

# Allergenspezifische Immuntherapie im Kindesalter – neue Entwicklungen

P.A. Eng<sup>1</sup>, Z. Szépfalusi<sup>2</sup> und P.M. Matricardi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Abteilung Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Klinik für Kinder und Jugendliche, Aarau, Schweiz, <sup>2</sup>Klinische Abteilung für Pädiatrische Pulmologie, Allergologie und Endokrinologie an der Universitäts-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Wien, Österreich, <sup>3</sup>Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie, Charité, Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland

## Schlüsselwörter

spezifische Immuntherapie – Allergen-Immuntherapie – allergenspezifische Immunprophylaxe – Kinder – allergische Rhinitis – Asthma

## Key words

allergen-specific immunotherapy – allergen-specific immunoprophylaxis – children – allergic rhinitis – asthma

## Allergenspezifische Immuntherapie im Kindesalter – neue Entwicklungen

Als kausale Behandlungsform respiratorischer Allergien hat die allergenspezifische Immuntherapie (AIT) einen Langzeit-Effekt und sekundär präventive Eigenschaften und damit das Potential, den Verlauf der Allergie nicht nur vorübergehend sondern dauerhaft zu beeinflussen. Dies macht Kinder zur wichtigsten Zielgruppe für eine frühzeitige Intervention. Trotzdem werden in Europa prozentual nur wenige pädiatrische Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis oder Asthma mit einer AIT behandelt. Neue Strategien zur AIT als primär oder sekundär präventive Intervention werden erforscht, um bei Kindern mit genetischer Disposition zu Allergien den Prozess der zunehmenden IgE-Antikörperproduktion auf inhalative Allergene und Allergenkomponenten zu einem möglichst frühen Zeitpunkt anzuhalten und damit den Ausbruch der allergischen Krankheit zu verhindern. Bis diese neuen präventiven Strategien in Klinik und Praxis umge-

setzt werden können, stellt die frühzeitige AIT mit Beginn in den ersten 12 – 24 Monaten nach Ausbruch der allergischen Symptome eine wichtige „first-line“ Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis und eine attraktive Form der Frühintervention dar. Die Hypothese, dass eine AIT bei Kindern erfolgreicher ist, wenn sie kurze Zeit nach Beginn der klinischen Allergiemanifestation gestartet wird, im Vergleich zu einer späteren AIT, muss aber in klinischen Studien noch bestätigt werden. Im Weiteren sollen vereinfachte Behandlungsprotokolle mit weniger Arztvisiten bei der subkutanen Immuntherapie (SCIT) sowie kürzere Behandlungsschemen bei der sublingualen Immuntherapie (SLIT) dazu beitragen, die Therapieadhärenz und Compliance der Kinder und ihrer Eltern zu erhöhen und diese kausale Form der Allergiebehandlung einer größeren Anzahl von Patienten zugänglich zu machen.

## Allergen immunotherapy in children – new developments

Due to the long-term clinical effects and secondary preventive capacities of allergen specific immunotherapy (AIT), children with commencing respiratory allergies are the most important target group for early intervention with this causative treatment. Only a small percentage of European children with allergic rhinoconjunctivitis and asthma, however, are treated with AIT. New research focus on arresting the process of progressively increasing specific IgE antibody production and development of allergic disease at an early stage. Different approaches are currently being investigated where AIT is applied either as a primary prevention of allergic rhinoconjunctivitis and asthma or as a secondary allergen-specific immunoprophylaxis in healthy children sensitized to aeroallergens or allergen components in order to prevent onset of allergic disease. In children with commencing allergic rhinoconjunctivi-

## Abkürzungen:

AIT: Allergenspezifische Immuntherapie  
 CRD: Komponentenbasierte Allergie-Diagnostik  
 DGAKI: Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie  
 EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology  
 EMA: European Medicines Agency  
 EPIT: Epikutane Immuntherapie  
 GINA: Global Initiative for Asthma  
 ILIT: Intralymphatische Immuntherapie  
 ITN: Immune Tolerance Network  
 NM: Nahrungsmittel  
 SCIT: Subkutane Immuntherapie  
 SLIT: Sublinguale Immuntherapie  
 IL: Interleukin  
 OIT: Orale Immuntherapie  
 WAO: World Allergy Organization

tis the concept of early AIT, where treatment is started within 12 – 24 months after onset of clinical symptoms, aimed at enhancing the allergen-specific effect and protective role of AIT against development of further allergies and disease progression to asthma, is an attractive approach, but needs to be tested in big clinical trials. These new concepts of early intervention, novel routes of allergen application and new indications of AIT together with more convenient treatment protocols with fewer allergen injections in subcutaneous immunotherapy (SCIT) and shortening the time for sublingual immunotherapy (SLIT) from perennial to a few months only should enable a higher number of children with allergic disease to be treated with AIT.

## Einleitung

Die allergenspezifische Immuntherapie (AIT) ist eine wirksame und gut verträgliche Form der Behandlung allergischer Krankheiten. Wichtig für den Erfolg einer AIT, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, ist die richtige Patientenselektion und Verwendung eines für die entsprechende Indikation zugelassenen Präparates (Tab. 1). Im Vergleich zur Pharmakotherapie vermag die AIT als kausale Behandlungsform die Immunantwort auf Allergenexpositionen im Sinne einer Toleranzentwicklung zu verändern. Sie hat damit das Potential, den Verlauf der allergischen Krankheit günstig zu beeinflussen. Im Weiteren besteht auch ein Langzeiteffekt nach Absetzen der AIT. Diese immunmodulierenden und die sekundär präventiven Eigenschaften der AIT (Tab. 2) machen Kinder mit einer beginnenden Allergie zur wichtigsten Zielgruppe für eine frühzeitige Intervention mit einer AIT. Tabelle 3 fasst die bisher publizierten Studien über die sekundär präventive Wirkung der AIT bei Kindern zusammen. Zu erwähnen ist, dass es sich bei der Mehrzahl der Arbeiten um prospektive, kontrollierte, aber offene Studien handelt [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

### Weshalb frühzeitig intervenieren?

Zu den Besonderheiten des Immunsystems in den ersten Lebensjahren gehört seine Entwicklung und stärkere Beeinflussbarkeit durch natürliche Allergenexposition und

Tab. 1. Kriterien für Wirksamkeit der AIT.

– Auswahl geeigneter Patient
– Extrakt zugelassen für entsprechende Indikation und Altersgruppe
– Extrakt enthält die für den Patienten relevanten Allergene
– Genügend hohe Erhaltungsdosis
– Kumulative Dosis (Dauer der AIT)

Tab. 2. Sekundär präventive Eigenschaften der AIT.

– Reduktion der Progression allergische Rhinitis => Asthma
– Eindämmung der Entstehung neuer Sensibilisierungen
– Besserer Langzeitverlauf des Asthmas

Umweltfaktoren [11]. Neuere epidemiologische und immunologische Daten weisen darauf hin, dass bei Kindern mit hohem genetischem Risiko für Allergien spezifische T-Helfer 2 assoziierte IgE-Antikörper-Produktionen im Vorschulalter im Sinne eines langsamen, dynamischen Prozesses beginnen [12, 13]. Es ist davon auszugehen, dass diese allergische Immunantwort in den frühen Lebensjahren, sowohl in der präklinischen Phase vor Manifestation der ersten allergischen Symptome wie auch in der frühen klinischen Phase nach Ausbruch der allergischen Krankheit, durch eine AIT beeinflussbar ist [14]. Ziel einer frühzeitigen immunologischen Intervention ist, den Prozess der Allergieentwicklung aufzuhalten und eine aktive Immuntoleranz mittels Produktion spezifischer regulatorischer T-Zellen zu induzieren, welche allergenspezifische TH2-Zellen neutralisieren können.

Zur Zeit werden neue Strategien entwickelt, das immunologische Zeitfenster im Sinne einer Frühintervention mit einer AIT bei Risikokindern zu nutzen, um Sensibilisierungen auf inhalative Allergene zu vermeiden respektive den Ausbruch einer allergischen Krankheit bei bereits sensibilisierten, aber noch nicht allergisch erkrankten Kindern zu verhindern [15]. Die vorliegende Übersichtsarbeit soll über den aktuellen Stand dieser neuen Strategien und ihre Umsetzbarkeit informieren. Im zweiten Teil wird die aktuelle Evidenz der Wirksamkeit und Indikation einer AIT mit sublingualen und subkutanen Allergenextrakten im Kin-

Tab. 3. AIT Studien, welche die Sekundärprävention von neuen Sensibilisierungen, neuen Manifestationen von Allergien und die Krankheitsprogression von allergischer Rhinitis zum Asthma bronchiale untersucht haben. Eingeschlossen wurden subkutane (s.c.) und sublinguale (s.l.) Applikationsformen, retrospektive, prospektive, offene kontrollierte und prospektive, randomisierte, plazebo-kontrollierte Studien.

Referenz	Studiendesign	Einschlusskriterien, Alter	Allergenquelle	Aktive/Kontrollgruppe (n)	Behandlungsdauer (Jahre)	Follow-up (Jahre)
Des Roches et al., JACI 1997 [1]	prospektiv, offen-kontrolliert	Asthma, 2 – 6 Jahre	Alutard s.c. Milben	22/22	3	3
Reha et al., All Immunopath 2007 [9]	prospektiv, offen-kontrolliert	Asthma/Rhinitis, 7 – 12 Jahre	Phostal s.c. Gräserpollen, Milben	56/51	4	4
Pajno et al., CEA 2001 [7]	prospektiv, offen-kontrolliert	Asthma, 5 – 8 Jahre	Alutard SQ s.c. Milben	75/63	3	6
Di Rienzo et al., CEA 2003 [2]	prospektiv, offen-kontrolliert	Asthma/Rhinitis, 3 – 17 Jahre (mean 8,5 Jahre)	ALK s.l. Milben	35/25	4 – 5	10
Madonini et al., Int J Immunopath Pharm 2003 [6]	retrospektiv, offen-kontrolliert	Asthma/Rhinitis	s.l. diverse Firmenprodukte, Milbe, Gräserpollen-Mix, Olivenpollen	302/0	3	3
Purello D'Ambrosio et al. CEA 2001 [8]	retrospektiv, offen-kontrolliert	Rhinitis und/oder Asthma, > 14 Jahre	s.c. diverse Firmenprodukte, Milbe, Compositae-Mix, Baumpollen, Gräserpollen, Olivenpollen, Parietaria	7182/1214	4	7
Eng et al., Allergy 2006 [3]	prospektiv, offen-kontrolliert	Schwere Rhinitis, 5 – 16 Jahre	Allergovit (Allergoid) s.c. Gräser-, Baumpollen	14/14	3	12
Inal et al., J Investig All Clin Imm. 2007 [4]	prospektiv, offen-kontrolliert	Rhinitis und/oder Asthma, 6 – 16 Jahre	Alutard SQ s.c. (+ Alum oder wässrig)	85/62	5	5
Jacobsen et al. Allergy 2007 [5]	prospektiv, offen-kontrolliert	Rhinitis (kein Asthma), 6 – 14 Jahre	Alutard SQ s.c., Gräser-, Birkenpollen	102/103	3	10
Szépfalusi et al., PAI 2014 [10]	prospektiv, plazebo-kontrolliert	Sensibilisierung (mono/oligo) ohne Klinik	Novo Helisen s.l., Milben, Gräserpollen	15/16	2	2

desalter zusammengefasst und es werden praktische sowie regulatorische Aspekte der AIT im Kindesalter diskutiert.

### Von der Sensibilisierung auf Allergenmoleküle zur allergischen Krankheit

Die Entwicklung IgE-vermittelter Sensibilisierungen auf inhalative und Nahrungsmittel (NM)-Allergene ist ein dynamischer Prozess, charakterisiert durch eine stetige Zunahme der Anzahl von Sensibilisierungen, meist zuerst auf NM-Allergene, später auch auf verschiedene inhalative Allergene [11, 16]. Diese Evolution spezifischer IgE-Antikörper ist eine Folge der genetischen Prädisposition einerseits, sowie der Umweltexposition gegenüber Risiko- und Protektionsfaktoren andererseits [17, 18] in Relation zum Alter, das heißt zum Entwicklungsstand des Immunsystems.

Je früher eine Sensibilisierung auf inhalative Allergenquellen auftritt und je stärker sie ist, desto höher ist das Risiko für die Entwicklung einer allergischen Krankheit des Respirationstraktes im Vorschul- und Schulalter [19].

Die Einführung der molekularen, komponentenbasierten Allergiediagnostik (CRD) brachte neue Erkenntnisse, auch hinsichtlich der Allergieentwicklung. Umfangreiche Querschnittstudien zeigen, dass die Prävalenz einer Sensibilisierung gegen Allergenquellen und -moleküle in Abhängigkeit der betrachteten Altersgruppen variiert und dass Kinder im Vergleich zu Jugendlichen und Erwachsenen gegen eine kleinere Anzahl von Molekülen sensibilisiert sind [20, 21]. Außerdem wurden spezifische IgE-Antikörper gegen kreuzreagierende Allergenmoleküle erst bei Kindern ab dem 6. Lebensjahr beobachtet [21].

## Entwicklung molekularer Gräserpollen-Sensibilisierungen

Im Gegensatz zum Erwachsenenalter ist die Entwicklung der spezifischen IgE-Reaktivität während der Kindheit extrem dynamisch [22]. So weitet sich die IgE-Antwort gegen Lieschgrasallergene bei vielen Kindern von einer einfachen, oft monomolekularen zu einer oligomolekularen und später polymolekularen Sensibilisierung aus. Dieses Phänomen der zunehmenden Anzahl beteiligter Allergenmoleküle wurde als „molecular spreading“ beschrieben, analog zum Epitop-Ausbreitungs-Phänomen („epitope spreading“) bei der T-Zell-Antwort während der Entwicklung einer Autoimmunreaktion. Die IgE-Sensibilisierung beginnt in der Mehrzahl der auf Gräserpollen allergischen Kinder mit einer IgE-Antikörperbildung gegen Phl p 1 [22]. Somit wäre Phl p 1 als „Initiator“ einer lieschgrasspezifischen IgE-Antwort potentiell ein wichtiges Ziel für eine frühe allergenspezifische Intervention, um eine Gräserpollenallergie zu verhindern. Später weitet sich die IgE-Antwort auf die Moleküle Phl p 4 und Phl p 5, sowie auf Phl p 2 und Phl p 6 und schließlich auf Phl p 11, Phl p 12 und Phl p 7 aus. Dabei zeigen sich aber große individuelle Unterschiede betreffend Spektrum der beteiligten Allergenmoleküle. Parallel dazu steigt die Serumkonzentration des IgE gegen das Gräserpollenextrakt an, bedingt einerseits durch die Zunahme der Anzahl involvierter Moleküle, andererseits durch die Erhöhung der Antikörperkonzentration gegen jedes einzelne Allergenmolekül. Dieser „Marsch der Allergene“ beginnt in der präklinischen Phase mit nachweisbarer IgE-Antikörper-Produktion bereits bis 5 Jahre vor Manifestation der ersten Pollinosis-Symptome. Die klinische Phase der IgE-Antwort, wenn die erhöhte Allergiebereitschaft sich aufgrund von Symptomen als Krankheit manifestiert hat, zeichnet sich durch höhere Serumspiegel an gräserpollenspezifischen IgE-Antikörpern sowie durch eine größere Anzahl beteiligter Allergenmoleküle aus. In den ersten Jahren nach Beginn allergischer Rhinitissymptome wird ein weiterer zunehmender Trend betreffend Anzahl der von IgE-Antikörpern erkannten Moleküle beobachtet. Parallel dazu nimmt die gesamte Serumkonzentration an

spezifischen IgE-Antikörpern gegen Phleum pratense (Extrakt) weiter zu [22].

## Bedeutung der molekularen Allergiediagnostik und Indikation zur AIT

Die Bestimmung der Allergenkomponenten kann mögliche Vorteile bei der Indikation zur AIT bringen, vor allem bei Pollenallergien. Es ist zu erwarten, dass Kinder und Erwachsene ohne Sensibilisierung auf Major-Pollenallergene weniger oder kaum auf eine AIT mit kommerziellen Allergenextrakten, welche primär hohe Konzentrationen an Major-Pollenallergen-Komponenten wie Phl p 1,2,5 und 6 oder Bet v 1 enthalten, ansprechen. Panallergene wie Profilin oder Procalcin sind klinisch meist nicht von Bedeutung, erklären aber irrelevant positive Resultate im Hauttest und in der in vitro-Abklärung. Sensibilisierungen auf Panallergene stellen keine Indikation zur AIT dar. Daten einer retrospektiven Untersuchung bestätigen den besseren Erfolg einer AIT mit Pollenallergenen bei Patienten mit Sensibilisierungen auf Major-Allergene [23]. Andere Studien zeigen, dass die zusätzliche Bestimmung der Allergenkomponenten zu einer Änderung der Entscheidung zur AIT durch die verschreibenden Spezialisten in rund der Hälfte der untersuchten Kinder mit allergischer saisonaler Rhinokonjunktivitis führt [24, 25]. Weiterführende prospektive Untersuchungen mit der Frage, ob der therapeutische Benefit einer AIT mit Pollenallergenen unter Einschluss der molekularen Allergiediagnostik verbessert werden kann, sind notwendig und zur Zeit noch ausstehend.

## Neue Strategien zur Frühintervention

Um den Prozess der zunehmenden IgE-Antikörperbildung auf eine steigende Anzahl von Allergenen respektive Allergenmolekülen frühzeitig anzuhalten und den Ausbruch der respiratorischen Allergie zu vermeiden, werden zur Zeit verschiedene Zeitfenster zur Frühintervention und Toleranzentwicklung erforscht.

### **Allergenspezifische Primärprävention**

Bereits vor 20 Jahren haben australische Immunologen ein wegweisendes Konzept zur Primärprävention von Allergien und Asthma mittels allergenspezifischer Immuntherapie vorgestellt [26]. In einem viel beachteten Pilotprojekt, gesponsert durch das Immune Tolerance Network (ITN), wurde die Hypothese getestet, dass eine hohe mukosale Allergenexposition bei Kleinkindern mit hohem Risiko für respiratorische Allergien, aber noch fehlender Sensibilisierung auf inhalative Allergene, die Entwicklung einer späteren Sensibilisierung und Allergie eindämmen kann. In einer doppelblind plazebo-kontrollierten Studie wurde Kindern im Alter von 12 – 30 Monaten während einem Jahr ein sublinguales Mischextrakt bestehend aus Hausstaubmilben-, Katzen- und Lieschgras-Allergenen verabreicht. Einschlusskriterien waren eine positive Familienanamnese für Atopie und eine atopische Dermatitis mit Sensibilisierung auf mindestens ein NM-Allergen. In der Auswertung der Daten nach 4 Jahren ergaben sich keine Unterschiede betreffend Entwicklung von Sensibilisierungen auf die applizierten Allergene und Asthma-Prävalenz [27]. Mögliche Gründe für den ausbleibenden Erfolg dieses Pilotprojektes sind ungenügend hohe Allergendosen, die Wahl eines Mischextraktes mit nicht kreuzreagierenden Allergenen, eine zu kurze Kontaktzeit der Allergene mit der Schleimhaut oder das Alter der Patienten respektive Zeitpunkt der Intervention. Weitere Studien werden zur Zeit mit anderen, höher dosierten Allergenextrakten und Interventionen bereits in den ersten Lebensmonaten durchgeführt [28]. Damit soll die Frage beantwortet werden, ob die prophylaktische allergenspezifische Immuntherapie ein mögliches Konzept zur frühen Toleranzentwicklung darstellt.

### **Sekundäre allergenspezifische Immunprophylaxe**

Bei dieser Form der Frühintervention handelt es sich um eine sekundäre allergenspezifische Immunprophylaxe mit dem Ziel, den Ausbruch einer allergischen Krankheit bei gesunden, aber auf inhalative Allergene sensibilisierten Kindern zu verhindern.

Eine prospektive doppelblind plazebo-kontrollierte Pilot-Studie hat die Sicherheit, den immunologischen und den sekundärpräventiven Effekt einer SLIT bei Kindern im Vorschulalter mit mono- oder oligovalenter Sensibilisierung untersucht. In dieser Arbeit wurden 31 Kinder im Alter von 2 – 5 Jahren mit Sensibilisierungen auf Hausstaubmilben oder Gräserpollen, aber ohne respiratorische Allergiemanifestation, eingeschlossen. Sie wurden während 2 Jahren entweder mit einem SLIT-Extrakt, das diejenigen Allergene enthielt, auf welches das Kind sensibilisiert war oder mit einem Plazebo behandelt. Nach 12 und 24 Monaten Behandlung ließen sich keine signifikanten Unterschiede betreffend Anzahl der spezifischen Sensibilisierungen nachweisen. Die mit dem Verum behandelten Kinder zeigten aber eine signifikante immunologische Antwort mit Erhöhung der spezifischen IgG-Antikörper. Im Weiteren zeigte sich, dass das regulatorische Zytokin IL-10 stärker in den Proliferationsexperimenten in der Verum-Gruppe exprimiert wurde. Die Studie gibt Hinweis darauf, dass die sublinguale Applikation von Milben- und Gräserextrakten von 2 – 5-jährigen Kindern problemlos vertragen wird und einen immunologischen Mechanismus anzustoßen scheint, welcher im Sinne einer Toleranzentwicklung gesehen werden kann [10]. Aufgrund der Resultate dieser Pilotstudie soll das Konzept der sekundären, allergenspezifischen Immunprophylaxe an einem grösseren Patientenkollektiv untersucht werden – auch mit der Frage, ob sich die Manifestation der respiratorischen Allergie bei diesen Risikopatienten verhindern lässt.

### **Frühzeitige spezifische Immuntherapie**

In Einklang mit den oben erwähnten Konzepten zur Frühintervention ist davon auszugehen, dass die AIT einen grösseren klinischen und immunologischen Effekt hat, wenn sie bereits früh nach Ausbruch der allergischen Krankheit begonnen wird. Anders als in den publizierten Leitlinien zur Behandlung der allergischen Rhinitis [29] soll die AIT nicht nur bei Kindern mit mittelschwerer bis schwerer allergischer Rhinitis und nach Ausschöpfen der pharmakotherapeutischen Massnahmen, sondern als „first-line“-

### Zeitfenster zur frühzeitigen Intervention bei Kindern mit respiratorischen Allergien

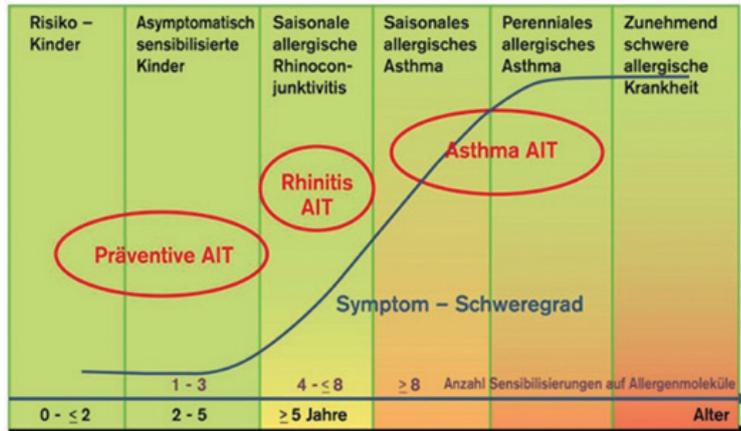


Abb. 1. Zeitfenster zur frühzeitigen Intervention bei Kindern mit respiratorischen Allergien.

Therapie in den ersten 12 – 24 Monaten nach Beginn der allergischen Rhinitis begonnen werden [15]. Dieses Konzept der frühen spezifischen Immuntherapie (Abb. 1) ist attraktiv und in Praxis und Klinik relativ einfach umzusetzen. In größeren klinischen Untersuchungen muss aber noch getestet werden, inwieweit sich eine frühe AIT mit Beginn in den ersten 12 – 24 Monaten nach Start der Pollinosis-Manifestation von einem späteren Beginn hinsichtlich Wirksamkeit und sekundärpräventiver Effekte unterscheidet.

## Klinische Wirksamkeit der AIT – aktueller Stand der Evidenz

### SCIT

In den letzten Jahren wurden einige pädiatrische Studien mit größeren Fallzahlen und hoher Qualität publiziert, welche die Wirksamkeit der SCIT im Kindesalter mit saisonalen und perennialen Aeroallergenen gut belegen. Trotzdem bleibt die Evidenz der klinischen Wirksamkeit der SCIT bei Kindern insgesamt weniger gut dokumentiert als bei Erwachsenen [30].

### SCIT bei allergischer Rhinoconjunktivitis

Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit der SCIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis auf saisonale und perenniale Inhalationsallergene schließen zwar pädiatrische Studien ein, führen aber keine spezifischen Subgruppen-Analysen für Kinder durch [30, 31]. Sie dokumentieren die Wirksamkeit der SCIT bei der saisonalen und perennialen allergischen Rhinokonjunktivitis. Aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien hinsichtlich untersuchter Patientengruppen, Methodik und verwendeter Endpunkte sind generelle Empfehlungen jedoch nicht möglich. Die Autoren betonen, dass für jedes einzelne Präparat der Nachweis betreffend Wirksamkeit und Sicherheit erbracht werden muss, dies gilt auch für die Gruppe der Kinder.

In Ergänzung der neuen S2k-Leitlinie zur AIT bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Fachgesellschaften [32] hat die DGAKI auf ihrer Internetseite ([www.dgaki.de](http://www.dgaki.de)) Tabellen mit den Resultaten präparatespezifischer AIT-Studien veröffentlicht. Aufgelistet sind ausschließlich Arbeiten, welche die Wirksamkeit nach den neueren Anforderungskriterien [33] belegen. In diesen Tabellen sind nur wenige pädiatrische Studien aufgeführt. Da viele der SCIT-Präparate ihre Zulassung zu einem früheren Zeitpunkt erhielten, wurden sie nicht nach diesen neuen Auswertungskriterien geprüft, weshalb sie nicht in der Liste enthalten sind. Dies bedeutet nicht, dass die klinische Wirksamkeit der zugelassenen, aber in der Liste nicht speziell erwähnten, Präparate fehlt. Sie wurden lediglich nach den damaligen Zulassungskriterien geprüft und zeigten ihre Wirksamkeit gemäß den früher gültigen Anforderungen.

Eine nach den neuen standardisierten Wirksamkeitskriterien durchgeführte pädiatrische Studie wurde vor kurzem bei Kindern mit respiratorischer Allergie auf *Alternaria alternata* durchgeführt. Sie zeigte einen zunehmenden therapeutischen Benefit der SCIT mit dem Verum im Vergleich zu Placeboinjektionen während der 3-jährigen Behandlung sowie auch im Vergleich zu einem

Beobachtungsjahr ohne AIT. Diese Arbeit bestätigte, je länger die AIT erfolgt, desto höher ist ihre Wirksamkeit [34].

### SCIT bei Asthma

Die Evidenz der Wirksamkeit einer SCIT bei Asthma basiert vor allem auf einer Metaanalyse der Cochrane Library [35], in welcher 88 randomisierte, kontrollierte SCIT-Studien mit insgesamt 3.459 Erwachsenen und Kindern mit allergischem Asthma auf Pollenallergene (27 Studien), Hausstaubmilben (42 Studien), Tierallergene (10 Studien) und andere inhalative Allergene ausgewertet wurden. Eingeschlossen wurden vor allem Patienten mit intermittierendem und leichtem persistierendem Asthma (gemäß GINA 2009). Leider wurde auch in dieser Metaanalyse keine spezifische Auswertung der Studienresultate für Kinder durchgeführt. In der Analyse der Gesamtdaten zeigte sich eine signifikante Reduktion der Scores für Symptome und Verbrauch an Medikamenten sowie eine Reduktion der allergenspezifischen und unspezifischen bronchialen Hyperreaktivität.

Die Analyse systemischer Nebenwirkungen zeigte, dass einer von neun mit Verum-Injektionen behandelten Asthmapatienten eine systemisch allergische Reaktion jeden Schweregrades zeigte [35]. Andere Langzeitbeobachtungen bestätigten, dass ein nicht kontrolliertes Asthma den größten Risikofaktor für schwer verlaufende systemisch allergische Reaktionen nach SCIT darstellt. [36, 37]. Dies gilt sowohl für Erwachsene wie auch für Kinder [37]. Ein unkontrolliertes Asthma stellt eine Kontraindikation zur Durchführung einer SCIT dar [32, 38]. Es ist deshalb von großer Wichtigkeit, vor Beginn einer SCIT das Asthma gut einzustellen und den Kontrollgrad während der SCIT-Durchführung regelmäßig zu überprüfen [38].

Kürzlich wurden zwei pädiatrische Asthma-SCIT-Studien von methodisch hoher Qualität publiziert. Eine Arbeit – doppelblind und plazebokontrolliert – inkludierte Kinder zwischen 3 und 16 Jahren mit Gräserpollen assoziiertem Asthma. Sie bestätigte die Wirksamkeit der SCIT mit einem nichtmodifizierten Depot-Allergen-Präparat in Form einer Reduktion des kombinierten Asthma-Symptom- und Medikations-Scores

ab dem 2. Behandlungsjahr [39]. In einer anderen, randomisierten und kontrollierten SCIT-Studie, durchgeführt während 2 Jahren mit einem Depot-Milbenallergoid-Extrakt, zeigte sich eine verbesserte Asthmakontrolle mit signifikanter Reduktion der inhalativen Kortikosteroide im Vergleich zu einer Gruppe von Kindern, deren Asthma ausschließlich pharmakotherapeutisch behandelt wurde [40].

### SLIT

Aufgrund der neueren WAO-Empfehlungen zur Standardisierung von klinischen Studien [33] und der verschärften EMA-Zulassungskriterien für Allergenextrakte [41] wurden in den letzten Jahren einige pädiatrische DBPC-SLIT-Studien mit hoher Patientenzahl und methodisch guter Qualität publiziert.

### SLIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis

Neuere Metaanalysen [30, 42] bestätigen die Wirksamkeit der SLIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis. Dies ließ sich für Erwachsene wie auch in Subgruppen-Analysen für Kinder bestätigen. Pädiatrische Studien, durchgeführt nach den neuen Anforderungskriterien [33, 41], erfolgten mit der Mono-Gras-Sublingualtablette (phleum pratense) in Europa und den USA [43, 44] und mit der 5-Gräser-Sublingualtablette in Europa [45]. Sie zeigten eine klinische Wirksamkeit bei Kindern ab dem Alter von 5 Jahren, welche mit derjenigen von Erwachsenen mit saisonaler allergischer Rhinokonjunktivitis, ausgelöst durch Gräserpollen, verglichen werden kann. Eine weitere große pädiatrische Studie mit einem sublingualen Hochdosis-Allergenextrakt aus Gräserpollen in flüssiger Form bestätigte die klinische Wirksamkeit der SLIT bezüglich einer Reduktion des kombinierten Symptom- und Medikations-Scores ab dem ersten Behandlungsjahr bei Beginn der SLIT 4 Monate vor dem Gräserpollenflug [46]. Bemerkenswert an dieser Arbeit ist der Einschluss von Kindern bereits ab dem Alter von 4 Jahren. Dies zeigt, dass eine AIT – obwohl die erwähnten SLIT-Präparate erst ab dem Alter von 5 Jahren zugelassen sind –

auch bei jüngeren Kindern wirksam und gut verträglich ist.

Zwei pädiatrische Studien verglichen die Wirksamkeit der SLIT mit flüssigen Gräserpollenextrakten unter Verwendung eines perennialen oder eines kosaisonalen replektive prä- und kosaisonalen Dosierungsschemas. Die kürzeren Protokolle waren in beiden Studien dem perennialen Dosierungsschema hinsichtlich klinischer Wirksamkeit ebenbürtig [47, 48]. Es kann deshalb für Kinder mit Gräserpollenallergie anstelle eines perennialen ein prä- und kosaisonales Dosierungsschema empfohlen werden.

Ein „Carry-over“ Effekt, wie in Erwachsenenstudien für die Gräserpollen-Sublingualtabletten bis 2 Jahre nach Abschluss einer 3-jährigen SLIT nachgewiesen [49], wurde bisher in pädiatrischen Studien gemäß Kriterien der EMA [41] nicht dokumentiert. Zur Zeit läuft eine große multinationale DBPC-Langzeitstudie bei Kindern, welche den präventiven Effekt der SLIT mit einer Gräserpollen-Sublingualtablette hinsichtlich Progression der allergischen Rhinitis zum Asthma bronchiale während 3 Jahren der Behandlung und 2 Jahren follow-up nach Abschluss der SLIT untersucht [50].

Daten aus pädiatrischen Studien zur Wirksamkeit der SLIT gemäss den neueren Anforderungskriterien [41] mit Baumpollenextrakten in flüssiger oder Tablettenform liegen zur Zeit nicht vor.

Die aktuelle Datenlage zur Wirksamkeit der SLIT bei Hausstaubmilben-induzierter allergischer Rhinitis im Kindesalter ist heterogen [51]. Weitere Studien sind erforderlich, bevor eine SLIT mit Hausstaubmilben-Extrakten im Kindesalter empfohlen werden kann.

### SLIT bei Asthma

Es gibt zur Zeit keinen Konsens über die Wirksamkeit der SLIT bei Asthma. Dies gilt sowohl für Erwachsene [32] wie auch für Kinder [52]. In einer Subgruppen-Analyse von Kindern mit Gräserpollen-assoziiertem Asthma, welche im Rahmen einer grossen SLIT-Studie durchgeführt wurde, zeigte sich zwar eine signifikante Reduktion der Asthma-Symptome, der Verbrauch an inhalativen Medikamenten war aber nicht signifikant geringer als in der Kontrollgruppe [43]. In

einer anderen grossen SLIT-Studie zur Wirksamkeit einer Hausstaubmilben-Tablette bei leichtem bis mittelschwerem Asthma wurden auch Jugendliche ab dem 15. Lebensjahr eingeschlossen. In der Gesamtpopulation zeigte sich eine signifikante Reduktion der Dosis inhalativer Kortikosteroide, welche zur Kontrolle des Asthma bronchiale notwendig war [53].

Es sind zum Nachweis der SLIT-Wirksamkeit bei Asthma aber weitere Studien unter Einschluss ausschließlich pädiatrischer Patienten mit Asthma notwendig, wobei als Endpunkt die Reduktion der Dosis inhalativer Kortikosteroide zur Asthmakontrolle gemäß GINA-Kriterien [54] gewählt werden soll. Erst nach Vorliegen entsprechender Daten können Empfehlungen zur SLIT bei Kindern mit Asthma formuliert werden.

### Neue Indikationen

Neue Indikationsgruppen stehen im Blickfeld des Interesses:

- das orale Allergiesyndrom (OAS) bei Pollenallergien,
- das atopische Ekzem und
- die Nahrungsmittelallergie.

Die Effektivität einer AIT mit Pollenallergenen bei Vorliegen eines OAS ist ungewiss. Ein Teil der Patienten zeigt Verbesserungen. Eine generelle Empfehlung für diese Indikation liegt nicht vor [55, 56].

In der Behandlung des atopischen Ekzems bei nachgewiesener exogen bedingter Verschlechterung durch Hausstaubmilben-Exposition zeigen kontrollierte Studien eine Besserung der Symptome, vor allem bei schwerem atopischem Ekzem, in der Behandlung über ein Jahr [57, 58]. Das Vorliegen einer atopischen Dermatitis ist keine Kontraindikation für den Beginn einer AIT zur Behandlung respiratorischer Allergien. In einer systematischen Übersicht zur Wirksamkeit der AIT bei atopischer Dermatitis wurden 8 plazebokontrollierte, randomisierte Studien eingeschlossen. Vier davon sind pädiatrische und 3 gemischt pädiatrisch-adulte Studien [57]. Die Analyse der gepoolten Daten ergab einen signifikant positiven klinischen Effekt, insbesondere bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis [57]. Un-

Tab. 4. Vor- und Nachteile der verschiedenen AIT-Routen.

Route	Vorteile	Nachteile
<b>SLIT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Durchführbarkeit bei kleinen Kindern</li> <li>– Hohes Sicherheitsprofil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Risiko einer ungenügenden Compliance</li> <li>– Höhere Extrakt-Kosten</li> </ul>
<b>SCIT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gute Kontrolle der Compliance</li> <li>– Kontrolle der Wirksamkeit durch regelmässige Arztvisiten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Viele Arztvisiten</li> <li>– Höheres Risiko für Nebenwirkungen</li> <li>– Spritzenangst</li> </ul>

ter den eingeschlossenen Studien zeigte sich aber ein hoher Grad an Heterogenität, weshalb aus dieser Übersichtsarbeit keine generelle Empfehlung abgeleitet werden kann.

Die Nahrungsmittelallergie auf der Grundlage von Kuhmilch, Hühnerei, Erdnuss, Getreide, Baumnüssen, Fisch und Krustaceen stellt eine besondere Herausforderung dar. Kontrollierte, teils randomisierte Studien mit SLIT, oraler Immuntherapie (OIT) und Kombinationen einer SLIT oder OIT mit anti-IgE (Xolair) wurden durchgeführt. Zumeist wurde Erdnuss verwendet, da diese Allergieform selten in Remission geht. Eine Besserung im Sinne einer erhöhten Tagesmenge ließ sich bei einem Teil der Patienten zufriedenstellend erzielen. Eine nachhaltige Toleranzentwicklung mit konsekutivem Schutz bei unerwarteter Exposition ließ sich in einem weiteren Anteil erzielen. Zur Zeit kann aber keine generelle Empfehlung für diesen Therapieansatz bei NM-Allergien außerhalb von kontrollierten Studien gegeben werden [52, 59, 60, 61].

### Praktische Aspekte zur Durchführung einer AIT im Kindesalter

Die Frage, welche Route der AIT für Kinder gewählt werden soll, muss bei Verfügbarkeit von SLIT- und SCIT-Präparaten mit nachgewiesener Wirksamkeit und Sicherheit für die entsprechende Indikation unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile der einzelnen Routen und Dosierungsprotokolle (Tab. 4) individuell entschieden werden. Tabelle 5 umfasst verschiedene Aspekte, die es bei der Auswahl des für den Patienten und seiner Umgebung geeigneten Präparates und Dosierungsschemas zu berücksichtigen gilt,

Tab. 5. Kriterien zur individuellen Auswahl des für den Patienten geeigneten Präparates.

– Verfügbarkeit eines für die jeweilige Indikation bei Kindern geprüften und zugelassenen Extraktes
– Ausmass der nachgewiesenen klinischen Wirksamkeit
– Sicherheit
– Alter des Patienten („Spritzenangst“)
– Zu erwartende Compliance
– Präferenz von Seiten des Patienten (SLIT/SCIT)
– Kosten der AIT

um ein individuell optimales Behandlungsergebnis zu erzielen. Was für ein Kleinkind gut ist, mag für einen Jugendlichen mit eingeschränkter Motivation und geringer Therapie-Compliance nicht zutreffen. Um das Ziel eines möglichst großen therapeutischen und sekundär präventiven Benefits mit geringem Risiko und guter Therapie-Compliance zu erreichen, sind sowohl Arzt, Patient und Eltern, aber auch die ExtraktHersteller gefordert.

Aufgabe des Arztes ist die korrekte Abklärung, Indikationsstellung, Auswahl des Extraktes und Therapieprotokolls sowie eine gute Patientenführung. Letztere erfordert auch bei der SLIT regelmäßige Kontrollen, z.B. alle 3 Monate respektive bei Abgabe einer neuen Extrakt-Packung zur Überprüfung der klinischen Wirksamkeit, möglicher Nebenwirkungen und Therapie-Compliance. Kind und Eltern müssen in einer verständlichen Sprache über die Wirkungsweise der AIT, den zu erwartenden Erfolg, Sicherheitsaspekte und Verhalten bei unerwarteten Nebenwirkungen informiert werden. Dies sind wichtige Voraussetzungen für eine gute Mitarbeit, Motivation und Compliance der Kinder und ihrer Eltern. Die Allergologie-Gesellschaften Deutschlands, Österreichs und der Schweiz haben in ihrer neuen Leitlinie zur AIT [32] Patienten-Informationsblätter für die SCIT und SLIT entworfen und auf ihrer Homepage veröffentlicht ([www.dgaki.de](http://www.dgaki.de)).

Die Indikation zur AIT sowie die Auswahl des Extraktes und Therapieschemas soll durch den Spezialisten erfolgen [62]. Ärzte, welche die AIT durchführen, müssen bereit und fähig sein, mögliche Anaphylaxien bei Kindern zu behandeln. Wichtig sind

dabei neben technischen Aspekten auch Kenntnisse der alters- und gewichtsabhängigen Medikamentendosierung.

Die Aufgabe des Patienten respektive seiner Eltern liegt primär in der konsequenten Umsetzung der ärztlichen Verordnungen (Therapie-Compliance). Dies setzt das Verständnis der Wirkungsweise einer AIT voraus und die Bereitschaft, eine AIT auch über mehrere Jahre eigenverantwortlich umzusetzen (Therapieadhärenz).

Die Aufgabe der Hersteller besteht darin, ihre Allergenextrakte auch für Kinder, inklusive Kleinkinder im Vorschulalter, zu prüfen und zur Zulassung vorzulegen. Im Weiteren sollen einfachere und kürzere Behandlungsprotokolle erforscht werden mit dem Ziel, die Therapie-Compliance und Adhärenz der Patienten zu erhöhen.

### **EMA: hohe Hürden für Zulassung neuer Präparate**

Die zentrale europäische Zulassungsbehörde „European Medicines Agency (EMA)“ hat in einem „Pediatric Investigation Plan (PIP)“ sehr strikte Bedingungen zur Durchführung von Studien als Grundlage für eine Zulassung der Allergenextrakte im Kindesalter festgelegt [41]. Die Extrapolation von Daten aus Erwachsenenstudien auf die Gruppe der Kinder wird nicht erlaubt. In Übereinstimmung mit den Bedingungen für die Zulassung von Extrakten für Erwachsene werden für die Gruppe der Kinder separate 3-jährige doppelblind, plazebokontrollierte Studien verlangt, gefolgt von einer 2-jährigen, verblindeten Beobachtungszeit nach Abschluss der AIT, respektive Behandlung mit Plazebo. Damit werden pädiatrische Studien mit einer Gesamtdauer von 5 Jahren gefordert, ohne zwischenzeitliche Datenanalyse respektive Publikation von Interim-Resultaten [41].

Diese restriktiven Bestimmungen der EMA und ihre Umsetzbarkeit sind umstritten und werden zur Zeit unter Experten diskutiert [52]. Ist es ethisch vertretbar, dass in Studien bis zu 50% der Kinder ohne ihr Wissen und ohne Information der Eltern über 5 Jahre in einer Plazebogruppe eingeschlossen bleiben und während so langer Zeit nicht

von einer Behandlung profitieren können, die den Verlauf ihrer Allergie günstig beeinflussen könnte? Im Weiteren gilt speziell für die SCIT, dass viele nationale Ethik-Komitees die Durchführung von Studien mit mehrjährigen Plazeboinjektionen bei Kindern mit chronischen Krankheiten nicht erlauben.

Dazu kommt, dass solche Studien für die Extrakthersteller mit hohen Kosten verbunden sind, so dass finanzielle Ressourcen, welche für die Forschung und Entwicklung neuer Ansätze der AIT und deren Umsetzung in Klinik und Praxis vorgesehen sind, für administrative Zwecke aufgebraucht werden.

Viele Fragen bleiben unbeantwortet. Kann die Studiendauer für Kinder nicht abgekürzt werden? Ist es ethisch vertretbar, Kindern den potentiell therapeutischen Benefit einer AIT vorzuenthalten, nur weil mit den bisher durchgeführten pädiatrischen Studien nicht der höchste Grad an Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und sekundär präventiver Effekte besteht? In welchem Ausmaß können Daten aus Erwachsenenstudien auf Kinder übertragen werden?

Diese Fragen wurden kürzlich an einem durch die EAACI organisierten Workshop zwischen Experten der Pädiatrischen Allergologie und Vertretern der EMA und der ethischen Komitees diskutiert und schriftlich festgehalten [52]. Die Antworten von Seite der EMA stehen bis heute aus.

### **Wie können mehr Kinder mit AIT behandelt werden?**

Zur Zeit werden in Europa – mit regionalen Unterschieden – nur zirka 1 – 5% der Kinder mit allergischer Rhinokonjunktivitis mit einer AIT behandelt [64]. Dabei erhalten je nach Land zirka 75% der Kinder eine SCIT, 25% eine SLIT in flüssiger oder Tablettenform [65]. In Zukunft soll einer höheren Anzahl von Kindern eine AIT ermöglicht werden, mit dem Ziel, durch frühzeitige Intervention den Verlauf der Allergie nicht nur transient, sondern definitiv günstig zu beeinflussen.

Dazu beitragen können einfachere Protokolle mit weniger Subkutan-Injektionen und schnellerer Aufdosierung bei der SCIT sowie kürzere Behandlungsprotokolle bei der

SLIT. Eine wichtige Voraussetzung ist auch die Schaffung einer entsprechenden Infrastruktur mit geschultem Personal und genügend Raum.

Die Therapietreue ist geringer als von den Spezialisten angenommen und trägt dazu bei, dass der therapeutische Benefit in vielen Fällen ungenügend ist [32]. Die Umsetzung von Maßnahmen zur Verbesserung der Therapie-Compliance und Adhärenz (z.B. Recall-Systeme) sind dringend erforderlich.

Die klinische Wirksamkeit der AIT soll weiter verbessert werden. Dazu beitragen könnten neuere Adjuvantien zur verstärkten Stimulation des Immunsystems [66], rekombinante modifizierte oder nicht modifizierte Allergene, die hinsichtlich Qualität und Konzentration der Major-Allergene genau standardisiert sind [67] oder synthetisch hergestellte Allergenpeptide [68].

Auch neue Applikationsformen wie die intralymphatische Allergeninjektion (ILIT) oder die für Kinder eher geeignete epikutane Allergenapplikation (EPIT) stellen interessante Wege der AIT dar, die in ersten klinischen Studien erfolgsversprechend sind [69, 70].

## Zusammenfassung

Neue Strategien zur primären oder sekundären Immunprävention oder frühzeitigen Intervention unmittelbar nach Beginn einer allergischen Krankheit machen Kinder zur wichtigsten Gruppe für eine AIT. Das erste Zeitfenster umfasst Kinder mit erhöhtem Risiko für eine Sensibilisierung auf inhalative Allergene. Ziel der primärpräventiven AIT ist es, Sensibilisierungen und Ausbruch der allergischen Krankheit zu verhindern. Eine zweite Strategie stellt die AIT bei Kleinkindern mit nachgewiesener Sensibilisierung, aber noch fehlender klinischer Manifestation der Allergie dar, im Sinne einer spezifischen Immunprophylaxe. Dabei soll der Ausbruch der Allergie und die Entwicklung weiterer Sensibilisierungen vermieden werden. Erste klinische Studien zeigen, dass immunologische Effekte mit diesen präventiven Formen der AIT induzierbar sind. Offene Fragen betreffen aber die Allergendosis und Zusammensetzung der Extrakte, Applikationsform und Definition des Zeitfensters für eine früh-

zeitige Intervention zur aktiven Toleranzentwicklung.

Bis diese Fragen geklärt sind, bleibt eine frühzeitige AIT, mit Beginn kurz nach Ausbruch der allergischen Symptome, bei Kindern die zur Zeit attraktivste und eine in Klinik und Praxis umsetzbare Form der AIT. Dies gilt auch bei Kindern mit nur leichter allergischer Rhinokonjunktivitis mit dem Ziel, das Potential für den krankheitsmodifizierenden Effekt der AIT optimal auszuschöpfen. Es sind aber auch bei diesem zweiten Zeitfenster zur Frühintervention noch weitere klinische Studien notwendig. Sie sollen nachweisen, dass mit einer frühzeitigen AIT in den ersten 12 – 24 Monaten nach Beginn der allergischen Rhinokonjunktivitis der weitere Krankheitsverlauf günstiger und definitiv beeinflusst werden kann – im Vergleich zur heute üblichen Praxis, bei der eine AIT erst zu einem späteren Zeitpunkt und bei Kindern mit mittelschwerer bis schwerer allergischer Rhinitis eingesetzt wird.

## Literatur

- [1] Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daurés JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99: 450-453. [CrossRef PubMed](#)
- [2] Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy.* 2003; 33: 206-210. [CrossRef PubMed](#)
- [3] Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy.* 2006; 61: 198-201. [CrossRef PubMed](#)
- [4] Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007; 17: 85-91. [PubMed](#)
- [5] Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Koivikko A, Norberg LA, Valovirta E, Wahn U, Möller C; The PAT investigator group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy.* 2007; 62: 943-948. [CrossRef PubMed](#)
- [6] Madonini E, Agostinis F, Barra R, Berra A, Donadio D, Pappacoda A, Stefani E, Tierno E.

- Long-term and preventive effects of sublingual allergen-specific immunotherapy: a retrospective, multicentric study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2003; 16: 73-79. [PubMed](#)
- [7] Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31: 1392-1397. [CrossRef PubMed](#)
- [8] Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, Ricciardi L. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31: 1295-1302. [CrossRef PubMed](#)
- [9] Reha CM, Ebru A. Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2007; 35: 44-51. [CrossRef PubMed](#)
- [10] Szépfalusi Z, Bannert C, Ronceray L, Mayer E, Hassler M, Wissmann E, Dehlink E, Gruber S, Graf A, Lupinek C, Valenta R, Eiwegger T, Urbanek R. Preventive sublingual immunotherapy in preschool children: first evidence for safety and pro-tolerogenic effects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25: 788-795. [CrossRef PubMed](#)
- [11] Matricardi PM, Bockelbrink A, Keil T, Grüber C, Niggemann B, Hamelmann E, Wahn U, Lau S. Dynamic evolution of serum immunoglobulin E to airborne allergens throughout childhood: results from the Multi-Centre Allergy Study birth cohort. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39: 1551-1557. [CrossRef PubMed](#)
- [12] Holt P, Rowe J, Kusel M, Parsons F, Hollams EM, Bosco A, McKenna K, Subrata L, de Klerk N, Serralha M, Holt BJ, Zhang G, Loh R, Ahlstedt S, Sly PD. Towards improved prediction of risk for atopy and asthma amongst preschoolers: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: 645-651. [CrossRef](#)
- [13] Matricardi PM. Molecular profile clustering of IgE responses and potential implications for specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013; 13: 438-445. [CrossRef PubMed](#)
- [14] Strickland DH, Thomas JA, Mok D, Blank F, McKenna KL, Larcombe AN, Sly PD, Holt PG. Defective aeroallergen surveillance by airway mucosal dendritic cells as a determinant of risk for persistent airways hyper-responsiveness in experimental asthma. *Mucosal Immunol.* 2012; 5: 332-341. [CrossRef PubMed](#)
- [15] Matricardi PM. Allergen-specific immunoprophylaxis: toward secondary prevention of allergic rhinitis? *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25: 15-18. [CrossRef PubMed](#)
- [16] Asarnoj A, Ostblom E, Kull I, Lilja G, Pershagen G, Hedlin G, van Hage M, Wickman M. Sensitization to inhalant allergens between 4 and 8 years of age is a dynamic process: results from the BAMSE birth cohort. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 1507-1513. [CrossRef PubMed](#)
- [17] Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U; Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet.* 2006; 368: 763-770. [CrossRef PubMed](#)
- [18] Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, Wahn U; Multicentre Allergy Study Group. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet.* 2000; 356: 1392-1397. [CrossRef PubMed](#)
- [19] Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116: 744-749. [CrossRef PubMed](#)
- [20] Scala E, Alessandri C, Bernardi ML, Ferrara R, Palazzo P, Pomponi D, Quarantino D, Rasi C, Zaffiro A, Zennaro D, Mari A. Cross-sectional survey on immunoglobulin E reactivity in 23,077 subjects using an allergenic molecule-based microarray detection system. *Clin Exp Allergy.* 2010; 40: 911-921. [CrossRef PubMed](#)
- [21] Melioli G, Marcomini L, Agazzi A, Bazurro G, Tosca M, Rossi GA, Minale P, Rossi R, Reggiardo G, Canonica GW, Passalacqua G. The IgE repertoire in children and adolescents resolved at component level: a cross-sectional study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23: 433-440. [CrossRef PubMed](#)
- [22] Hatzler L, Panetta V, Lau S, Wagner P, Bergmann RL, Illi S, Bergmann KE, Keil T, Hofmaier S, Rohrbach A, Bauer CP, Hoffman U, Forster J, Zepp F, Schuster A, Wahn U, Matricardi PM. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to Phleum pratense in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 894-901.e5. [CrossRef PubMed](#)
- [23] Schmid-Grendelmeier P. Rekombinante Allergene. Routinediagnostik oder Wissenschaft? *Hautarzt.* 2010; 61: 946-953. [CrossRef PubMed](#)
- [24] Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy.* 2012; 67: 709-711. [CrossRef PubMed](#)
- [25] Stringari G, Tripodi S, Caffarelli C, Dondi A, Asero R, Di Rienzo Businco A, Bianchi A, Candelotti P, Ricci G, Bellini F, Maiello N, Miraglia del Giudice M, Frediani T, Sodano S, Dello Iacono I, Macrì F, Peparini I, Povesi Dascola C, Patria MF, Varin E, et al; Italian Pediatric Allergy Network (I-PAN). The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134: 75-81. [CrossRef PubMed](#)
- [26] Holt PG. Immunoprophylaxis of atopy: light at the end of the tunnel? *Immunol Today.* 1994; 15: 484-489. [CrossRef PubMed](#)
- [27] Holt PG, Sly PD, Sampson HA, Robinson P, Loh R, Lowenstein H, Calatroni A, Sayre P. Prophylactic use of sublingual allergen immunotherapy in high-risk children: a pilot study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132: 991-3.e1. [CrossRef PubMed](#)
- [28] Zolkipli Z, Roberts G, Cornelius V, et al. Randomized controlled trial of primary prevention of atopy using house dust mite allergen oral immunotherapy in early childhood. *Allergy.* 2014; 69 (Suppl.99): 105.
- [29] Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW, Papadopoulos NG, Rotiroli G, Scadding G, Timmermans F, Valovirta E. Paediatric rhinitis: position paper of the Euro-

- pean Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2013; 68: 1102-1116. [PubMed](#)
- [30] Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131: 1361-1366. [CrossRef PubMed](#)
- [31] Calderon MA, Alves B, Jacobson M et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 1:CD001936. SCIT Meta-analysis (2007).
- [32] Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Leitlinie zur (allergen-) spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Allergo J Int. 2014; 23: 282-319. [CrossRef](#)
- [33] Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, Passalacqua G, Potter P, Valovirta E. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. Allergy. 2007; 62: 317-324. [CrossRef PubMed](#)
- [34] Kuna P, Kaczmarek J, Kupczyk M. Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to *Alternaria alternata* in children. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127: 502-508.e1, 6. [CrossRef PubMed](#)
- [35] Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 8: CD001186. [PubMed](#)
- [36] Kannan JA, Epstein TG. Immunotherapy safety: what have we learned from surveillance surveys? Curr Allergy Asthma Rep. 2013; 13: 381-388. [CrossRef PubMed](#)
- [37] Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. J Allergy Clin Immunol. 2006; 117: 169-175. [CrossRef PubMed](#)
- [38] Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, Nelson M, Weber R, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Khan DA, Lang DM, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles S, Wallace D. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127 (Suppl): S1-S55. [CrossRef PubMed](#)
- [39] Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006; 117: 263-268. [CrossRef PubMed](#)
- [40] Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 942-949. [CrossRef PubMed](#)
- [41] EMA/PDCO. Standard Pediatric Investigation Plan for Allergen Products for Specific Allergen Immunotherapy. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/11/WC500015814.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500015814.pdf).
- [42] Radulovic S, Calderon MA, Wilson et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 12: CD002893.
- [43] Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, Knecht R, Stephan V, Tholstrup B, Weisshaar C, Kaiser F. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2009; 123: 167-173.e7. [CrossRef PubMed](#)
- [44] Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127: 64-71, 71.e1-71.e4. [CrossRef PubMed](#)
- [45] Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, de Beaumont O, Le Gall M; SLIT Study Group. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol. 2009; 123: 160-166.e3. [CrossRef PubMed](#)
- [46] Wahn U, Klimek L, Ploszczuk A, Adelt T, Sandner B, Trebas-Pietras E, Eberle P, Bufe A; SLIT Study Group. High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: a double-blind, placebo-controlled study. J Allergy Clin Immunol. 2012; 130: 886-93.e5. [CrossRef PubMed](#)
- [47] Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G, Vita D, Valenzise M, De Luca R, Passalacqua G. Direct comparison between continuous and coseasonal regimen for sublingual immunotherapy in children with grass allergy: a randomized controlled study. Pediatr Allergy Immunol. 2011; 22: 803-807. [CrossRef PubMed](#)
- [48] Stelmach I, Kaluzińska-Parzyszek I, Jerzynska J, Stelmach P, Stelmach W, Majak P. Comparative effect of pre-coseasonal and continuous grass sublingual immunotherapy in children. Allergy. 2012; 67: 312-320. [CrossRef PubMed](#)
- [49] Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, Wurtzen PA, Andersen JS, Tholstrup B, Riis B, Dahl R. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129: 717-725.e5. [CrossRef PubMed](#)
- [50] Valovirta E, Berstad AK, de Blic J, Bufe A, Eng P, Halken S, Ojeda P, Roberts G, Tommerup L, Varga EM, Winnergard I; GAP investigators. Design and recruitment for the GAP trial, investigating the preventive effect on asthma development of an SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in children with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. Clin Ther. 2011; 33: 1537-1546. [CrossRef PubMed](#)
- [51] Calderon MA, Casale TB, Nelson HS, Demoly P. An evidence-based analysis of house dust mite allergen immunotherapy: a call for more rigorous clinical studies. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132: 1322-1336. [CrossRef PubMed](#)
- [52] Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, Matricardi PM, Varga EM, Kopp MV, Eng P, Niggemann B, Nieto A, Valovirta E, Eigenmann PA, Pajno G, Bufe A, Halken S, Beyer K, Wahn U; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: an EAACI position statement. Pediatr Allergy Immunol. 2012; 23: 300-306. [CrossRef PubMed](#)
- [53] Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP, Malcus I, Ljørring C, Canonica GW. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy

- tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; *134*: 568-575.e7. [CrossRef PubMed](#)
- [54] *Global Initiative for Asthma (GINA)*. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2014). [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- [55] Mauro M, Russello M, Incorvaia C, Gazzola G, Frati F, Moingeon P, Passalacqua G. Birch-apple syndrome treated with birch pollen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; *156*: 416-422. [CrossRef PubMed](#)
- [56] Mari A, Ballmer-Weber BK, Vieths S. The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; *5*: 267-273. [CrossRef PubMed](#)
- [57] Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; *132*: 110-117. [CrossRef PubMed](#)
- [58] Novak N, Bieber T, Hoffmann M, Fölster-Holst R, Homey B, Werfel T, Sager A, Zuberbier T. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; *130*: 925-31.e4. [CrossRef PubMed](#)
- [59] Sun J, Hui X, Ying W, Liu D, Wang X. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for peanut allergy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy Asthma Proc.* 2014; *35*: 171-177. [CrossRef PubMed](#)
- [60] Gorelik M, Narisety SD, Guerrerio AL, Chichester KL, Keet CA, Bieneman AP, Hamilton RG, Wood RA, Schroeder JT, Frischmeyer-Guerrerio PA. Suppression of the immunologic response to peanut during immunotherapy is often transient. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; *135*: 1283-1292. [CrossRef PubMed](#)
- [61] Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, Steele PH, Kamilaris J, Berglund JP, Burk C, Hiegel A, Carlisle S, Christie L, Perry TT, Pesek RD, Sheikh S, Virkud Y, Smith PB, Shamji MH, Durham SR, Jones SM, Burks AW. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; *133*: 468-475. [CrossRef PubMed](#)
- [62] Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E; EAACI Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2006; *61* (Suppl 82): 1-20. [CrossRef PubMed](#)
- [63] Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, Bousquet J, Calderón M, Compalati E, Durham SR, van Wijk RG, Larenas-Linnemann D, Nelson H, Passalacqua G, Pfaar O, Rosário N, Ryan D, Rosenwasser L, Schmid-Grendelmeier P, Senna G, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 2014; *7*: 6. [CrossRef PubMed](#)
- [64] Bufe A, Roberts G. Specific immunotherapy in children. *Clin Exp Allergy.* 2011; *41*: 1256-1262. [CrossRef PubMed](#)
- [65] *Visiongain*. The World Allergy Market, 2006 – 2011. A Visiongain Report, Rx-OTC-Rush Visiongain. 2011. p. 1-116.
- [66] Pfaar O, Cazan D, Klimek L, Larenas-Linnemann D, Calderon MA. Adjuvants for immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012; *12*: 648-657. [CrossRef PubMed](#)
- [67] Jutel M, Solarewicz-Madejek K, Smolinska S. Recombinant allergens: the present and the future. *Hum Vaccin Immunother.* 2012; *8*: 1534-1543. [CrossRef PubMed](#)
- [68] Patel D, Couroux P, Hickey P, Salapatek AM, Laidler P, Larché M, Hafner RP. Fel d 1-derived peptide antigen desensitization shows a persistent treatment effect 1 year after the start of dosing: a randomized, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; *131*: 103-9.e1, 7. [CrossRef PubMed](#)
- [69] Johansen P, von Moos S, Mohanan D, Kündig TM, Senti G. New routes for allergen immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2012; *8*: 1525-1533. [CrossRef PubMed](#)
- [70] Senti G, von Moos S, Tay F, Graf N, Sonderegger T, Johansen P, Kündig TM. Epicutaneous allergen-specific immunotherapy ameliorates grass pollen-induced rhinoconjunctivitis: A double-blind, placebo-controlled dose escalation study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; *129*: 128-135. [CrossRef PubMed](#)

Dr. med. P.A. Eng  
 Pädiatrische Pneumologie und Allergologie  
 Klinik für Kinder und Jugendliche  
 CH-5001 Aarau  
 Schweiz  
 e-mail: peter.eng@ksa.ch