

Schlaglicht: Allergologie und Immunologie

Kinder mit Atemwegsallergien – Empfehlungen zur Immuntherapie

Die Allergen-Immuntherapie ist eine wirksame, verträgliche und ursächliche Behandlungsmethode bei Atemwegsallergien mit sekundärpräventivem Nutzen. Dieser Artikel beschreibt die praktischen Aspekte in Bezug auf Kinder und Jugendliche in der Schweiz.

Dr. med. Peter Andreas Eng^{a,b,c,*}; PD Dr. med. Oliver Fuchs^{d,e,*}, MD PhD

Für die Arbeitsgruppe (alphabetisch geordnet): Dr. med. Felicitas Bellutti Enders^f; Dr. med. Monika Borer^g; Dr. med. Annette Carrard^h; Prof. Dr. med. Philippe Eigenmannⁱ; Dr. med. Giovanni Ferrari^{j,k}; Prof. Dr. med. Arthur Helbling^l; KD Dr. med. Michael Hitzler^m; KD Dr. med. Alice Köhliⁿ; Dr. med. Alena Kuhn^o; Prof. Dr. med. Roger Lauener^p; PD Dr. med. Caroline Roduit^{q,r,s}; Dr. med. Michèle S. Roth^f; Prof. Dr. med. Peter Schmid-Grendelmeier^f; Dr. med. Caroline Schnider^{s,t}

^a Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Kinderklinik, Kantonsspital Aarau, Aarau; ^b Löwenpraxis, Luzern; ^c Medizinisches Zentrum Hochdorf, Hochdorf; ^d Zentrum für Dermatologie und Allergologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern; ^e Universität Bern, Bern; ^f Pädiatrische Allergologie, Universitäts-Kinderspital beider Basel, Basel; ^g Cabinet médical, Villars-sur-Glâne; ^h Kinder- und Jugendpraxis Wabern, Wabern; ⁱ Unité d'allergologie pédiatrique, Hôpitaux Universitaires Genève, Genève; ^j Allergiestation, Dermatologische Klinik, Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, Bellinzona; ^k Studio Medico di Allergologia e Immunologia, Lugano; ^l Poliklinik für Allergologie und klinische Immunologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern; ^m Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Kinderspital, Luzerner Kantonsspital, Luzern; ⁿ Pädiatrische Allergologie, Klinik für Kinder und Jugendliche, Kantonsspital Baden, Baden; ^o Pädiatrische Allergologie, Kinderklinik, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern; ^p Pädiatrische Allergologie, Kinder- und Jugendmedizin, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen; ^q Praxis Kinderallergiedoktor, Zürich; ^r Allergiestation, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Zürich; ^s Clinique unité immuno-allergologie et rhumatologie pédiatrique, Département femme-mère-enfant (DFME), Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne; ^t Cabinet d'allergologie pédiatrique, Lausanne

* Peter Eng ist Erstautor, Oliver Fuchs ist Letztautor

Einführung

Die Allergen-Immuntherapie (AIT) ist die einzige ursächliche Behandlung der allergischen Rhinitis (AR) bzw. Rhinokonjunktivitis (ARC) und des allergischen Asthmas (AA) mit krankheitsmodifizierender Wirkung [1, 2]. Kinder können schon früh Sensibilisierungen gegen Pollen von Frühblühern oder Gräsern und Hausstaubmilben entwickeln. Relevante Symptome können ab dem dritten Lebensjahr auftreten, selten auch früher. Im weiteren Verlauf kann sich das Sensibilisierungsspektrum ausweiten und als AR/ARC und/oder AA manifestieren [3–5].

Obwohl Kinder die Zielgruppe für eine frühe Intervention sind und Spontanremissionen selten, werden in Europa nur 1–5% der Kinder mit AR/ARC mit einer AIT behandelt [5, 6]. Das Risiko für eine Zunahme des Schweregrades oder die Progression zu einem AA erhöht sich mit der Dauer der AR/ARC [7], vor allem bei nicht adäquater Therapie. Zudem können Sensibilisierungen dazukommen oder ein saisonales zu einem perennalen AA wer-

den [8, 9]. Bei Kindern ist deshalb eine AIT auch bei leichten Symptomen mit dem Ziel der Sekundärprävention indiziert [10–13].

Kinder können symptombedingt oder als Folge von unerwünschten Arzneimittelwirkungen der symptomatischen Therapie eine erhebliche Reduktion ihrer Lebensqualität infolge von Schlafproblemen sowie kognitiver und körperlicher Einschränkungen aufweisen [14–15]. Anders als die symptomatische Therapie hat die AIT den Vorteil einer langanhaltenden Wirksamkeit auch nach Absetzen (Carry-over-Effekt) [16–18]. Dies wurde in Studien mit Real-World-Daten bestätigt [19–21].

Schweizer Allergologinnen und Allergologen sowie in der Kinderallergologie tätige Ärztinnen und Ärzte haben ein Merkblatt (s. im Online-Appendix des Artikels) entwickelt, das die wichtigsten Aspekte bei der Wahl von Anwendungsform und Präparat für die AIT von Atemwegsallergien bei Kindern zusammenfasst und die Durchführung unterstützen soll. Es bezieht sich auf die in der Schweiz zugelassenen Präparate.

Indikationsstellung der AIT bei Kindern

Eine AIT ist bei Kindern ab fünf Jahren möglich. Aktuelle Fachinformationen der Präparate sind auf www.swissmedicinfo.ch publiziert. Voraussetzung zur Durchführung einer AIT ist der Nachweis einer Sensibilisierung (im Pricktest oder durch spezifisches Immunglobulin E [IgE] im Serum) und passender klinischer Symptome mit kausaler Assoziation. Hinweisend ist auch die zeitliche Korrelation zwischen Sensibilisierung und Symptomen. Wichtig: Betroffene können IgE gegen verschiedene Allergene bilden, aber nur Symptome bezüglich einzelner oder weniger Allergene zeigen. Dann müssen die AIT-Präparate nur Auslöser abbilden. Bei einer eindeutigen Polyallergie können mehrere Präparate eingesetzt werden [22].

Auswahl der AIT-Form bei Kindern

Nach einer Entscheidung für die AIT sollte die geeignete Anwendungsform einvernehmlich

von der Ärztin oder dem Arzt, dem Kind und dessen Eltern ausgewählt werden («shared decision making»). Dies erhöht die Therapietreue während der AIT [23]. Sie sollte gut in den Alltag des Kindes und der Eltern integrierbar sein.

Anwendungsform

Die AIT kann sublingual (SLIT) mit Tabletten/Tropfen mit 30-minütiger Überwachung nach Ersteinnahme in der Praxis und anschliessend täglich zu Hause oder subkutan durch Injektionen (SCIT) in der Arztpraxis mit jeweils 30-minütiger Überwachung erfolgen. Die SCIT wird zunächst per Aufdosierung mit Injektionen in typischerweise wöchentlichem Abstand eingeleitet und dann während der Erhaltungsphase im Abstand von vier bis maximal acht Wochen (gemäss Fachinformation der einzelnen Präparate) mit gleichbleibender Dosis fortgesetzt. Je nach Präparat wird eine prä-saisonale, prä-/co-saisonale oder perenniale Therapie empfohlen. Beim prä-saisonalen Schema (mögliche Alternative zum perennialen Schema bei SCIT «Pollen») werden die Injektionen vor dem Pollenflug gestoppt. Das prä-/co-saisonale Protokoll kann als Alternative zum perennialen Schema bei der SLIT «Pollen» angewendet werden [1].

Adhärenz

Beide AIT-Formen sollen für eine nachhaltige Wirksamkeit über mindestens drei Jahre konsequent durchgeführt werden [1, 2]. Die Therapietreue ist für SCIT und SLIT über drei Jahre vergleichbar. Bei beiden wurden im ersten Behandlungsjahr die meisten Therapieabbrüche festgestellt. Eine gute Aufklärung über Therapieform, Eintritt der Wirksamkeit und Verlauf möglicher Nebenwirkungen ist daher ebenso wichtig wie eine gute Begleitung der Betroffenen bei Therapiestart [24].

Zur Sicherung der Adhärenz bei der Anwendung der SLIT sind regelmässige Kontakte, gegebenenfalls auch per Telefon, zu empfehlen. Wichtig ist, dass Betroffene eine Routine für die Anwendung entwickeln (Einnahme zu fester Tagesszeit, Nutzung von Erinnerungen wie das

sichtbare Deponieren der Tablettenpackung, Wecker, Mobiltelefon). Für eine erfolgreiche SCIT sind Planung und Einhaltung der vereinbarten Termine entscheidend.

Bei beiden AIT-Formen werden Verlaufskontrollen während oder kurz nach der Pollensaison respektive spätestens nach sechs Monaten bei Hausstaubmilben-Extrakt empfohlen. Wenn keine Besserung feststellbar ist, sollte eine Reevaluation von Indikation, Präparat, Dosierung und Adhärenz vorgenommen werden. Gegebenenfalls ist die Zuweisung an einen Spezialisten oder eine Spezialistin mit Erfahrung in der AIT bei Kindern zu bedenken, um über einen möglichen Präparatewechsel zu diskutieren. Im Verlauf der AIT sollen regelmässige klinische und in Abhängigkeit von Symptomen und bestehendem AA lungenfunktionelle Kontrollen erfolgen [2]. Falls nach ein bis zwei Jahren AIT keine subjektive Wirksamkeit eingetreten ist, soll über einen Therapieabbruch entschieden werden.

Für Kinder geeignete AIT-Präparate

In der Schweiz sind für die drei häufigsten Allergene (Gräser, Birkengewächse, Hausstaubmilben) von der Swissmedic zugelassene SLIT- und SCIT-Präparate verfügbar. Diese sind im Merkblatt (s. Online-Appendix), einschliesslich der in der Fachinformation aufgeführten Daten klinischer Studien, aufgeführt.

Wirksamkeitsnachweis

Doppelblinde, plazebokontrollierte Studien mit hohen Fallzahlen ergeben die höchste Evidenz für den Wirksamkeitsnachweis eines Extrakts. Neue Präparate werden erst nach Erfüllung stringenter Kriterien zugelassen. Für ältere, insbesondere SCIT-Präparate, ist ein solcher Wirksamkeitsnachweis oft nicht gegeben, da zur Zulassung andere Anforderungen bestanden. Bei mehreren Präparaten derselben Anwendungsform sollte dasjenige mit besser belegter Wirksamkeit für Kinder und Jugendliche gewählt werden. Vom Einsatz individuel-

ler, insbesondere nicht homologer Allergenmischungen (zum Beispiel Gräser mit Birke) wird abgeraten [1, 2]. Eine Mischung führt zu einer Allergenverdünnung, was möglicherweise die Wirksamkeit verringert [25].

Sublingual oder subkutan

Die beiden AIT-Formen stellen Alternativen mit jeweils Vor- und Nachteilen dar (Tab. 1) und ermöglichen eine personalisierte Therapie. Empfehlungen für die eine oder andere AIT-Form aufgrund von Metaanalysen sind mit Vorsicht zu geniessen [26]. Wichtig ist eine präparatespezifische Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit. Generalisierte Aussagen im Sinne einer Übertragung der Aussagen zur Wirksamkeit einzelner Präparate auf alle Präparate einer AIT-Form sind nicht möglich [1, 2]. Die Eigenschaften von SLIT und SCIT hinsichtlich Organisation, Sicherheit, Wirksamkeit, Kosten, Therapiebegleitung und Verlaufskontrollen sind im Merkblatt ausführlich beschrieben.

Durchführung der AIT

Praktische Aspekte zur sicheren Durchführung einer AIT in der Praxis sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengefasst.

Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil der AIT

Die AIT ist bei sachgerechter Applikation, indikationsbezogener Patientenselektion und Durchführung in einer mit dieser Therapieform erfahrenen Praxis sicher und gut verträglich [2, 12]. Die Betroffenen müssen in gutem Allgemeinzustand sein, zudem müssen Begleiterkrankungen (insbesondere Asthma) kontrolliert sein, um das Auftreten schwerer systemischer Nebenwirkungen zu verhindern [2].

Sublinguale Immuntherapie (SLIT)

Generell hat die SLIT ein günstigeres Sicherheitsprofil als die SCIT [1, 2, 12]. In der Regel sind Nebenwirkungen mild, treten vor allem bei der Einleitung als oropharyngealer Juckreiz,

Tabelle 1: Vor- und Nachteile der verschiedenen Routen einer allergenspezifischen Immuntherapie

Route	Vorteile	Nachteile
Sublinguale Immuntherapie (SLIT)	<ul style="list-style-type: none"> Durchführbarkeit auch bei Kindern im Vorschulalter möglich, keine Injektionen Hohe Sicherheit 	<ul style="list-style-type: none"> Risiko einer ungenügenden Compliance Tägliche Extrakteinnahme erforderlich Evtl. störende lokale enorale Nebenwirkungen Nicht geeignet bei vorliegender eosinophiler Ösophagitis (EoE)
Subkutane Immuntherapie (SCIT)	<ul style="list-style-type: none"> Gute Kontrolle der Compliance Kontrolle der Wirksamkeit durch regelmässige Arztvisiten 	<ul style="list-style-type: none"> Viele Arztvisiten Höheres Risiko für Nebenwirkungen «Spritzenangst»

Tabelle 2: Empfehlungen zur Durchführung einer sublingualen Immuntherapie (SLIT)

Durchführung	Gemäss aktueller Fachinformation des gewählten Präparates.
Erste Dosis	Unter ärztlicher Aufsicht und 30-minütiger Beobachtung.
Beginn mit Pollen-AIT	Zwei (bis vier) Monate vor dem erwarteten Beginn der Pollensaison.
Unterbrechung der SLIT	In der Regel drei bis sieben Tage, dann Wiederbeginn mit Erhaltungsdosis bei: <ul style="list-style-type: none"> • akuter Entzündung/Verletzung der Mund-/Rachenschleimhaut • zahnärztlichen Eingriffen/ Verlust von Milchzähnen • akuter Gastroenteritis • Asthmaexazerbation • Fieber
Anzahl unterschiedlicher Extrakte	Simultane Gabe mehrerer Tabletten/Tropfen möglich. Therapiestart der verschiedenen Präparate zeitlich staffeln.
Überprüfung der Verträglichkeit und Adhärenz	Alle drei Monate, in der Regel bei Abgabe einer neuen Packung.

AIT: Allergen-Immuntherapie.

Tabelle 3: Empfehlungen zur Durchführung einer subkutanen Immuntherapie (SCIT)

Durchführung/Überwachung	<ul style="list-style-type: none"> • Vor der Injektion Verträglichkeit der letzten Injektion erfragen und festhalten. • Vor der Injektion Allgemeinbefinden überprüfen und nach interkurrenten Erkrankungen fragen. • Intervall, Extrakt und Dosis überprüfen und dokumentieren. • Vor Injektion sicherstellen, dass Betroffene richtigen Extrakt in richtiger Dosierung erhalten, z.B. durch Vorlesen der Namen der Betroffenen und der Allergenextrakte. • Nach Injektion mindestens 30-minütige Beobachtung in der Praxis. • Vor Entlassung Kontrolle der Injektionsstelle durchführen.
Keine Injektionen	Bei bereits bestehenden allergischen Symptomen und bei akutem, vor allem fieberhaftem Infekt.
Körperliche Belastung/Sport	Kurz bzw. mindestens eine Stunde vor der Injektion und für den Rest des Tages keine körperliche Belastung/Sport.
Dosisreduktion während Pollensaison	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Betroffenen mit Asthma wird typischerweise die Reduktion der Erhaltungsdosis gemäss Fachinformation während der ersten Saison empfohlen. • Keine Dosisreduktion ist notwendig bei beschwerdefreien Betroffenen mit Rhinokonjunktivitis (ohne Asthma).
Überschreiten des Injektionsabstands	Dosis gemäss Fachinformation reduzieren.
Anzahl unterschiedlicher Extrakte	Gabe von bis zu drei Extrakten ist möglich, evtl. 30 Minuten Pause zwischen den einzelnen Injektionen; nach letzter Injektion 30-minütige Beobachtung.

enorales Misempfinden oder Mund-/Rachenschleimhautschwellungen auf und nehmen ein bis drei Wochen danach ab [2, 12, 27]. Wichtig ist die entsprechende Aufklärung vor Beginn der SLIT, da sonst ein frühzeitiger Therapieabbruch droht [24]. Zur Reduktion lokaler Symptome können Antihistaminika als Prämedikation vorübergehend eingesetzt werden [2].

Subkutane Immuntherapie (SCIT)

Die häufigste Nebenwirkung der SCIT ist eine verstärkte Lokalreaktion. Sie ist durch lokale Kühlung und Antihistaminika gut behandelbar. Selten können systemische Reaktionen bis zur Anaphylaxie auftreten. Jede Praxis, die eine AIT durchführt, muss auf die Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen vorbereitet sein, was die Möglichkeit zur Injektion von Adrenalin und entsprechend geschultes Personal ein-

schliesst [2]. Risikofaktoren hierfür sind akute Infekte, manifestes Asthma und bestehende allergische Symptome [28]. Aluminiumsalze sind die am häufigsten eingesetzten Adjuvantien in SCIT-Extrakten [29]. Risiken durch Aluminium als Adjuvans werden immer wieder kritisch diskutiert. Nach derzeitiger Erkenntnis stellt dessen Anwendung kein Risiko für toxische Effekte bei Kindern oder Erwachsenen dar [2].

Ausblick

Kinder mit Atemwegsallergien sind auch in der Schweiz unterversorgt, gleichzeitig sinkt die Anzahl der Allergologinnen und Allergologen. Daher sollten auch Grundversorgerinnen und Grundversorger die Möglichkeiten einer AIT für Kinder kennen und in Zusammenarbeit mit

Allergologinnen und Allergologen durchführen können. Kinder mit Atemwegsallergien sollten bereits früh mit einer AIT behandelt werden, um den weiteren Verlauf langfristig günstig beeinflussen zu können [10]. Junges Alter, kurze Krankheitsdauer, Beschränkung der Allergie auf die oberen Luftwege und Sensibilisierung auf eines oder wenige Allergene sind diesbezüglich wichtige prognostische Faktoren für eine erfolgreiche AIT.

Take-Home-Messages

– Die Allergen-Immuntherapie (AIT) ist die einzige kausale Behandlung allergischer Erkrankungen der Atemwege. Bei Kindern sollte die AIT auch bereits bei leichteren Formen und möglichst früh zum Einsatz kommen, um den natürlichen Verlauf der

Allergiekarriere im Sinne einer sekundären Prävention günstig zu beeinflussen.

- Für die Behandlung von Kindern sollten AIT-Präparate bevorzugt werden, deren Wirksamkeit und Sicherheit in Studien mit Einschluss von Kindern und Jugendlichen dokumentiert ist, idealerweise in doppelblinden, plazebokontrollierten Arbeiten.
- Wichtig für eine erfolgreiche AIT sind die Selektion der dafür geeigneten Betroffenen, die Auswahl des richtigen Extrakts, der das für die allergische Erkrankung verantwortliche Allergen in hoher Konzentration enthält, sowie eine genügend lange Dauer der AIT (mindestens drei Jahre).
- Betroffene und Eltern sollten in die Wahl der Darreichungsform (SLIT oder SCIT; prä-saisonal, prä-/co-saisonal oder perennal) einbezogen werden («shared decision making»), um die bestmögliche Therapie-treue zu erreichen.

Korrespondenz

Dr. med. Peter Andreas Eng
Konsiliararzt Pädiatrische Pneumologie und
Pädiatrische Allergologie
Kantonsspital Aarau AG
Tellstrasse 25
CH-5001 Aarau
peter.eng[at]ksa.ch

PD Dr. med. Oliver Fuchs, MD PhD
Chefarzt Allergologie
Luzerner Kantonsspital
Spitalstrasse
CH-6000 Luzern 16
oliver.fuchs[at]luks.ch

Disclosure Statement

PAE: Provision of study materials for this manuscript from ALK-Abello AG; honoraria for lectures from ALK-Abello AG; support for attending Annual Congress of EAACI form Allergopharma; Swiss representative and Co-author of S2K Guidelines (D/A/CH) of allergen immunotherapy. OF: Support for Round Table Meeting by ALK-Abello AG; support for attending EAACI 2023 by ALK-Abello AG. PE: Honoraria for lectures from GSK, Synlab, ThermoFisher Scientific; honoraria for participating on a Data Monitoring or Advisory Board from Novartis. GF: Organisation of the Round Table Meeting by ALK-Abello AG, no financial support received. AKö: Travel support from Allergopharma/Dermapharm. AKu: Funding by ALK-Abello AG for participation at the EAACI congress 2022. RL: Research grant for CK-CARE from Kühne Foundation; consulting fees for Advisory Boards from LEO, Milupa, ALK-Abello AG; honoraria for lectures from Menarini, OM S.A. CR: Consulting fees from Aimmune, Aha; honoraria for lectures from ALK-Abello AG, University of Bern. PSG: Support for Round Table Meeting by ALK-Abello AG; research grant from Christine Kühne Center for Allergy and Research an Education CK-CARE; consulting fees (Advisory Board) from Novartis; speakers fees from ALK-Abello AG, Bencard, Novartis, Stallergens. The other authors have declared having no potential conflicts of interest.

Literatur

1 Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy. *Allergy*. 2018;73(4):765–98.
2 Pfaar O, Ankermann T, Augustin M, Bubel P, Böing S, Brehler R, et al. Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. S2k-Leitlinie

der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), des Ärzteverbandes 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 (DGHN-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 (BVHNO), des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), des Bundesverbandes der Pneumologen (BDP) und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BVDD). *Allergologie*. 2022;45(9):643–702.
3 Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn U, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(6):1173–9.
4 Tsuge M, Ikeda M, Matsumoto N, Yorifuji T, Tsukahara H. Current insights into atopic march. *Children (Basel)*. 2021;8(11):1067.
5 Westman M, Stjärne P, Asarjov A, Kull I, van Hage M, Wickman M, Toskala E. Natural course and comorbidities of allergic and nonallergic rhinitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):403–8.
6 Bufe A, Roberts G. Specific immunotherapy in children. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(9):1256–62.
7 Dondi A, Tripodi S, Panetta V, Asero R, Businco AD, Bianchi A, et al. Pollen-induced allergic rhinitis in 1360 Italian children: comorbidities and determinants of severity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(8):74–51.
8 Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Matheson MC, Jenkins MA, Wharton CL, et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):863–9.
9 Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*. 2008;372(9643):1049–57.
10 Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, Matricardi PM, Varga EM, Kopp MV, et al. Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: An EAACI position statement. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(4):300–6.
11 Matricardi PM. Allergen-specific immunoprophylaxis: toward secondary prevention of allergic rhinitis? *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(1):15–8.
12 Eng PA, Szépfalusy Z, Matricardi PM. Allergenspezifische Immuntherapie im Kindesalter – neue Entwicklungen. *Allergologie*. 2015;6:287–300.
13 Gradman J, Halken S. Preventive effect of allergen immunotherapy on asthma and new sensitizations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(5):1813–7.
14 Papapostolou G, Kiotseridis H, Romberg K, Dahl Å, Bjerner L, Lindgren M, et al. Cognitive dysfunction and quality of life during pollen season in children with seasonal allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(1):67–76.
15 Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):381–7.
16 Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sørensen HF, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):529–38.
17 Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of pre-seasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy*. 2006;61(2):198–201.
18 Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62(8):943–8.

19 Fritzsche B, Contoli M, Porsbjerg C, Buchs S, Larsen JR, Elliott L, et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: results from the REACT study, a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;13:100275.
20 Vogelberg C, Klimek L, Brüggemann B, Jutel M. Real-world evidence for the long-term effect of allergen immunotherapy: current status on database-derived European studies. *Allergy*. 2022;77(12):3584–92.
21 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(1):165–77.
22 Pfaar O, Angier E, Muraro A, Halken S, Roberts G. Algorithms in allergen immunotherapy in allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2020;75(9):2411–4.
23 Sánchez J. Adherence to allergen immunotherapy improves when patients choose the route of administration: subcutaneous or sublingual. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(5):436–41.
24 Allam JP, Andreassen JN, Mette J, Serup-Hansen N, Wüstenberg EG. Comparison of allergy immunotherapy medication persistence with a sublingual immunotherapy tablet versus subcutaneous immunotherapy in Germany. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1898–901.e5.
25 European Medicines Agency. Guideline on allergen products: production and quality issues [Internet]. London: EMA; 2008 [abgerufen am 18.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-allergen-products-production-quality-issues_en.pdf
26 Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(11):1597–631.
27 Casale TB, Cox LS, Wahn U, Golden DBK, Bons B, Didier A. Safety review of 5-grass pollen tablet from pooled data of clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1717–27.e1.
28 Kannan JA, Epstein TG. Immunotherapy safety: what have we learned from surveillance surveys? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(4):381–8.
29 Kramer MF, Heath MD. Aluminium in allergen-specific subcutaneous immunotherapy – a German perspective. *Vaccine*. 2014;32(33):4140–8.



Appendix

Der Online-Appendix ist verfügbar unter:
<https://doi.org/10.4414/smfm.2023.09491>.



Dr. med. Peter Andreas Eng
Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Kinderklinik, Kantonsspital Aarau; Löwenpraxis, Luzern; Medizinisches Zentrum Hochdorf, Hochdorf



PD Dr. med. Oliver Fuchs
Zentrum für Dermatologie und Allergologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern