

Monatsschr Kinderheilkd 2018 · 166:521–528  
<https://doi.org/10.1007/s00112-018-0478-2>  
 Online publiziert: 6. April 2018  
 © Der/die Autor(en) 2018.

#### Redaktion

A. Borkhardt, Düsseldorf  
 S. Wirth, Wuppertal



CrossMark

Z. Szépfalusi<sup>1</sup> · F. Horak Jr<sup>2</sup> · T. Eiwegger<sup>3</sup> · E. Horak<sup>4</sup> · I. Huttegger<sup>5</sup> · S. Wolf-Abdolvahab<sup>6</sup> · E.-M. Varga<sup>7</sup> · J. Riedler<sup>8</sup> · AG Pneumologie und Allergologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde

<sup>1</sup> Univ.-Klinik für Kinder und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>2</sup> Allergiezentrum Wien West, Wien, Österreich

<sup>3</sup> Hospital for Sick Children, Toronto, Kanada

<sup>4</sup> Department für Kinder und Jugendheilkunde, Päd. Pneumologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

<sup>5</sup> Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Uniklinikum Salzburg, Salzburg, Österreich

<sup>6</sup> Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, SMZ Ost, Wien, Österreich

<sup>7</sup> Klin. Abt. für Päd. Pulmonologie und Allergologie, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Graz, Österreich

<sup>8</sup> Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Kardinal Schwarzenberg Klinikum, Schwarzach, Österreich

# Kurzfassung zur allergen-spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

## Übersicht über in Österreich zugelassene Allergenpräparate – Update 2017

### Einleitung

Das Angebot an in Österreich registrierten Arzneimitteln und -spezialitäten hat sich in den letzten Jahren stark geändert. Da die Zulassungen für etliche Arzneimittel und -spezialitäten zur allergenspezifischen Immuntherapie (AIT) bereits das frühe Kleinkindalter (zwischen „ab 2. Lebensjahr [Lj.]“ und „ab 6. Lj.“) umfassen, sind alle Fachärzte (für Kinder- und Jugendheilkunde, Dermatologie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Pneumologie) gefordert und letztendlich verpflichtet, nach gewissenhafter Prüfung der Datenlage aus den zugelassenen Produkten zu wählen. Dieser Anforderung soll in diesem Konsensusreport-Update 2017 Rechnung getragen

Die ungekürzte Fassung des Konsensusreport 2017 der AG Pneumologie und Allergologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde ist als Online-Publikation erschienen. Sie findet sich unter <https://doi.org/10.1007/s00112-018-0448-8> im Online-Archiv dieser Zeitschrift.

werden. Für die Wahl einer AIT soll eine Entscheidungshilfe zur Verfügung gestellt werden, indem alle zurzeit in Österreich erhältlichen Präparate und Eckdaten von Studien aufgelistet werden. Auch diese Liste unterscheidet sich aufgrund der unterschiedlichen Zulassungen in Österreich und Deutschland von jener der deutschen AWMF-Leitlinie [50]. Obwohl auf die Indikationen der AIT kurz eingegangen wird, möchten wir bezüglich offener Diskussionspunkte und spezieller Aspekte auf die überarbeitete Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF; zit. nach [70]) hinweisen. Insbesondere kann diese Übersichtsarbeit keine „Reihung“ bestimmter allergenspezifischer Immuntherapeutika in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheitsprofil vornehmen, da hierzu für das Kindes- und Jugendalter kaum Vergleichsstudien vorliegen [70].

Die Bereiche „Zielsetzung der Immuntherapie mit Allergenen“, „immunologische Wirkmechanismen“, „Aller-

genextrakte“, „Indikationen und Kontraindikationen“, „Durchführung und Applikationsformen“, „Sicherheit, Risikofaktoren und unerwünschte Wirkungen“ und „Notfalltherapie“ sind in der Langfassung im Online-Archiv der *Monatsschrift Kinderheilkunde* zu beziehen [70].

### Wirksamkeit in klinischen Studien

„Subcutaneous immunotherapy“ (SCIT) und „sublingual immunotherapy“ (SLIT) sind bei geeigneter Indikation und richtiger Anwendung im Kindesalter als risikoarm anzusehen. Die Rate von systemischen Reaktionen beträgt unter 0,1 % der Injektionen bei SCIT. Die Indikationsstellung zielt primär auf die Verbesserung einer bereits bestehenden Allergiesymptomatik ab. Gerade in der Pädiatrie ergeben sich aufgrund der sequenziellen Dynamik der Allergiesymptome über das Kindesalter durch die AIT aber auch Aspekte im Sinne einer Sekundärprä-

vention allergischer Erkrankungen (z. B. Vorbeugung eines Asthma bronchiale bei bestehender allergischer Rhinitis). Diese Aspekte sind in letzter Zeit neu in die Diskussion geraten, da bisher keine doppelblinden placebokontrollierten (DBPC-)Studien für diese Altersgruppen vorlagen und damit eine schlüssige Indikationsstellung unter dem Sekundärpräventionsaspekt noch immer weitestgehend aussteht. Dies sollte sich aber nach Beendigung von Studien mit hohen Patientenzahlen und qualitativ hochwertigem Studiendesign bald ändern. Während die Indikation zur AIT bei einer potenziell lebensbedrohlichen Insektengiftallergie prinzipiell altersunabhängig gestellt wird, gilt für Inhalationsallergien, basierend auf den existierenden Richtlinien der World Health Organization (WHO) zur Immuntherapie von 1998, den Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines von 2001 und den Global Initiative for Asthma (GINA) Guidelines 2017, ein Lebensalter  $\geq 5$  Jahre als Empfehlung für den Beginn der Immuntherapie. Die bisher übliche Forderung, wohl aus der Erwachsenenmedizin übernommen, zumindest 2 Beschwerdeperioden mit ähnlicher Allergiesymptomatik vor Erwägung einer AIT aufzuweisen, ist in letzter Zeit der Hoffnung einer Frühintervention im Sinne der Beeinflussung des „allergischen Marsches“ gewichen. Allerdings sind die wenigsten Immuntherapiepräparate für Patienten im Alter vor dem 5. Lebensjahr zugelassen oder lizenziert, und bei noch nicht eindeutiger Symptomatik dient die 2. Episode zur präzisen Indikationsstellung. Die gängige Therapieform ist eine ganzjährige; für manche Produkte wird eine präseasonale oder eine präkosaisonale Applikation empfohlen. Einschlägige pädiatrische Daten liegen hierzu nur eingeschränkt vor.

### Allergische Rhinokonjunktivitis

Die allergische Rhinokonjunktivitis (RC) stellt eine häufige Erkrankung in der Pädiatrie dar. Die AIT bietet (neben der oft eingeschränkten Möglichkeit der Allergenkarenz) den einzigen kausalen Zugang zu dieser Erkrankung. Das Positionspaper der European Academy of All-

ergy and Clinical Immunology (EAACI) aus dem Jahr 2013 zum Thema allergische Rhinitis im Kindesalter gibt zur AIT folgendes Statement ab:

*allergen-specific immunotherapy is helpful in IgE mediated allergic rhinitis and may prevent the progression of allergic disease (Roberts et al., zit. nach [70]).*

Die Evidenz der Wirksamkeit einer AIT in der Pädiatrie stützt sich auf einige wenige Daten von hoher Qualität und zahlreichen Daten unterschiedlicher Qualität [70]. In diesem Abschnitt wird die Wirksamkeit der AIT bei allergischer RC im Kindesalter anhand rezenter Publikationen beleuchtet.

In der deutschsprachigen Leitlinie zur AIT bei Immunglobulin(Ig)E-vermittelten Erkrankungen findet sich eine Liste von Präparaten der SIT zur Verfügung stehenden Präparate in Deutschland, die der Therapie-Allergene-Verordnung unterliegen. Diese zulassungsbedürftigen Therapieallergene betreffen Erle, Hasel, Birke, Süßgräser, Hausstaubmilbe, Bienen- und Wespengift. Weitere (seltener indizierte) Therapieallergene sind in dieser Liste nicht angeführt, so ist z. B. eine DBPC-Studie zu *Alternaria* bei Kindern und Jugendlichen dort nicht zu finden. Die Liste wird halbjährlich aktualisiert (letzter Aktualisierungsstand 06/2017); die dort gelisteten Präparate mit den dazugehörigen Studien erfüllen auf den ersten Blick strenge Qualitätskriterien:

- Allergenextrakt und -dosis sind standardisiert;
- Randomisiertes, DBPC-Studien-Design;
- Angabe eines Symptomen-Medikation-Scores und/oder beider Einzel-Scores;
- Angabe zur statistischen Auswertung;
- Statistisch signifikantes Ergebnis und die Wirksamkeit des Verums betragen mindestens 20 % über Placebo.

Allerdings sind bei dieser Liste einige Ausnahmen möglich, da z. B. abweichend von den aktuellen Anforderungen jene vom Paul-Ehrlich-Institut im Jahr der Zulassung geforderten Kriterien maßgeblich sind. Es wird auch erwähnt, dass

einzelne Produkte, die in Studien eine Wirksamkeit zeigten, aber den oben genannten Kriterien nicht entsprechen, zur klinischen Dokumentation dennoch angeführt werden. Bei der Durchsicht der publizierten Listen erkennt man rasch die begrenzte Studienlage im Kindesalter (<http://www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit/sit-produkte-studien-zulassung/>). Nachfolgend eine Zusammenfassung dazu:

Die Wirksamkeit einer Immuntherapie im Kindesalter bei allergischer RC durch Gräserpollen ist durch einige hochqualitative Studien, die die oben genannten Kriterien erfüllen, gut belegt. Bei allen gelisteten Studien handelt es sich um die SLIT. Drei Studien wurden mit der Grazax®-Sublingualtablette durchgeführt: An 345 Patienten mit saisonaler allergischer RC im Alter von 5 bis 17 Jahren, an 253 Patienten mit saisonaler allergischer RC mit/ohne Asthma im Alter von 5 bis 16 Jahren und eine Studie mit Oralair®-Sublingualtablette an 278 Patienten mit saisonaler allergischer RC im Alter 5 bis 17 Jahren. Zu ergänzen ist eine gerade zur Publikation akzeptierte Studie (Grazax-Asthma-Prevention[GAP]-Studie), die an einer Gruppe von 812 Kindern (Alter: 5 bis 12 Jahre) mit allergischer RC primär den präventiven Effekt einer SLIT mit Grazax® auf die Asthmaentwicklung untersuchte, sekundär aber auch die Wirksamkeit der Behandlung auf RC-Symptome und/oder Medikation über 3 Jahre Therapie und 2-Jahre-Follow-up zeigen konnte. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei der durch eine Gräserpollenallergie ausgelösten allergischen RC die Wirksamkeit der SLIT im Kindesalter durch DBPC-Studien mit hohen Patientenzahlen belegt werden konnte. Es fanden sich signifikante Verbesserungen der Symptomen-, Medikamenten-Scores und des kombinierten Symptomen-Medikamenten-Scores sowie eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Placebo.

Bezüglich einer allergischen RC, ausgelöst durch Baumpollen und Hausstaubmilben, sind entsprechende qualitativ hochstehende Studien im Hinblick auf Wirksamkeit einer Immuntherapie

(SCIT und auch SLIT) nur eingeschränkt vorhanden.

Abgesehen von den Statements der oben genannten Leitlinie gibt es zahlreiche Review-Arbeiten und Metaanalysen zur Effektivität der SIT, wobei die inkludierten Studien jedoch nicht oben genannte strenge Qualitätskriterien erfüllen. Diese Publikationen konnten mehrheitlich eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptomen- und/oder Medikamenten-Scores aufzeigen, wenngleich Studiendesign, Patientenzahlen und Behandlungsdauer eine große Heterogenität erkennen lassen. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2013 mit 17 doppelblinden randomisierten kontrollierten Studien, eine davon mit Teilnehmenden im Kindesalter, die bei Patienten mit saisonaler allergischer RC mithilfe einer SCIT durchgeführt wurden, zeigte einen positiven Effekt auf Symptome, Medikamentenverbrauch und Lebensqualität.

Ebenfalls 2013 wurde eine umfassende Übersicht zur Wirksamkeit der SCIT bei Hausstaubmilbenallergie publiziert, wobei die Studienergebnisse insgesamt heterogen waren und sich in der Arbeit ebenfalls nur eine einzige placebokontrollierte Studie an 30 pädiatrischen Patienten mit allergischer RC und Asthma fand.

Ein umfangreicher rezenter pädiatrischer Review zur AIT (SCIT und SLIT) bei allergischer RC bzw. Asthma wurde von Kim et al. publiziert. In diese Arbeit fließen 34 „randomized controlled trials“ ein (in der Summe 2638 Kinder mit Asthma und/oder allergischer RC): 13 Studien (920 Kinder) SCIT vs. Placebo; 18 Studien (1583 Kinder) SLIT vs. Placebo; drei Studien (135 Kinder) verglichen SCIT mit SLIT. Drei Studien in dieser Arbeit (mit jeweils 205/50/30 Kindern) untersuchten die Effektivität der SCIT bei allergischer RC (*Cladosporium*, *Alternaria* bzw. Gräser-/Birkenpollen vs. Placebo) mit der Conclusio einer „moderaten“ Evidenz, was laut Definition der Autoren einer 15- bis 40%igen Verbesserung im Vergleich zu Placebo entsprach.

Zwölf Studien (insgesamt 1065 Kinder) evaluierten die Effektivität einer SLIT bei allergischer RC, wobei 6 Studien davon an Patienten mit Hausstaubmil-

Monatsschr Kinderheilkd 2018 · 166:521–528 <https://doi.org/10.1007/s00112-018-0478-2>  
© Der/die Autor(en) 2018.

Z. Szépfalusi · F. Horak Jr · T. Eiwegger · E. Horak · I. Huttegger · S. Wolf-Abdolvahab · E.-M. Varga · J. Riedler · AG Pneumologie und Allergologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde

## Kurzfassung zur allergenspezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Übersicht über in Österreich zugelassene Allergenpräparate – Update 2017

### Zusammenfassung

Der Konsensreport 2009 zur allergenspezifischen Immuntherapie (AIT) bei Immunglobulin(Ig)E-vermittelten allergischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter ist aufgrund zunehmend größerer Angebote an Allergenpräparaten und der sehr heterogenen Studienlage entstanden. Mittlerweile erfährt die Landschaft der Immuntherapie eine deutliche Umgestaltung (Verordnung der Europäischen Union [EU], Therapie-Allergene-Verordnung etc.). Geblieben ist die ethische Verpflichtung, Kinder und Jugendliche möglichst mit Allergenpräparaten zu behandeln, die auch in Studien an Kindern und Jugendlichen geprüft sowie als wirksam und sicher eingestuft worden sind (EU-Regulative, European Medicines Agency [EMA]). Die 2017 aktualisierte, für Österreich geltende Liste der

Immuntherapiepräparate mit besonderem Bezug zu Kindern und Jugendlichen wurde nunmehr angepasst. Eine kritische Betrachtung der Studienlandschaft wurde abermals verfolgt. Einige neu auf den Markt gekommene Immuntherapieprodukte zeigen eine verbesserte Datenlage aus Studien, die ausschließlich an Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden. Daher können diese zugelassenen und lizenzierten Produkte zur indikationsgerechten Verwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen werden.

### Schlüsselwörter

Hypersensitivität · Immunologische Desensibilisierung · Sublinguale Immuntherapie · Subkutane Injektionen · State-of-the-Art-Review

## Abridged version of allergen-specific immunotherapy for IgE-mediated diseases in childhood and adolescence. Overview of approved allergen products in Austria Update 2017

### Abstract

The consensus report from 2009 on allergen-specific immunotherapy for immunoglobulin E (IgE) mediated allergic diseases in childhood and adolescence was issued due to the increasingly large offer of allergen preparations and the heterogeneous state of studies. The field of immunotherapy has now undergone a clear restructuring (regulations of the European Union [EU], therapy allergen regulations etc.). There remains the ethical obligation to treat children and adolescents with allergen preparations, which were also tested in studies including children and adolescents and were classified as being effective and safe (EU regulative, European Medicines Agency [EMA]). The updated list of immunotherapy preparations from 2017 with particular reference to children

and adolescents valid for Austria has now been adapted. A critical reappraisal of the study situation has been carried out. Some immunotherapy products which have recently come onto the market show an improved dataset from studies that were carried out exclusively on children and adolescents. These approved and licensed products can therefore be recommended for indication-compliant administration to children and adolescents.

### Keywords

Hypersensitivity · Immunologic desensitization · Sublingual immunotherapy · Subcutaneous injections · State of the-art review

benallergie durchgeführt wurden. Die Studienergebnisse waren insgesamt sehr heterogen, mit einer breiten Effektivitätsbeurteilung durch die Autoren von „weak“ über „moderate“ bis „strong“.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aufgrund der vorhandenen Datenlage die AIT im Kindesalter bei allergischer RC eine wirksame Therapieform darstellen kann, wenngleich die Datenfülle zwar umfangreich, aber sehr heterogen und von sehr unterschiedlicher Qualität ist [70]. Wichtige Aspekte der Langzeitwirkung und des „disease-modifying effect“ bedürfen noch weiterer Untersuchungen.

## Allergisches Asthma bronchiale

Lange Zeit stellt das Asthma bronchiale als Kontraindikation für eine AIT dar. Diese Einschränkung gilt in den letzten Jahren nur mehr für das unkontrollierte Asthma bronchiale. In die aktuellste Cochrane-Analyse zu Wirksamkeit und Sicherheit der SCIT beim allergischen Asthma bronchiale wurden 88 Studien eingeschlossen, 42 davon bei Hausstaubmilben-, 27 bei Pollen-, 10 bei Tierhaar- und 2 bei *Cladosporium*-Allergie. Dabei konnte eine signifikante Verbesserung des Asthma-Symptomen-Scores unter SCIT gezeigt werden. Zudem wurde eine signifikante Reduktion der spezifischen bronchialen Hyperreagibilität nachgewiesen. Die Lungenfunktion wurde durch die SCIT nicht beeinflusst. Bei einem von 9 Patienten kam es durch diese Therapie zu einer systemischen unerwünschten Reaktion (jeglichen Schweregrads). Diese Metaanalyse umfasst Erwachsene und Kinder, und es steht keine, nur auf Kinder bezogene, Metaanalyse zur Verfügung. Eine weitere rezente Metaanalyse inkludierte 3 Kinderstudien mit hausstaubmilbeninduziertem allergischem Asthma. Die Autoren schlussfolgern, dass die Studien aufgrund geringer Fallzahlen und z. T. ungenügender Kontrolle von Kosensibilisierungen nur beschränkt aussagekräftig sind.

Zwei in diesen Metaanalysen nicht-erfasste Studien konnten bei hausstaubmilbenallergischen Kindern mit Asthma zeigen, dass die SCIT zu einer deutlichen Reduktion der zur Asthmakontrolle

notwendigen inhalativen Kortisondosis führt und dass es sowohl für die SCIT als auch für die SLIT zu einer signifikanten Reduktion des totalen Asthma-Symptomen- und Medikamenten-Scores kam.

In eine Metaanalyse von 14 Studien zu SLIT und hausstaubmilbeninduziertem allergischem Asthma waren 10 Kinderstudien inkludiert, die sehr heterogene Ergebnisse und große methodische Mängel zeigten. Eine Studie zur SLIT mithilfe einer Gräser-Tablette bei Kindern mit allergischer RC fand in der Subgruppe der Kinder mit saisonalem Asthma einen positiven Einfluss auf den Asthmaverlauf. Die Autoren der jüngsten Metaanalyse zu SLIT und Hausstaubmilbenasthma bei Kindern zeigten, dass die SLIT die Asthmasymptome reduzieren kann, schlussfolgern aber, dass die Ergebnisse nicht ausreichen, um eine SLIT bei Kindern mit Asthma zu empfehlen. In die größte Studie zu SLIT bei hausstaubmilbenallergischen Patienten waren 604 Jugendliche und Erwachsene über 14 Jahre eingeschlossen. Dabei konnte eine Reduktion der zur Kontrolle des Asthmas notwendigen inhalativen Steroiddosis gezeigt werden. Die jeweiligen Immuntherapiepräparate der unterschiedlichen Hersteller mit angeführter Zulassung/Lizenzierung, Indikation, Studiendetails zu vorhandenen Studien mit Kindern oder Kinderstudien sowie den generellen Aussagen der Studien beschreibt [70].

## Prävention von Asthma und Neusensibilisierungen

Die Ursprünge aller Studien zur Asthma-Prävention mithilfe der AIT sind bereits in den 1960er-Jahren zu finden. Hier wurden Kinder im Alter über 14 Jahre placebokontrolliert, prospektiv verfolgt, und es zeigte sich ein stark protektiver Effekt der AIT (damals noch mit individuellen SIT-Rezepturen).

In der Zwischenzeit konnte in mehreren kontrollierten, allerdings offenen Studien diese Beobachtung teilweise unterstützt werden. Eine aktuelle Metaanalyse, die u. a. die oben genannten Studien berücksichtigt, kommt zu dem Ergebnis, dass zwar ein Kurzeffekt

auf die Prävention von Asthma bei bereits bestehender RC zu erwarten ist („relative risk“ [RR] 0,4; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0,30–0,54), dass der Langzeiteffekt derzeit aber noch nicht nachgewiesen werden konnte (RR 0,62; 95%-KI 0,31–1,23). Ähnliche Effekte sind bei hausstaubmilbensensibilisierten Kindern in Bezug auf die Verhinderung von Asthma nicht gezeigt worden. In einer aktuellen offenen SLIT-Studie an 113 gräserallergischen Kindern zeigte sich nach 3 Jahren ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Asthma in der Kontrollgruppe im Vergleich zur SLIT-Gruppe („odds ratio“ [OR] 3,8, 95%-KI 1,5–10,0). Eine weitere, aktuell zur Publikation akzeptierte Studie untersuchte über 3 Therapie- und 2 Follow-up-Jahre bei 812 Kindern die Möglichkeit einer Asthma-Prävention durch eine sublinguale Gräser-Tablette (GAP-Studie). Der primäre Outcome-Parameter (Zeit bis zum Erstauftreten von Asthma) unterschied sich in der Grazax®-Gruppe nicht signifikant von der Placebogruppe (8,5% vs. 9,4%). Sekundäre Outcome-Parameter zeigten, dass der Anteil der Kinder mit Asthmasymptomen bzw. Asthamedikamentenbedarf bereits ab dem zweiten Therapiejahr in der Aktivgruppe signifikant geringer war als in der Placebogruppe und dieser Effekt auch bis 2 Jahre nach Therapieende anhielt (über die gesamten 5 Jahre: OR 0,67,  $p=0,028$ ).

Im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebung über Krankenversicherungsunterlagen an Patienten mit allergischer RC (Details zum Alter nicht vorliegend), die keine oder eine AIT erhalten hatten, wurde das Auftreten von Asthma bronchiale Jahre danach erfasst. Hierbei zeigte sich eine Prävention von Asthma bronchiale in der Gruppe der AIT-behandelten Patienten. Zusammenfassend sind Kurzeffekte zu beobachten, nicht jedoch Langzeiteffekte.

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass im Zuge der AIT auch mit einer Reduktion der Neusensibilisierungsraten zu rechnen ist. Bei Kindern mit allergischer RC und/oder Asthma bronchiale sowie Mono- und/oder Oligosensibilisierung wurde nichtplacebokontrollier-

ten Studien festgestellt, dass die AIT, als SCIT und als SLIT (Studien z. T. auch retrospektiv), die Häufigkeit von Neusensibilisierungen reduzieren kann [70].

Eine retrospektive Analyse an über 7000 monosensibilisierten Patienten ermittelte beispielsweise eine wesentlich geringere Rate an Neusensibilisierungen im Vergleich zu einer offenen Kontrollgruppe (25% vs. 75%). Sehr ähnliche Ergebnisse brachte eine prospektive, offene Studie an 85 Kindern mit einer Hausstaubmilbenallergie und AIT über 5 Jahre. Eine weitere offene, prospektive Studie mit 12-Jahre-Follow-up an einer relativ kleinen Gruppe von Kindern unterstützt diese Beobachtung. Kein Unterschied in der Neusensibilisierungsrates, aber ein präventiver Effekt in Bezug auf Asthma konnte in einer weiteren offenen Studie an 60 Kindern, die über 4 bis 5 Jahre eine SLIT erhielten, verzeichnet werden.

In 2 rezenten Studien mit placebokontrolliertem Design wurde eine präventive SLIT gegen Hausstaubmilben bei milbensensibilisierten Kindern ohne allergische Symptomen eingesetzt. In beiden Studien wurde die Verhinderung neuer Sensibilisierungen als Zielparame-ter untersucht. Die präventive SLIT war sicher (i. e. wurde gut vertragen) und lieferte Hinweise auf eine Beeinflussung der immunologischen Parameter, ohne jedoch die Anzahl von Neusensibilisierungen maßgeblich beeinflussen zu können. In einer weiteren placebokontrollierten Studie an 18 bis 30 Monate alten Kindern mit milder Neurodermitis ohne IgE-Sensibilisierung wurde ein Gemisch an Milben- (Der p1 und Der f1), Katzen- (Fel d1) und Gräserallergen (Phl p5) verabreicht. Hierbei entwickelten beide Gruppen des eingeschränkten Patientenkollektivs nach 3 bis 6 Monaten eine IgE-Sensibilisierung; daher wurde die Studie wegen Sicherheitsbedenken beendet.

Somit ist für die Fragestellung der Verhinderung von Neusensibilisierungen durch eine AIT bei sensibilisierten, aber noch nicht allergischen Kindern zurzeit die Evidenzlage zu unsicher und daher eine Empfehlung nicht auszusprechen. Bei bereits allergischen Kindern mit einer allergischen RC und/oder Asthma zeigt oben genannte Metaana-

lyse eine gewisse Evidenz für einen Kurzeffekt für Neusensibilisierungen (RR 0,33; 95%-KI 0,12–0,93), jedoch derzeit keine Langzeiteffekte (RR 0,47; 95%-KI 0,08–2,77). In diesem Sinne argumentiert auch die EAACI Allergen Immunotherapy Guideline 2017.

### Spezifische Immuntherapie mit Insektengiftallergenen

Zwischen 0,8 und 5% der Bevölkerung sind von systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen nach einem Hymenopterenstich (Biene, Wespe) betroffen. Obwohl Kinder häufiger gestochen werden, treten systemisch-allergische Reaktionen bei lediglich 0,2–0,8% der Kinder auf. Die SCIT ist bei Hymenoptereingiftallergien eine hocheffektive Behandlungsform und weist im Vergleich zur SIT bei Inhalationsallergien eine bessere Wirksamkeit auf, von 77–84% bei Menschen mit Bienengift- und von 91–96% bei Menschen mit Wespengiftallergien. Bei Kindern wurde auch nach Beendigung der SIT ein lang andauernder Schutz nachgewiesen, der mit einer Relapse-Rate von 5% bis zu 20 Jahre nach der ersten systemisch-allergischen Reaktion, deutlich unter jener von Erwachsenen mit Insektengiftallergie liegt (10–15%). Auch eine Rush- sowie Ultra-Rush-Therapie unter stationären Bedingungen sind bei Kindern dokumentiert und bei Bedarf zu empfehlen (in den Sommermonaten mit Stichwiederholungsrisiko). Die wiederholte Bienenstichexposition als Maß zur Evaluierung der Notwendigkeit einer AIT wird kontrovers diskutiert und in der Praxis sehr selektiv, zumeist in Ermangelung der Insekten und einschlägiger Expertise, nicht oder sehr selten angewandt [70].

### Spezifische Immuntherapie bei atopischem Ekzem

Da spezifische Sensibilisierungen bei vielen Patienten mit atopischem Ekzem nachweisbar sind, liegt es nahe, Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil der AIT auch bei atopischem Ekzem zu prüfen. Es wurden sowohl randomisierte, placebokontrollierte als auch nichtkontrollierte Studien an Kindern

mit Hausstaubmilbenallergenextrakten durchgeführt. Weniger Daten liegen zu Gräserpollen- oder Tierallergenextrakten vor. Bei beträchtlicher Heterogenität der Studiendesigns ist ein gewisser Trend zu einer positiven Beeinflussung des atopischen Ekzems erkannt worden (Hausstaubmilbenallergen). Als Maß der Besserung wurden eine Reduktion des Score of Atopic Dermatitis (SCORAD) und des Juckreiz-Scores gefunden. Weitere Studien scheinen vonnöten, um eine klare Empfehlung aussprechen zu können. Eine atopische Dermatitis ist derzeit nicht die Indikation für eine SCIT, stellt aber keine Kontraindikation dar. Zu diesem Schluss kommt auch die S2-Leitlinie Neurodermitis der AWMF in der Überarbeitung 2008 und in der neuesten Rezension 2014.

### Resümee

Die AIT hat in den letzten Jahrzehnten einen großen Stellenwert in der ursächlichen Behandlung der allergischen RC, des allergischen Asthma bronchiale sowie der Bienen- und Wespengiftallergie mit einem nachhaltigen klinischen und immunologischen Wirkeffekt erhalten. Zahlreiche nationale und, noch in Fertigstellung befindliche, europäische Leit- und Richtlinien, WHO-Berichte, Cochrane- und Metaanalysen belegen die Bedeutung dieser Therapieform. Die Vielzahl der unterschiedlichen Allergengruppen (Insektengifte, Gräser-, Baumpollen, Hausstaubmilben, Tierhaare, Schimmelpilze) sowie die diversen auf dem Markt befindlichen Produkte mit unterschiedlicher Applikationsform und unterschiedlichem Allergehalt führen jedoch dazu, dass eine Vergleichbarkeit hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit und der immunologischen Veränderungen nicht möglich ist. Darüber hinaus sind die Studienergebnisse bei den Krankheitsbildern allergische RC und allergisches Asthma im Erwachsenenalter nicht generell auf das Kindes- und Jugendalter extrapolierbar. Dies führt dazu, dass die Daten von Kindern und Jugendlichen getrennt von jenen der Erwachsenen zu betrachten und auszuwerten sind. Obwohl die Gesamtdatenlage zur SIT insgesamt groß ist, ist

jene mit ausschließlichem Einschluss von Kindern und Jugendlichen immer noch zu gering. Dies wird ganz besonders deutlich, wenn man die einzelnen Produkte und deren Spezifizierung auf das eine oder andere Allergen heranzieht. Der vorliegende Konsensusreport 2017, in Analogie zu dem aus dem Jahr 2009, hat sich neuerlich zum Ziel gesetzt, die zugänglichen Daten an Kinderstudien bzw. an Studien mit Einschluss von Kindern tabellarisch zu jedem einzelnen Produkt, das in Österreich eine Registrierung oder Zulassung hat, zusammenzustellen.

Im Sinne der Anwendung von sicheren Medikamenten für Kinder und Jugendliche mit allergischer RC und allergischem Asthma sowie Insektengiftallergie ist zu fordern, dass neben der Verträglichkeit die klinische Wirksamkeit jedes einzelnen Produkts auch für Kinder und Jugendliche in randomisierten Studien getestet wird (als EU-Regulation ab 2006 verpflichtend). Da dies in unterschiedlichem Maß bis dato erfolgt ist, teils auch bedingt durch die unterschiedlichen gesetzlichen Erfordernisse, sollten Fachärzte für Kinder- und Jugendheilkunde bei der Wahl des entsprechenden Immuntherapieprodukts jene Präparate vorziehen, die eine gute Verträglichkeit und eine klinische Wirksamkeit an Kindern- und Jugendlichen nachweisen können. Die Erstellung einer entsprechenden Ranglistung ist nicht möglich, da Vergleichsstudien von Produkten unterschiedlicher Firmen (zurzeit noch) fehlen.

Festzuhalten ist jedenfalls, dass die AIT auch im Kindes- und Jugendalter neben der oft nur schwer umsetzbaren Allergenkarrenz die einzige ursächliche therapeutische Maßnahme in der Behandlung der allergischen RC, des allergischen Asthmas und der Insektengiftallergie darstellt. Bezüglich der Prävention eines Asthma bronchiale bei bestehender allergischer RC ist derzeit von einem Kurzzeiteffekt (bis zu 2 Jahre nach Therapieende) auszugehen; ein langfristiger Vorteil (Langzeiteffekt) ist nicht belegt. Für die Prävention von Neusensibilisierungen durch eine AIT kann derzeit keine befürwortende Empfehlung ausgesprochen werden. Vergleicht man die Häufigkeit des Einsatzes der

AIT im Kindes- und Jugendalter mit der hohen Prävalenz dieser allergischen Erkrankungen im Kindesalter, ist großer Nachholbedarf gegeben. Dieser Konsensus soll daher den Fachärzten für Kinder- und Jugendheilkunde bei ihrer Entscheidung zur AIT helfen, aus jenen Produkten mit entsprechender Zulassung im Kindes- und Jugendalter und auf der Basis der publizierten Datenlage eine differenzierte Auswahl treffen zu können. Es bleibt abschließend zu hoffen, dass die Fachärzte für Kinder- und Jugendheilkunde durch diesen Konsensusreport ermutigt werden, diese Therapieform, aufbauend auf ihrem eigenen fundierten allergologischen Wissen, bei entsprechender Indikation erfolgreich anzuwenden.

Wir wollen aber gleichzeitig auch die Immuntherapiefirmen ermuntern, gemeinsam mit den Fürsprechern dieses Konsensusreports aus der AG Pneumologie und Allergologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) und den Fachärzten für Kinder- und Jugendheilkunde in Österreich an einer Verbesserung der Datenlage zu ihren Produkten für die sichere Applikation an Kindern und Jugendlichen beizutragen.

### Fazit für die Praxis

- Nach derzeitiger Datenlage ist die AIT die einzige kausal ansetzende Therapieform.
- Sie ist unter regulären Bedingungen bei allen Kindern mit einer klinisch relevanten IgE-Sensibilisierung gegen Baum-, Gräserpollen, Hausstaubmilbe und Bienen-/Wespengift zu empfehlen. Bei einer klinisch relevanten Sensibilisierung gegen Tierhaare und Schimmelpilze ist die AIT im Einzelfall bezüglich Nutzen/Risiko strenger abzuwägen.
- Aus dem Angebot der zur Verfügung stehenden Immuntherapiepräparate ist im Kindes- und Jugendalter bevorzugt auf jene Produkte zurückzugreifen, die auch in pädiatrischen Studien bezüglich ihrer Sicherheit und Effizienz evaluiert worden sind.
- Die Entscheidung für die Applikationsroute (s.c. vs. sublingual) ist auf

Basis der verfügbaren Präparate, der Studienlage und der besonderen Abwägung der Compliance-Frage zu treffen.

- Unter sorgsamer Abwägung oben genannter Aspekte ist die AIT mit einer sehr guten Therapieeffizienz versehen (75–96 %).

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Z. Szépfalusi**

Univ.-Klinik für Kinder und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien, Österreich  
zsolt.szepfalusi@meduniwien.ac.at

**Funding.** Open access funding provided by Medical University of Vienna.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Z. Szépfalusi, F. Horak Jr, T. Eiwegger, E. Horak, I. Huttegger, S. Wolf-Abdolwahab, E.-M. Varga, J. Riedler und die AG Pneumologie und Allergologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

### Literatur

1. Ariano R, Kroon AM, Augeri G, Canonica GW, Passalacqua G (1999) Long-term treatment with allergoid immunotherapy with Parietaria. Clinical and immunologic effects in a randomized, controlled trial. *Allergy* 54:313–319
2. Aydogan M, Eifan AO, Keles S, Akkoc T, Nursoy MA, Bahceciler NN et al (2013) Sublingual immunotherapy in children with allergic rhinoconjunctivitis mono-sensitized to house-dust-mites: a double-blind-placebo-controlled randomised trial. *Respir Med* 107:1322–1329
3. Bahceciler NN, Isik U, Barlan IB, Basaran MM (2001) Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* 32:49–55
4. Bertelsen A, Andersen JB, Christensen J, Ingemann L, Kristensen T, Ostergaard PA (1989) Immunotherapy with dog and cat extracts in children. *Allergy* 44:330–335

5. Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP (2011) Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 127(e1-4):64-71, 71.e1-4
6. de Blay F, Barnig C, Kanny G, Purohit A, Leynadier F, Tunon de Lara J et al (2007) Sublingual-swallow immunotherapy with standardized 3-grass pollen extract: a double-blind, placebo-controlled study. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 99:453-461
7. Bollesen M, Hronung B, Wolf H (1997) Short-term immunotherapy with molecular standardized grass pollen allergens: Experience from broad application in allergological practice. *Allergo J* 6:187-192
8. Bordignon V, Parmiani S (2003) Variation of the skin end-point in patients treated with sublingual specific immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 13:170-176
9. Bousquet J, Scheinmann P, Guinneapain MT, Perrin-Fayolle M, Sauvaget J, Tonnel AB et al (1999) Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 54:249-260
10. Brewczynski PZ, Kroon AM (1999) Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Immuntherapie mit modifizierten Gräserpollenallergenen. *Allergologie* 22:411-420
11. Bufer A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L et al (2009) Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 123(e7):167-173e7
12. Cevit O, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB (2007) Specific allergen immunotherapy: effect on immunologic markers and clinical parameters in asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 17:286-291
13. Clavel R, Bousquet J, Andre C (1998) Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy* 53:493-498
14. Coifman RE, Cox LS (2007) 2006 American Academy of Allergy, Asthma Immunology member immunotherapy practice patterns and concerns. *J Allergy Clin Immunol* 119:1012-1013
15. Dolz I, Martinez-Cocera C, Bartolome JM, Cimarra M (1996) A double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with grass-pollen extract Alutard SQ during a 3-year period with initial rush immunotherapy. *Allergy* 51:489-500
16. Drachenberg KJ, Pfeiffer P, Urban E (2001) Sublinguale Immuntherapie. Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Multicenterstudie mit einem standardisierten Birken- und Gräser-/Roggenpollenextrakt. *Allergologie* 24:525-534
17. Drachenberg KJ, Heinzkill M, Urban E, Woroniecki SR (2003) Efficacy and tolerability of short-term specific immunotherapy with pollen allergoids adjuvanted by monophosphoryl lipid A (MLP) for children and adolescents. *Allergol Immunopathol* 31:270-277
18. Drachenberg KJ, Urban E, Pröll S, Woroniecki SR (2004) Sublingual specific immunotherapy for adults and children: a post-marketing surveillance study. *Allergologia et Immunopathologia* 32:76-81
19. Eng P, Gnehm HE, Joller-Jemelka HI (1994) Clinical and immunologic effects of preseasonal hyposensitization in children with pollinosis. *Monatsschr Kinderheilkd* 142:616-622
20. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP (2002) Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 57:306-312
21. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP (2006) Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 61:198-201
22. Feliziani V, Lattuada G, Parmiani S, Dall'Aglio PP (1995) Safety and efficacy of sublingual rush immunotherapy with grass allergen extracts. A double blind study. *Allergol Immunopathol* 23:224-230
23. Giovane AL, Bardare M, Passalacqua G, Ruffoni S, Scordamaglia A, Ghezzi E et al (1994) A three-year double-blind placebo-controlled study with specific oral immunotherapy to *Dermatophagoides*: evidence of safety and efficacy in paediatric patients. *Clin Exp Allergy* 24:53-59
24. Gronke C, Wolf H, Schnitker J, Wüstenberg E (2013) Treatment with the SQ-Standardised Grass Allergy Immunotherapy Tablet is in Children, Adolescents and Adults in Real Life Application – An Observational Study. *J Allergy Ther* 4:5
25. Grosclaude M, Bouillot P, Alt R, Leynadier F, Scheinmann P, Rufin P et al (2002) Safety of various dosage regimens during induction of sublingual immunotherapy. A preliminary study. *Int Arch Allergy Immunol* 129:248-253
26. Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H, Lilja G, Norrlied K, Pegelow K et al (1991) Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 87:955-964
27. Hedlin G, Heilborn H, Lilja G, Norrlied K, Pegelow KO, Schou C et al (1995) Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 96:879-885
28. Ibanez MD, Kaiser F, Knecht R, Armentia A, Schopfer H, Tholstrup B et al (2007) Safety of specific sublingual immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in children. *Pediatr Allergy Immunol* 18:516-522
29. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y (2007) Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol* 17:85-91
30. Ippoliti F, De Santis W, Volterrani A, Lenti L, Canitano N, Lucarelli S et al (2003) Immunomodulation during sublingual therapy in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 14:216-221
31. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A et al (2007) Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 62:943-948
32. Keskin O, Tunçer A, Adalioğlu G, Sekerel BE, Sackesen C, Kalayci O (2006) The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunological parameters in children with allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 17:396-407
33. Klimek L, Mewes T, Wolf H, Hansen I, Schnitker J, Mann WJ (2005) The effects of short-term immunotherapy using molecular standardized grass and rye allergens compared with symptomatic drug treatment on rhinoconjunctivitis symptoms, skin sensitivity, and specific nasal reactivity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 133:538-543
34. Kuna P, Kaczmarek J, Kupczyk M (2011) Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to *Alternaria alternata* in children. *J Allergy Clin Immunol* 127:502-508e1-6
35. Lozano J, Cruz MJ, Piquer M, Giner MT, Plaza AM (2014) Assessing the efficacy of immunotherapy with a glutaraldehyde-modified house dust mite extract in children by monitoring changes in clinical parameters and inflammatory markers in exhaled breath. *Int Arch Allergy Immunol* 165:140-147
36. Maloney J, Bernstein DI, Nelson H, Creticos P, Hebert J, Noonan M et al (2014) Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet, MK-7243: a large randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 112:146-153e2
37. Marucci F, Sensi L, Frati F, Bernardini R, Novembre E, Barbato A et al (2003) Effects on inflammation parameters of a double-blind, placebo controlled one-year course of SLIT in children monosensitized to mites. *Allergy* 58:657-662
38. Marucci F, Sensi L, Di Cara G, Salvatori S, Bernini M, Pecora S et al (2005) Three-year follow-up of clinical and inflammation parameters in children monosensitized to mites undergoing sublingual immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 16:519-526
39. Mitsch A, Drachenberg KJ (1996) Positive results in a primary multicentric study, specific immunotherapy administered sublingually. *TW Paediatric* 9:628-631
40. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L et al (2002) Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 109:251-256
41. Mortemousse B, Bertel F, De Casamayor J, Verin P, Colin J (2003) House-dust mite sublingual-swallow immunotherapy in perennial conjunctivitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 33:464-469
42. Mösges R, Graute V, Christ H, Sieber HJ, Wahn U, Niggemann B (2010) Safety of ultra-rush titration of sublingual immunotherapy in asthmatic children with tree-pollen allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 21:1135-1138
43. Nieto García A, Nevot Falcó S, Carrillo Díaz T, Cumplido Bonny J, Izquierdo Calderón J, Hernández-Peña J (2013) Safety of cluster specific immunotherapy with a modified high-dose house dust mite extract. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 45:78-83
44. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E et al (2004) Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 114:851-857
45. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S (2000) Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 55:842-849
46. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S (2001) Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 31:1392-1397
47. Pajno GB, Vita D, Parmiani S, Caminiti L, La Grutta S, Barberio G (2003) Impact of sublingual immunotherapy on seasonal asthma and skin reactivity in children allergic to *Parietaria* pollen treated with inhaled fluticasone propionate. *Clin Exp Allergy* 33:1641-1647
48. Pajno GB, Passalacqua G, Vita D, Caminiti L, Parmiani S, Barberio G (2004) Sublingual immunotherapy abrogates seasonal bronchial hyperresponsive-

- ness in children with Parietaria-induced respiratory allergy: a randomized controlled trial. *Allergy* 59:883–887
49. Passalacqua G, Musarra A, Pecora S, Amoroso S, Antonicelli L, Cadario G et al (2007) Quantitative assessment of the compliance with once-daily sublingual immunotherapy in children (EASY project: evaluation of a novel SLIT formulation during a year). *Pediatr Allergy Immunol* 18:58–62
  50. Pfaar OBC, Bufe A, Buhl R et al (2014) Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergo J Int* 23:282–319
  51. Piller M, Boettcher J, Fischer von Weikersthal-Drachenberg KJ (2012) Efficacy and patient acceptance of a compact sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergologie* 35:9–15
  52. Pradaliere A, Basset D, Claudel A, Couturier P, Wessel F, Galvain S et al (1999) Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 54:819–828
  53. Di Rienzo V, Marucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L et al (2003) Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 33:206–210
  54. Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, Sambugaro R, Pecora S, Canonica WG et al (2005) Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clin Exp Allergy* 35:560–564
  55. Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G (2006) Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 117:263–268
  56. Rodriguez F, Boquete M, Ibanez MD, de la Torre-Martinez F, Tabar AI (2006) Once daily sublingual immunotherapy without up dosing—a new treatment schedule. *Int Arch Allergy Immunol* 140:321–326
  57. Rolinck-Werninghaus C, Hamelmann E, Keil T, Kulig M, Koetz K, Gerstner B et al (2004) The co-seasonal application of anti-IgE after pre-seasonal specific immunotherapy decreases ocular and nasal symptom scores and rescue medication use in grass pollen allergic children. *Allergy* 59:973–979
  58. La Rosa M, Ranno C, Andre C, Carat F, Tosca MA, Canonica GW (1999) Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized Parietaria judaica extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 104:425–432
  59. Rosewich M, Schulze J, Eickmeier O, Telles T, Rose MA, Schubert R et al (2010) Tolerance induction after specific immunotherapy with pollen allergoids adjuvanted by monophosphoryl lipid A in children. *Clin Exp Immunol* 160:403–410
  60. Rosewich M, Schulze J, Fischer von Weikersthal-Drachenberg KJ, Zielen S (2010) Ultra-short course immunotherapy in children and adolescents during a 3-yr post-marketing surveillance study. *Pediatr Allergy Immunol* 21:e185–e189
  61. Rosewich M, Girod K, Zielen S, Schubert R, Schulze J (2016) Induction of bronchial tolerance after 1 cycle of monophosphoryl-A-adjuvanted specific immunotherapy in children with grass pollen allergies. *Allergy Asthma Immunol Res* 8:257–263
  62. Sabbah A, Hassoun S, Le Sellin J, Andre C, Sicard H (1994) A double-blind, placebo-controlled trial by the sublingual route of immunotherapy with a standardized grass pollen extract. *Allergy* 49:309–313
  63. Schwab JA, Wolf H, Schnitker J, Wustenberg E (2013) Safety and tolerability of an intra-seasonal initiation of the SQ-standardised grass allergy immunotherapy tablet: a non-interventional observational study investigating the feasibility during routine administration. *Clin Drug Investig* 33:719–726
  64. Seidenberg J, Pajno GB, Bauer CP, La Grutta S, Sieber J (2009) Safety and tolerability of seasonal ultra-rush, high-dose sublingual-swallow immunotherapy in allergic rhinitis to grass and tree pollens: an observational study in 193 children and adolescents. *J Investig Allergol Clin Immunol* 19:125–131
  65. Shim JY, Kim BS, Cho SH, Min KU, Hong SJ (2003) Allergen-specific conventional immunotherapy decreases immunoglobulin E-mediated basophil histamine releasability. *Clin Exp Allergy* 33:52–57
  66. Silny W, Czarnecka-Operacz M, Silny P (2005) Efficacy of specific immunotherapy in the treatment of children and youngsters suffering from atopic dermatitis. Part I. Evaluation of clinical score. *Wiad Lek* 58:47–55
  67. Stelmach I, Kaczmarek-Wozniak J, Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Jerynska J (2009) Efficacy and safety of high-doses sublingual immunotherapy in ultra-rush scheme in children allergic to grass pollen. *Clin Exp Allergy* 39:401–408
  68. Stelmach I, Kaluzinska-Parzyszek I, Jerynska J, Stelmach P, Stelmach W, Majak P (2012) Comparative effect of pre-co-seasonal and continuous grass sublingual immunotherapy in children. *Allergy* 67:312–320
  69. Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Heilborn H, Norrlind K et al (1986) Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. I. Clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma. *J Allergy Clin Immunol* 77:478–487
  70. Szépfalusi Z, Horak F Jr, Eiwegger T et al (2018) Allergenspezifische Immuntherapie bei IgE-vermittelten Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter Übersicht über in Österreich zugelassene Allergenpräparate – Update 2017. *Monatsschr Kinderheilkd*. <https://doi.org/10.1007/s00112-018-0448-8>
  71. Tari MG, Mancino M, Monti G (1990) Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol* 18:277–284
  72. Tonnel AB, Scherpereel A, Douay B, Mellin B, Leprince D, Goldstein N et al (2004) Allergic rhinitis due to house dust mites: evaluation of the efficacy of specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 59:491–497
  73. Ullrich D, Thum-Oltimer S, Mussler S, Jaeschke B (2007) Successful specific subcutaneous immunotherapy (SCIT) with non-modified semi-depot pollen and mite preparations. *Allergo J* 16:193–198
  74. Valovirta E, Viander M, Koivikko A, Vanto T, Ingeman L (1986) Immunotherapy in allergy to dog. Immunologic and clinical findings of a double-blind study. *Ann Allergy* 57:173–179
  75. Valovirta E, Jacobsen L, Ljorring C, Koivikko A, Savolainen J (2006) Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children. *Allergy* 61:1177–1183
  76. Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P, Carat F, Batard T, Andre C et al (1998) Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive pollen sensitization. *Allergy* 53:662–672
  77. Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, de Beaumont O et al (2009) Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 123(e3):160–166e3
  78. Wang H, Lin X, Hao C, Zhang C, Sun B, Zheng J et al (2006) A double-blind, placebo-controlled study of house dust mite immunotherapy in Chinese asthmatic patients. *Allergy* 61:191–197
  79. Wenzel J, Meissner-Kraemer M, Bauer R, Bieber T, Gerdson R (2003) Safety of rush insect venom immunotherapy. The results of a retrospective study in 178 patients. *Allergy* 58:1176–1179
  80. Wuthrich B, Bucher C, Jorg W, Bircher A, Eng P, Schneider Y et al (2003) Double-blind, placebo-controlled study with sublingual immunotherapy in children with seasonal allergic rhinitis to grass pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 13:145–148
  81. Zhu L, Lu JH, Xie Q, Wu YL, Zhu LP, Cheng L (2010) Compliance and safety evaluation of subcutaneous versus sublingual immunotherapy in mite-sensitized patients with allergic rhinitis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 45:444–449
  82. Zhu L, Zhu LP, Chen RX, Tao QL, Lu JH, Cheng L (2011) Clinical efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitized patients with allergic rhinitis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 46:986–991
  83. Zielen S, Metz D, Sommer E, Scherf H-P (2007) Kurzzeit-Immuntherapie mit Allergoiden und dem Adjuvans Monophosphoryl-Lipid-A. *Allergologie* 30:51–58
  84. Zimmermann T, Meyer-Ehmsen K (1988) Diagnostik und Therapie der Sensibilisierung gegen Dermatophagoidea pteronyssinus und Dermatophagoidea farinae bei Kindern. *Allergologie* 11:503–508