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien), kam der Ausschuss überein, dass Atemreaktionen des Grades 4 als Bronchospasmen definiert werden sollten, die nicht durch 2 Dosen intramuskulär verabreichten Adrenalins gebessert werden können, da dies auch eine gewisse Objektivität bei der Beurteilung des Schweregrads bietet [13]. Hypoxämie wird nicht als definierendes Merkmal aufgeführt, da davon ausgegangen wird, dass Sauerstoff im Zusammenhang mit einer schweren Reaktion verabreicht werden würde und somit die Beurteilung der Hypoxämie in der Umgebungsluft verfälschen würde.

- In der Vergangenheit wurde eine signifikante kardiovaskuläre Beteiligung (z.B. Hypotonie) als höchster nichttödlicher Schweregrad klassifiziert (Grad 5 im WAO-System 2010, Grad 4 nach CoFAR). Eine Hypotonie kann rasch auf die anfängliche Gabe von Adrenalin ansprechen und sollte nicht unbedingt als schwerwiegender angesehen werden als ein therapieresistenter Bronchospasmus. Auf dieser Grundlage wurden signifikante kardiovaskuläre Merkmale (entweder eine Hypotonie mit Endorgandysfunktion oder signifikante Hypotonie allein) als Grad 4 klassifiziert, während anaphylaktischer Schock (definiert nach Dribin et al. [14]) und Herzstillstand weiterhin als Grad 5 klassifiziert werden.
- Da zunehmend anerkannt wird, dass neurologische Symptome auch ohne manifeste systemische Hypotonie auftreten können (und wahrscheinlich auf die Wirkung von Entzündungsmediatoren (einschließlich Histamin) im zentralen Nervensystem (ZNS) und/oder die lokale ZNS-Durchblutung zurückzuführen sind), wurde ein Abfall auf der Glasgow Coma Scale < 13 (ein von Dribin et al. [14] vorgeschlagener Grenzwert) als Grad 4 klassifiziert. Eine schwere neurologische Beteiligung ist wahrscheinlich sekundär zur systemischen Hypotonie und wird daher nicht separat kategorisiert.

Einstufung lokaler (statt systemischer) allergischer Reaktionen

Nach dem WAO-Klassifikationssystem 2010 und der CoFAR-Skala sind Reaktionen am Ort der Anwendung eher als lokale denn als systemische Reaktionen zu betrachten. Beispiele für lokale Reaktionen sind daher:

- Symptome der Mundschleimhaut (z.B. oraler Pruritus, juckender Hals) nach SLIT oder OIT
- gastrointestinale Symptome nach SLIT oder OIT ohne systemische Manifestation

- Wärme und/oder Juckreiz an der Injektionsstelle nach SCIT oder Impfung
- Hautreaktionen an der Allergenapplikationsstelle bei epikutaner Immuntherapie (EPIT)

Für die lokalen Nebenwirkungen der SLIT wurde ein Klassifikationssystem publiziert [15]. Darüber hinaus wurde in FDA-kontrollierten klinischen Studien für die EPIT ein modifiziertes Klassifikationssystem verwendet, das auf einem Auswertungsschema für den Atopie-Patch-Test der European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) basiert [16]. Für die lokalen Nebenwirkungen der SCIT oder OIT wurde kein entsprechendes Klassifikationssystem publiziert. Bei der SCIT ist es wichtig, zwischen lokalen Reaktionen (LR) und schweren lokalen Reaktionen (LLR) zu unterscheiden. LR sind definiert als Schwellungen und Rötungen, die in unmittelbarer Nähe der Injektionsstelle auftreten und zu Schmerzen, lokalen Ödemen und Erythemen (manchmal mit Juckreiz) führen können [17]. Die Grenzwerte für LLR sind in der Literatur unterschiedlich definiert und reichen von 20–25 mm bis über 10 cm [17]. Für die Antitoxin-Immuntherapie hat eine Arbeitsgruppe der European Academy of Allergy & Clinical Immunology (EAACI) LLR als «Schwellung mit einem Durchmesser von mehr als 10 cm, die länger als 24 Stunden anhält» definiert [18]. Der derzeitige Konsens scheint darin zu bestehen, LLR als «Rötung/Schwellung > 10 cm Durchmesser» zu definieren [19], obwohl dies auf früheren Studien zu beruhen scheint, die LLR als eine Rötung/Schwellung definieren, die größer als die Handfläche des Patienten ist (etwa 8–10 cm bei einem Erwachsenen) [20]. Gegenwärtig gibt es keinen Konsens über die Klassifizierung von nichtsystemischen (d.h. lokalen) unerwünschten Ereignissen bei OIT. Ein Ansatz besteht darin, ein ähnliches Schema wie für SAR zu verwenden, aber zu kennzeichnen, wenn solche Reaktionen lokal und/oder vorübergehend sind (d.h. innerhalb von 20 Minuten von selbst abklingen) [21]. Alternativ könnte das WAO-Klassifikationssystem für SLIT ohne Weiteres auf OIT angewendet werden. Diese Ansätze sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Überlegungen zur Datenerhebung

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur hat empfohlen, «die zu erwartenden allergischen Nebenwirkungen nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens in unmittelbare und verzögerte (unmittelbar, wenn sie innerhalb der ersten 30 Minuten nach der Verabreichung auftreten, und verzögert, wenn sie nach den ersten 30 Minuten nach der Verabreichung auftreten) und in lokale und systemische Wirkungen nach dem Ort des Auftretens der Reaktion (lokal, wenn die Reaktion am Ort der Verabreichung auftritt, und systemisch, wenn die Reaktion weit entfernt vom Ort der Verabreichung auftritt) zu unterteilen und getrennt darüber zu berichten» [22].

Das ursprüngliche WAO-Klassifikationssystem für SAR aus dem Jahr 2010 [9] schlug vor, dass die Datenerhebung für systemische und lokale Nebenwirkungen die folgenden zusätzlichen Informationen umfassen sollte:

- das/die erste(n) Symptom(e)/Anzeichen
- Zeit des Einsetzens nach der Allergengabe

Tab. 4. Zusammenfassung aktueller Ansätze zur Beschreibung/Einstufung lokaler Nebenwirkungen der Immuntherapie

Subkutane Immuntherapie (SCIT)	kein Konsens zur Einstufung lokaler Reaktionen	zu beschreibende Hauptmerkmale sind: ➤ lokale versus <i>schwere</i> lokale Reaktionen (wobei die Fläche der Rötung/Schwellung größer als 10 cm [19] oder die Größe der Handfläche des Patienten ist (durchschnittlicher Erwachsener, 8–10 cm) [20]) ➤ sofortiges (< 30 Minuten) versus verzögertes (> 30 Minuten) Eintreten nach der Verabreichung		
Sublinguale Immuntherapie (SLIT)	WAO-Taskforce 2013 [14]	lokale Symptome sind Jucken/Anschwellen von Mund, Zunge oder Lippen; Halsentzündung; Übelkeit; Bauchschmerzen; Erbrechen; Durchfall; Sodbrennen; Uvulaödem		
		Grad 1 (mild) ➤ nicht problematisch UND ➤ keine symptomatische Behandlung erforderlich UND ➤ keine Unterbrechung der SLIT wegen lokaler Nebenwirkungen	Grad 2 (mäßig) ➤ problematisch ODER ➤ symptomatische Behandlung erforderlich UND ➤ keine Unterbrechung der SLIT wegen lokaler Nebenwirkungen	Grad 3 (schwer) ➤ Grad 2 UND ➤ Unterbrechung der SLIT wegen lokaler Nebenwirkungen
Anmerkung: Lokale Symptome, die zusammen mit systemischen Symptomen auftreten, sind systemische allergische Reaktionen (SAR) und sollten gemäß Tabelle 2 klassifiziert werden. Wenn die SLIT beendet ist, aber keine subjektiven und/oder objektiven Hinweise auf lokale Symptome vorliegen, kann der Schweregrad nicht klassifiziert werden.				
Epikutane Immuntherapie (EPIT)	modifiziert auf Basis des European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD)-Schemas für die Auswertung von Atopie-Patch-Tests (2016) [15] und anschließend in FDA-regulierten klinischen Studien für EPIT verwendet	Keine Reaktion Erythem mit/ohne Infiltration Erythem und wenige Papeln Erythem und mehrere Papeln Erythem und Bläschen	Grad, wenn unter EPIT-Anwendung lokalisiert Grad 0 Grad 1A Grad 2A Grad 3A Grad 4A	Grad, wenn über die EPIT-Anwendungsstelle hinausgehend Grad 0 Grad 1B Grad 2B Grad 3B Grad 4B
Orale Immuntherapie (OIT)	kein Konsens zur Einstufung lokaler Reaktionen	Mögliche Optionen sind: ● das WAO-Klassifikationssystem zur Einstufung lokaler unerwünschter Reaktionen auf SLIT [15] ● das aktualisierte WAO-Klassifikationssystem für SAR (Tab. 2), jedoch Beschreibung des Grades als lokal (lokaler Grad 1, lokaler Grad 2) und Unterscheidung zwischen vorübergehenden (Dauer < 20 Minuten, selbstlimitierend) und nicht vorübergehenden Reaktionen Hinweis: Lokale Symptome, die zusammen mit systemischen Symptomen auftreten, sind systemische allergische Reaktionen (SAR) und sollten gemäß Tabelle 2 eingestuft werden.		

– Zeitpunkt und Menge des verabreichten Adrenalins, falls verabreicht

Da die Veränderung bei Reaktionen des Grades 2 auf mäßige Symptome beschränkt ist, schlägt die Arbeitsgruppe vor, Reaktionen des Grades 1 weiter zu unterteilen:

- Grad 1t (vorübergehend), bei dem die Symptome innerhalb von 20 Minuten vollständig abklingen
- Grad 1s (einzelnes Organsystem), bei dem leichte Symptome 20 Minuten anhalten und nur ein Organsystem betreffen
- Grad 1m (mehrere Organsysteme), bei dem die leichten Symptome 20 Minuten anhalten und mehr als ein Organsystem betreffen

Management von SAR

Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass dieses neue vereinbarte Klassifikationssystem nicht als Anleitung für die Behandlung

von Reaktionen gedacht ist. Während Reaktionen der Grade 3–5 den aktuellen klinischen WAO-Kriterien für Anaphylaxie entsprechen (und daher mit intramuskulärem Adrenalin behandelt werden sollten) [4], bedeutet dies nicht, dass systemische Reaktionen des Grades 2 (oder sogar des Grades 1) nicht mit Adrenalin behandelt werden sollten – was im Zusammenhang mit der Insektengift-Immuntherapie besonders wichtig ist. Beispielsweise sollte eine akute und fortschreitende generalisierte Urtikaria nach einer SCIT-Injektion mit intramuskulärem Adrenalin (und keinesfalls nur mit Antihistaminika) behandelt werden. Innerhalb der Autorengruppe gibt es vereinzelte Erfahrungen, dass Palmarpruritus häufig einer schweren Anaphylaxie im Zusammenhang mit einer SCIT sowie einer durch Nahrungsmittel und körperliche Aktivität ausgelösten Anaphylaxie vorausgeht; Patienten mit diesen Symptomen sollten zu Recht frühzeitig mit intramuskulärem Adrenalin behandelt werden.

Zusammenfassung

Es besteht immer noch ein relativer Mangel an Konsens über die Beschreibung und Klassifizierung des Schweregrades allergischer Nebenwirkungen von Immuntherapien, obwohl ein Konsens unter den wichtigsten nationalen/regionalen Allergiegesellschaften (einschließlich EAACI [19], AAAAI [9], ACAAI [9]) zu bestehen scheint, zumindest hinsichtlich der Verwendung des WAO-Klassifikationssystem zur Beschreibung lokaler unerwünschter Ereignisse für SLIT und SAR für SCIT. Wir schlagen vor, das bestehende WAO-Klassifikationssystem für SAR zu modifizieren, um es an die neu vorgeschlagene CoFAR-Klassifikationsskala für systemische allergische Reaktionen bei Nahrungsmittelallergien (Version 3.0) anzupassen. Obwohl das Schema in erster Linie zur Beschreibung von SAR durch Allergen-Immuntherapie unabhängig vom Verabreichungsweg gedacht ist, kann es auch auf Reaktionen durch unbeabsichtigte Exposition und in der klinischen Praxis angewendet werden. Es besteht die Hoffnung, dass damit ein einheitliches, allergenunabhängiges Klassifizierungssystem für SAR in der klinischen Praxis und Forschung zur Verfügung steht.

Abkürzungen und Akronyme

AAAAI = Academy of Allergy, Asthma and Immunology, ACAAI = American College of Allergy, Asthma and Immunology, APAAACI = Asian Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology, BSA = Körperoberfläche, CHMP = Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel), CoFAR = Consortium for Food Allergy Research, EAACI = European Academy of Allergy & Clinical Immunology; EPIT = epikutane Immuntherapie, FDA = Food and Drug Administration, LLR = große lokale Reaktion, LR = lokale Reaktion, MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, OIT = orale Immuntherapie, SAR = systemische allergische Reaktion, SCIT = subkutane Immuntherapie, SLAAI = Latin American Society of Allergy and Immunology, SLIT = sublinguale Immuntherapie, sys, BP = systolischer Blutdruck, WAO = World Allergy Organization.

Finanzierung

Nicht zutreffend.

Verfügbarkeit von Daten und Materialien

Nicht zutreffend.

Beiträge der Autoren/Zustimmung zur Veröffentlichung

PJT leitete die Erstellung des ersten Manuskripts, das dann an alle Autoren verteilt wurde, die zum Manuskript beitrugen, den endgültigen Entwurf überprüften und der Veröffentlichung zustimmten.

Ethik-Zulassung

Nicht zutreffend.

Disclosure Statement

Alle Autoren haben das ICMJE-Standard-Offenlegungsformular ausgefüllt und erklären, dass sie keine Finanzierung für die eingereichte Arbeit erhalten haben. P.J. Turner meldet Zuwendungen vom UK Medical Research Council, der UK Food Standards Agency, dem Jon Moulton Charity Trust, dem NIHR/Imperial Biomedical Research Centre und End Allergies Together außerhalb der eingereichten Arbeit sowie persönliche Honorare von der UK Food Standards Agency, DBV Technologies, Aimmune Therapeutics, ALK, Allergenis und ILSI Europe außerhalb der eingereichten Arbeit. D.E. Campbell ist Mitarbeiter von DBV Technologies. S. Carr meldet persönliche Honorare von Sanofi und Biologix außerhalb der eingereichten Arbeit. A. Custovic meldet persönliche Honorare von Novartis, Sanofi, Stallergenes Greer, AstraZeneca, Worg Pharmaceuticals und GSK außerhalb der eingereichten Arbeit. S. Durham meldet nichtfinanzielle Unterstützung von ALK und persönliche Honorare von ALK, Stallergenes Greer, Revelo und ANGANY, Inc., außerhalb der eingereichten Arbeit. M. Ebisawa meldet persönliche Honorare von Viatrix außerhalb der eingereichten Arbeit. A. Muraro meldet persönliche Honorare von Viatrix, Aimmune, DVB Technologies, Sanofi Regeneron und Nestlé Health Science außerhalb der eingereichten Arbeit. M. Levin meldet Beratungshonorare von Impulse Biomedical außerhalb der eingereichten Arbeit. J.J. Oppenheimer meldet persönliche Honorare von Aquestive und ARS außerhalb der eingereichten Arbeit. G. Pouessel meldet persönliche Honorare von Bausch & Lomb, Meda/Mylan/Viatrix, Stallergenes Greer, Novartis, ALK-Abello, DVB Technologies, Aimmune Therapeutics und Theravia außerhalb der eingereichten Arbeit. D.V. Wallace meldet persönliche Honorare von Bryn und ARS außerhalb der eingereichten Arbeit. Für die anderen Autoren bestehen keine Interessenskonflikte.

Lizenzangabe

Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Carr S, Custovic A, Durham S, Ebisawa M, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Hossny E, Irani C, Leung ASY, Levin ME, Muraro A, Oppenheimer JJ, Ortega Martell JA, Pouessel G, Rial MJ, Senna G, Tanno LK, Wallace DV, Worm M, Morais-Almeida M; WAO Anaphylaxis Committee and WAO Allergen Immunotherapy Committee: Updated grading system for systemic allergic reactions: Joint Statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee and Allergen Immunotherapy Committee. *World Allergy Organ J* 2024;17:100876. Copyright © 2024 The Authors. Dies ist ein Open-Access-Artikel, veröffentlicht unter den Bedingungen der CC-BY-Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Literatur

Die Literatur ist unter www.karger.com/doi/10.1159/000541930 abrufbar.