



Einladung auf die Insel Amrum
11. SUMMER SCHOOL
Pädiatrische Pneumologie

25. bis 28. Juli 2016

Leitung: Professor Dr. Karl Paul-Buck, Berlin / Potsdam

Spezifische Immuntherapie – wie mache ich es richtig?



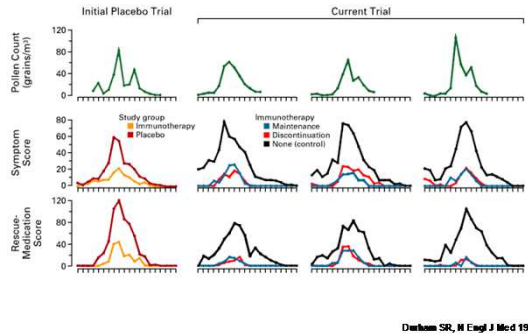
Matthias Kopp
matthias.kopp@uksh.de
Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie
UKSH, Universität zu Lübeck
Airway Research Center North,
Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung



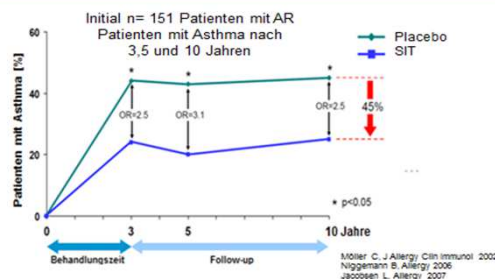
Deutsches Zentrum für
Lungenforschung

SIT: kausales Therapie - Prinzip

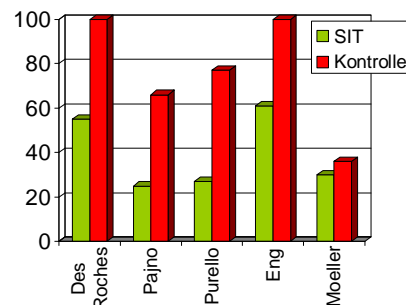
SIT: kausale, anhaltende Therapie



SIT reduziert Asthmarisiko



SCIT ↓ Neusensibilisierung



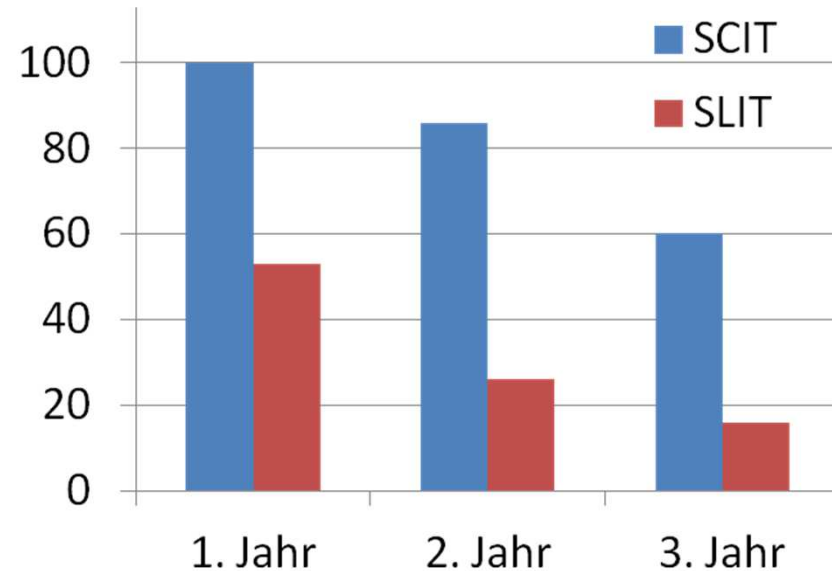
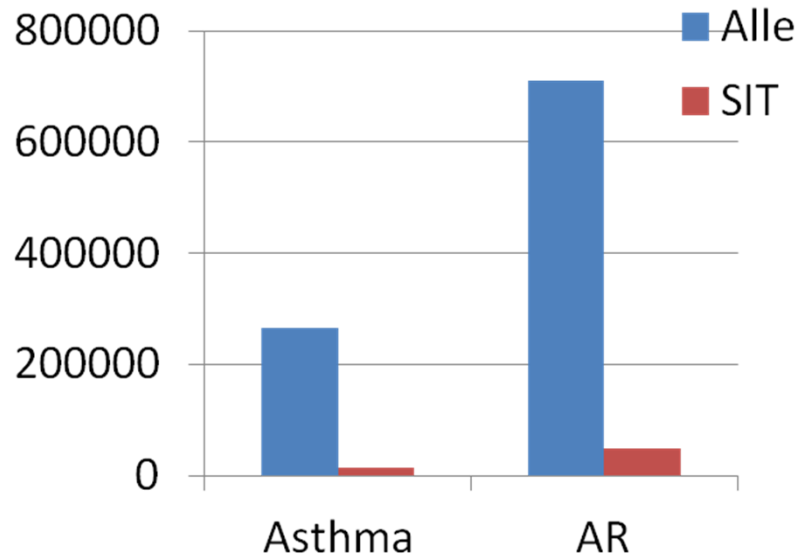
A Des Roches, JACI 1997; Pajno GB, Clin Exp Allergy 2001; Purello d'Ambrosio F, Clin Exp Allergy 2001; Eng PA, Allergy 2002; C Möller, JACI 2002

Subkutane IT: langanhaltende Effekte dokumentiert (7-10 Jahre nach Start der Therapie)

Subkutane IT: verhindert bei einem Teil der Patienten Etappenwechsel zum Asthma bronchiale (10 Jahre follow up)

Subkutane IT: verhindert bei einem Teil der Patienten Neusensibilisierung

Spezifische Immuntherapie



Deutschland: ~ 5% (Asthma) - 7% (AR) erhalten eine SIT

Europa: „It is estimated that with regional variations, 1–5% of European children with AR are treated with SIT“

Nur zwischen 16 – 60% beenden SIT

Biermann J, Allergo J 2013
Bufe A, Clin Exp Allergy 2011
Egert-Schmidt AM, 2014

SIT: Wer beginnt mit Therapie?

Retrospective study, USA, n= 8790 => indication for SIT

Overall: 36.2% started SIT

78% SCIT

22% SLIT

SCIT duration (median):
adults: 3 years children:
4.7 years

SLIT duration (median):
adults: 1.6 years
children: 3.5 years

Bob Dylan auf Amrum: Fragen zur SIT



Tell me--I've got to know
Tell me--tell me before I go
Does the SIT-flame still burn,
Does that fire still glow
Or has it died out and melted
like the snow
Tell me
Tell me

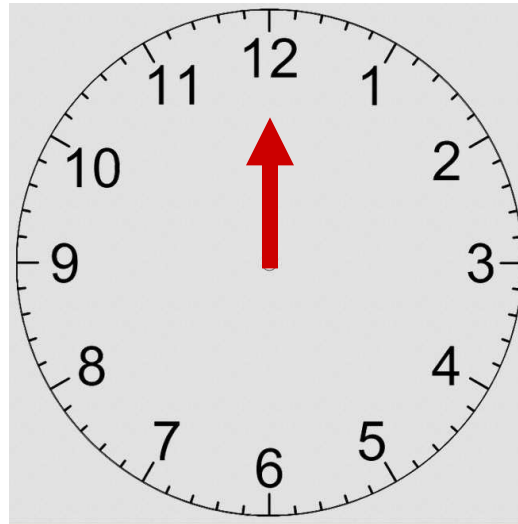
Spezifische Immuntherapie

Wer bekommt SIT und wer nicht?

Wann aufhören?

Wie dokumentieren?

Wie technisch vorgehen?



Diagnostik vor SIT?

Wie lange warten?

Welches Präparat?

SLIT oder SCIT?

S2 - Leitlinie SIT: www.awmf.de

Leitlinie

Allergo J Int 2014; 23: 282

Leitlinie zur (allergen-) spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen

Schlüsselwörter

(Allergen-)spezifische Immuntherapie – Hypo-sensibilisierung – Leitlinie – Allergen – Allergenextrakt – allergische Erkrankung – allergische Rhinitis – allergisches Asthma

S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), des Arztverbandes Deutscher Allergologen (AeDA), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNO-KHC), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), des Deutschen Berufsverbandes der HNO-Ärzte (BV-HNO), des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), des Bundesverbandes der Pneumologen (BDP) und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BVDD)

OLIVER PFAAR^{1,2}, CLAUD BACHERT³, ALBRECHT BUFE⁴, ROLAND BUHR⁵, CHRISTOF EBNER⁶, PETER ENG⁷, FRANK FRIEDRICH⁸, THOMAS FUCHS⁹, ECKARD HÄMELMANN¹⁰, DORIS HARTWIG-BADE¹¹, THOMAS HERING¹², ISIDOR HUTTEGGER¹³, KIRSTEN JUNG¹⁴, LUDGER KLIMEK¹⁵, MATTHIAS VOLKMAR KOPP¹⁶, HANS MERK¹⁷, UTA RABE¹⁸, JOACHIM ŠALOGA¹⁹, PETER SCHMID-GRENDELMEIER²⁰, ANTJE SCHÜSTER²¹, NICOLAUS SCHWERK²², HELMUT SITTER²³, ULRICH UMPFENBACH²⁴, BETTINA WEDI²⁵, STEFAN WÖHL²⁶, MARGITTA WORM²⁶, JÖRG KLEINE-TEBBE²⁷

Entwicklungsstufe

S2k

AWMF-Leitlinien-Regis-ter-Nummer

061-004

Fertigstellung

10. Oktober 2014

Gültigkeit

bis 31. Dezember 2019

Überprüfung

ab 1. Januar 2017

ICD-10-Nummern

J30.4, J30.1, J30.3, H10.1,

H10.8, J45.0, J94.2, T63.4,

T88.6, I50.0,

Z51.6, Z91.0

Englische Fassung

<http://link.springer.com/journal/140629>

26 Autoren & 2 Berater & 1 AMWF-Vertreter
Beratend Funktion: Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB)
14 Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)

Ärztverband Deutscher Allergologen (AeDA)

Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI)

Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI)

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNO-KHC)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Deutscher Berufsverband der HNO-Ärzte (BV-HNO)

Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ),

Bundesverband der Pneumologen (BDP)

Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD)

SIT – wie mache ich es richtig?



Indikationen

Tabelle 6

Indikation zur SIT mit Allergenen^a

Nachweis einer Immunglobulin-E(IgE)-vermittelten Sensibilisierung (vorzugsweise^b mit Hauttest *und/oder*^d In-vitro-Diagnostik) und eindeutiger Zusammenhang mit klinischer Symptomatik (ggf. Provokationstestung)

Verfügbarkeit von standardisierten bzw. qualitativ hochwertigen Allergenextrakten

Wirksamkeitsnachweis der geplanten SIT für die jeweilige Indikation und Altersgruppe

Allergenkarenz nicht möglich oder nicht ausreichend

Alter der Patienten ≥ 5 Jahre

^aAlle Punkte sollten erfüllt sein. ^bSensibilisierungsnachweis in der Schweiz vorzugsweise mit dem Hauttest. ^cUnd bezieht sich auf seltene Allergene bzw. diagnostisch unsichere Ergebnisse. ^dOder bezieht sich auf Bedingungen, die keinen Hauttest zulassen und die Diagnostik bei Kindern unter fünf Jahren.

Kontraindikationen

Tabelle 8

Kontraindikationen^{a, d} bei SIT mit Allergenen

Subkutane Applikation (SCIT)

Teil- oder unkontrolliertes Asthma bronchiale (Einteilung nach neuen GINA-Guidelines, 2007 bzw. nach NVL, s. Tab. 9)

Erkrankungen, bei denen die Gabe von Adrenalin kontraindiziert ist (außer bei Insektengiftallergie)

Behandlung mit β -Blockern (lokal, systemisch)^b

schwere Autoimmunerkrankungen^c, Immundefekte, Immundefizienz, Immunsuppression

Sublinguale Applikation (SLIT)

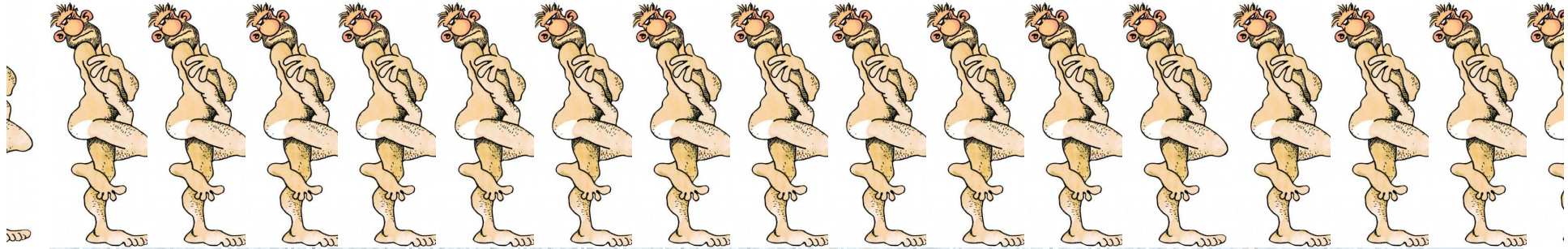
Teil- oder unkontrolliertes Asthma bronchiale (Einteilung nach neuen GINA-Guidelines, 2007 bzw. nach NVL, s. Tab. 9)

keine Kontraindikation

präparatespezifische Unterschiede, s. Fach- und Gebrauchsinformationen

schwere Autoimmunerkrankungen^c, Immundefekte, Immundefizienz, Immunsuppression

Kontraindikationen



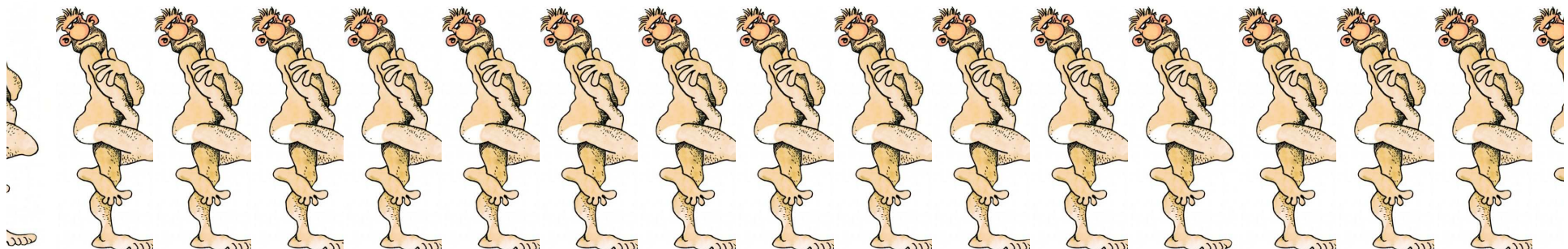
▫ In begründeten Einzelfällen ist auch bei Vorliegen der genannten Kontraindikationen unter Abwägung von Nutzen und Risiko eine spezifische Immuntherapie möglich.

▫ In Deutschland wird derzeit auch eine Therapie mit ACE(angiotensinkonvertierendes Enzym)-Hemmern als Kontraindikation einer subkutanen Immuntherapie (SCIT) mit Insektengift genannt.

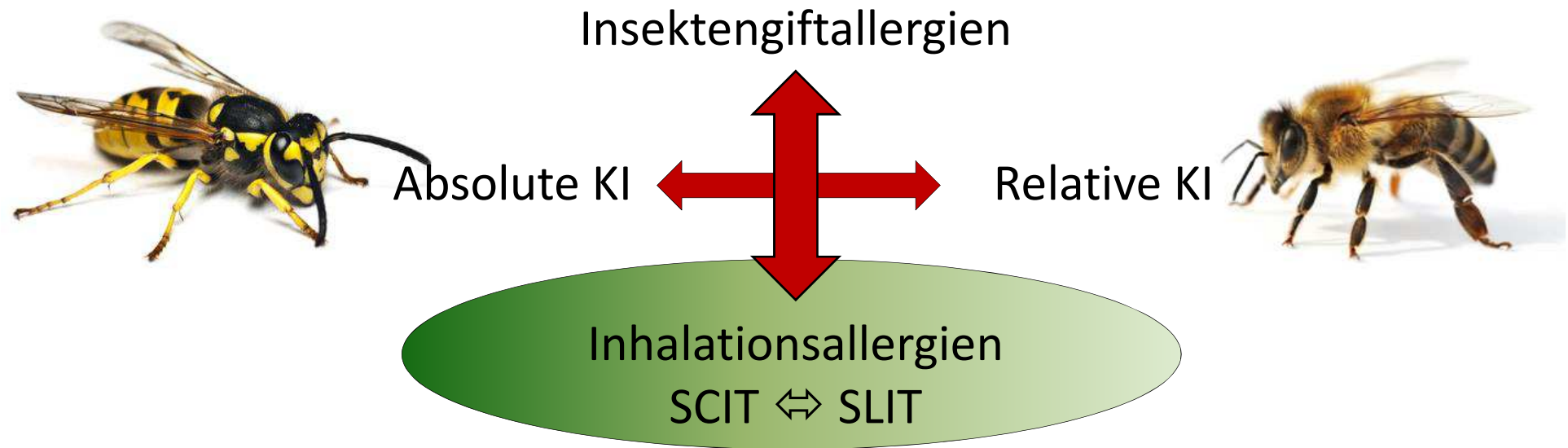
▫ Zu den schweren Autoimmunerkrankungen, die eine Kontraindikation für die SIT darstellen, sind nicht zu zählen: Hashimoto-Thyreoditis, rheumatoide Arthritis, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, Diabetes Mellitus Typ 1 u. a.; s. auch unter 5.2.

▫ Bei der Beurteilung der Kontraindikationen sind die jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformationen der jeweiligen Produkte zu berücksichtigen.

„GINA, global initiative for Asthma; NVL, nationale Versorgungsleitlinie; SIT, spezifische Immuntherapie“



Alles klar?



1. Gibt es negative Effekte der SIT?
2. Gibt es häufiger oder schwerere NW?
3. Ist die SIT weniger effektiv?



Kasuistik: Anna, 13 Jahre

- 13-jähriges Mädchen mit bekannter Colitis ulcerosa
- keine immunsuppressive Therapie
- aktuell allergische Rhinokonjunktivitis, Beschwerden im Februar, März, (April)
- Allergiediagnostik: HPT positiv für Birke, Erle, Hasel, Gräser, negativ für Schimmelpilzmischung, Katze, Hund, Milbe; IgE 256 kU/l; Birke 15.2 kU/l, Bet v 1 23.7 kU/l, Gräser 9.7 kU/l
- SIT durchführen?

Autoimmunerkrankungen & Kasuistik

Zahlreiche Kasuistiken, nur eine prospektive Studie, methodische Probleme!

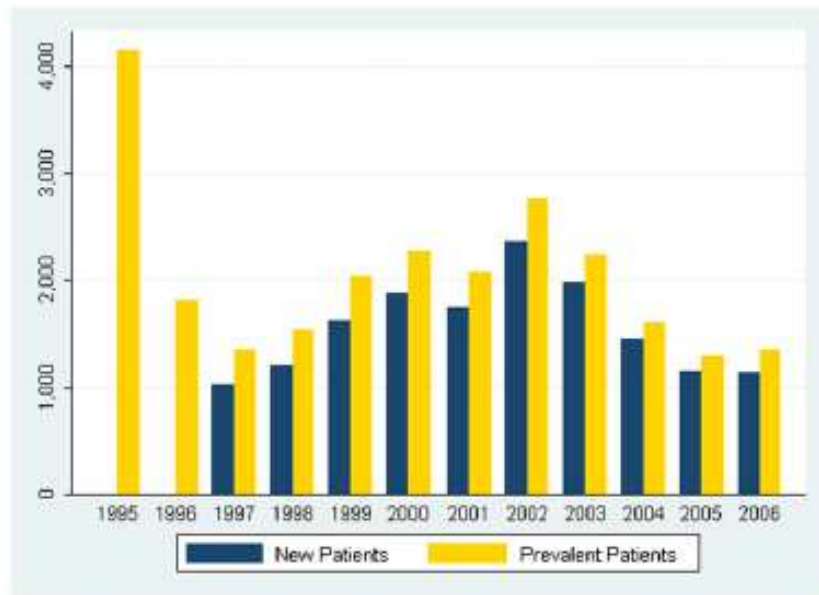


15 Artikel, 22 Fälle, davon 12 Vaskulitis

Table 1. Published case reports of autoimmune disease or autoimmunity-like reactions with possible relationship to allergen-specific immunotherapy

Reference	Type of disease (number of cases)	Country/sex/age	Type of allergens (number of cases)	Comorbidities	Comments
El <i>et al.</i> [9]	Sarcoidosis (three)	Turkey/two men and one woman/18, 30, and 34 years	Mixture of allergens (two). Grass pollen (one)	Rhinitis and asthma	All cases occurred after end of SIT. Two of the cases occurred during stay in Sweden
Maciel and Morfin [3]	Scleroderma (one)	Mexico/woman/8 years	Sublingual IPI ASAC	Rhinitis, asthma, severe obesity	Grandmother died of systemic sclerosis
Turkcapar <i>et al.</i> [1]	Sjögren's syndrome (one)	Turkey/woman/25 years	Grass pollen	Rhinitis	
Quirce <i>et al.</i> [4]	Pericarditis (one)	Spain/woman/29 years	Mixture of allergens	Rhinitis	Two separate admissions with pericarditis 1 month apart. Both occurred within 24 h following injection of SIT
Taylor [5]	Vasculitis (one)	USA/male/59 years	Mixture of allergens	Rhinitis, hyperlipidemia	Exacerbation of rash on repeated injection
Phanuphak and Kohler [10]	Vasculitis (polyarteritis nodosa) (six)	USA/two women and four men/29–72 years	Mixture of allergens (six)	Rhinitis, asthma	
Karakay <i>et al.</i> [11]	Erythema multiforme (one)	Turkey/woman/25 years	Mixture of allergens	Rhinitis	
Chabane <i>et al.</i> [12]	Vasculitis/serum sickness (one)	France/two men/both 47 years	Mixture of insect venom (one) and inhalant allergens (one)	Insect venom allergy/asthma	Rush immunotherapy
Nakajima <i>et al.</i> [2]	Multiple sclerosis	Japan/woman/43 years	House dust mite and Japanese cedar	Rhinitis	The potential eliciting dose of SIT was given concomitantly with influenza vaccination
Sánchez-Morillas <i>et al.</i> [13]	Vasculitis (one)	Spain/woman/66 years	Cupressu arizónica pollen	Asthma	Reactions within 48 h following injections of SIT on two occasions 1 month apart
Berbis <i>et al.</i> [14]	Vasculitis (one)	France/?/?	Mixture of allergens	Asthma	
Cruz and Bahna [15]	Serum sickness (one)	USA/male/50 years	Mixture of allergens	Rhinitis	Symptoms followed injection of wrong vaccine
Branco-Ferreira <i>et al.</i> [16]	Digital vasculitis (one)	Portugal/Portuguese/43 years	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Rhinitis, hypertension (treated with nifedipine)	Two similar reactions following injections 10 days apart
Cabrera <i>et al.</i> [17]	Digital vasculitis (one)	USA/male/37 years	Mixture of allergens	Rhinitis	Symptoms occurred 2 months after discontinuation of SIT due to anaphylactic reactions
Shabrawi-Caelen, 2009 [18]	Dermal sclerosis of arm/shoulder (one)	Austria/women/47 years	House dust mite	Rhinitis	Six years after end of SIT. Aluminium particles detected in granulomas in biopsies of skin outside injection sites

Autoimmunerkrankungen



Gibt es eine Assoziation zwischen SCIT mit der Inzidenz von Autoimmunerkrankungen, Myokardinfarkten/ ischämischer Herzerkrankung und Gesamtmortalität?

Prospektive pharmako-epidemiologische Studie in Dänemark
Personen mit SCIT und mit konventioneller antiallergischer Therapie (CAT)

10 Jahre (1997-2006), dabei wurden 18,841 (SCIT) und 428,484 (CAT) Personen nachverfolgt

Autoimmunerkrankungen

Mortalität	Number of deaths	HR [CI]
SCIT	214	0.71 [CI 0.62 – 0.81]
CAT	25686	1

Autoimmunerkrankung	Anzahl der Erkrankungen	HR [CI]
SCIT	206	0.86 [CI 0.74 – 0.99]
CAT	6071	1

AMI	Anzahl der Erkrankungen	HR [CI]
SCIT	48	0.70 [CI 0.52 – 0.93]
CAT	3657	1

Risiko der Verzerrung

- Confounding by indication
 - Ausschluss von Personen mit Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte
 - Kontrollvariablen im Modell: Steroid-, Statingebrauch, Alter, Geschlecht, Sozialstatus etc.
- Doctor's Selection
- Patient's Selection

Autoimmunerkrankung - Fazit

1. Gibt es negative Effekte der SIT?
2. Gibt es häufiger oder schwerere NW?
3. Ist die SIT weniger effektiv?

Autoimmunerkrankung: Achten Sie auf die Packungsbeilage oder fragen Sie Ihren Apotheker!

1	Keine Daten aus kontrollierten Studien. Kasuistiken zeigen in individuellen Fällen einen Zusammenhang. Pharmako-epidemiologische Studien sprechen gegen kausalen Zusammenhang!
2	Keine Hinweise darauf, dass es mehr NW gibt
3	Keine Hinweise darauf, dass SIT weniger effektiv CAVE: aktuelle immunsuppressive Therapie

Absolute (A) und relative (R) KI der SIT

Immer den Beipackzettel beachten!	SCIT	SLIT	Biene/Wespe
Asthma – teilkontrolliert	R	R/A	R
Asthma – unkontrolliert	A	A	A
Alter < 2 Jahre	A	A	A
Alter < 5 Jahre	R	R	R
Mangelnde Compliance/Adherence	R	A	R
Anaphylaxie nach SIT	R	R	R
Autoimmunerkrankung in Remission	R	R	R
Aktive Autoimmunerkrankung	A	A	A
Anwendung immunsuppressiver Medikamente	R	R	R
Maligne Neoplasie	A	A	R
Schwangerschaft – Start SIT	A	A	A
Schwangerschaft – Fortsetzung	No	No	No
Chronische Infektion	R	R	R
Immundefekt	R	R	R
Rezidivierende Aphten	No	A	No
Psychiatrische Erkrankung	R	R	R

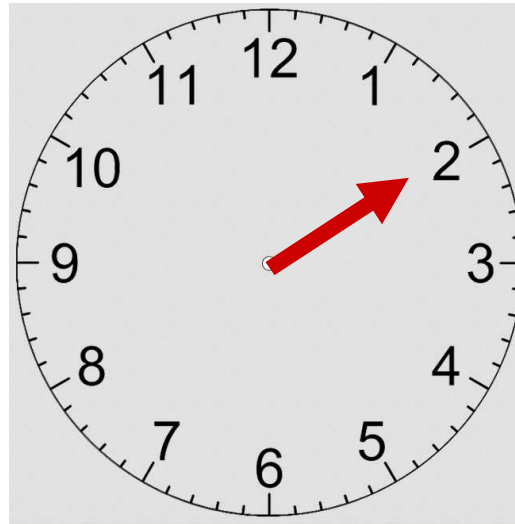
Spezifische Immuntherapie

Wer bekommt SIT und wer nicht?

Wann aufhören?

Wie dokumentieren?

Wie technisch vorgehen?



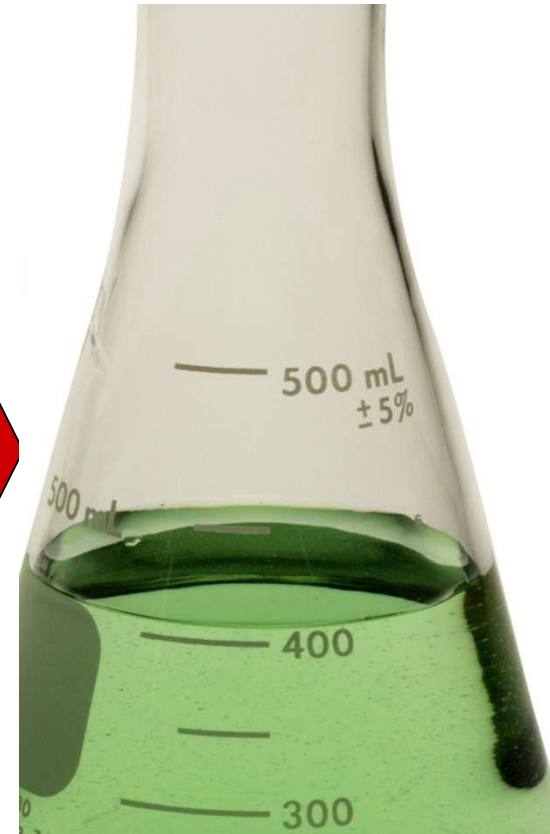
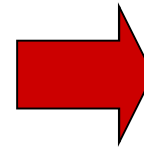
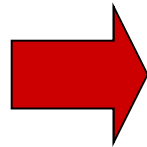
Diagnostik vor SIT?

Wie lange warten?

Welches Präparat?

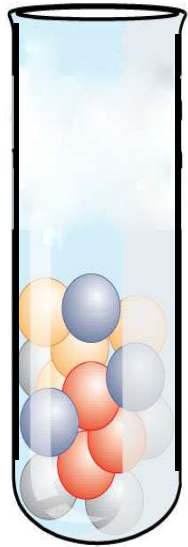
SLIT oder SCIT?

Klassische Allergie-Dx: Allergenextrakt



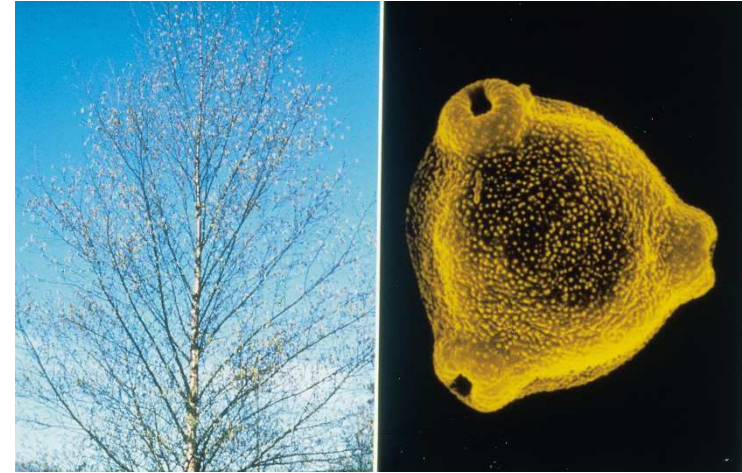
Sogenannte „biologisches“ oder „natives“ Extrakt:
Gemisch von Proteinen, die zum Teil Allergien auslösen,
zum Teil aber auch nicht

Klassische Allergiediagnostik



„spezifische IgE-Bestimmung“ im Blut

Fischen im trüben Teich



Cocktail von Proteinen, die IgE binden können

Betula verrucosa = Bet v

r= rekombinant n= natürlich



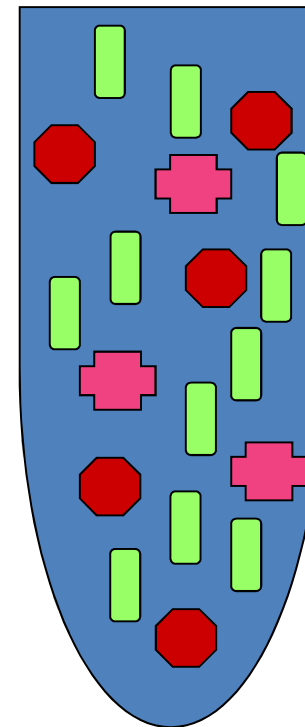
Bet v1= Haupt- /Majorallergen



Bet v 2= Neben- /Minorallergen (Profilin)



Bet v 4 = Neben- /Minorallergen (Polcalcin)



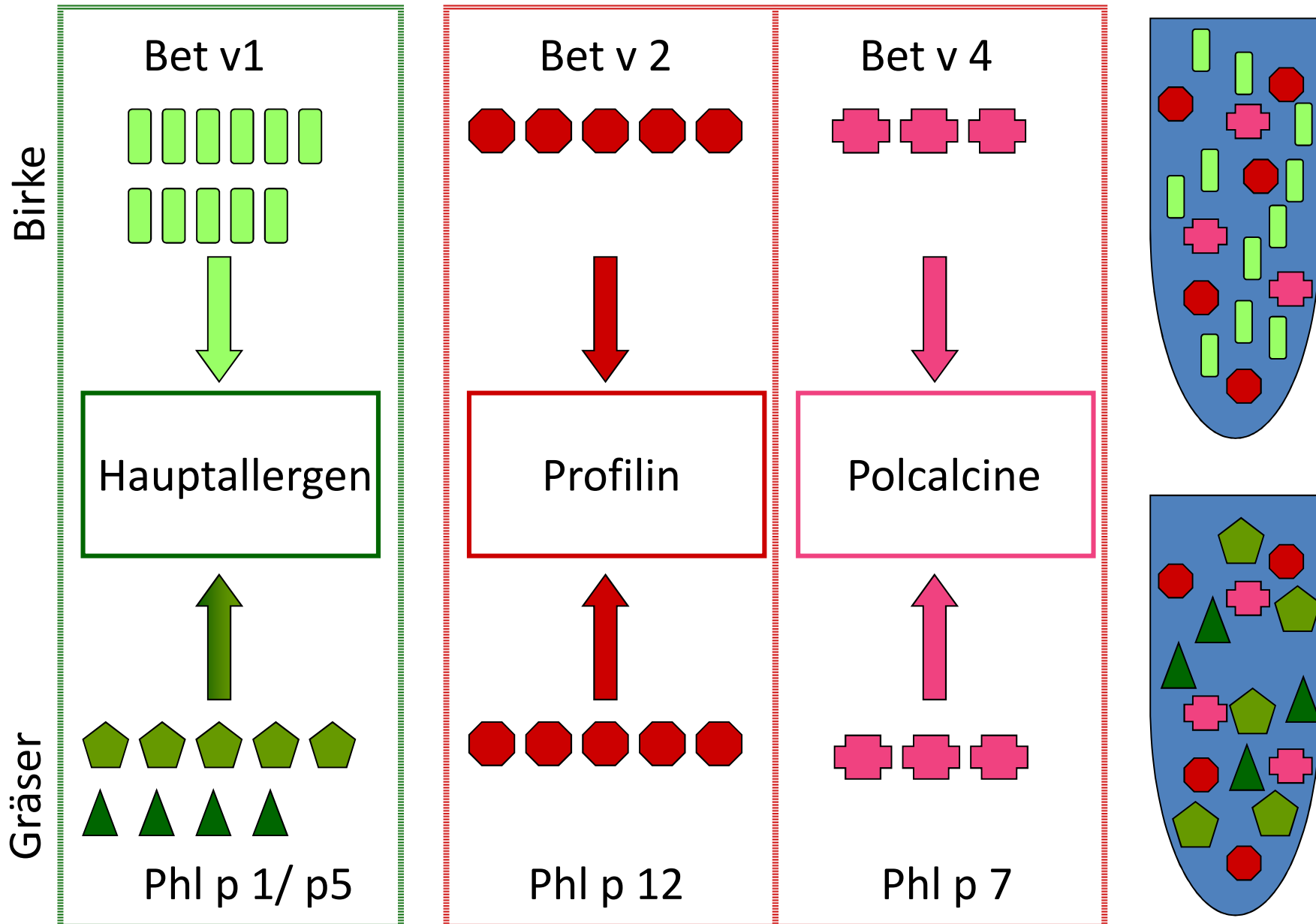
Molekulare Allergiediagnostik

„In ausgewählten Situationen (polysensibilisierte Patienten) kann der Einsatz der In-vitro-Komponentendiagnostik den Erfolg einer SIT schon zum Zeitpunkt der Indikationsstellung begünstigen.

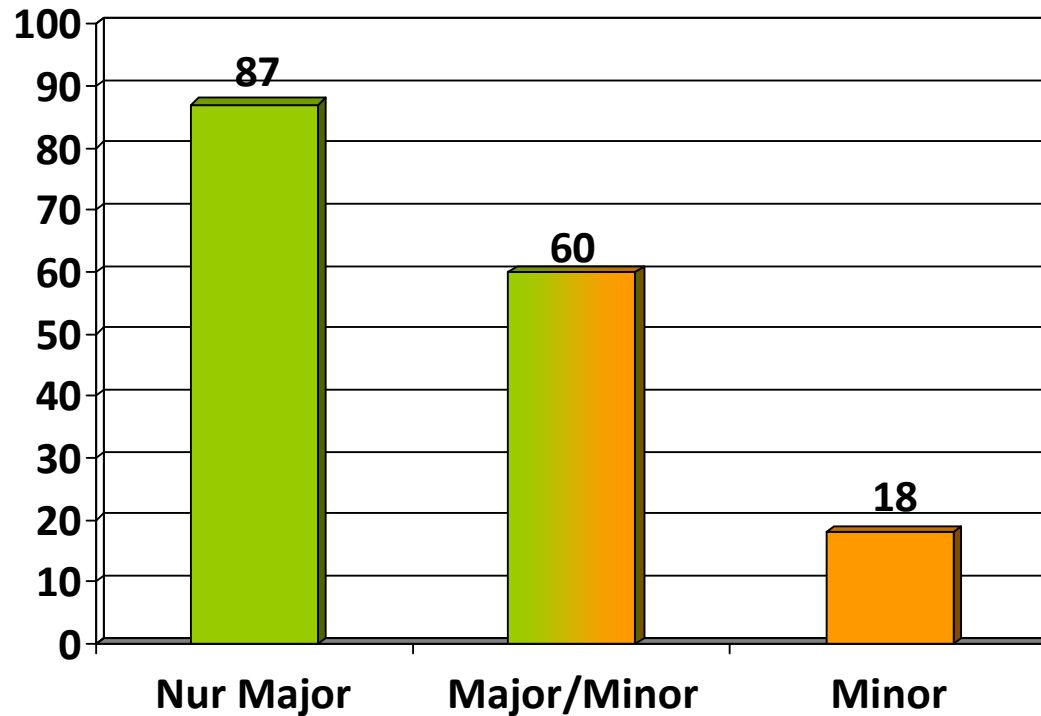
Patienten ohne Sensibilisierung gegen Major-Allergenkomponenten haben möglicherweise einen schlechteren Therapieerfolg der SIT [147].

Allerdings stehen hier weiterführende prospektive Untersuchungen noch aus. Alleinige Sensibilisierungen gegen Panallergene stellen keine SIT-Indikation dar.“

Molekulare Allergiediagnostik



SIT-Effekt abhängig vom Sensibilisierungsprofil

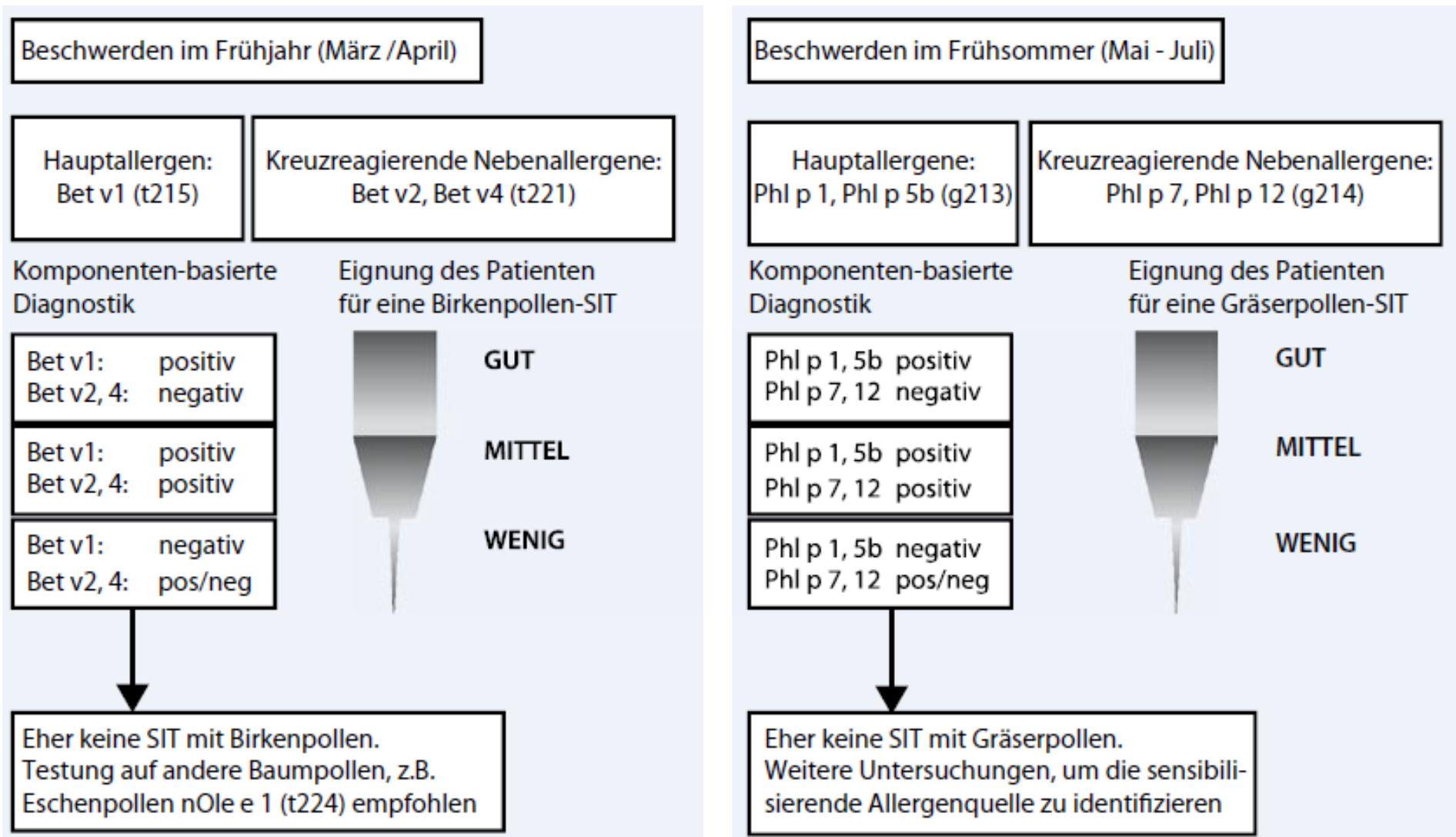


N= 746 Patienten, **retrospektive Analyse!**

SIT Gräser oder SIT Birke für > 2 Jahre

Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ klinische Verbesserung

Chancen molekularer Allergiediagnostik



Cave: ∅ prospektiven Daten! Eminenz-basierter Vorschlag!

Majorallergene

Majorallergene	Pflanzenfamilie
Phl p1 & Phl p 5	Süßgräser & Roggen
Bet v 1	Birkengewächse: Birke – Hasle- Erle - Hainbuche Buchengewächse: Buche – Eiche
Ole e 1	Ölbaumgewächse: Ölbaum – Esche
Art v 1	Beifuß
Amb a 1	Ambrosia: Ragweed, Traubenkraut

Panallergene

Komponenten, die positive Hauttests erklären, aber nicht als Indikation für SIT gelten sollten:

Profiline: z. B.: Amb a 8 („Ragweed“), Ara h 5 (Erdnuss), Bet v 2 (Birke), Cor a 2 (Haselnuss), Hev b 8 (Latex), Phl p 12 (Gras), Tri a 12 (Weizen)

Polcalcine: z. B.: Aln g 4 (Erle), Amb a 9 („Ragweed“), Art v 5 (Beifuß), Bet v 4 (Birke), Phl p 7 (Gras)

SIT bei Insektengiftallergie

- Diagnostik nur bei Indikation zur SIT
- Doppel-Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengiftextrakt ist ein klinisch relevantes Problem (bis zu 40%)
- Anamnese oft unsicher
- Konsequenz: SIT gegen Biene & Wespe oder Diagnostik



Insektengiftallergie

Biene

Phospholipase A ₂	Api m 1
Hyaluronidase	Api m 2
Saure Phosphatase	Api m 3
Mellitin	Api m 4
Dipeptidylpeptidase	Api m 5

rApi m 1 (i208)
rApi m10



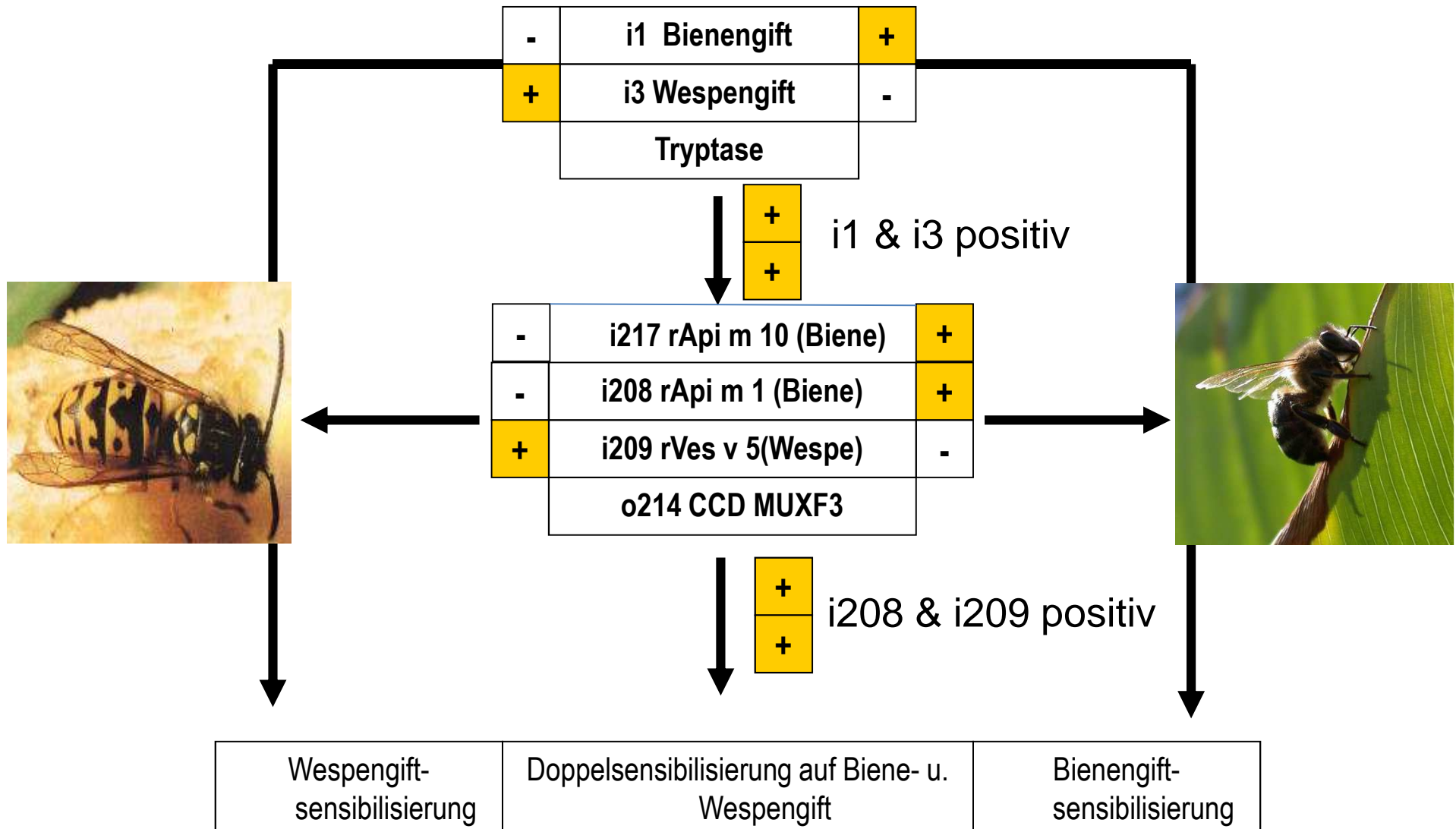
Wespe

Phospholipase A ₁	Ves v 1
Hyaluronidase	Ves v 2
Dipeptidylpeptidase	Ves v 3
Protease	Ves v 4
Antigen 5	Ves v 5

rVes v 5 (i209)



Diagnostik nach systemischer Reaktion



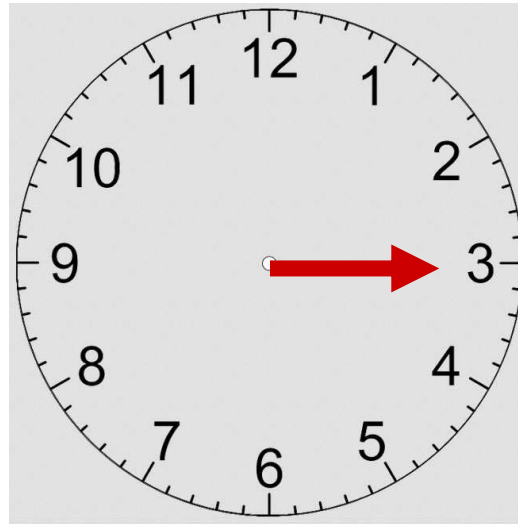
Spezifische Immuntherapie

Wer bekommt SIT und wer nicht?

Wann aufhören?

Wie dokumentieren?

Wie technisch vorgehen?



Diagnostik vor SIT?

Wie lange warten?

Welches Präparat?

SLIT oder SCIT?

Faktoren, die Wirksamkeit erhöhen

- kurze Erkrankungsdauer
- geringe Beteiligung der unteren Atemwege
- junges Lebensalter (Das Paediatric Committee [PDCO] der European Medicines Agency [EMA] empfiehlt Beginn der Therapie nicht < 5 Jahren.)
- gute Compliance und Adhärenz
- hohe kumulative Dosis der SIT

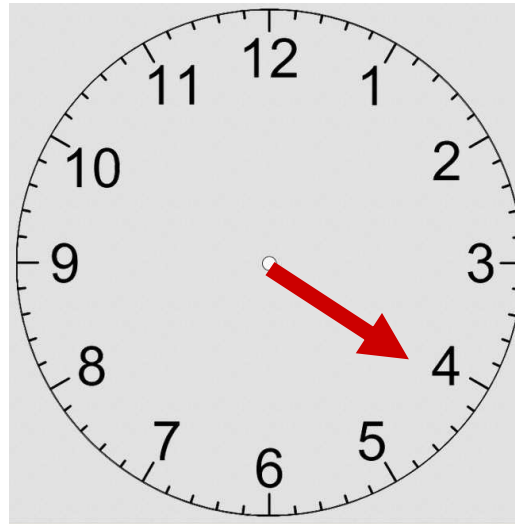
Spezifische Immuntherapie

Wer bekommt SIT und wer nicht?

Wann aufhören?

Wie dokumentieren?

Wie technisch vorgehen?



Diagnostik vor SIT?

Wie lange warten?

Welches Präparat?

SLIT oder SCIT?

Dilemma 1: Die Präparatevielfalt

Leitthema

Bundesgesundheitsbl 2012 · 55:351–357
DOI 10.1007/s00103-011-1434-7
Online publiziert: 25. Februar 2012
© Springer-Verlag 2012

L. Englert · S. May · S. Kaul · S. Vieths
Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Die Therapieallergene- Verordnung

- § 21 AMG => Arzneimittel nur verkehrsfähig, wenn von der Bundesbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) zugelassen
- Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität muss belegt sein
- dies galt bis 2005 nur für Fertigarzneimittel
- für Individualrezepturen ist Hersteller-Erlaubnis ausreichend

Therapie-Allergene-Verordnung

- Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität muss in Zulassungsverfahren belegt sein
- Therapie-Allergene-Verordnung legt Vorschriften fest für:
 - Spezies aus der Familie Süßgräser
 - Arten der Gattung Birke – Erle – Hasel
 - Arten der Gattung Hausstaubmilbe
 - Bienen- und Wespengift
- Mischungen von seltenen Allergene, die oben nicht aufgeführt sind, sind ausgenommen

Therapie-Allergene-Verordnung

- bis Mai 2009 wurden dem PEI 6.654 Therapieallergene von 10 Unternehmen (Varianz: 6 - 2.800) gemeldet
- für 178 Präparate: Zulassungsverfahren geplant
- 98% der individuellen Rezepturen seit 11/2011 nicht mehr verkehrsfähig (Redundanz: 34 x Birke-Hasel-Erle; Fehl-Mischungen: Milbe & saisonale Allergene; Kreuzallergene)
- für 123 Präparate: Antrag auf Zulassung (12/2010) beim PEI
- seit 12/2010: weitere 55 TA nicht mehr verkehrsfähig

Was bedeutet das für Kinder?

- mit Antrag auf Zulassung => päd. Prüfkonzept (Paediatric Investigator Plan, PIP => genehmigt von Paediatric Committee der European Medicines Agency (EGV 1901/2006))
- um Antragssituation für SIT zu entschärfen: PEI & PDCO haben einen Standard-PIP erarbeitet (www.ema.europa.eu)
- Start Kinderstudien, wenn Daten zur Wirksamkeit & Sicherheit bei Erwachsenen vorliegen
- zugelassene Präparate & Kinder-Studien => §45 => Prüfung => ggf. Änderung der Fachinfo => behalten Zulassung

Spezifische Immuntherapie

8 May 2013

EMA/PDCO/737605/200909

Human Medicines Development and Evaluation

EMA/PDCO Standard Paediatric Investigation Plan for
Allergen Products for Specific Immunotherapy

Revision 3*



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

„Children are believed to derive potentially greater benefit from immunotherapy to inhalant allergens, due to the preventive effects of AIT“

Dosis der SIT: Extrapolation ist zu begründen aber erlaubt!

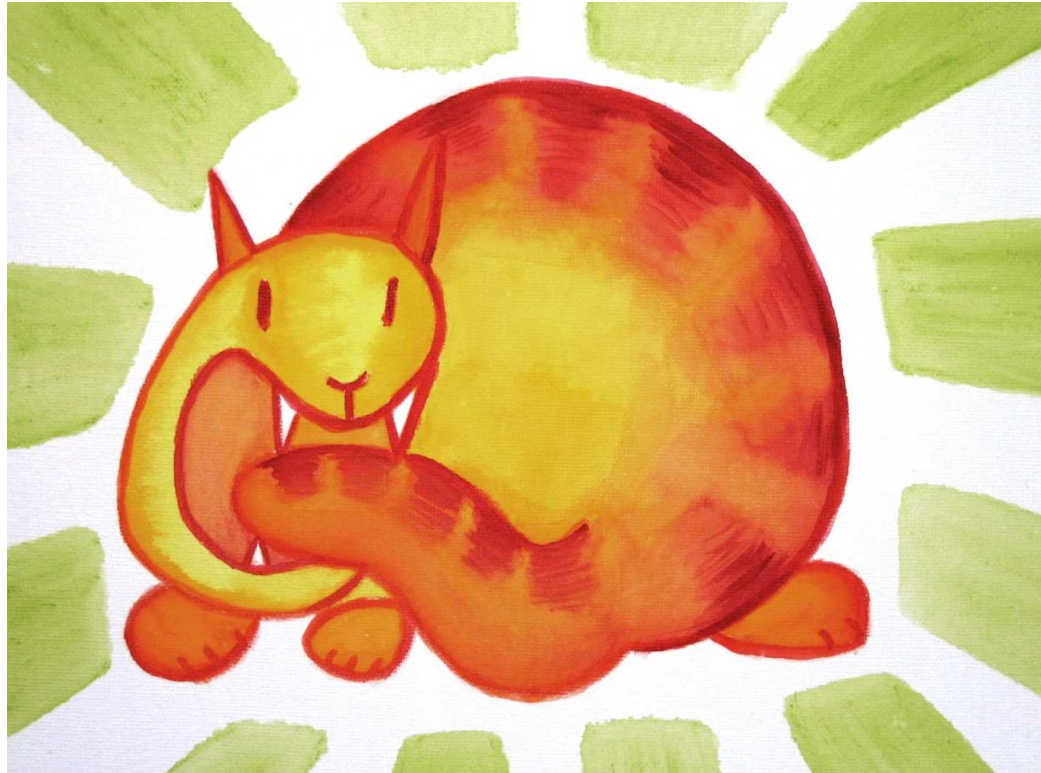
Sicherheit & Wirksamkeit der SIT:

⇒ In der 1. Pollensaison nach Start der SIT

⇒ während 2-3 Behandlungsjahren

⇒ Langzeiteffekte bis Jahr 5 (DBPC-Studie über 5 Jahre)

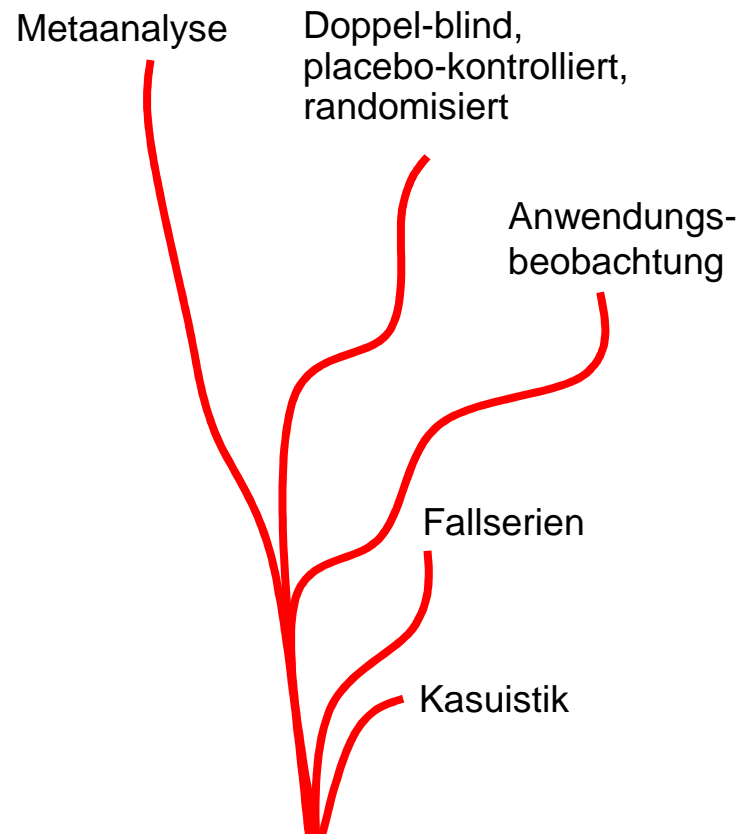
Worum geht es?



Um die bestmögliche Evidenz oder um die beste /
höchste Evidenz?

Evidenzbasierte Medizin ist kein Selbstzweck!

Wirksamkeit in klinischen Studien



„Evolution“ klinischer Studien

Zielparameter
Symptomlast =

Beschwerden

+

Medikamente



Antihistaminikum
lokal/systemisch
Topisches Steroid
Betamimetikum
Systemisches Steroid



Pollenflugzeit: Symptomtagebuch

Lebensqualität als Parameter!

Pollen – Expositions-kammer?

Was bedeutet „Wirksamkeit“?

Präparatelite zur SIT

Präparate zur spez. Immuntherapie (D, 7-2016) Anzahl der Studien und Zulassungsjahr* (Stand 7-2016) je Produkt** (li. Zeilen) und Allergenquelle (re. Spalten). Die tabellarisch dargestellte Beurteilung*** beruht auf modifizierten Kriterien (nicht zulassungsrelevant) der World Allergy Organization (WAO) [Canonica W et al, 2007]: 1) Standardisierter Allergenextrakt und Dosis 2) Randomisiertes, doppelblindes, Plazebo-kontrolliertes Studiendesign 3) Angabe eines Symptom-Medikationsscores und/oder beider Einzelscores 4) Angaben zur statistischen Auswertung, statistisch signifikantes Ergebnis 5) Die Wirksamkeit des Verum liegt mindestens 20% über Plazebo *Maßgeblich sind die im Jahr der Zulassung vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) geforderten Kriterien, z.T. abweichend von aktuellen Anforderungen. **Einzelne Produkte zeigen eine Wirksamkeit in Studien, die den gelisteten Kriterien nicht genügen, jedoch zur klinischen Dokumentation beitragen. ***Tabelle als Entscheidungsgrundlage zur Verordnungs- oder Erstattungsfähigkeit i. S. einer Positiv- oder Negativliste ungeeignet.	Anzahl der Gräserstudien (davon Kinderstudien)	PEI - Zulassung erfolgt	Anzahl Frühblüher-/Birke-Studien (davon Kinderstudien)	PEI - Zulassung erfolgt	Anzahl Milbenstudien (davon Kinderstudien)	PEI - Zulassung erfolgt
--	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------

Präparateliste zur SIT – Problem 1

Nicht modifizierte SLIT Allergene							
Acarizax®	ALK-Abelló					1	2015
Grazax®	ALK-Abelló	7 (3)	2006				
Oralair®	Stallergenes Greer	4 (1)	2008				
Oralvac® Compact	Bencard	0		0		0	
SLITone ^{PLUS} ®	ALK-Abelló	0		0		0	
SLITone ^{ULTRA} ®	ALK-Abelló	0		0		0	
Staloral®	Stallergenes Greer			2	2005		
Sublivac® FIX	HAL Allergie	0		0		0	
Sulgen®	ROXALL	0		0		0	

SCIT reduziert ICS-Bedarf

- n= 65 Kinder (6 – 17 Jahre); Milben-Sensibilisierung
- Asthma bronchiale; Asthma-Kontrolle nach 5 Monaten ICS
- SCIT-Milben-Allergoid + Fluticason versus Fluticason, 2 Jahre
- niedrigste tolerierte ICS-Dosis in 2 Winterperioden

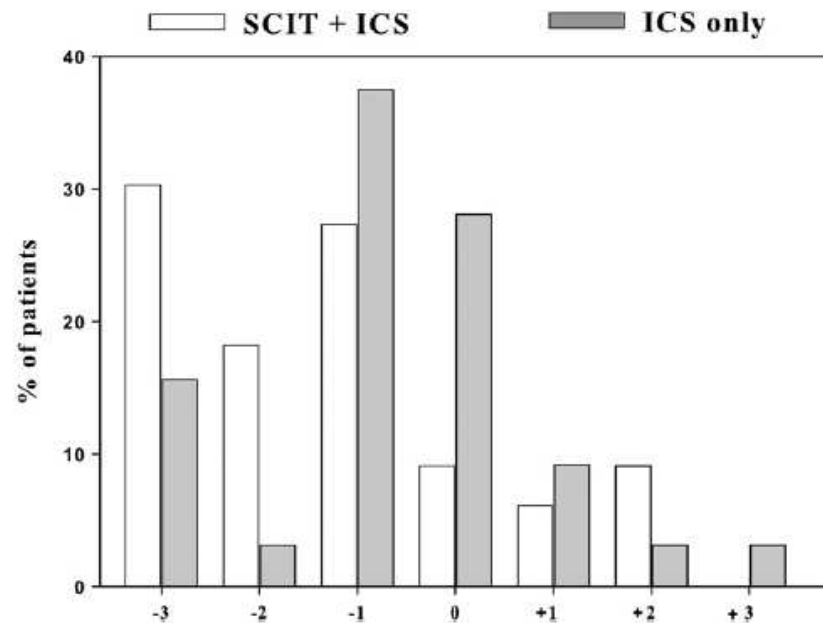


FIG2. Percentage of patients with changes in fluticasone dose steps after 2 years of therapy by comparison with baseline ($P < .05$).

SCIT reduziert ICS-Bedarf

TABLE III. Changes in FP dose steps after 1 and 2 years

Changes in dose steps	1 Year		2 Years		
	SCIT + ICS (N = 33)	ICS only (N = 32)	SCIT + ICS (N = 33)	ICS only (N = 32)	
Improvement {	-3	3 (9.1%)	2 (6.3%)	10 (30.3%)	5 (15.6%)
	-2	9 (27.3%)	—	6 (18.2%)	1 (3.1%)
	-1	11 (33.3%)	8 (25.0%)	9 (27.3%)	12 (37.5%)
No change {	0	6 (18.2%)	11 (34.4%)	3 (9.1%)	9 (28.1%)
	1	4 (12.1%)	8 (25.0%)	2 (6.1%)	3 (9.4%)
Deterioration {	2	—	2 (6.3%)	3 (9.1%)	1 (3.1%)
	3	—	1 (3.1%)	—	1 (3.1%)
Proportional odds model	Odds ratio		5.100	Odds ratio	2.506
	95% CI		1.966-13.233	95% CI	1.017-6.179
	P value		.0008	P value	.0459
Wilcoxon-Mann-Whitney	P value		.0006	P value	.0487

N, Number of children (3 cases completed in year 2 by LOCF [Last Observation Carried Forward] in the FP group).

- Signifikante Reduktion der Steroiddosis (330 => 151 µg SIT versus 290 => 206)
- Fazit: Bei milben-allergischen Kindern mit **kontrolliertem Asthma** ist **SCIT effektiv**, um den Steroidbedarf zu reduzieren bei gleichzeitiger Kontrolle der Erkrankung

SIT und der Turmbau zu Babel



- different quality of clinical trials
- different quality of products
- different dosage
- different duration
- different endpoints
- different populations
- different symptom scores
- different medication scores
- different statistical analysis: ITT versus PP

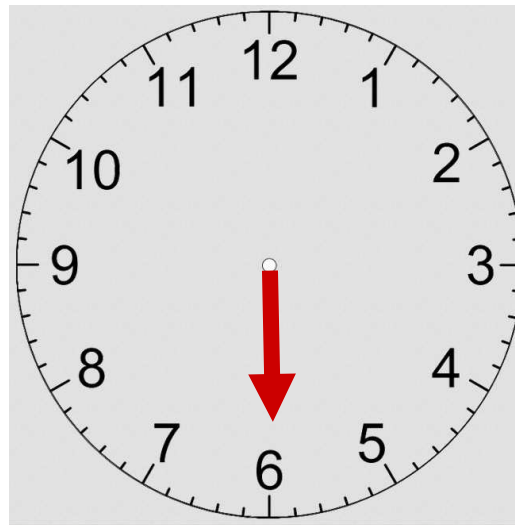
Spezifische Immuntherapie

Wer bekommt SIT und wer nicht?

Wann aufhören?

Wie dokumentieren?

Wie technisch vorgehen?



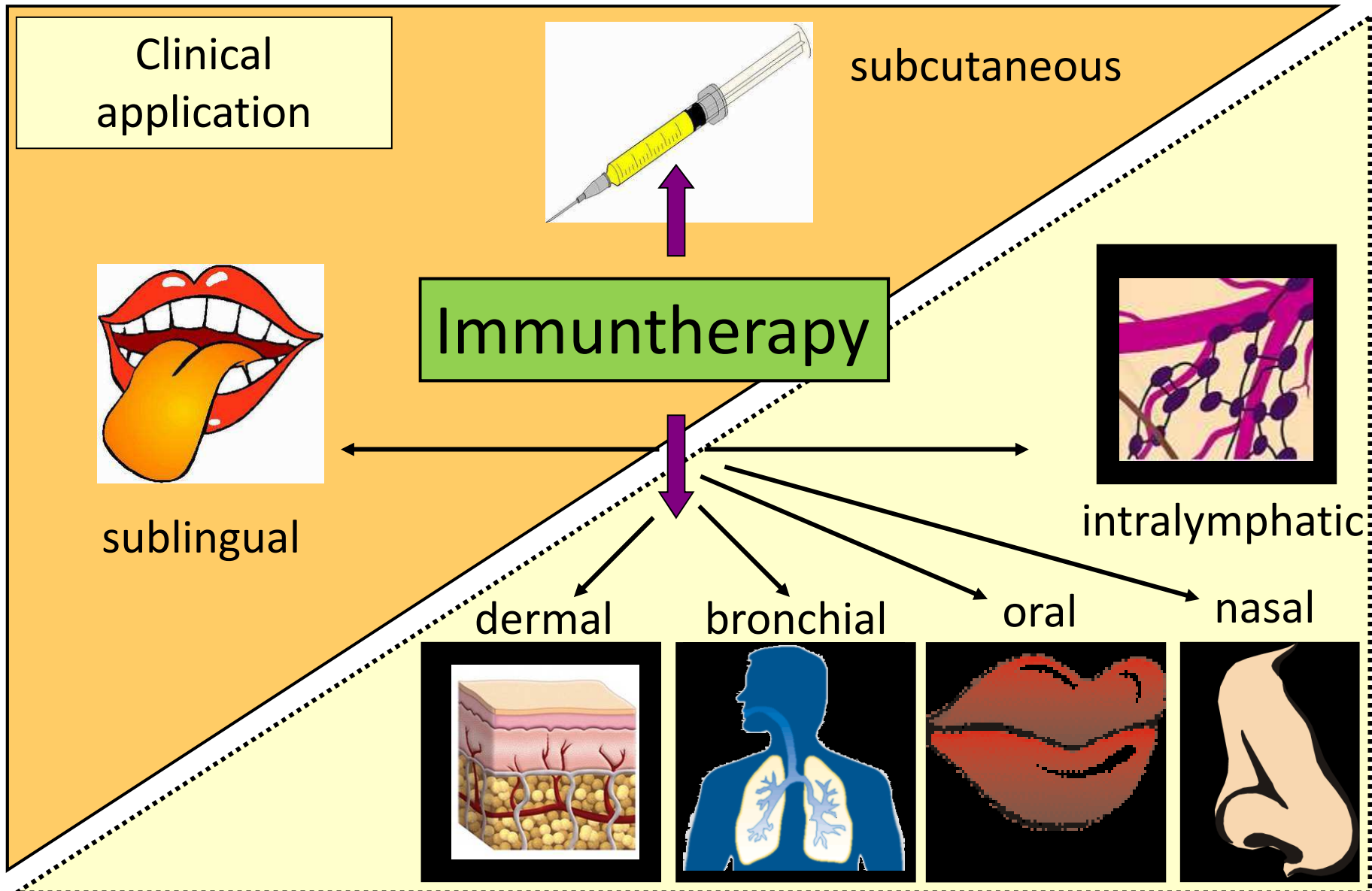
Diagnostik vor SIT?

Wie lange warten?



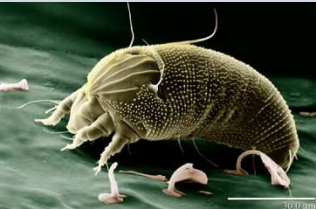
Welches Präparat?

SLIT oder SCIT?

Applikationswege der SIT



SLIT: Efficacy and Safety in Children

	Allergic Rhinitis	Allergic Asthma
	Efficacy ✓ Safe ✓	Efficacy ? Safety?
	Efficacy in adults ✓ Safety in adults ✓	Efficacy ? Safety?
	Efficacy ? Safety?	Efficacy in adults ✓ Safety in adults ✓

Efficacy is not synonymous to efficiency!

Wie können wir Adhärenz und Compliance verbessern?

SIT - Frühblüherpollen



Kinder 5 – 15 Jahre mit AR +/- Asthma, Sensibilisierung gegen Baumpollen

Placebo – 24.000 SQ-U – 200.000 SQ-U wöchentlich

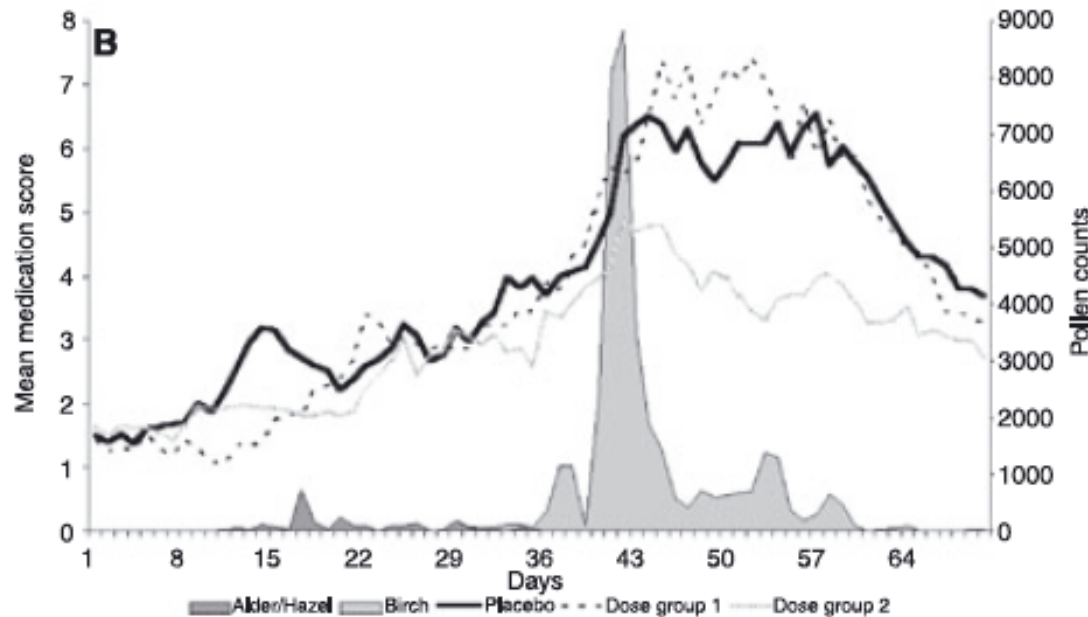


Figure 2. Average daily symptom score (A) and medication score (B) during the tree pollen season. Daily alder/hazel and birch pollen counts are included (grains per m³).

signifikante Effekte für Symptome & Medi-
verbrauch in Gruppe 2

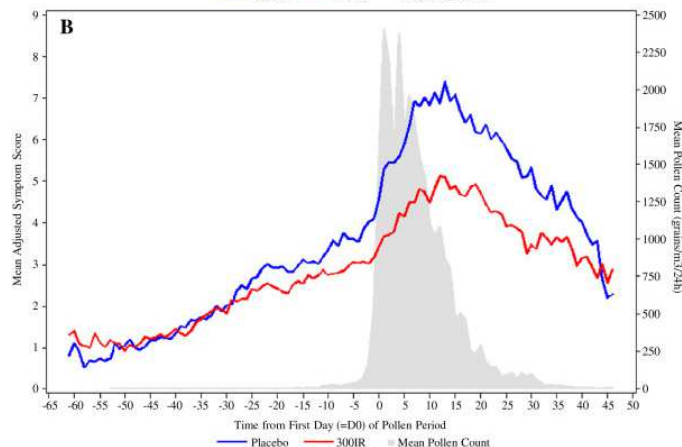
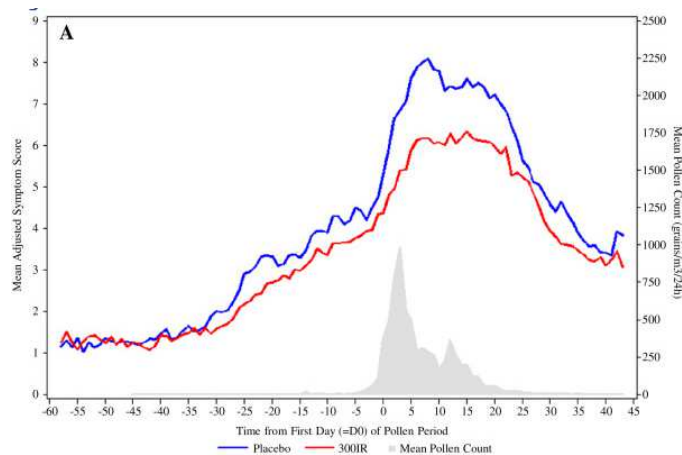
n= 98 enrolled (IT)
n= 88 analyzed (PP)

cave: per protocol
Analyse

Birken-Pollen

Adults!

N= 574 Patienten (496 completed); 16-65 Jahre
Patienten erhielten elektronisches Tagebuch, um SLIT-
Einnahme, Symptome und Medi-Verbrauch zu dokumentieren



- signifikante Reduktion von Symptomen und Medi-Verbrauch in der 1. & 2. Pollensaison
 - Signifikante Verbesserung QoL
 - AE: oraler Juckreiz, Hals-Irritationen, Ödem
 - Keine anaphylaktischen Reaktionen
- Worm M, Clin Transl Allergy 2014

Sicherheit und Verträglichkeit



Phleum pratense

5-grasspollen-mixture

6-grasspollen-mixture



INFECTOSUIT®

Tablette

Tropfen

Zugelassen Kinder ≥ 5 Jahre mit AR
und nachgewiesener Gräserpollen-
Sensibilisierung

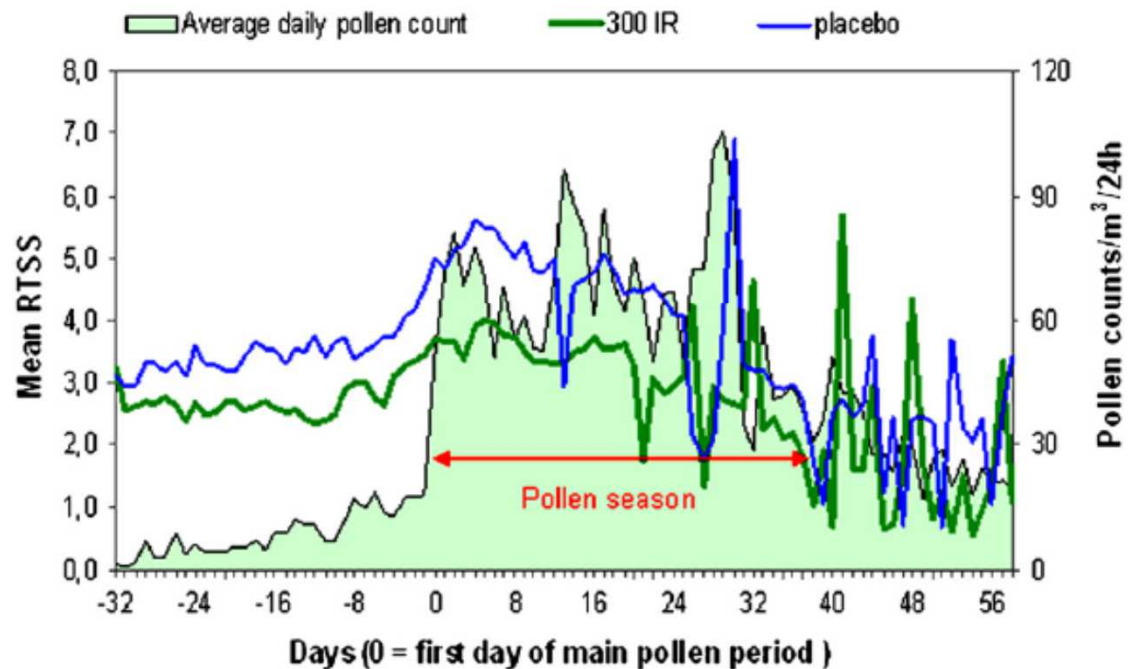
Not available
Not approved

AR & Kinder: Oralair[®] und Grazax[®]

	Bufe	Blaiss	Wahn
n	253	354	278
Age (median)	5 – 16 (10.1)	5-17 (12.6)	5 – 17 (10.9)
SLIT	Grazax [®]	Grazax [®]	Oralair [®]
Study sites	26; Germany	49 USA/Can	29 in Europe
monosensitized	18%	11%	41%
Symptoms prior to SLIT	≥ 1 year	≥ 2 years*)	≥ 2 years
Clinical Efficacy	Yes	Yes	Yes

Bufe A, JACI 2009
Wahn U, JACI 2009
Blaiss M, JACI 2011

Oralair[®] & Kinder mit AR



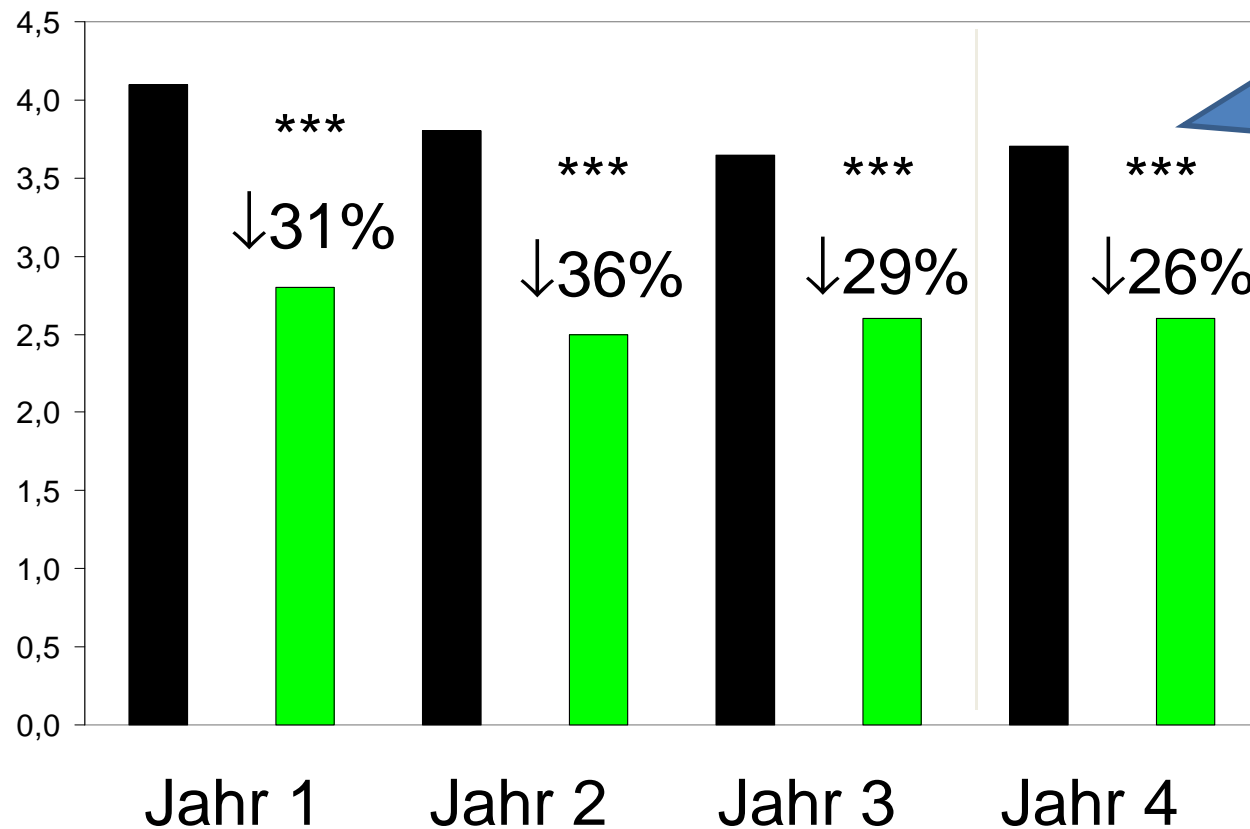
Mean Symptom Score 3.25 (Verum) versus 4.51 (Placebo) $p= 0.001$

Signifikante Endpunkte

Nase/Auge	Bufe	Wahn
improvement	sneezing runny nose itchy nose blocked nose	runny nose nasal congestion itchy eyes watery eyes
No effect	itchy eyes watery eyes	sneezing nasal pruritus

SLIT: Duration of Clinical Efficacy

n= 257 Patienten (18-65 Jahre) with AR; Grazax[®]
symptom and medication score over four years ↓



Adults!

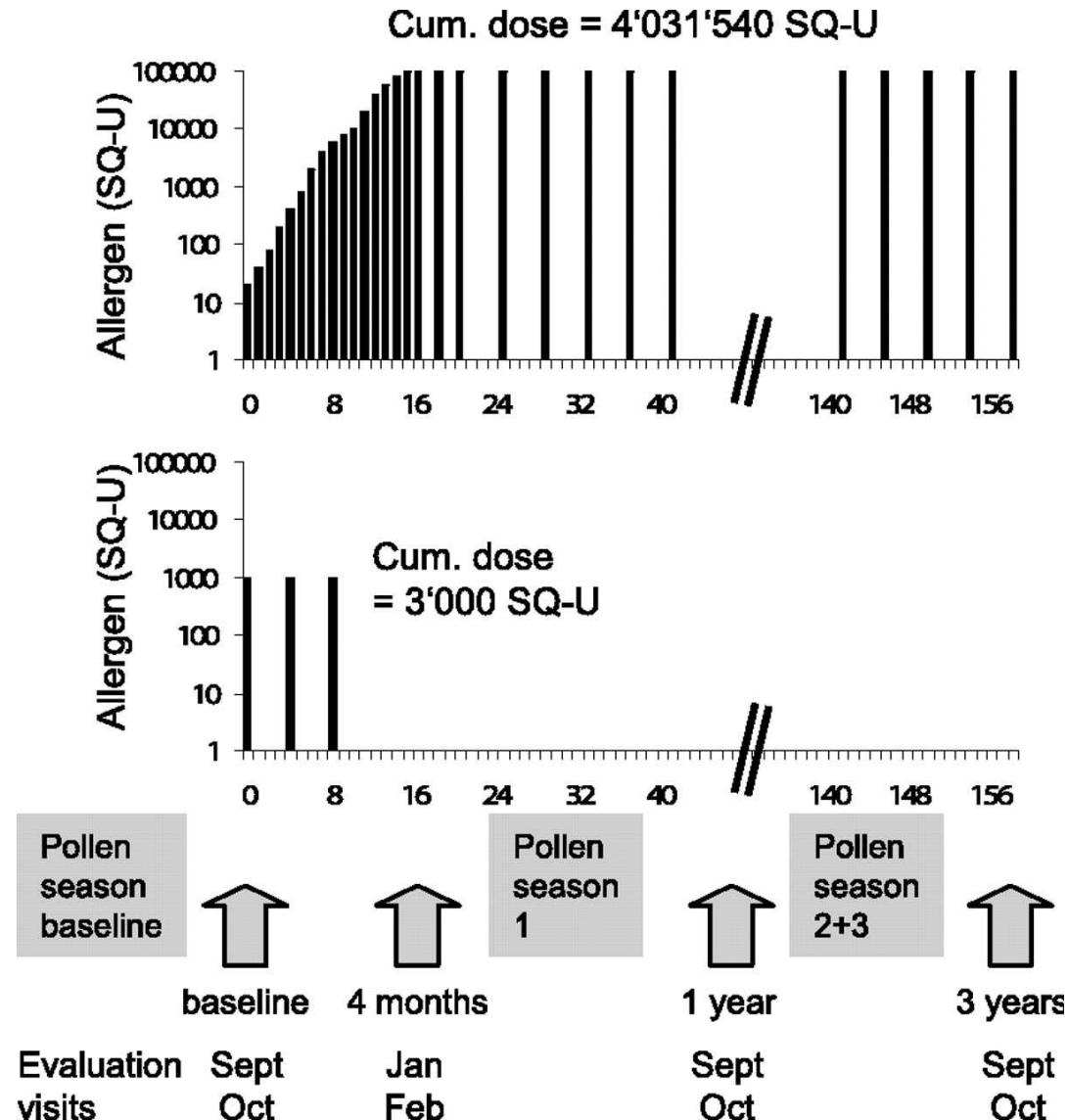
SLIT & Asthma: Erwachsene

- 114 Patienten (18-65 J.) Grasspollen-Allergie & Asthma
- RDBPC; Grazax oder Placebo
- primärer Endpunkt: Asthma-Medikamente & Symptom-Score während Pollenflug unverändert
- sekundäre Endpunkte: AR-Symptome - 37% (p=0.004); AR-Medis – 41% (p=0.036)

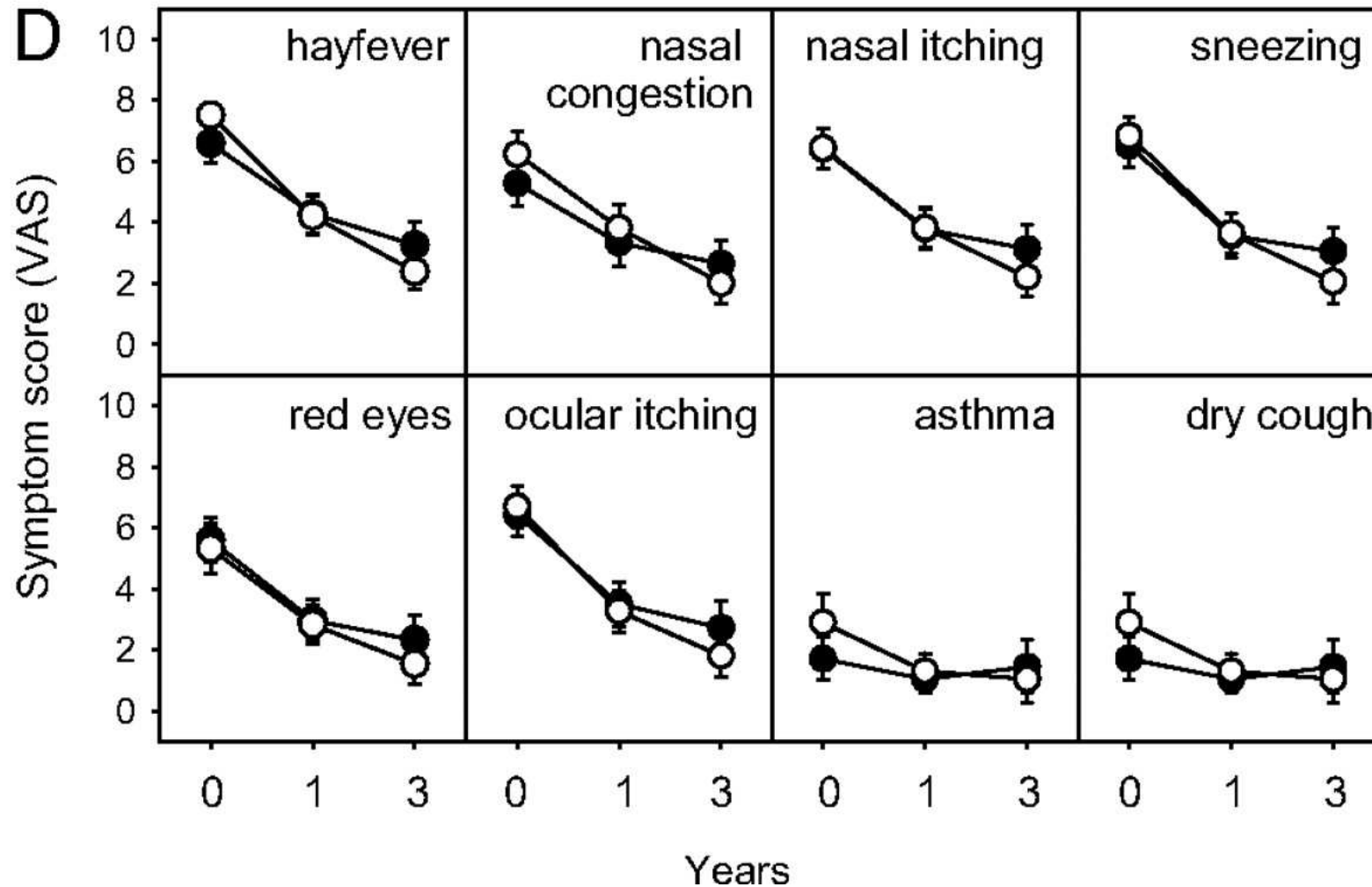
Treatment group analysis set	Preseason		Grass pollen season	
	Placebo FAS (N = 40)	75 000 SQ-T FAS (N = 73)	Placebo FAS (N = 39)*	75 000 SQ-T FAS (N = 68)*
Asthma medication score				
Mean (SD)	0.09 (0.14)	0.09 (0.23)	0.66 (1.08)	0.71 (1.28)
Median	0.00	0.00	0.07	0.00
Minimum–maximum	0.00–0.49	0.00–1.35	0.00–4.00	0.00–5.33
Asthma symptom score				
Mean (SD)	0.33 (0.33)	0.23 (0.34)	0.74 (0.92)	0.44 (0.68)
Median	0.23	0.10	0.36	0.18
Minimum–maximum	0.00–1.05	0.00–2.00	0.00–3.60	0.00–3.67

*Number of subjects with seasonal diary data were 39 placebo and 68 active.
FAS, full analysis set.

Intralymphatische Applikation - Design



Intralymphatische Applikation - Effekte



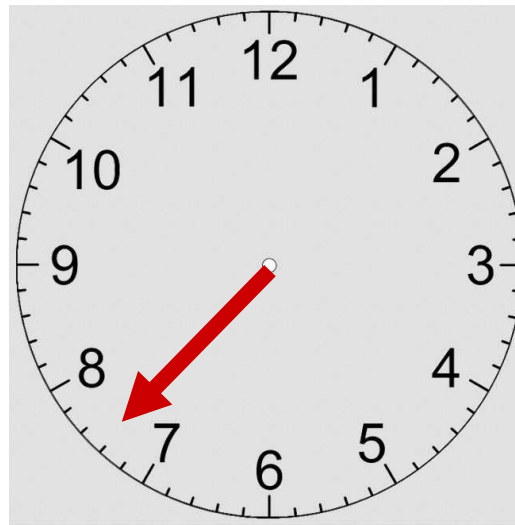
Spezifische Immuntherapie

Wer bekommt SIT und wer nicht?

Wann aufhören?

Wie dokumentieren?

Wie technisch vorgehen?



Diagnostik vor SIT?

Wie lange warten?

Welches Präparat?

SLIT oder SCIT?

Technik SCIT



Die Injektion sollte etwa eine Handbreite oberhalb des Olecranon an der Streckseite des Oberarms erfolgen.

Was tun bei verstärkter Lokalreaktion?



Foto-Quelle: Jörg Kleine-Tebbe

Technik SCIT

- **Wird die richtige Nadel zur Injektion verwendet?**
 - Die Injektion sollte mit einer 1-ml Spritze mit Feingraduierung erfolgen unter Verwendung einer Injektionsnadel (Größe Nr. 14-18, kurzer Anschliff) mit einer Nadellänge von 25 mm.
- **Stimmt der Injektionswinkel?**
 - Es sollte darauf geachtet werden, dass eine Hautfalte angehoben wird und die Injektion tatsächlich „tief“ subkutan gelingt. Sowohl eine zu oberflächliche Injektion als auch eine intramuskuläre Injektion sollte vermieden werden.

Technik SCIT

- **Könnte es sein, dass nach der Injektion ein Teil des Extraktes durch den Stichkanal zurückfließt?**
 - Dies kann man verhindern, indem man nach der Injektion mit einem Tupfer auf die Einstichstelle drückt. Hier ist es auch hilfreich, etwa 3 Sekunden nach der Injektion abzuwarten, bevor die Nadel aus dem Stichkanal zurückgezogen wird.
- **Könnte es sein, dass durch ein „Verreiben“ des Extraktes eine verstärkte Lokalreaktion eintritt?**
 - Dies sollte unterbleiben, es ist gewünscht, dass das lokal gesetzte subkutane Depot langsam resorbiert wird.

Technik SCIT

- **Erfolgen beide Injektionen der SIT in denselben Arm?**
 - Bei einer parallelen Durchführung einer SIT mit zwei Extrakten wird empfohlen, jeweils eine Spritze am rechten und am linken Arm zu injizieren.
 - Abstand von 15 Minuten zwischen erster und zweiter Injektion, um ev. Sofortreaktionen klar einem der beiden Präparate zuordnen zu können.
 - Eine anschließende Überwachung von 30 Minuten nach der letzten Injektion ist obligat.
 - jeweils dasselbe Extrakt in denselben Arm zu spritzen, z.B. Birkenpollenextrakt immer rechts. Es ist denkbar, dass es ansonsten zu einer Interaktion der unterschiedlichen Extrakte mit verstärkter Granulombildung kommt.

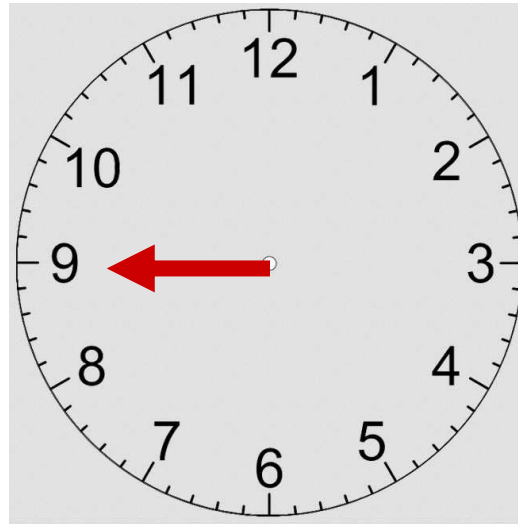
Spezifische Immuntherapie

Wer bekommt SIT und wer nicht?

Wann aufhören?

Wie dokumentieren?

Wie technisch vorgehen?



Diagnostik vor SIT?

Wie lange warten?

Welches Präparat?

SLIT oder SCIT?

Dokumentation der Hypo

- **Aufklärung über SIT**
 - AWMF-Leitlinie „Spezifische Immuntherapie“
 - www.dgaki.de/Leitlinien/s2k-Leitlinie-sit

Praxis/Stempel:	Krankenkasse bzw. Kostenträger		
	Name, Vorname des Versicherten		
	geb. am		
	Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.	Status
	Betriebsstätten-Nr.	Arzt-Nr.	Datum

THERAPIEINFORMATIONSBLATT SCIT

Patienteninformation zur subkutanen spezifischen Immuntherapie (Hyposensibilisierung)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

eine Allergie kann in vielen Fällen durch regelmäßige Injektionen des für Ihre Krankheit bzw. die Krankheit Ihres Kindes verantwortlichen Allergens – beispielsweise Pollen, Hausstaubmilben, Wespen- oder Bienengift – ursächlich behandelt werden. Das Allergen wird hierbei bei Ihnen bzw. Ihrem Kind in steigender Konzentration und Menge bis zu einer bestimmten Höchstdosis unter die Haut des Oberarmes gespritzt. Die Behandlung wird empfohlen, wenn Allergene nicht ausreichend gemieden werden

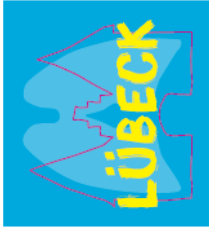
Dokumentation der Hypo

1. Vor SIT:

- Einverständniserklärung beider Erziehungsberechtigter

2. Bei jeder SCIT-Injektion: Präparat

- Reaktion auf letzte SCIT
- Aktuelle Anamnese (Husten, Fieber, Infekt, Sport)
- Injektion: Ort/Menge/Zeit
- Reaktion aktuell
- Bemerkung
- Arzt



Dokumentationsbogen für Kinder und Jugendliche mit einer spezifischen Immuntherapie (SCIT)

Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
UKSH, Universität zu Lübeck



Deutsches Zentrum für
Lungenforschung

Patientendaten	<input type="checkbox"/> Gräserpollen <input type="checkbox"/> Birkenpollen <input type="checkbox"/> Hausstaubmilbe <input type="checkbox"/> Bienengift <input type="checkbox"/> Wespengift <input type="checkbox"/> _____
Datum:	_____
Letzte Injektion am:	<input type="checkbox"/> gut vertragen <input type="checkbox"/> Rötung > 10 cm <input type="checkbox"/> Quaddel/Schwellung > 10 cm <input type="checkbox"/> Spätreaktion: <input type="checkbox"/> andere Reaktion/sonstiges:
Impfungen in der letzten Woche? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> keine Beschwerden, Patient fühlt sich gut <input type="checkbox"/> Husten <input type="checkbox"/> Fieber <input type="checkbox"/> Luftwegsinfekt <input type="checkbox"/> andere Beschwerden:
Aktuelle Anamnese <i>Bei aktuellen Beschwerden muss ein körperlicher Untersuchungsbefund dokumentiert und ggf. in Rücksprache mit dem Facharzt die Dosis reduziert oder die SCIT verschoben werden</i>	
Sportliche Aktivitäten <i>Vor der SCIT und auch nach der SCIT sollen schwere körperliche Belastungen (Vereins- oder Leistungssport) unterbleiben => cave: anstrengungsinduzierte Anaphylaxie</i>	<input type="checkbox"/> keine sportlichen Aktivitäten (Vereinstraining, Hochleistungssport) am Tag der Hyposensibilisierung <input type="checkbox"/> folgende Aktivitäten:

Fortsetzung Dokumentationsbogen

Injektion	<input type="checkbox"/> rechter Oberarm <input type="checkbox"/> linker Oberarm Uhrzeit:
Präparat/Menge	
Sofortreaktion (direkt nach Injektion)	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> folgende Sofortreaktion:
Reaktion nach 30 Minuten	<input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Quaddel, Größe: <input type="checkbox"/> Rötung, Größe: <input type="checkbox"/> sonstige:
Bemerkung	
Arzt (Name & Unterschrift)	

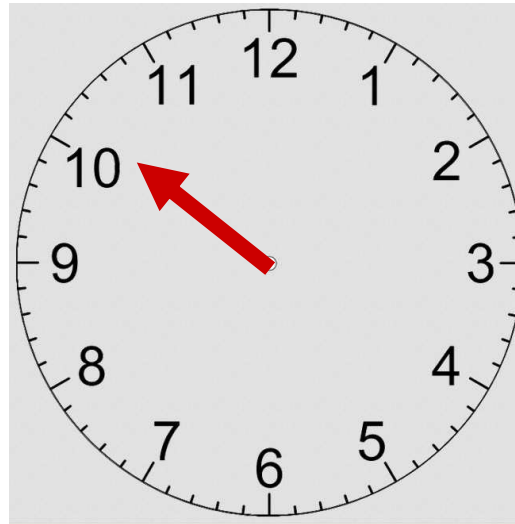
Spezifische Immuntherapie

Wer bekommt SIT und wer nicht?

Wann aufhören?

Wie dokumentieren?

Wie technisch vorgehen?



Diagnostik vor SIT?

Wie lange warten?

Welches Präparat?

SLIT oder SCIT?

Spezifische Immuntherapie



The image shows a website banner for NENA Oldschool. The top part features the band's name 'NENA' in large, bold, black letters and 'OLDSCHOOL' in white letters on an orange background. To the right is a portrait of a woman with short black hair. Below the name is a navigation menu with links: NEWS / TOUR & TERMINE / VIDEO / MUSIK / LYRICS / SHOP / LINKS / KONTAKT. The 'LYRICS' link is highlighted in orange. On the right side of the banner are social media icons for Facebook, Twitter, YouTube, and Instagram. Below the banner, the text 'GENAU JETZT' is displayed in large, bold, black letters. Underneath it are four lines of text: 'Vielleicht ist es zu früh', 'Vielleicht ist es zu spät', 'Vielleicht ist es genau jetzt', and 'Genau jetzt'. To the right of this text is a logo for 'NENA FORUM SEI DABEI!' in white letters on an orange background. Below the logo is a black bar with the text 'INSTACDAM' in white letters.

NENA
OLDSCHOOL

NEWS / TOUR & TERMINE / VIDEO / MUSIK / **LYRICS** / SHOP / LINKS / KONTAKT

GENAU JETZT

Vielleicht ist es zu früh
Vielleicht ist es zu spät
Vielleicht ist es genau jetzt
Genau jetzt

NENA
FORUM
SEI DABEI!

INSTACDAM

Take home Message

1. Merkblatt an die Akte von allen Patienten aus der Sprechstunde!
2. Frühzeitiger Beginn geht wahrscheinlich mit besserem Therapieerfolg einher
3. Diagnostik mit HPT und sIgE
4. Präparat auswählen: Einzelstudien lesen!
5. Es fehlen vergleichende Studien zur Wirksamkeit einzelner Präparate
6. SLIT < SCIT < ILIT
7. Dokumentation vor und während Therapie!

Literatur (1)

Akdis M, Akdis CA. [Mechanisms of allergen-specific immunotherapy](#). J Allergy Clin Immunol. 2007 Apr;119(4):780-91. Epub 2007 Feb 26. Review. PMID: 17321578

Anolik R, Schwartz AM, Sajjan S, Allen-Ramey F. [Patient initiation and persistence with allergen immunotherapy](#). Ann Allergy Asthma Immunol. 2014 Jul;113(1):101-7. doi: 10.1016/j.anai.2014.04.008. PMID: 24814759

Biermann J, Merk HF, Wehrmann W, Klimek L, Wasem J. Allergic disorders of the respiratory tract - findings from a large patient sample in the German statutory health insurance system. Allergo J 2013;22(6):366-73. Ref ID: 26857

Bousquet PJ, Calderón MA, Demoly P, Larenas D, Passalacqua G, Bachert C, Brozek J, Canonica GW, Casale T, Fonseca J, Dahl R, Durham SR, Merk H, Worm M, Wahn U, Zuberbier T, Schünemann HJ, Bousquet J. [The Consolidated Standards of Reporting Trials \(CONSORT\) Statement applied to allergen-specific immunotherapy with inhalant allergens: a Global Allergy and Asthma European Network \(GA\(2\)LEN\) article](#). J Allergy Clin Immunol. 2011 Jan;127(1):49-56, 56.e1-11. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.017.

Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, Knecht R, Stephan V, Tholstrup B, Weisshaar C, Kaiser F. [Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy](#). J Allergy Clin Immunol. 2009 Jan;123(1):167-173.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.044. PMID: 19130937

Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, Riis B, Grønager PM, Durham SR. [Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years](#). J Allergy Clin Immunol. 2008 Feb;121(2):512-518.e2. PMID: 18155284

Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Chanez P, Bousquet J. [Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation](#). Allergy. 1996 Jun;51(6):430-3. PMID: 8837669

Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, Till SJ, Hamid QA, Nouri-Aria KT. [Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy](#). N Engl J Med. 1999 Aug 12;341(7):468-75. PMID: 10441602

Literatur (2)

Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, Wurtzen PA, Andersen JS, Tholstrup B, Riis B, Dahl R. [SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial.](#) J Allergy Clin Immunol. 2012 Mar;129(3):717-725.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.973. PMID: 22285278

Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, Andersen JS, Riis B, Dahl R. [Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet.](#) J Allergy Clin Immunol. 2010 Jan;125(1):131-8.e1-7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.035.

Durham SR, Creticos PS, Nelson HS, Li Z, Kaur A, Meltzer EO, Nolte H. [Treatment effect of sublingual immunotherapy tablets and pharmacotherapies for seasonal and perennial allergic rhinitis: Pooled analyses.](#) J Allergy Clin Immunol. 2016 Jul 15. pii: S0091-6749(16)30614-5. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.061. PMID: 27527264

Eberlein B, Krischan L, Darsow U, Ollert M, Ring J. [Double positivity to bee and wasp venom: improved diagnostic procedure by recombinant allergen-based IgE testing and basophil activation test including data about cross-reactive carbohydrate determinants.](#) J Allergy Clin Immunol. 2012 Jul;130(1):155-61. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.008. PMID: 22421265

Englert L, May S, Kaul S, Vieths S. [\[The therapy allergens ordinance \("Therapieallergene-Verordnung"\). Background and effects\].](#) Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2012 Mar;55(3):351-7. doi: 10.1007/s00103-011-1434-7. German. PMID: 22373848

Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Koivikko A, Norberg LA, Valovirta E, Wahn U, Möller C; (The PAT investigator group). [Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study.](#) Allergy. 2007 Aug;62(8):943-8. PMID: 17620073

Linneberg A, Madsen F, Skaaby T. [Allergen-specific immunotherapy and risk of autoimmune disease.](#) Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012 Dec;12(6):635-9. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283588c8d. Review. PMID: 22914311

Literatur (3)

Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, Aalberse RC, Agache I, Asero R, Ballmer-Weber B, Barber D, Beyer K, Biedermann T, Bilò MB, Blank S, Bohle B, Bosshard PP, Breiteneder H, Brough HA, Caraballo L, Caubet JC, Cramer R, Davies JM, Douladiris N, Ebisawa M, Elgenmann PA, Fernandez-Rivas M, Ferreira F, Gadermaier G, Glatz M, Hamilton RG, Hawranek T, Hellings P, Hoffmann-Sommergruber K, Jakob T, Jappe U, Jutel M, Kamath SD, Knol EF, Korosec P, Kuehn A, Lack G, Lopata AL, Mäkelä M, Morisset M, Niederberger V, Nowak-Węgrzyn AH, Papadopoulos NG, Pastorello EA, Pauli G, Platts-Mills T, Posa D, Poulsen LK, Raulf M, Sastre J, Scala E, Schmid JM, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, van Ree R, Vieths S, Weber R, Wickman M, Muraro A, Ollert M. [EAACI Molecular Allergology User's Guide](#). *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 May;27 Suppl 23:1-250. doi: 10.1111/pai.12563. PMID: 27288833

Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, Koivikko A, Koller DY, Niggemann B, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U. [Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis \(the PAT-study\)](#). *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Feb;109(2):251-6. PMID: 11842293

Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Koivikko A, Koller D, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U, Möller C; PAT Investigator Group. [Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children](#). *Allergy*. 2006 Jul;61(7):855-9. PMID: 16792584

Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, Friedrichs F, Fuchs T, Hamelmann E, Hartwig-Bade D, Hering T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp MV, Merk H, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Schuster A, Schwerk N, Sitter H, Umpfenbach U, Wedi B, Wöhrl S, Worm M, Kleine-Tebbe J, Kaul S, Schwalfenberg A. [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(8):282-319. PMID: 26120539

Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, Rodriguez del Rio P, Tsoumani M, Gawlik R, Paraskevopoulos G, Ruëff F, Valovirta E, Papadopoulos NG, Calderón MA. [Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper](#). *Allergy*. 2015 Aug;70(8):897-909. doi: 10.1111/all.12638. Epub 2015 May 18. Review. PMID: 25913519

Literatur (4)

Rose K, Kopp MV. [Pediatric investigation plans for specific immunotherapy: Questionable contributions to childhood health.](#) *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 Dec;26(8):695-701. doi: 10.1111/pai.12500. PMID: 26495999

Schmid-Grendelmeier P. [Recombinant allergens. For routine use or still only science?\].](#) *Hautarzt.* 2010 Nov;61(11):946-53. doi: 10.1007/s00105-010-1967-y. German. PMID: 20981399

Senti G, von Moos S, Tay F, Graf N, Sonderegger T, Johansen P, Kündig TM. [Epicutaneous allergen-specific immunotherapy ameliorates grass pollen-induced rhinoconjunctivitis: A double-blind, placebo-controlled dose escalation study.](#) *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Jan;129(1):128-35. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.036. Epub 2011 Oct 13.

Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, Diaz MI, Markus R, McCormack SJ, Simard JJ, Wüthrich B, Cramer R, Graf N, Johansen P, Kündig TM. [Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial.](#) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Nov 18;105(46):17908-12. doi: 10.1073/pnas.0803725105.

Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halcken S, Montagut A, de Beaumont O, Le Gall M; SLIT Study Group. [Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis.](#) *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Jan;123(1):160-166.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.009. Epub 2008 Nov 29. PMID: 19046761

Worm M, Rak S, de Blay F, Malling HJ, Melac M, Cadic V, Zeldin RK. [Sustained efficacy and safety of a 300IR daily dose of a sublingual solution of birch pollen allergen extract in adults with allergic rhinoconjunctivitis: results of a double-blind, placebo-controlled study.](#) *Clin Transl Allergy.* 2014 Feb 11;4(1):7. doi: 10.1186/2045-7022-4-7. PMID: 24517417

Zielen S, Kardos P, Madonini E. [Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial.](#) *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Nov;126(5):942-9. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.002.