

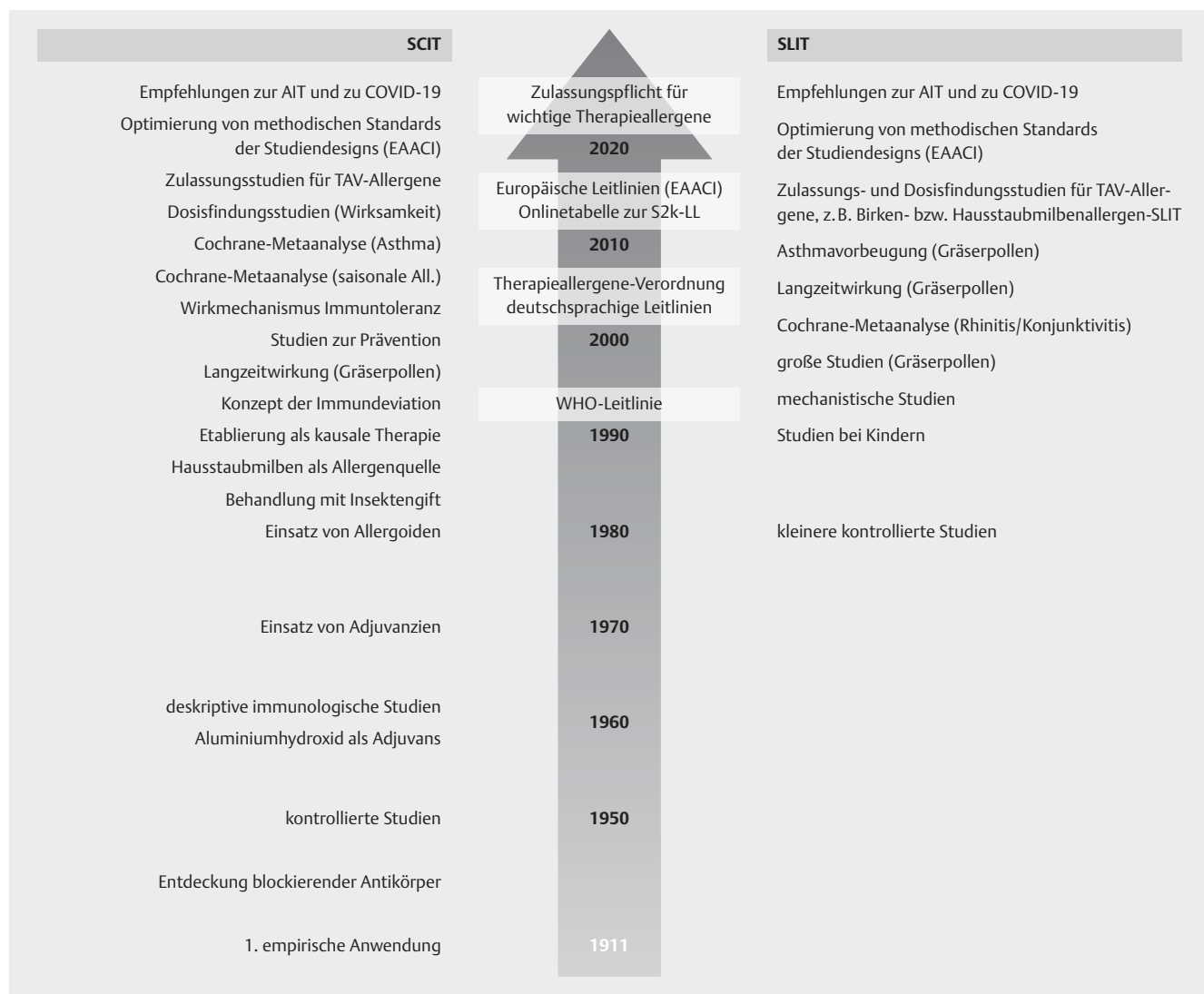
Die Allergen-Immuntherapie – State of the Art 2020

Die Allergen-Immuntherapie (AIT) ist die einzige Therapieoption für Patienten mit IgE-vermittelten inhalativen Allergien, welche nachweislich einen Krankheits-modifizierenden und (sekundär-)präventiven Effekt hat [1–4], da sie die zugrunde liegenden immunologischen Pathomechanismen dieser Erkrankungen beeinflusst [5, 6]. Nach der Erstbeschreibung der AIT durch Noon im Jahre 1911 sind viele innovative Wege beschritten worden, um die

Wirksamkeit und Sicherheit der AIT weiter zu optimieren [7] (► **Abb. 1**).

Zahlreiche Studien zur subkutanen (SCIT) und sublingualen (SLIT) Form der AIT sind durchgeführt worden und insbesondere durch die regulatorischen Vorgaben der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) [8] und des Bundesinstitutes für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) [9], hat sich in

den letzten Jahren das Evidenzniveau der AIT auf der Basis von optimierten methodischen Standards in der klinischen Prüfung zunehmend erhöht [2, 10, 11]. Infolge dieser Daten sind mehrere nationale und internationale Leitlinien erstellt worden mit dem Ziel einer evidenzbasierten Behandlung der Patienten mit Inhalationsallergien [3, 4, 12, 13]. Bei der Beurteilung der Evidenz ist hervorzuheben, dass es bei der AIT keinen generischen



► **Abb. 1** Allergen-Immuntherapie (AIT) im 110. Jahr der Erstbeschreibung (aus [28], aktualisiert mit freundlicher Genehmigung: Springer Medizin Verlag). Zahlreiche innovative Ansätze zur subkutanen (SCIT) und sublingualen (SLIT) Immuntherapie sind beschrieben worden, und die AIT hat sich als einzige immunmodulierende und krankheitsmodifizierende Therapieoption von IgE vermittelten, inhalativen allergischen Erkrankungen etabliert. Abkürzungen: COVID-19: coronavirus disease 2019; EAACI: Europäische Akademie für Allergologie und Klinische Immunologie; SCIT: subkutane Immuntherapie; SLIT: sublinguale Immuntherapie; S2k-LL: Leitlinie zur AIT von 2014; TAV: Therapieallergene-Verordnung; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

Klasseneffekt gibt, sondern für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der SCIT und SLIT eine produktspezifische Einzelbewertung unabdingbar ist, da die methodischen Designs der publizierten Studien hinsichtlich der gewählten Endpunkte, der Studiendauer, der Patientenkohorten u. a. sehr unterschiedlich sind [4, 12]. Daher haben die deutschen, österreichischen und schweizerischen allergologischen Fachgesellschaften parallel zur Aktualisierung der S2k-LL zur AIT [4] (weltweit erstmalig) ein online-Tabellenwerk erstellt, welches aktuelle Angaben zur Wirksamkeit, zum Zulassungsstatus sowie zum klinischen Entwicklungsprogramm von AIT-Produkten macht und im Sinne einer „Living-guideline“ regelmäßig aktualisiert wird [14].

Das Anliegen mehrerer Task-Force Arbeitsgruppen der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) ist, methodenspezifische Standards für das klinische Entwicklungsprogramm von AIT-Produkten zu harmonisieren und zu optimieren mit dem Ziel einer zukünftigen besseren Vergleichbarkeit von Studienergebnissen (Übersicht in [15] und [6]). Hierzu gehören eine internationale Harmonisierung von primären und sekundären Endpunkten in AIT-Studien [16] und Überlegungen zum Einfluss von Placeboeffekten [17] und Pollenexpositionen [18] auf die Höhe von Effektstärken sowie zum Einsatz von Allergen-Expositionskammern im klinischen Entwicklungsprogramm von AIT-Produkten [19]. Eine besondere Rolle spielt die zukünftige Entwicklung von Biomarkern als Surrogatmarkern des Ansprechens der AIT in klinischen Studien sowie in der klinischen Routine [15, 20].

Derzeit finden sich viele innovative Ansätze in der präklinischen und klinischen Pipeline [6, 21, 22] wie alternative Applikationswege bei der AIT, Toll-like receptor agonists und andere immunstimulierende Adjuvantien, Peptide und rekombinant hergestellte Vakzine und Biologika.

Die derzeitige COVID-19 Pandemie hat zu einem hohen Maß an Verunsicherung bei Patienten und Ärzten geführt bezüglich der allgemeinen Sicherheit dieser immunmodulierenden Therapieoption. Die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Kli-

nische Immunologie (DGAKI) hat daher zeitnah nach dem Beginn des Lockdowns im März 2020 allgemeine Empfehlungen zur Durchführung der SLIT und SCIT formuliert und publiziert [23] und hieran haben sich zahlreiche nationale und internationale Empfehlungen und Positionspapire zur AIT [24, 25] und zu allergologischen Erkrankungen angeschlossen (Übersicht in [26]). Die EAACI und die DGAKI haben eine online-Umfrage initiiert, welche zum Ziel hat, die Auswirkungen der Pandemie auf das Ordnungsverhalten sowie auf die Sicherheit und Praxistauglichkeit der AIT in einem standardisierten und anonymisierten Fragebogen zu erfassen. Die Erhebung der Daten im deutschsprachigen Survey erfolgt über [27].

Interessenkonflikt

O. Pfaar gibt an, für die letzten 36 Monate Forschungsmittel und/oder Honorare von ALK-Abelló, Allergopharma, Stallergenes Greer, HAL Allergy Holding B.V./HAL Allergie GmbH, Bencard Allergie GmbH/Allergy Therapeutics, Lofarma, Biomay, Circassia, ASIT Biotech Tools S.A., Laboratorios, LETI/LETI Pharma, MEDA Pharma/MYLAN, Anergis S.A., Mobile Chamber Experts (a GAZLEN Partner), Indoor Biotechnologies, Glaxo Smith Kline, Astellas Pharma Global, EUFORIA, Roxall, Novartis, Sanofi-Aventis, Med Update Europe GmbH, streamedup! GmbH, Immunotec S.L. und Pohl-Boskamp erhalten zu haben – alle außerhalb der vorliegenden Arbeit.

Autor



Oliver Pfaar

Sektion Rhinologie und Allergologie, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg, Deutschland

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Oliver Pfaar

Sektion Rhinologie und Allergologie
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Universitätsklinikum Gießen und Marburg
GmbH
Baldingerstraße
35043 Marburg
Deutschland
oliver@pfaar.org

Literatur

- [1] Jutel M, Agache I, Bonini S et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 556–568
- [2] Kristiansen M, Dhimi 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
- [3] Muraro A, Roberts G, Halken S et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy* 2018; 73: 739–743
- [4] 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 Allergy 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 (OGAI), 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 (DGHN-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 (BVJK), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014; 23: 282–319
- [5] 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
- [6] Pfaar O, Agache I, de Blay F et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2019 and beyond. *Allergy* 2019; 74 (Suppl 108): 3–25
- [7] Durham SR, Leung DY. One hundred years of allergen immunotherapy: time to ring the changes. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 3–7
- [8] 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 (CHMP/EWP/18504/2006). 2008. Online (last access: 04.10.2020): https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases_en.pdf
- [9] Verordnung über die Ausdehnung der Vorschriften über die Zulassung der Arzneimittel auf Therapieallergene, die für einzelne Personen auf Grund einer Rezeptur hergestellt werden, sowie über Verfahrensregelungen der staatlichen Chargenprüfung

- (Therapieallergene-Verordnung). Bundesgesetzbl 2008; 51: 2177–2178
- [10] Dhimi S, Nurmatov U, Arasi S et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72: 1597–1631
- [11] Dhimi S, Kakourou A, Asamoah F et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72: 1825–1848
- [12] Roberts G, Pfaar O, Akdis CA et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018; 73: 765–798
- [13] Canonica GW, Cox L, Pawankar R et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *The World Allergy Organization journal* 2014; 7: 6
- [14] Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI). Tabellen zur „S2k-Leitlinie zur (allergen-)spezifischen Immuntherapie (SIT)“. Online (last access: 04.10.2020): <https://dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit/>
- [15] Breiteneder H, Peng YQ, Agache I et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy* 2020. doi:10.1111/all.14582
- [16] Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014; 69: 854–867
- [17] Pfaar O, Agache I, Bergmann KC et al. Placebo effects in allergen immunotherapy – an EAACI Task Force Position Paper. *Allergy* 2020. doi:10.1111/all.14331
- [18] Pfaar O, Bastl K, Berger U et al. Defining pollen exposure times for clinical trials of allergen immunotherapy for pollen-induced rhinoconjunctivitis – an EAACI position paper. *Allergy* 2017; 72: 713–722
- [19] Pfaar O, Calderon MA, Andrews CP et al. Allergen exposure chambers: harmonizing current concepts and projecting the needs for the future – an EAACI Position Paper. *Allergy* 2017; 72: 1035–1042
- [20] 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
- [21] Casale TB, Stokes JR. Future forms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 8–15; quiz 16–17
- [22] Pfaar O, Lou H, Zhang Y et al. Recent developments and highlights in allergen immunotherapy. *Allergy* 2018; 73: 2274–2289
- [23] Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI). AIT und COVID-19. Online (last access: 04.10.2020): <https://dgaki.de>
- [24] Klimek L, Pfaar O, Worm M et al. Allergen immunotherapy in the current COVID-19 pandemic: A position paper of AeDA, ARIA, EAACI, DGAKI and GPA: Position paper of the German ARIA Group(A) in cooperation with the Austrian ARIA Group(B), the Swiss ARIA Group(C), German Society for Applied Allergology (AEDA)(D), German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI)(E), Society for Pediatric Allergology (GPA)(F) in cooperation with AG Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the DGHNO-KHC(G) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergol Select* 2020; 4: 44–52
- [25] Pfaar O, Klimek L, Worm M et al. [Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI-AeDA-GPA-DGAKI Position Paper (Pocket-Guide)]. *Laryngorhinootologie* 2020; 99: 676–679
- [26] Pfaar O, Torres MJ, Akdis CA. COVID-19: A series of important recent clinical and laboratory reports in immunology and pathogenesis of SARS-CoV-2 infection and care of allergy patients. *Allergy* 2020. doi:10.1111/all.14472
- [27] Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI). Umfrage zu COVID-19 und AIT. Online (last access: 04.10.2020): <https://www.surveyo.com/survey/d/Z9C2A1E7K8Z5A0A3R>
- [28] Pfaar O, Gerstlauer M, Saloga J, Vogelberg C, Kleine-Tebbe J. Allergen-Immuntherapie (Hyposensibilisierung). In: Klimek L, Vogelberg C, Werfel T, Hrsg. *Weißbuch Allergie in Deutschland*. 4. überarbeitete und erweiterte Auflage. 2018: Springer Medizin Verlag; 284–295