Spezifische Immuntherapie

Was ist in der Praxis zu beachten?

Die allergenspezifische Immuntherapie (AIT) kann die Immunantwort auf Allergenexpositionen im Sinne einer Toleranzentwicklung verändern, und es besteht ein Langzeiteffekt nach Absetzen der AIT. Diese immunmodulierenden und sekundärpräventiven Eigenschaften machen insbesondere Kinder mit einer beginnenden Allergie zur wichtigen Zielgruppe für eine frühzeitige AIT. In diesem Artikel werden Empfehlungen für die Praxis vermittelt, um eine AIT bei respiratorischen Allergien, wie Rhinokonjunktivitis und Asthma, zu optimieren.

Von Peter A. Eng

Die allergenspezifische Immuntherapie (AIT) ist eine wirksame und gut verträgliche Form der Behandlung allergischer Krankheiten. Kinder sind wegen der immunmodulierenden und sekundärpräventiven Eigenschaften der AIT *(Tabelle 1)* eine wichtige Zielgruppe. Trotz dieser überzeugenden Vorteile werden zurzeit in Europa – mit regionalen Unterschieden – lediglich zirka 1 bis 5 Prozent der Kinder mit allergischer Rhinokonjunktivitis mit einer AIT behandelt (1). 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 langfristig günstig zu beeinflussen (2).

Es ist wichtig, nur Extrakte zu verwenden, welche für die entsprechende Indikation und Altersgruppe geprüft und zugelassen sind.

Dies soll erreicht werden durch Verbesserung der Allergenextrakte, Vereinfachung der Durchführung einer AIT mit kürzeren Einleitungsphasen und weniger Injektionen bei der subkutanen Immuntherapie (SCIT) sowie einfachere Behandlungsprotokolle bei der sublingualen Immuntherapie (SLIT). Auch Massnahmen zur Verbesserung der Therapiecompliance und -adhärenz sind wichtig. Dazu gehören eine gute Aufklärung der Patienten (Kinder und Eltern) und die Auswahl der für den einzelnen Patienten besser geeigneten Route (SLIT oder SCIT) im Sinne einer personalisierten Behandlung der Allergie.

Tabelle 1:
Sekundärpräventive Eigenschaften der AIT

- Reduktion der Progression allergische Rhinitis ➔ Asthma
- Eindämmung der Entstehung neuer Sensibilisierungen
- besserer Langzeitverlauf des Asthmas

Wirksamkeit der AIT

Zahlreiche doppelblinde, plazebokontrollierte Studien dokumentieren die Wirksamkeit der AIT bei der allergischen Rhinokonjunktivitis (3) und auch beim Asthma bronchiale (4). Festzuhalten bleibt aber, dass es im Vergleich zur Datenlage bei den Erwachsenen deutlich weniger pädiatrische Studien gibt. Im Weiteren sind Empfehlungen, welche aufgrund von Metaanalysen und systematischen Übersichtsarbeiten (systematic reviews) formuliert werden, mit Vorsicht zu geniessen, dies wegen hoher Heterogenität der gepoolten Studien hinsichtlich inkludierter Patienten, Verlaufsparameter, Dosierungsprotokollen und Messverfahren (5).

Die Wirksamkeit der einzelnen Präparate, sowohl bei der SCIT wie auch bei der SLIT, lässt sich aufgrund ihrer heterogenen Zusammensetzung nicht miteinander vergleichen. Auch die angegebenen Allergenkonzentrationen der verschiedenen Hersteller sind wegen unterschiedlicher Zusammensetzung der Präparate und verschiedener Messverfahren der Inhaltsstoffe nicht vergleichbar (6). Wichtig ist deshalb eine präparatespezifische Beurteilung der Wirksamkeit, welche die Hersteller aufgrund definierter Kriterien in aufwendigen Studien erbringen müssen, dies sowohl für Erwachsene als auch separat für Kinder (7, 8). Klinische Zielparameter werden zurzeit in Europa standardisiert, sie umfassen sowohl Symptom- als auch Medikationsscores. Hauptendpunkt ist dabei ein kombinierter Symptom- und Medikationsscore, das heisst, die klinische Wirksamkeit eines Extrakts soll sowohl zur Symptomverbesserung als auch zur Reduktion respektive zum Absetzen der antiallergischen oder antiasthmatischen Pharmakotherapie führen (9). Es ist für die Praxis und die Klinik wichtig, nur Extrakte zu verwenden, welche für die entsprechende Indikation und Altersgruppe geprüft und zugelassen sind (6).

Tabelle 2 fasst die Indikationen für eine SCIT und SLIT bei Kindern mit saisonaler und perennialer allergischer Rhinokonjunktivitis mit und ohne Asthma zusammen. Bei der SCIT können sowohl unmodifizierte Allergenextrakte als auch Allergoide eingesetzt werden, beide sind ge-

mäss Metaanalysen wirksam hinsichtlich signifikanter Reduktion der allergischen Symptome (3). Bei der saisonalen allergischen Rhinokonjunktivitis kommen dabei entweder präsaisonale oder perenniale Dosierungsschemen zur Verwendung. Beide sind wirksam (5), wobei das präsaisonale Dosierungsschema vor allem für Allergoide geeignet ist.

Die SLIT wird entweder mit Tabletten durchgeführt, die sich schnell unter der Zunge auflösen, oder mit wässrigen Extrakten, die als Tropfen mindestens eine Minute unter der Zunge behalten und anschliessend geschluckt werden. Wässrige SLIT-Extrakte werden primär bei Allergien auf Baumpollen verwendet. SLIT-Tabletten stehen zur Verfügung zur Behandlung der Gräserpollenallergien ab 5 Jahren und der perennialen allergischen Rhinitis, bedingt durch eine Hausstaubmilbenallergie, ab dem Alter von 12 Jahren. Die SLIT mit Pollenallergenen kann entweder mit einem ganzjährigen oder prä- und cosaisonalen Dosierungsschema eingesetzt werden. Um bereits im ersten Behandlungsjahr einen subjektiven und objektiven klinischen Nutzen zu erzielen, sollte die SLIT mindestens 8 Wochen vor Beginn der entsprechenden Pollensaison gestartet werden (5, 10).

Bei der perennialen allergischen Rhinitis oder Rhinokonjunktivitis (z.B. bei der Hausstaubmilbenallergie) sollte vorzugsweise mit der Immuntherapie begonnen werden, wenn die Allergenexposition niedrig ist. Auf jeden Fall muss bei Patienten mit Hausstaubmilbenallergie vor Beginn einer SCIT oder SLIT eine komplette Hausstaubmilbensanierung durchgeführt worden sein (5). Deren Effekt soll nach 3 bis 6 Monaten beurteilt werden, bevor eine AIT mit einem Hausstaubmilbenextrakt begonnen wird.

Eine wichtige Frage ist, wie lange eine SCIT oder SLIT durchgeführt werden soll, um einen Langzeiteffekt auch nach Absetzen der Behandlung zu erzielen. Verschiedene pädiatrische Studien zeigten, dass eine SLIT- oder SCIT-Dauer von mindestens drei Jahren für einen «Carry-over»-Effekt erforderlich ist (11–13).

Tabelle 2:

Indikationen zur AIT bei allergischer Rhinitis mit oder ohne Konjunktivitis

Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung	positiver Prick-Test und/oder Nachweis erhöhter spezifischer IgE im Serum auf ein oder mehrere klinisch relevante Allergene
Mittelschwere bis schwere Symptome	reduzierte Lebensqualität infolge Einschränkung der täglichen Aktivitäten und/oder der Schlafqualität trotz regelmässiger Pharmakotherapie und/oder Allergenvermeidung
Auch bei Kindern mit weniger schwerer allergischer Rhinitis/Konjunktivitis zu erwägen!	nutzt allergiemodifizierendes Potenzial der AIT zur Prävention von Asthma

gemäss EAACI Guidelines (5)

Tabelle 3:

Vor- und Nachteile der verschiedenen AIT-Routen

Route	Vorteile	Nachteile
SLIT	Durchführbarkeit auch bei kleineren Kindern möglich hohe Sicherheit	Risiko einer ungenügenden Compliance tägliche Extrakteinnahme erforderlich evtl. störende lokale enorale Nebenwirkungen
SCIT	gute Kontrolle der Compliance Kontrolle der Wirksamkeit durch regelmässige Arztvisiten	viele Arztvisiten höheres Risiko für Nebenwirkungen «Spritzenangst»

Tabelle 4:

Kriterien zur individuellen Auswahl des für den Patienten geeigneten Präparats und der Route

- Verfügbarkeit eines für die jeweilige Indikation bei Kindern geprüften und zugelassenen Extrakts
- Ausmass der nachgewiesenen klinischen Wirksamkeit
- Sicherheit
- Alter des Patienten («Spritzenangst»)
- zu erwartende Compliance
- Präferenz vonseiten des Patienten (SCIT/SLIT)

AIT und Asthma

Die AIT hat nicht nur einen präventiven Effekt hinsichtlich der Eindämmung der Progression von der allergischen Rhinitis zum Asthma bronchiale (12, 13). Sie kann auch ein bereits bestehendes Asthma günstig beeinflussen (11, 14, 15). Eine SLIT oder SCIT ist deshalb auch bei einem leichten bis mittelschweren Asthma bronchiale indiziert, falls eine eindeutige klinische Assoziation zwischen Allergenexposition und Asthmamanifestation besteht (4, 16). Bei einem partiell kontrollierten Asthma (gemäss GINA [17]) soll zuerst eine Optimierung der Asthmabehandlung erfolgen, bevor eine AIT begonnen wird. Die Leitlinien der Fachgesellschaften für Allergologie und Immunologie der Schweiz sowie von Deutschland und Österreich empfehlen, keine Immuntherapie durchzuführen, falls in der Spirometrie das $FEV_1 < 70$ Prozent des zu erwartenden Wertes (predicted) beträgt. Ein unkontrolliertes oder schweres Asthma ist wegen des erhöhten Risikos für eine systemische allergische Reaktion nach Allergenapplikation eine Kontraindikation für eine SCIT und SLIT (5, 18).

SLIT oder SCIT?

Beide Formen der AIT sind wirksam und haben ihre individuellen Vor- und Nachteile *(Tabelle 3)*. SLIT und SCIT konkurrenzieren sich nicht, sondern sie stellen jeweils wertvolle Ergänzungen respektive Alternativen dar. Die Entscheidung, ob die sublinguale oder subkutane AIT gewählt wird, erfolgt individuell, unter Abwägen der für den einzelnen Patienten überwiegenden Vor- oder Nachteile der jeweiligen Routen und Dosierungsprotokolle (2). Voraussetzung für die Wahl eines Präparats ist aber dessen Wirkungsnachweis und dessen Zulassung für die jeweilige Indikation und Altersgruppe.

Tabelle 4 fasst verschiedene Aspekte zusammen, die es bei der Auswahl des für den einzelnen Patienten und seiner Umgebung geeigneten Präparats zu berücksichtigen gilt, um ein optimales Behandlungsresultat zur erzielen. Was für ein Kleinkind gut ist, mag für einen Jugendli-

chen mit potenziell eingeschränkter Therapiecompliance nicht zutreffen. Die Entscheidung erfolgt damit individuell im Sinne einer personalisierten AIT.

Voraussetzungen für eine erfolgreiche AIT

Um das Ziel eines möglichst grossen therapeutischen und sekundärpräventiven Nutzens bei geringem Risiko und guter Therapiecompliance zu erreichen, sind sowohl Arzt, Patient und Eltern als auch Extrakthersteller gefordert.

Aufgaben des Arztes sind korrekte Abklärung, Indikationsstellung, Auswahl des Extrakts und Therapieprotokolls sowie eine gute Patientenführung. Letztere erfordert auch bei der SLIT regelmässige Kontrollen, zum Beispiel alle drei Monate respektive bei Abgabe einer neuen Extraktpackung, zur Überprüfung der klinischen Wirksamkeit, der möglichen Nebenwirkungen und der Therapiecompliance. Kinder und Eltern müssen in einer verständlichen Sprache über die Wirkungsweise der AIT, den zu erwartenden Erfolg, die Sicherheitsaspekte und das Verhalten bei unerwarteten Nebenwirkungen informiert werden. Dies sind wichtige Voraussetzungen für eine gute Mitarbeit, Motivation und Compliance der Kinder und ihrer Eltern. Die Allergologie-Fachgesellschaften von Deutschland, Österreich und der Schweiz haben in ihren Leitlinien zur AIT (6) Patienteninformationsblätter für die SCIT und die SLIT entworfen und auf ihrer Homepage veröffentlicht (www.dgaki.de).

Die Indikation zur AIT sowie die Auswahl des Extrakts und des Therapieschemas soll durch den Spezialisten erfolgen (19). Durchgeführt wird die AIT von allergologisch erfahrenen Ärzten, welche in der Lage sind, eine Notfallbehandlung bei potenziell auftretenden Nebenwirkungen inklusive anaphylaktischer Reaktionen vorzunehmen (6).

Die Aufgabe des Patienten respektive seiner Eltern liegt primär in der konsequenten Umsetzung der ärztlichen Verordnungen (Therapiecompliance). 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 mit dem Ziel erforscht werden, längerfristig einer grösseren Anzahl von Kindern eine AIT zu ermöglichen (2).

Praktische Aspekte zur sicheren Durchführung der AIT

Tabelle 5 umfasst Empfehlungen zur sicheren Durchführung einer SCIT, *Tabelle 6* wichtige Aspekte für eine effiziente SLIT. Diese Empfehlungen wurden von Experten der deutschsprachigen Allergologie- und Immunologie-Fachgesellschaften formuliert (6).

Da der Erfolg einer AIT primär von der Dauer einer adäquat umgesetzten SLIT respektive SCIT abhängt, ist eine hohe Compliance essenziell. Das Monitoring ist naturgemäss bei der SCIT einfacher als bei der SLIT. Sowohl für die SCIT als auch für die SLIT sind Recall-Systeme notwendig, um eine genügend lange Dauer der AIT mit optimaler Compliance zu gewährleisten.

Die Überprüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der AIT soll nach einem, spätestens zwei Jahren erfolgen, in der Regel durch den Arzt, der die Indikation zur AIT gestellt hat (6). Falls sie ungenügend wirkt, soll ein

Tabelle 5:
Empfehlungen zur sicheren Durchführung einer SCIT

Durchführung/Überwachung	Die s.c.-Injektion ist eine ärztliche Handlung. Vor s.c.-Injektion Verträglichkeit der letzten Allergeninjektion festhalten. Intervall, Extrakt und Dosis überprüfen und dokumentieren. Vor s.c.-Injektion sicherstellen, dass Patient richtigen Extrakt in richtiger Dosierung erhält, z.B. durch Vorlesen des Patientennamens und Allergenextraktetiketts. Nach s.c.-Injektion mindestens 30-minütige Beobachtung in der Praxis/Klinik. Vor Entlassung Kontrolle der Injektionsstelle durchführen.
Keine Injektionen s.c.	Bei bereits bestehenden allergischen Symptomen und bei Infekt.
Körperliche Belastung/Sport	Mindestens 1 Stunde vor und für den Rest des Tages keine körperliche Belastung/Sport.
Planbare Impfungen	Idealerweise in Erhaltungsphase der AIT, nicht in Einleitungsphase. Abstand zur letzten s.c.-Injektion mindestens 1 Woche. Notfallmässige Impfungen (z.B. Tetanus) jederzeit möglich. Fortsetzung der SCIT mit mindestens 2 Wochen Abstand zur Impfung.
Erhaltungsinjektionen	Alle 4 bis 8 Wochen (perenniales Dosierungsschema).
Perenniales Dosierungsschema	Bei Fortsetzung mit einem Pollenextrakt sicherstellen, dass keine allergischen Symptome zum Zeitpunkt der s.c.-Injektion bestehen.
Dosisreduktion während der Pollensaison	Bei Patienten mit Asthma wird die Reduktion der Erhaltungsdosis um 50 Prozent während der ersten Saison empfohlen. Keine Dosisreduktion ist notwendig bei beschwerdefreien Patienten mit Rhinokonjunktivitis (ohne Asthma).
Asthma	In regelmässigen Abständen klinische Kontrolle mit Spirometrie.
Nicht kontrolliertes Asthma	Keine s.c.-Injektion bei unkontrolliertem Asthma und/oder $FEV_1 < 70$ Prozent predicted.
Präsaisonales Dosierungsschema	Durchführung bis Erreichen der Maximaldosis ausserhalb der Pollensaison, dann Stopp.
Überschreiten des Injektionsabstands	Dosis gemäss Fach- und Gebrauchsinformation reduzieren.
Anzahl unterschiedlicher Extrakte	Bis zu 3 Extrakte sind möglich, je nach Anzahl, Extrakt und Verträglichkeit mit einer Pause von 30 Minuten zwischen den s.c.-Injektionen; nach letzter s.c.-Injektion 30-minütige Beobachtung.

Tabelle 6:
Empfehlungen zur sicheren Durchführung einer SLIT

Durchführung	Gemäss Fach- und Gebrauchsinformation der Hersteller.
Erste Dosis	Unter ärztlicher Aufsicht und 30-minütiger Beobachtung.
Beginn mit Pollenextrakt/-tablette	Mindestens 8 Wochen vor Start des entsprechenden Pollenflugs.
Unterbruch der SLIT	In der Regel 3 bis 7 Tage, dann Wiederbeginn mit Erhaltungsdosis bei: • akuter Entzündung/Verletzung der Mund-/Rachenschleimhaut (Ulzera, Gingivitis, Periodontitis, Tonsillitis, Herpesinfektionen) • zahnärztlichen Eingriffen • Verlust von Milchzähnen • akuter Gastroenteritis • Asthma
Dauer der SLIT	Mindestens 3 Jahre.
Überprüfung der Verträglichkeit und der Therapiecompliance	Alle 3 Monate, in der Regel bei Abgabe einer neuen Extraktpackung.

Wechsel des Allergenextrakts oder des Therapieschemas in Erwägung gezogen respektive über einen Therapieabbruch entschieden werden.

Nebenwirkungen und Sicherheit der SCIT

Verstärkte Reaktionen an der Injektionsstelle sind als lokale Rötung und/oder Schwellung mit einem Durchmesser über 10 cm definiert (6). Sie sind nicht prädiktiv für systemische allergische Reaktionen (SAR) nach weiteren subkutanen Injektionen (20). Eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum wird bei Patienten mit wiederholten verstärkten Lokalreaktionen oder leichten SAR empfohlen, da sie Häufigkeit und Schweregrad weiterer lokaler Reaktionen, aber auch SAR reduzieren können. Das Risiko einer schweren anaphylaktischen Reaktion kann aber mit einer Antihistaminikumprämedikation nicht eliminiert werden (21).

Um einen Langzeiteffekt nach Absetzen der AIT zu erzielen, soll eine 3-jährige Behandlung durchgeführt werden.

Die Häufigkeit von SAR ist schwierig abzuschätzen, da jedes Land ein eigenes Meldesystem für schwere SAR hat, viele Nebenwirkungen nicht gemeldet werden und weltweit unterschiedliche Systeme zur Klassifikation von SAR angewandt werden. Damit lassen sich verschiedene, oft länderspezifische SAR-Statistiken nicht miteinander vergleichen. In einem ersten Schritt wurde nun eine weltweit einheitliche Klassifikation von SAR nach AIT in fünf Graden definiert (22). In den deutschsprachigen Leitlinien zur AIT findet sich die entsprechende Tabelle (6). Es wird empfohlen, in den Diagnoselisten und in der ärztlichen Korrespondenz diese Einteilung der SAR anzuwenden.

In einer europäischen prospektiven Übersicht von SAR bei AIT fanden sich bei 2,1 Prozent der Patienten SAR mit respiratorischen und/oder kutanen Symptomen. Anaphylaxien wurden bei 0,2 Prozent der Patienten mit AIT dokumentiert (23). Bei Erwachsenen traten SAR häufiger auf als bei Kindern. Die Mehrzahl der SAR ereignete sich in der Einleitungsphase und bei Patienten mit Asthma (23). Eine andere grosse langjährige Statistik, der ein umfassendes Meldesystem für schwere allergische Nebenwirkungen nach SCIT in den USA zugrunde liegt, zeigt eine Inzidenz von 1 Anaphylaxie auf 1000 subkutane Injektionen (24). Die Inzidenz der sehr schweren SAR (Grad 4 gemäss neuerer Klassifikation der World Allergy Organization [WAO]) betrug 1 auf 1 Million subkutane Injektionen (24).

Risikofaktoren für SAR sind ein nicht kontrolliertes Asthma, keine Reduktion der Erhaltungsdosis während der Pollensaison, insbesondere bei Patienten mit pollenassoziiertem Asthma, bereits bestehende allergische Symptome sowie Dosierungs- und Applikationsfehler respektive Verwechslung des subkutan injizierten Extrakts (25).

Weiterhin gilt, dass eine SCIT durch Ärzte durchgeführt werden soll, die mit dieser Therapieform Erfahrung haben. Sie soll ausschliesslich in Praxen mit der entsprechenden Ausrüstung erfolgen, inklusive Adrenalin zur Behandlung von Anaphylaxien durch trainiertes Personal (6).

Nebenwirkungen und Sicherheit der SLIT

Generell hat die SLIT ein günstigeres Sicherheitsprofil als die SCIT. Es kommt aber bei der SLIT in 40 bis 75 Prozent der Fälle zu lokalen Reaktionen, vor allem während der Einleitungsphase, als lokale vorübergehende Schleimhautreaktionen im Mund- und Rachenbereich (enoraler Juckreiz oder Missempfindung in der Mundhöhle, Mundschleimhautschwellung, Halsreizung) (26).

Diese lokalen Nebenwirkungen kommen vor allem bei der Einleitung der SLIT vor, sind vorwiegend milder Ausprägung und nehmen in der Regel ein bis drei Wochen nach Beginn der Therapie ab (27). Sie können jedoch gerade in der Frühphase der SLIT zu einem Therapieabbruch führen. Eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum ist auch bei der SLIT potenziell geeignet, das Ausmass primär lokaler Reaktionen zu vermindern.

Gastrointestinale Symptome werden im Rahmen der SLIT mit einer Häufigkeit von 14 Prozent beschrieben (28). Einzelfälle mit anaphylaktischen Reaktionen nach SLIT sind in der Literatur publiziert (26). Ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten von SAR nach SLIT ist – wie bei der SCIT – ein ungenügend kontrolliertes Asthma (23).

Bei der SLIT gilt es zu bedenken, dass die meisten Nebenwirkungen zu Hause auftreten, ausserhalb der ärztlichen Überwachung. Deshalb sollen die Patienten respektive die Eltern von ärztlicher Seite spezifische Instruktionen zum Vorgehen bei unerwünschten Reaktionen nach SLIT erhalten. Auch müssen die Betroffenen informiert sein, in welchen Situationen und wie lange sie die SLIT unterbrechen sollen.

Die erste Dosis der SLIT erfolgt unter 30-minütiger Beobachtung in der ärztlichen Praxis. Dabei muss der Patient den Extrakt mindestens eine Minute unter der Zunge behalten, ohne zu schlucken (6).

Die WAO hat neben der Gradeinteilung der SAR nach SCIT (s. oben) 2013 auch eine neue, einheitliche Klassifikation lokaler Nebenwirkungen bei der SLIT publiziert (29) (vgl. auch Tabelle 13 in [6]). Ziel beider Klassifikationen ist, weltweit ein einfaches, standardisiertes Meldesystem zu schaffen, das erlauben sollte, Häufigkeit und Schweregrad von Nebenwirkungen der AIT (SLIT und SCIT) genauer zu bestimmen.

AIT: Je früher, desto besser?

Zu den Besonderheiten des Immunsystems in den ersten Lebensjahren gehören seine Entwicklung und stärkere Beeinflussbarkeit durch natürliche Allergenexposition und Umweltfaktoren (30).

Insbesondere bei Kindern mit hohem genetischem Risiko für Allergien beginnt die spezifische IgE-Antikörper-Produktion bereits im Vorschulalter, im Sinne eines dynamischen Prozesses, charakterisiert durch eine stetige Zunahme der Anzahl von Sensibilisierungen, zuerst auf Nahrungsmittelallergene, später auf verschiedene inhalative Allergene. Diese Entwicklung spezifischer IgE-Antikörper ist einerseits eine Folge der genetischen Prädisposition und andererseits eine Folge der Umweltexposition gegenüber Risiko- und Protektionsfaktoren (31).

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 Respirationstrakts im Vorschul- und Schulalter. Zur-

zeit laufen verschiedene Studien, in denen die AIT als unspezifische oder spezifische Immunprophylaxe mit dem Ziel eingesetzt wird, den Ausbruch der allergischen Krankheit bei Risikokindern (AIT zur primären Allergieprävention) und Patienten mit Sensibilisierungen, aber noch ohne Allergiemanifestation (AIT als sekundäre allergenspezifische Immunprophylaxe) zu verhindern (32). Viele Fragen sind aber noch ungeklärt, insbesondere die Definition des richtigen Zeitpunkts für eine aktive Intervention zur Toleranzentwicklung (2).

Bis diese Fragen geklärt sind, bleibt das Konzept einer frühzeitigen AIT attraktiv, das heisst einer Intervention relativ bald nach Beginn einer respiratorischen Allergie, da das Immunsystem des Kindes besser beeinflussbar ist als dasjenige des Erwachsenen. Dementsprechend empfehlen die neuen Leitlinien der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), die AIT auch bei Kindern mit weniger schwerer allergischer Rhinokonjunktivitis einzusetzen, um den weiteren Verlauf der Allergie günstig zu beeinflussen (5) *(Tabelle 2)*.

SLIT und SCIT sind in der Schweiz für die Behandlung saisonaler und perennialer respiratorischer Allergien in der Regel ab dem Alter von 5 Jahren zugelassen (mit Ausnahme einzelner Präparate, z.B. der Hausstaubmilben-SLIT-Tablette ab 12 Jahren). Daten, welche die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der AIT auch bei jüngeren Kindern belegen, sind in einigen Studien publiziert (Übersicht in [5]). In Einzelfällen mit besonders frühem Beginn und früher Zunahme der respiratorischen Symptome kann deshalb erwogen werden, nach Kostengutsprache durch die Krankenkassen auch bereits vor dem vollendeten 5. Lebensjahr mit einer AIT zu starten.

Conclusio

Die AIT hat als kausale Form der Behandlung allergischer Krankheiten wie Rhinokonjunktivitis und Asthma einige wichtige Vorteile im Vergleich zur ausschliesslichen Pharmakotherapie. Dazu gehören neben der allergenspezifischen Wirkung auch sekundärpräventive Aspekte und der «Carry-over»-Effekt. Essenziell für den Erfolg der AIT bleibt aber die Auswahl des dafür geeigneten Patienten und des für ihn optimalen Extrakts, des Behandlungsprotokolls und der Route der AIT (SLIT oder SCIT) im Sinne einer personalisierten Behandlung.

Bei der Einhaltung von Empfehlungen und Richtlinien zur Umsetzung der AIT in Praxis und Klinik ist die AIT eine sichere Form der Behandlung allergischer Krankheiten. Nebenwirkungen können aber auftreten und sollen frühzeitig erkannt und adäquat behandelt werden.

Im Vergleich zur heute üblichen Praxis, bei der eine AIT erst zu einem späteren Zeitpunkt und bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer allergischer Rhinokonjunktivitis mit oder ohne Asthma eingesetzt wird, stellt der frühzeitige Beginn einer AIT eine attraktive Strategie zur Behandlung allergischer Krankheiten dar, mit dem Ziel, den krankheitsmodifizierenden Effekt der AIT optimal auszuschöpfen.

Literatur:

1. Bufe A, Roberts G: Specific immunotherapy in children. Clin Exp Allergy 2011; 41: 1256–1262.
2. Eng PA, Szépfalusi Z, Matricardi PM: Allergenspezifische Immuntherapie im Kindesalter – neue Entwicklungen. Allergologie 2015; 6: 287–300.
3. Dhami S et al.: Allergen immunotherapy for rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2017; 72(11): 1597–1631.
4. Dhami S et al.: Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2017; 72(12): 1825–1848.
5. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 2018; 73(4): 765–798.
6. Pfaar O et al.: Leitlinien zur (allergen)-spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen: Allergo J Int 2014; 23: 282–319.
7. EMA/PDCO: Standard pediatric investigation plan for allergenic products for specific allergen immunotherapy. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500015814.pdf
8. Canonica GW et al.: 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.
9. Pfaar O et al.: Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in clinical trials for allergen immunotherapy in rhinocconjunctivitis: a EAACI position paper. Allergy 2014; 69: 854–867.
10. Calderon M et al.: Prolonged preseasonal treatment phase with Grazax sublingual immunotherapy increases clinical efficacy. Allergy 2007; 62: 958–961.
11. Eng PA et al.: Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. Allergy 2006; 61: 198–201.
12. Jacobsen L et al.: 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.
13. Valovirta E et al.: Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. J Allergy Clin Immunol 2018; 141(2): 529–538.
14. Roberts G et al.: Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 263–268.
15. Bufe A et al.: Safety and efficacy of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 167–173.
16. Abramson MJ et al.: Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane database Syst Rev 2010;8:CD001186.
17. Global Initiative for Asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention (updated 2108). www.ginasthma.org
18. Calderon MA et al.: Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. Allergy 2012; 77: 302–311.
19. Alvares-Cuesta E et al., EAACI Immunotherapy Task Force: Standards for practical allergen-specific immunotherapy. Allergy 2006; 61(Suppl 82): 1–20.
20. Kelso JM et al.: The rate of systemic reaction to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92: 225–227.
21. Reimers A et al.: Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. Allergy 2000; 55: 484–488.
22. Cox L et al.: Speaking the same language: The World Allergy Organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 569–574.
23. Calderon MA et al.: European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. Allergy 2017; 72(3): 462–472.
24. Epstein TG et al.: AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008–2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions. J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2: 161–167.
25. Kannan JA et al.: Immunotherapy safety: what have we learnt from immunotherapy surveys? Curr Allergy Asthma Rep 2013; 13: 381–388.
26. Calderon MA et al. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. Allergy 2012; 67: 302–311.
27. Canonica GW et al.: Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. Allergy 2009; 64 Suppl 91: 1–59.
28. Radulovic S et al.: Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2010;(12):CD002893.
29. Passalacqua et al.: Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 93–98.
30. Calderon MA et al.: Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: an EAACI position statement. Pediatr Allergy Immunol 2012; 23: 300–306.
31. Matricardi PM et al.: 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.
32. Matricardi PM: Allergen-specific immunoprophylaxis: towards secondary prevention of allergic rhinitis? Pediatr Allergy Immunol 2014; 25: 15–18.

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Peter Andreas Eng
Leiter Pädiatrische Pneumologie und Allergologie/klinische Immunologie
Klinik für Kinder und Jugendliche
Kantonsspital
5001 Aarau
E-Mail: peter.eng@ksa.ch

Interessenlage: Der Autor erklärt, dass er im Zusammenhang mit diesem Artikel keine Interessenkonflikte hat.