
4.8 Allergen-Immuntherapie (Hyposensibilisierung)

Definition, Begriffe und Ziele

Die Allergen-Immuntherapie (AIT) bezeichnet die wiederholte Gabe von Allergenpräparaten in hohen Dosen für mindestens 3 Jahre.

Andere Begriffe hierfür sind: Spezifische Immuntherapie (SIT), allergenspezifische Immuntherapie (ASIT), Hyposensibilisierung, Allergen-Impfung, früher auch Desensibilisierung.

Die AIT hat folgende Ziele:

- » anhaltende immunologische Toleranzentwicklung
- » weniger Allergiesymptome
- » geringerer Bedarf an antiallergischen Medikamenten
- » langfristiger Behandlungserfolg
- » positive Einflussnahme auf den Krankheitsverlauf (weniger Asthmaentwicklung)

Entwicklung der AIT

Im Verlauf ihrer mehr als hundertjährigen Geschichte [6] (Abb. 1) hat sich die AIT als international gebräuchliches Verfahren zur kausalen Behandlung allergischer Reaktionen vom Soforttyp (Typ-I-Allergie) und der zugehörigen Erkrankungen etabliert. Ihr Einsatzgebiet sind Immunglobulin-E(IgE)-vermittelte allergische Allgemeinreaktionen bei Insektengiftallergie sowie folgenden allergischen Erkrankungen [18, 19]:

- » allergischer Schnupfen (Rhinokonjunktivitis)

- » allergisches Asthma
- » IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien (noch in klinischer Erprobung)

Die AIT kann als einzige Maßnahme neben der Allergenvermeidung den natürlichen Verlauf allergischer Erkrankungen langfristig beeinflussen. Neben der Allergenkarrenz und der Symptombehandlung gilt sie daher als wichtige Säule bei der Betreuung allergischer Patienten (Abb. 2) [18].

Konzept der AIT

Die regelmäßige, hoch dosierte Gabe von Allergenpräparaten bewirkt „immunologische Toleranz“ [11, 21] gegenüber den Allergenquellen, die bei der Therapie berücksichtigt wurden. Dadurch reduzieren sich allergische Beschwerden und Medikamentenverbrauch bei erneutem Allergenkontakt.

Die klinischen Effekte der AIT halten auch nach Behandlungsende an.

Das gilt sowohl für die Therapie mit Injektionen in das Oberarmfettgewebe (= subkutane Immuntherapie, SCIT, Abb. 3a) [7] als auch für die Tropfen- oder Tablettenanwendung unter der Zunge (= sublinguale Immuntherapie, SLIT, Abb. 3b) mit z. B. Gräserpollen-Allergenen [5].

Zusätzlich hat die AIT vorbeugende Eigenschaften, denn sie verringert das Risiko für die Entwicklung von Asthma (gegen das behandelte Allergen) und Neusensibilisierungen (gegen weitere Allergene).

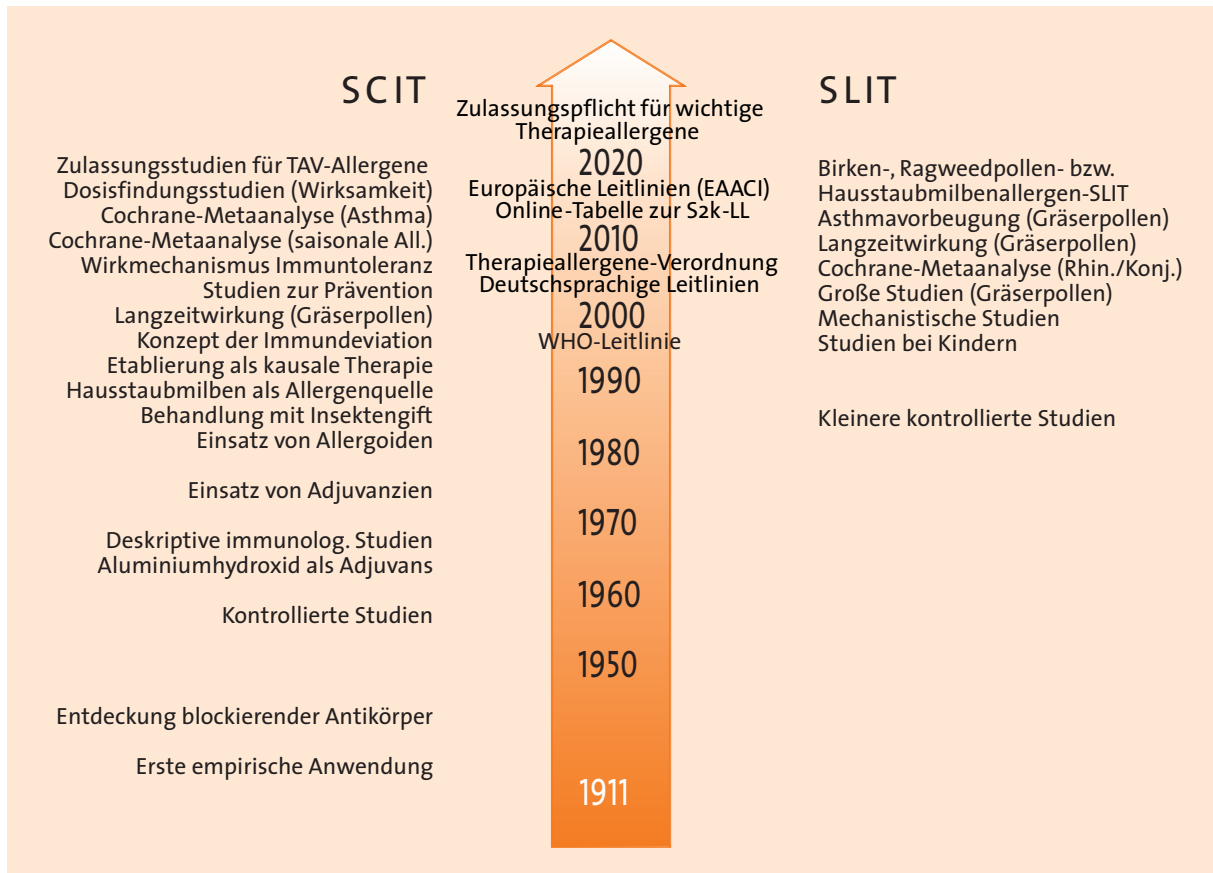


Abb. 1: Zeitstrahl zur Entwicklung der Allergen-Immuntherapie (AIT).
 Abkürzungen und Begriffe: Adjuvans: Impfstärker; Allergoid: Präparat zur AIT mit modifiziertem Allergenmaterial; Cochrane-Metaanalyse: wissenschaftliche statistische Bewertung vieler klinischer Studien (z. B. zum Thema AIT); EAACI: europäischer Allergologen-Verband; SCIT: subkutane Immuntherapie (mit Injektionen); SLIT: sublinguale Immuntherapie (mit Allergen-anwendung unter der Zunge); S2k-LL: Leitlinie zur AIT von 2014; TAV: Therapieallergene-Verordnung (s. Text); WHO: Weltgesundheitsorganisation.

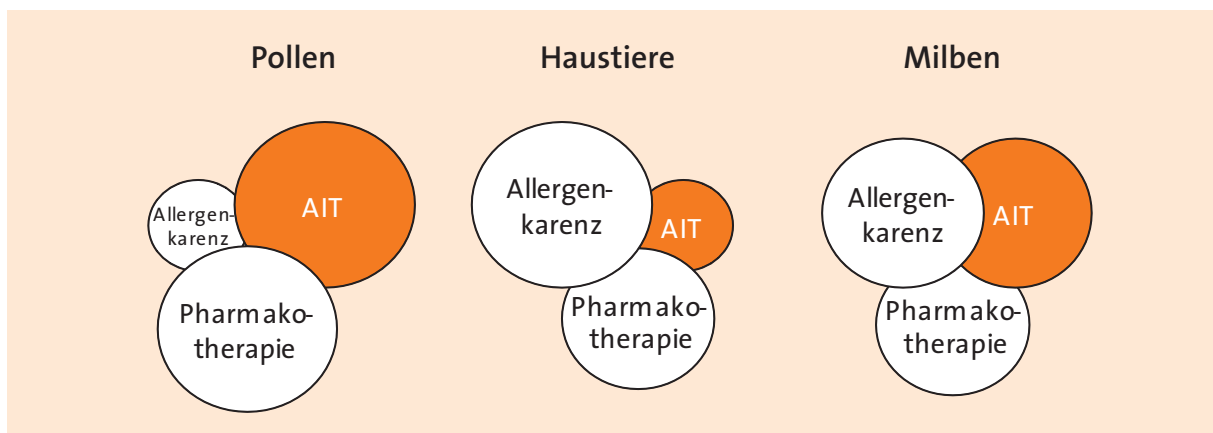


Abb. 2: Optionen zum Allergiemanagement abhängig von der Allergenquelle. Kreisgröße entspricht dem jeweiligen Stellenwert. AIT: Allergen-Immuntherapie.



Abb. 3a:
Subkutane AIT-
Injektion (SCIT),
3b: Sublinguale
AIT-Anwendung
(SLIT).
© Jörg Kleine-
Tebbe, Berlin

Wirkmechanismus der AIT

Die Wirkungsweise der AIT ist komplex. Mittlerweile sind viele Details zum immunologischen Wirkmechanismus bekannt, an dem bestimmte Immunzellen, sog. regulatorische und T-Helfer-Zellen, IgG₄ und IgA-Antikörper sowie Zytokine als Botenstoffe des Immunsystems beteiligt sind [11, 21].

Wirksamkeitsnachweis zur AIT

In den letzten Jahrzehnten wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der AIT umfangreich dokumentiert [15]. Zur Behandlung mit Atemwegsallergenen (Pollen, Milben) ist neben der seit Langem praktizierten subkutanen Anwendung (SCIT) in den vergangenen 20 Jahren zusätzlich die sublinguale, häusliche Einnahme von Allergenpräparaten (SLIT) entwickelt worden.

Weniger Symptome und ein geringerer Medikamentenverbrauch spiegeln die klinische Wirkung einer erfolgreichen AIT wider. Beide Größen bilden in Form von geringeren Symptom-Medikations-Ergebnissen („Scores“) heutzutage die primären Studienziele für Zulassungsstudien (Phase-III-Feldstudien) [10, 17].

Mehrere aktuelle systematische Übersichtsarbeiten („Systematic Reviews“) und Metaanalysen des europäischen Allergologenverbandes „European Academy of Allergy and Clinical Immunology“ (EAACI) mit umfangreicher Literaturlauswertung belegen die Wirksamkeit der AIT:

- » SCIT/SLIT bei allergischem Asthma [2]
- » SCIT/SLIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis [3]
- » SCIT/SLIT und präventive Effekte [13]

Darüber hinaus konnte in weiteren Analysen der EAACI eine Kosteneffektivität dieser einzigen krankheitsmodifizierenden Therapieoption bei allergischen Patienten belegt werden [1].

Der überlegene Effekt nach AIT (je nach Studie ca. 50–70%) im Vergleich zur Placebobehandlung (je nach Applikation ca. 20–30% im Vergleich zur Ausgangssituation) beruht allerdings bei SCIT und SLIT auf heterogenen Resultaten. Daher wird heutzutage eine produktspezifische Bewertung gefordert statt generalisierender Aussagen zur SCIT oder SLIT im Sinne eines „Klasseneffektes“, den es bei der AIT nicht gibt [18, 19]. Der Grund ist, dass sich die Allergenpräparate erheblich in Zusammensetzung, Modifikation, Stärke, Angabe der Einheiten, Dosierung und Handhabung unterscheiden.

Neue Rahmenbedingungen für AIT-Produkte

Leitlinien der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA)

Die Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) hat in den letzten Jahren neue Standards für Allergenpräparate und ihre klinische Entwicklung etabliert. Zwei Leitlinien auf Initiative des Paul-Ehrlich-Instituts, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel (inkl. Allergenpräparate), bestimmen seit 2009 die Entwicklung der AIT in Europa:

1. Leitlinie für Allergenprodukte: Produktion und Qualitätsaspekte (Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues) [8]
2. Leitlinie zur klinischen Entwicklung von Produkten für die spezifische Immuntherapie zur Behandlung allergischer Erkrankungen (Guideline on the Clinical Development of Products for Speci-

fic Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases) [10]

Die technische Leitlinie [8] ergänzt das bisher bei Allergenverwandtschaft übliche Prinzip verwandter biologischer Familien durch das Konzept strukturähnlicher Proteine zur Definition ähnlicher Allergenquellen („homologe Gruppen“, z. B. Baum- oder Gräserpollen mit ähnlichen Allergenen).

Die klinische Leitlinie [10] bezieht sich auf die notwendigen kontrollierten Studien bei der Entwicklung von Präparaten zur AIT.

Dazu werden

1. Dosisfindungsstudien für die Sicherheit zur Definition einer maximal tolerierbaren Dosis, anschließend
2. Dosisfindungsstudien zur Wirksamkeit/Sicherheit und schließlich
3. große, bestätigende Phase-III-Studien (mit Fallzahlen $n \geq 200$) zur Überlegenheit gegenüber Placebo gefordert.

Zulassungsbehörden und Hersteller verfügen somit erstmalig über verlässliche Kriterien für die Entwicklung und Zulassung vorhandener oder neuer Präparate zur AIT.

Therapieallergene-Verordnung (TAV)

Seit 2008 ist die sog. Therapieallergene-Verordnung (TAV) in Kraft (vgl. Bundesministerium für Gesundheit 2008), die neue Vorschriften zur Zulassung und Qualitätskontrolle von AIT-Produkten enthält [9]. Dies bedeutet erhebliche Investitionen in klinische Studienprogramme, sodass die europäischen Allergenhersteller Schwerpunkte setzen und ihr bisher breites Angebot teilweise reduziert haben.

Allergenquellen der Therapieallergene-Verordnung (TAV):

- » Spezies aus der Familie Poaceae außer *Poa mays* (Süßgräser außer Mais)
- » *Betula* sp./*Alnus* sp./*Corylus* sp. (Arten der Gattung Birke/Erle/Hasel)
- » *Dermatophagoides* sp. (Arten der Gattung Hausstaubmilbe)
- » Bienen- und Wespengift

In der Vergangenheit wurden viele AIT-Präparate als Individualrezepturen (Mischpräparate, „Named Patient Products“, NPP) verordnet. Nach Abschluss des TAV-Prozesses (voraussichtlich 2025) ist für Präparate mit wichtigen Allergenquellen (s. Kasten) die behördliche Zulassung verpflichtend. Bis dahin sind die in Deutschland verfügbaren Präparate (siehe Online-Tabelle der DGAKI unter <http://www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit/sit-produkte-studien-zulassung/>) sowohl verkehrsfähig als auch verordnungs- und erstattungsfähig.

Einige Allergenhersteller haben die klinischen Entwicklungsschritte für neue Produkte unabhängig von der TAV bereits berücksichtigt und umgesetzt (z. B. für Gräserpollen und Hausstaubmilbenextrakte zur SLIT mit Tabletten). Aufgrund ihrer Studiengröße und Designqualität haben diese klinischen Studien [4] neue Standards gesetzt, die sich an den für Pharmaka üblichen Entwicklungsprogrammen orientieren.

Klinischer Einsatz der AIT

Die Indikation zur AIT stellen Ärzte, die zur Diagnostik und Therapie allergischer Erkrankungen befähigt sind oder über die Zusatzbezeichnung Allergologie verfügen.

Die AIT wird meist ambulant von Fachärzten für Dermatologie, HNO-Heilkunde, Pädiatrie sowie Pneumologie oder in spezialisierten klinischen Abteilungen durchgeführt [18].

Indikationen und Kontraindikationen

Regelmäßig aktualisierte Leitlinien enthalten Empfehlungen zu Diagnostik (Abb. 4), Indikation und Kontraindikationen [18]

Die **Indikation** zur AIT besteht in folgenden Fällen (mod. nach [18]):

- » Nachweis einer IgE-Sensibilisierung im Zusammenhang mit allergischen Symptomen
- » verfügbare hochwertige Allergenextrakte
- » Wirksamkeitsnachweis der geplanten AIT für die Indikation und Altersgruppe
- » Allergenkarenz nicht möglich oder nicht ausreichend
- » Alter der Patienten über 5 Jahre (keine obere Altersbegrenzung).

Zu den **Kontraindikationen** zählen (mod. nach [18]):

- » unkontrolliertes Asthma
- » Erkrankungen, die keine Adrenalingabe zulassen
- » Behandlung mit Betablockern (nur bei SCIT)
- » schwere Autoimmunerkrankungen, Immundefekte und Immunsuppression
- » maligne Erkrankungen (aktuell)
- » schwerwiegende allergische Allgemeinreaktionen bei AIT
- » akute oder chronische Entzündungen der Mundhöhle (nur bei SLIT)
- » unzureichende Compliance (Therapie-treue).

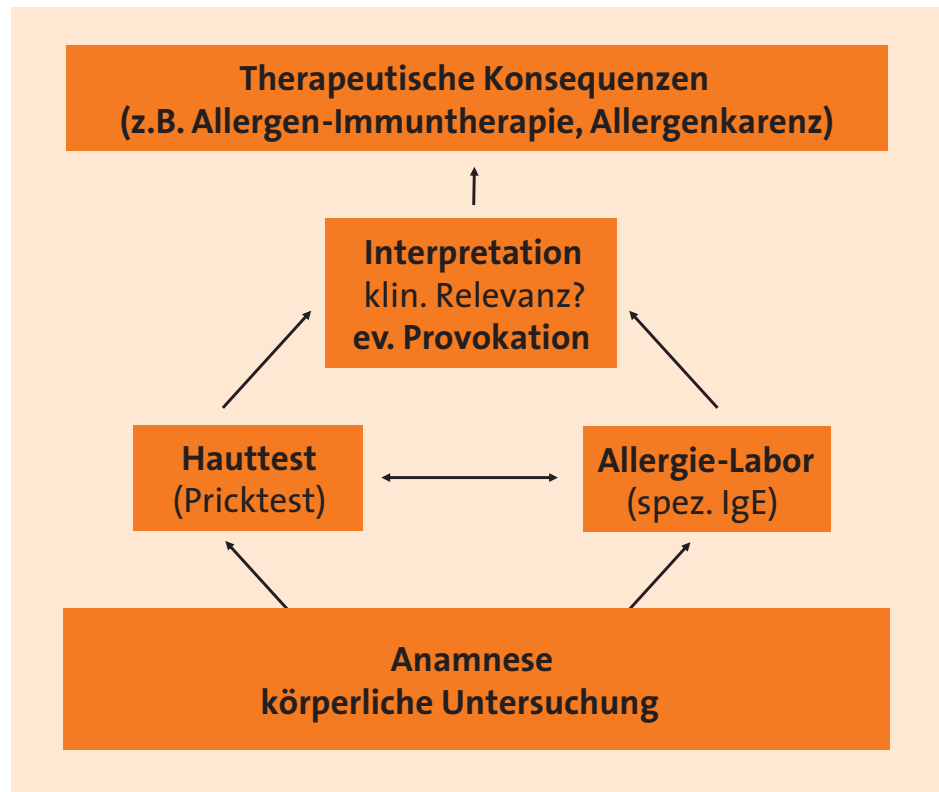


Abb. 4: Diagnostik vor Durchführung der AIT.

In Einzelfällen ist trotz Vorliegen einer Kontraindikation eine AIT möglich. Dazu werden Nutzen und Risiken individuell abgewogen. Informativ und bindend sind hier die Fachinformationen zum jeweiligen Präparat. Sie rangieren grundsätzlich höher als die Empfehlungen der Leitlinie [18].

Diagnostik vor AIT

Nach der Anamnese-Erhebung werden bei Allergieverdacht Hauttests und/oder spezifische IgE-Labortests veranlasst (Abb. 4). Ein positives Testergebnis entspricht einer erhöhten Allergiebereitschaft, die nur bei zugehörigen Symptomen bedeutsam („klinisch relevant“) und behandlungsbedürftig ist (s. Kap. 4.2).

In Zweifelsfällen werden in sog. Provokationstests die verdächtigen Allergenquellen an der Schleimhaut (Nase, Augen) getestet.

Häufige Allergenquellen zur AIT

Folgende Allergenquellen sind in Mitteleuropa weit verbreitet und stellen Kandidaten für die AIT dar.

Saisonale Allergenquellen in Deutschland:

- » Baumpollen (Hasel, Erle, Birke)
- » Gräserpollen (zahlreiche Arten inkl. Roggen)
- » Pollen der Ölbaumgewächse inkl. Esche
- » Pollen von Wildkräutern (Beifuß und zukünftig Ambrosia)
- » Sporen des Schimmelpilzes *Alternaria*. Zu den häufigen Auslösern von ganzjährigem allergischen Schnupfen und Asthma gehören die Hausstaubmilben. Wegen ähnlicher im Körper und Kot befindlicher Allergene werden die Extrakte der bei uns vorkommenden Hausstaubmilben häufig als Mischpräparate (*Dermatophagoides pte-*

ronyssinus und *farinae* 50:50) zur AIT verwendet.

Obwohl häufig von den Betroffenen gewünscht, wird eine Behandlung von Tierallergikern nicht empfohlen. Die häusliche Allergenbelastung und möglicherweise bestehende Überempfindlichkeit der Atemwege (= Asthmabereitschaft) erhöht das Risiko für unerwünschte (z. B. asthmatische) Reaktionen im Rahmen der AIT. Der Erfolg dieser Therapieform ist ohnehin bislang durch Studien nur unzureichend belegt.

Behandlungsschema zur AIT [18]

Für die AIT kommen folgende Behandlungsmöglichkeiten in Frage (Abb. 5):

» kontinuierlich, ganzjährig (= perennial), gilt für SCIT und SLIT

» präseasonal (vor der Saison; häufig SCIT)

» kombiniert prä-/kosaisonal, z. B. 4 Monate vor und während der Saison, häufig SLIT

» sog. Kurzzeittherapie mit wenigen Injektionen vor der Saison (SCIT).

Auf der Internetseite der DGAKI (<http://www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit/>) sind seit 2015 [18] Tabellen mit präparate-spezifischen Informationen der in Deutschland, Österreich und der Schweiz auf dem Markt befindlichen AIT-Produkte veröffentlicht.

Die halbjährlich aktualisierten Tabellen listen Studien zur AIT bei Erwachsenen und Kindern auf, das Jahr der Zulassung, den als Endpunkt verwendeten Symptom- und

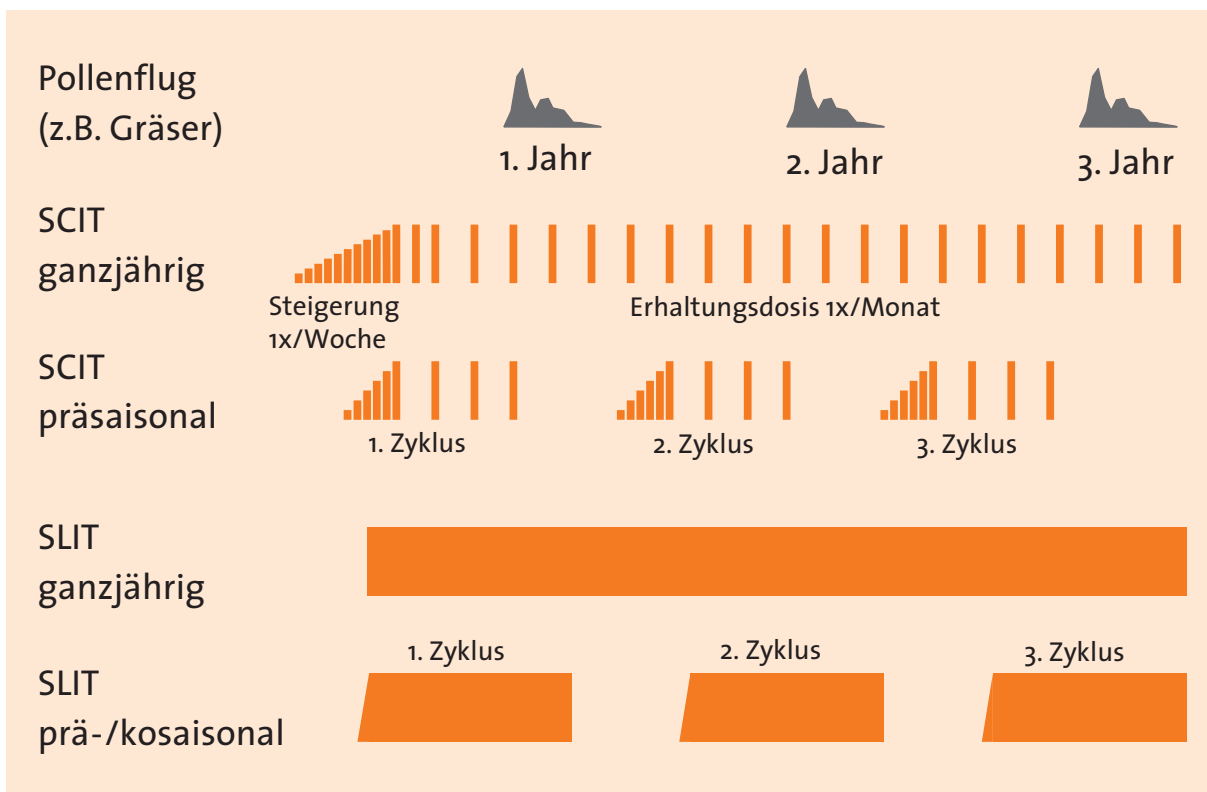


Abb. 5: Varianten der AIT bei saisonaler Allergie (z. B. durch Gräserpollen). Abkürzungen: SCIT: subkutane Immuntherapie (Einzelstriche: Injektionen); SLIT: sublinguale Immuntherapie (Balken: tägliche Anwendung unter der Zunge).

Medikamentenscore, die Anzahl der randomisierten und ausgewerteten Patienten, das statistische Auswertungsverfahren und den Genehmigungsstatus für die Durchführung (zukünftiger) klinischer Studien.

Damit wurde ein lang gehegter Wunsch der Allergologen umgesetzt, die belegte Wirksamkeit der verfügbaren AIT-Präparate transparenter darzustellen.

Bei der Auswahl des Präparates (SCIT oder SLIT, nicht modifizierte Allergene oder veränderte Allergenpräparate, sog. Allergoide) und des Behandlungsschemas (prä-/kosaisonal oder ganzjährig) individuell berücksichtigt werden müssen

- » die dokumentierte Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit des Produktes,
- » die Symptome, das Alter des Patienten,
- » der Zeitfaktor (Aufwand, Dauer, Zeitpunkt des möglichen Starts der AIT),
- » die Kosten (Belastung kassenärztlicher Budgets) und
- » die Wünsche des Patienten (z. B. bei gleichwertigen Therapieoptionen).

Praktische Durchführung der AIT

Die Patienten werden vor der AIT über Wirkungsweise, Erfolgsaussichten, Durchführung, Nebenwirkungen, Risiko und therapeutische Alternativen aufgeklärt.

Sowohl SCIT als auch SLIT werden mindestens 3 Jahre durchgeführt [18]. Auf der Internetseite der DGAKI (<http://www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit/>) finden sich Therapieinformationsblätter (PDF) für die Aufklärung von Patienten vor Beginn der AIT.

SCIT mit Aeroallergenen

Je nach Hersteller und Produkt sind die AIT-Präparate unterschiedlich konfektioniert. Die Injektionen werden vom Arzt in das Fettgewebe (subkutan) oberhalb des

Ellenbogens gegeben (s. Abb. 3a). Zunächst werden kleine Mengen verabreicht und wöchentlich gesteigert, bevor die empfohlene oder individuelle Höchstdosis im Abstand von meist 4–6 Wochen verabreicht wird.

Nebenwirkungen der SCIT

Nicht selten sind Lokalreaktionen, z. B. verzögert auftretende, überwärmte Schwellungen an der Injektionsstelle oder kleine hartnäckige, entzündliche Knoten bei Verwendung Aluminiumhydroxid-haltiger Extrakte.

Seltene allergische Allgemeinreaktionen, meistens milder Ausprägung und innerhalb der ersten 30 Minuten nach Injektion, können im Einzelfall auch bedrohlichen Charakter (Anaphylaxie, schweres Asthma) annehmen und sind daher sofort stadiengerecht zu behandeln (s. Kap. 3.2).

Der durchführende Arzt und sein Personal müssen daher jederzeit zur Therapie des allergologischen Notfalls in der Lage sein.

SLIT mit Aeroallergenen

Bei dieser Therapieform sind sowohl Steigerungsphasen von einigen Tagen als auch Kurzschemas von wenigen Stunden möglich. Andere Präparate (in Form von Allergentabletten) werden bereits zu Beginn der SLIT als Höchstdosis verabreicht. Die erste Dosis ist unter ärztlicher Aufsicht einzunehmen (Abb. 3b) und beinhaltet eine Wartezeit von 30 Minuten.

Nebenwirkungen bei SLIT

Zu Beginn der Behandlung werden häufig allergische Lokalreaktionen beobachtet, wie lokaler Juckreiz (unter der Zunge, Mundhöhle, Rachen, bis in die Ohren) und lo-

kale Schwellungen (unter der Zunge, Mundschleimhaut, Lippen, Zunge, Rachen).

Lokaler Juckreiz ist besonders häufig zu Beginn der Behandlung, tritt rasch auf und ist meist nach 20 Minuten abgeklungen. Die Intensität lässt bei den meisten Betroffenen nach wenigen Tagen bzw. 2–3 Wochen nach.

Reaktionen vom Schwellungstyp können auch im weiteren Verlauf einer SLIT mit Verzögerungen auftreten. Allergische Allgemeinreaktionen, z. B. Asthmaanfälle, im Rahmen der SLIT gelten als Rarität und sind deutlich seltener als bei der SCIT.

Verlaufskontrolle und erneute AIT

Weniger Symptome und ein verringerter Medikamentenverbrauch sind im Einzelfall als Hinweis auf die Wirksamkeit der durchgeführten AIT zu bewerten. Nach wie vor stehen keine Biomarker zur Verfügung, die eine individuelle Aussage zum Therapieerfolg der AIT erlauben [22]. Bei nachlassendem klinischen Effekt kann eine AIT erneut indiziert sein.

Fazit

Die AIT wird entweder subkutan oder sublingual über mindestens 3 Jahre von Ärzten mit Erfahrung in dieser Therapie durchgeführt. Bei sämtlichen Aspekten sind die Fachinformationen der Hersteller und die aktuellen Leitlinien zur AIT zu beachten. Das betrifft besonders das Auftreten von lokalen oder seltenen systemischen Nebenwirkungen. Haut- oder Labortests sind bisher nicht zur Verlaufskontrolle geeignet.

Herausforderungen und Perspektiven

Als anerkannte Therapieform besitzt die AIT national [18] und international [12] einen hohen Stellenwert zur Behandlung allergischer Reaktionen und Erkrankungen. Die Zukunft der AIT, die Auswahl der verfügbaren Produkte, ihre Eignung und wissenschaftliche Bewertung wird maßgeblich davon bestimmt, inwieweit die notwendigen klinischen Entwicklungsprogramme (s. o.) – sofern noch nicht etabliert – von den Allergenherstellern finanziert und erfolgreich durchgeführt werden.

Dies gilt insbesondere für Neuentwicklungen, die auf biotechnologischen Innovationen beruhen und zentrale Zulassungsverfahren bei der EMA durchlaufen.

Trends beim Einsatz der AIT

- » Gesundheitsökonomische Modelle legen nahe, dass SCIT und SLIT im Vergleich zur symptomatischen Therapie bezogen auf einen Grenzwert von 20.000–30.000 £ pro „quality-adjusted life-year“ (QALY) nach 5 Jahren (nach Beginn der SCIT) bzw. 6 Jahren (nach Beginn der SLIT) kosteneffektiv werden [14]. Potenzielle Ersparnisse durch eine geringere Rate an Asthmafällen wurden in dieser Kosten-Nutzen-Berechnung noch nicht einbezogen.
- » Aktuell ausgewertete deutsche Gesundheitsdaten (real world evidence, RWE) bestätigen die asthmaprotektive Wirkung der AIT, sowohl für die SCIT [20] als auch für die SLIT (mit Gräserallergentabletten) nicht nur während, sondern auch nach Abschluss der Behand-

lung [23]. Damit bekommt die vorbeugende Wirkung der AIT zusätzliche Evidenz, die auf hohen Fallzahlen und dem Routineeinsatz der AIT in Deutschland beruht.

- » Seit einigen Jahren wird die „klassische“ ganzjährige SCIT mit nicht modifizierten Allergenpräparaten in Deutschland zunehmend seltener eingesetzt. Die häufigen Injektionen zur Einleitung der Therapie und die knappe Vergütung sind Faktoren, aufgrund derer derzeit Präparate mit kurzer Steigerungsphase bzw. präseasonale Therapieschemata (Kurzzeittherapien) bevorzugt werden. Diese Entwicklung ist eher der Vergütungssituation und nicht der wissenschaftlichen Dokumentation geschuldet.
- » Die SLIT wird derzeit auch für weitere Allergenquellen neben den Gräserpollen und Hausstaubmilben weiterentwickelt (z. B. gegen Baum- und Kräuterpollenallergie) und zukünftig zusätzliche Optionen zur erfolgreichen Behandlung allergischer Patienten bieten.

Zukünftige Entwicklungen zur AIT

Die AIT war und ist ein entscheidender Motor für Neuentwicklungen auf dem Gebiet der Allergologie. Innovationen [16] betreffen die eingesetzten Allergenpräparate, rekombinante Produkte, ihre Modifikation, zugesetzte Adjuvanzen und neue Applikationswege.

Es bleibt zu wünschen, dass diese vielversprechenden Neuentwicklungen nicht nur präklinisch getestet werden, sondern auch in klinische Entwicklungsprogramme einfließen. Damit wäre auch in Zukunft

eine nachhaltige und erfolgreiche Behandlung allergischer Patienten mithilfe der AIT gewährleistet.

Defizite, Verbesserungs- und Forschungsbedarf

- » Eine bessere Standardisierung der Allergenprodukte und Deklaration der wichtigsten Allergene (sog. Major-Allergene) in den Präparaten zur Allergen-Immuntherapie (AIT) ist wünschenswert. Zu diesem Zweck sollten die entsprechenden Initiativen (BSP90) der verantwortlichen Behörden, Abteilung Allergologie des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und Europäisches Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM), Herausgeber des Europäischen Arzneibuches (Pharmacopöe), mit öffentlichen Mitteln unterstützt werden.
- » Die klinische Dokumentation des Langzeiteffektes der AIT, der vorbeugenden Effekte (z. B. geringere Asthma-Entwicklung), der Wirkung bei allergischem Asthma und bei Kindern und Jugendlichen sollte durch kontrollierte Studien zusätzlich gezeigt werden.
- » Das unabhängige Kinderkomitee (PDCO) der europäischen Gesundheitsbehörden (EMA) fordert derzeit zu diesem Zweck in einem Entwicklungsplan für Kinder (Pediatric Investigation Plan, PIP) von jedem Hersteller eine 3-jährige plazebokontrollierte AIT-Studie mit 2-jähriger verblindeter Nachbeobachtung. Es ist unklar, ob lokale bzw. nationale Ethikkommissionen derartige Studien zulassen werden und inwieweit diese hochgesteckten Ziele erreichbar sind.

- » Die wissenschaftliche Erforschung der Wirkungsweise, geeigneter Biomarker und innovativer Strategien sollte unbedingt gefördert werden, um neue kausale Therapieansätze zur AIT zu entwickeln.
- » Die Indikationsstellung zur AIT und die Auswahl der Therapielösungen sollten ausschließlich allergologisch weitergebildete Ärzte vornehmen. Auch die Durchführung der Therapie setzt allergologische Grundkenntnisse voraus.
- » Mithilfe der Auswertung von Gesundheitsdaten („Real-Life-Daten“) und gezielter Versorgungsforschung sollten zusätzlich die allgemeinen Vorteile der AIT für die Gesundheit und Lebensqualität der Allergiker gezeigt werden. Dabei sollten medizinische und gesellschaftliche Kosten (potenzielle langfristige Einsparungen) mit erfasst werden.
- » Die zukünftige S3-Leitlinie zur AIT mit präparatespezifischer Betrachtung wird die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit und damit den Stellenwert dieser Behandlung für die Behandlung allergischer Patienten besser abbilden.

Danksagung: *Wir danken Frau Doris Ruhland und Frau Vera Wisliceny für die Erstellung des Manuskriptes und Frau Sophie Wirth für sorgfältige Korrekturen.*

Literatur

1. Asaria M, Dhama S, van Ree R, et al. Health economic analysis of allergen immunotherapy for the management of allergic rhinitis, asthma, food allergy and venom allergy: A systematic overview. *Allergy* 2018; 73: 269–283.
2. Dhama S, Kakourou A, Asamoah F, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72: 1825–1848.
3. Dhama S, Nurmatov U, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72: 1597–1631.
4. Durham SR, Creticos PS, Nelson HS, et al. Treatment effect of sublingual immunotherapy tablets and pharmacotherapies for seasonal and perennial allergic rhinitis: Pooled analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1081–1088 e4.
5. Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. 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.
6. Durham SR, Leung DY. One hundred years of allergen immunotherapy: time to ring the changes. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 3–7.
7. Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468–475.
8. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on allergen Products: production and quality issues, 2008 (EMA/CHMP/BWP/304831/2007). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003333.pdf.
9. Englert S, May S, Kaul S, Vieths S. Die Therapieallergene-Verordnung. Hintergrund und Auswirkungen. *Bundesgesundheitsbl* 2012; 55: 351–357.
10. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases, 2008 (CHMP/EWP/18504/2006). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003605.pdf.
11. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 358–368.
12. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 556–568.
13. Kristiansen M, Dhama S, Netuveli G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 18–29.
14. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immuno-

- therapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol Assess* 2013; 17: vi, xi–xiv, 1–322.
15. Muraro A, Roberts G (eds). *Allergen Immunotherapy Guidelines Part 1: Systematic reviews*. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 2017.
 16. Pfaar O, Bonini S, Cardona V, et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2017 and beyond. *Allergy* 2018; 73 (Suppl 104): 5–23.
 17. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014; 69: 854–867.
 18. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen specific immunotherapy in IgE mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014; 23; 282–319.
 19. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018; 73: 765–798.
 20. Schmitt J, Stadler E, Kuster D, Wustenberg EG. Medical care and treatment of allergic rhinitis: a population-based cohort study based on routine healthcare utilization data. *Allergy* 2016; 71: 850–858.
 21. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1485–1498.
 22. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2017; 72: 1156–1173.
 23. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy* 2018; 73: 165–177.