

Aktueller Stellenwert der sublingualen Immuntherapie bei allergischen Krankheiten

Jörg Kleine-Tebbe¹, Claus Bachert², Karl-Christian Bergmann³, Thomas Bieber⁴, Randolph Brehler⁵, Frank Friedrichs⁶, Thomas Fuchs⁷, Ludger Klimek⁸, Matthias V. Kopp⁹, Ute Lepp¹⁰, Bernhard Przybilla¹¹, Wolfgang Reibien¹², Harald Renz¹³, Joachim Saloga¹⁴, Jan Simon¹⁵, Johann Christian Virchow¹⁶, Bettina Wedi¹⁷, Thomas Werfel¹⁷, Margitta Worm³

¹Allergie- und Asthma-Zentrum Westend, Berlin; ²Kliniek voor Neus- Keel- en Oorheelkunde, Universität Gent, Belgien; ³Allergie-Centrum Charité, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Berlin; ⁴Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universität Bonn; ⁵Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster; ⁶Kinderarztpraxis, Aachen; ⁷Hautklinik und Poliklinik, Georg-August-Universität, Göttingen; ⁸Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden; ⁹Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg; ¹⁰Herz-Lungen-Praxis Stade; ¹¹Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München; ¹²Kinderarztpraxis, Hamburg; ¹³Abteilung für klinische Chemie und molekulare Diagnostik, Philipps-Universität, Marburg; ¹⁴Universitätshautklinik Mainz; ¹⁵Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Leipzig; ¹⁶Abteilung für Pneumologie, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universitätsklinikum Rostock; ¹⁷Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover

1. Problemstellung

Eine 2004 veröffentlichte Stellungnahme [18] zur sublingualen Immuntherapie (SLIT) allergischer Atemwegserkrankungen [9, 23, 40] wird aufgrund neuer Studienergebnisse in dem vorliegenden Dokument aktualisiert. Die Bewertung beruht auf kontrollierten Studien und Metaanalysen [7, 23, 40] bis Mai 2007. Die Schlussfolgerungen stehen teilweise im Widerspruch zu europäischen Empfehlungen [2] und internationalen Positionen [5], da die Bewertung der Expertengruppe der deutschen allergologischen Fachgesellschaften aufgrund der Originaldaten nicht in allen Fällen mit den publizierten Bewertungen übereinstimmte (siehe auch S2-Leitlinie [19]). Die dargestellten Aspekte zur SLIT sollen dem praktizierenden Allergologen helfen, die Möglichkeiten und Grenzen dieser Therapie allergischer Atemwegserkrankungen besser einzuschätzen.

Bewertungskriterien der spezifischen Immuntherapie bei subkutaner oder sublingualer Applikation

Die spezifische Immuntherapie (SIT) wird anhand kontrollierter Studien bewertet, in denen Wirksamkeit, Verträglichkeit und zusätzliche Effekte geprüft werden. Zu diesem Zweck werden Symptome und Medikamentenverbrauch mit zuvor definierten Punktesystemen erfasst, die auch den individuellen Umgang der betroffenen Patienten mit ihrer Erkrankung widerspiegeln: z. B. ausgeprägte Symptome bei geringem Medikamentenverbrauch oder geringere Symptome bei hohem Medikamentenverbrauch. Symptom- und Medikationscores, getrennt oder als gemeinsame Symptom-Medikationscores angegeben, sind miteinander verknüpft, allerdings bisher nicht bezüglich ihrer Gewichtung, Verteilung und gegenseitigen (quantitativen) Abhängigkeit validiert

worden. Dieser Aspekt betrifft sämtliche Studien zur SIT unabhängig von der Applikationsform und muss in zukünftigen wissenschaftlichen Studien durch eine Validierung geeigneter Scores bearbeitet werden.

Folglich sind die bisherigen Studienergebnisse zur SLIT durch verschiedene Scoresysteme, Untersuchungskollektive und Studiendesigns kaum vergleichbar. Da sich die Präparate (Dosis, Allergenzusammensetzung, Modifikationen) und die Applikationsformen (Aufdosierung, Anwendungsfrequenz und Therapiedauer) ebenfalls erheblich unterscheiden, ist eine verallgemeinernde Bewertung problematisch. Statt generalisierender Aussagen zu SIT, subkutaner Immuntherapie (SCIT) oder SLIT werden daher zukünftig produktspezifische Bewertungen ein größeres Gewicht erlangen.

An diesem Punkt bekommen Umfang und Sorgfalt der präklinischen und klinischen Dokumentation zu einem Präparat und darauf beruhende be-

hördliche Zulassungen einen wichtigen Stellenwert, um einzelne Produkte und Verfahren für die SIT bewerten zu können.

Bedeutung der Zulassung von Allergenpräparaten

Präparate aus nativen oder modifizierten Allergenextrakten sind sowohl als zugelassene Arzneimittel als auch als individuelle Rezepturen erhältlich. Für die Zulassung von Allergenpräparaten (sowohl für die Therapie als auch für die Diagnostik) ist in Deutschland das Paul Ehrlich-Institut zuständig. Zurzeit gibt es vier Verfahren, über die Arzneimittel in Deutschland zugelassen werden können:

- das nationale Verfahren, durch welches das Arzneimittel nur für Deutschland zugelassen wird;
- das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung („Mutual Recognition Procedure“), wenn das Präparat bereits in einem Mitgliedsstaat der Europäischen Union (EU) zugelassen ist und die Zulassung auf weitere Mitgliedsstaaten ausgeweitet werden soll;
- das dezentrale Verfahren, wenn das Arzneimittel noch keine nationale Zulassung hat und parallel in mehreren Mitgliedsstaaten der EU zugelassen werden soll;
- das zentrale Verfahren (gleichzeitige Zulassung in allen Mitgliedsstaaten der EU), welches angewendet werden muss, wenn es sich um bestimmte Arzneimittel handelt, die im Anhang zur EG-Verordnung 726/2004 benannt sind (z. B. Arzneimittel, bei deren Herstellung biotechnologische Verfahren eingesetzt werden); es kann unter bestimmten Voraussetzungen auch für andere Arzneimittel in Anspruch genommen werden.

Alle Verfahren, die zu einer Zulassung in mehreren bzw. allen europäischen Ländern führen, werden von der europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency [EMA]) koordiniert.

Mit den Zulassungsunterlagen sind u. a. Angaben über die Herstellung des Arzneimittels und die Kontrolle der Qua-

lität, die Ergebnisse sämtlicher präklinischer und klinischer Prüfungen sowie sonstiger ärztlicher Erprobung vorzulegen. Die Prüfungen für aktuelle Zulassungen und Zulassungen aus jüngerer Zeit müssen die Anforderungen der „Good Manufacturing Practice“-(GMP-) und „Good Clinical Practice“-(GCP-)Richtlinien erfüllen. Die Präparate werden nur für die Indikationen und die Patientengruppen zugelassen, für die in klinischen Prüfungen die Wirksamkeit und Sicherheit belegt wurden. Bei älteren Zulassungen wurden – den damaligen Gegebenheiten entsprechend – zum Teil auch niedrigere Anforderungen an die Belege der Wirksamkeit akzeptiert. Zugelassene Präparate sind somit hinsichtlich ihrer Qualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit überprüft. Zudem unterliegen sie nach der Zulassung in Deutschland der staatlichen Chargenprüfung.

Individualrezepturen sind gemäß § 21 Abs. 2 Ziff. 1b AMG definiert als Arzneimittel, „... die für einzelne Personen auf Grund einer Rezeptur als Therapieallergene ... hergestellt werden“. Diese sind von der Zulassungspflicht ausgenommen und unterliegen somit keiner behördlichen Kontrolle der Qualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Zurzeit sind – abgesehen von drei älteren Präparaten zur oralen Applikation (Novo-Helisen® oral, Milbenpräparate; Allergopharma) – nur drei Pollenpräparate zur SLIT in Deutschland zugelassen:

- Staloral® Birke/Erle/Hasel (PEI.H.03012.01-03.1; Stallergenes);
- Staloral® Birke (PEI.H.03013.01-05.1; Stallergenes);
- Grazax® (PEI.H.03489.01.1; ALK-Abelló).

Alle anderen Präparate zur SLIT sind in Deutschland als individuelle Rezepturen auf dem Markt und werden nicht vom Paul-Ehrlich-Institut überprüft. Diese Präparate wurden häufig – wenn überhaupt – nur in nicht kontrollierten Studien untersucht; dadurch liegen für ihre Wirksamkeit keine gesicherten und für ihre Verträglichkeit nur wenige Daten vor. Die meisten Daten für diese Präparate stammen lediglich aus der kli-

nischen Erfahrung im Rahmen der individuellen Therapie.

Metaanalysen zur Bewertung der SIT

Ungeachtet der besprochenen Einschränkungen werden Metaanalysen für eine globale Bewertung von Therapieformen herangezogen. Diese bieten besonders bei Studien mit kleiner Fallzahl, Trends ohne statistische Signifikanz, abweichenden Studiendesigns, heterogenen Produkten (z. B. Allergenpräparaten) und unterschiedlichen Probandengruppen die Möglichkeit, durch „globale“ Statistik eine Gesamtbewertung vorzunehmen.

Eine Metaanalyse mit 22 Studien zur SLIT [40] belegte einen signifikanten, jedoch nur schwachen bis mittleren klinischen Effekt der Verum- gegenüber einer Placebobehandlung bei der Therapie der allergischen (ausschließlich polleninduzierten) Rhinitis des Erwachsenen. Bei ganzjähriger Rhinokonjunktivitis, bei allergischem Asthma bronchiale des Erwachsenen und bei allergischen Atemwegserkrankungen im Kindesalter wurden im Gegensatz dazu keine ausreichenden Wirkungen nachgewiesen (kommentierte Darstellung der Metaanalyse unter [18]).

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse mit 15 Studien zur SCIT [7] belegt ebenfalls signifikante, allerdings mittlere bis starke Effekte von Verum gegenüber Placebo bei der Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis. Andererseits wird die Stärke des Effekts auf Symptom- und Medikationsscores von wenigen Studien mit niedriger Fallzahl stark positiv beeinflusst. Die ausgeprägte Heterogenität in beiden Metaanalysen spiegelt die unterschiedlichen Studienergebnisse und die fragliche Vergleichbarkeit der einzelnen Studien wider.

Letztlich sind sämtliche Metaanalysen von der Qualität der berücksichtigten Einzelstudien, ihrer rechnerisch ermittelten Heterogenität und einem potenziellen Publikationsbias abhängig. Methodische Empfehlungen für die Planung, Durchführung und Veröffentlichung

chung von Metaanalysen [25] dienen der Qualitätssicherung (Quorum Statement – Quality of Reporting of Metaanalyses: <http://www.cochrane.de/de/quorum.htm>). Leider ist eine weitere Metaanalyse zur SLIT bei Kindern [31] mit methodischen Mängeln behaftet, welche die positive Bewertung dieser Therapieform bei Kindern durch die Autoren erheblich in Frage stellen.

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Zu den immunologischen Wirkungen der SLIT wurden unterschiedliche Befunde erhoben. Gegenüber anfangs uneinheitlichen Veränderungen in kleineren Studien ließ sich nach Applikation höher dosierter Präparate ein IgG₄-Anstieg beobachten [13, 24, 32], der allerdings deutlich geringer ausgeprägt ist als bei SCIT [8, 27, 36]. Inwieweit dieser IgG₄-Anstieg zur klinischen Wirksamkeit, Langzeitwirkung oder zu präventiven Eigenschaften beiträgt, ist noch unklar. Insgesamt existieren bislang deutlich weniger Daten zur Immunmodulation durch die SLIT als durch die SCIT. Möglicherweise ist eine Modifikation der lokalen Immunantwort zusätzlich an den Mechanismen der SLIT beteiligt [1].

Die klinische Wirksamkeit der SLIT wurde inzwischen in zahlreichen, zum Teil großen klinischen Studien untersucht. Für die uneinheitlichen Resultate der „frühen“ SLIT-Studien werden methodische Gründe verantwortlich gemacht [17, 23, 40]: fehlende Vorlaufphasen („run-in phase“), mangelnde Definition der Schwere der allergischen Erkrankung und kurze Prüfdauer in vielen Studien, ungenügende Charakterisierung der Patienten (Rhinitis und/oder Asthma) und unzureichende Stratifizierung bei der Randomisierung, ungenügende Definition der geplanten Therapieziele (Haupt- und Nebenkriterien), keine Messung der Allergenexposition (z.B. Hausstaubmilbenexposition oder Quantität des jeweils relevanten Pollenflugs), mögliche Fehlinterpretation von Symptomen, wie z.B. gastrointestinalen Beschwerden als „non-drug-related“, so-

wie Unterschiede in der Allergendosis der Therapielösung bis zum Faktor 10³ (z.B. gemessen am Majorallergengehalt) [21, 30].

Neuere Studien zur SLIT zeigen dagegen häufig ein besseres Design [10, 11], das wichtige methodische Kriterien bei der Entwicklung allergenspezifischer Produkte zur Immuntherapie berücksichtigt:

- höhere Fallzahlen;
- bessere Charakterisierung und Stratifizierung der Probanden;
- ausreichende Allergenmengen;
- Tolerabilitätsstudien;
- Dosisfindung.

Allerdings liegen bislang nur Daten für eine Behandlungsdauer von wenigen Monaten bis zu zwei Jahren vor.

SLIT bei allergischer Rhinitis

Bis 2006 standen ausschließlich Allergenextrakte in Tropfenform zur Verfügung, die nur vereinzelt beim Paul-Ehrlich-Institut zugelassen worden sind (Staloral® Birken- und Baumpollenextrakte, Stallergenes) [16]. Allergene in Tablettenform zur SLIT wurden kürzlich von zwei Allergenherstellern (ALK-Abelló, Dänemark; Stallergènes, Frankreich) zur Therapie der Gräserpollenallergie entwickelt. Das Präparat Grazax® (GX) aus Dänemark ist mittlerweile europaweit zugelassen und kann seit November 2006 in Deutschland rezeptiert werden. Die Gräserpollentablette (GPT) aus Frankreich befindet sich derzeit noch im Zulassungsverfahren.

Im Gegensatz zur GPT, die als feste Tablette aus einem Allergenextrakt von fünf Süßgräsern (Poaceae) zur Erhaltungstherapie nach einer Steigerung mit Flüssigallergenen angewandt werden soll, wird GX – eine schnell lösliche Lyotablette aus einem Pollenextrakt vom Wiesenlieschgras – von Anfang an mit voller Dosierung sublingual appliziert. Für beide Produkte liegt eine umfangreiche klinische Dokumentation vor, die weit über den bisher üblichen Umfang von Studien zur spezifischen (sublingualen) Immuntherapie hinausgeht. Bisher wurden Untersuchungen zur Verträglich-

keit [20, 22, 24], Dosisfindung [11, 13], Wirksamkeit und Sicherheit [10, 11] mit über 1.600 erwachsenen Patienten (GPT) bzw. insgesamt mehr als 2.400 Probanden (GX) durchgeführt.

Vergleichbare Resultate in zwei multizentrischen Studien mit GX [10] bzw. GPT [11] bei Erwachsenen, nämlich eine Reduktion der saisonalen Symptome und des Medikamentenverbrauchs gegenüber Placebo im ersten Jahr um ca. ein Drittel, sprechen für die Wirksamkeit des Konzepts, zumal die Studien mit unterschiedlichen Extrakten, Designs und Kohorten durchgeführt wurden.

Ein präseasonaler Therapiezeitraum von vier Monaten mit täglicher Anwendung von GX war dabei mit stärkeren klinischen Effekten assoziiert [10] als eine Vorbehandlung von zwei Monaten [13]. Allerdings lagen die mittleren Beschwerden (Symptomscore) und der Medikamentenverbrauch der behandelten Probanden auf einem niedrigen Niveau – vermutlich ein Resultat der ohne Vorbeobachtungszeit („run-in phase“) ausschließlich anamnestisch retrospektiv ermittelten Beschwerden als Einschlusskriterium. Aufgrund der relativ geringen absoluten Unterschiede zwischen Placebo- und Verumgruppe im Symptom- und Medikationsscore ist die klinische Relevanz der Resultate kritisch diskutiert worden [3].

Mittlerweile wurden Daten über das zweite GX-Behandlungsjahr mit weiter verbesserter Symptomkontrolle und geringerem Medikamentenverbrauch bei den in der Studie verbliebenen Patienten vorgelegt. Nach einem dritten Jahr der Behandlung sollen die Probanden für weitere zwei Jahre beobachtet werden, um bislang noch nicht ausreichend beantwortete Fragen zu Langzeiteffekten und präventiven Wirkungen der SLIT zu klären.

Nicht nur für die Tablettenform, sondern auch für die flüssige Form sind klinisch überzeugende Daten zur SLIT beschrieben. Untersucht wurde die SLIT mit einem hoch dosierten Gräserpollenextrakt (Allerslit forte®, Allergopharma) an Graspollenallergikern mit deutlichen Beschwerden, verifiziert in einer Vor-

Indikationen zur SLIT [19]

- Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung (mit Hauttest und^a/oder^b In-vitro-Diagnostik) und eindeutiger Zusammenhang mit klinischen Symptomen einer allergischen Rhinokonjunktivitis durch Pollenallergene (ggf. Provokationstestung), deren Behandlung mit einer SCIT nicht in Frage kommt
- Verfügbarkeit von standardisierten, qualitativ hochwertigen und in klinischen Studien wirksamen Allergenextrakten
- Wirksamkeitsnachweis der geplanten SLIT für die jeweilige Indikation
- Alter der Patienten vorzugsweise ≥ 18 Jahre^c

^a Und bezieht sich auf seltene Allergene bzw. diagnostisch unsichere Ergebnisse.

^b Oder bezieht sich auf Bedingungen, die keinen Hauttest zulassen.

^c Derzeit bessere Studienlage für Erwachsene als für Kinder und Jugendliche

Kontraindikationen^a der SLIT [19]

- Unzureichend behandeltes Asthma und/oder irreversible Atemwegsobstruktion, d. h. FEV₁ trotz adäquater Pharmakotherapie unter 70 % des Sollwerts
- Schwere Autoimmunerkrankung, Immundefizienz
- Maligne neoplastische Erkrankung mit aktuellem Krankheitswert
- Unzureichende Compliance

^a In begründeten Einzelfällen ist auch bei Vorliegen der genannten Kontraindikationen eine spezifische Immuntherapie möglich

Tab. 1

Tab. 2

beobachtungsphase. Nach 1,5 Jahren täglicher Anwendung zeigte der kombinierte Symptom- und Medikationsscore eine Differenz von 46 Prozent zwischen Verum- und Placebogruppe [41]. Bei der Untersuchung immunologischer Parameter konnte ein deutlicher Anstieg der allergenspezifischen IgG₁- und IgG₄-Antikörper nachgewiesen werden [32]. Die Arbeit illustriert, dass je nach verwendeter Dosis unabhängig von der Galenik (Tropfen oder Tabletten) klinisch relevante und immunologische Effekte bei der SLIT sichtbar werden.

Aufgrund der wenigen bisher untersuchten Allergenquellen, der heterogenen Studienergebnisse und der bislang erteilten Zulassungen empfiehlt sich derzeit eine differenzierte Indikationsstellung beim Einsatz der SLIT zur Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis: Bei Erwachsenen mit Pollenallergie, besonders bei Gräserpollenallergie, wird die SLIT derzeit befürwortet (Indikationen siehe Tab. 1; Kontraindikationen siehe Tab. 2), besonders wenn eine SCIT nicht in Frage kommt, wie z. B. bei Patienten mit Spritzenphobie oder Patienten, bei denen aufgrund des Berufs eine regelmäßige Vorstellung nicht möglich ist (S2-Leitlinie zur spezifischen Immuntherapie unter <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/061-004.htm> [19]). Mit anderen Allergenquellen (Schimmelpilzsporen, Hausstaubmilben, Tierepithelien) stellt die SLIT aufgrund der bisher schwachen Datenlage keine gesicherte Alternative zu einer SCIT dar.

SLIT bei allergischem Asthma bronchiale

Zum Einsatz der SLIT beim allergischen Asthma bronchiale stehen, verglichen mit der Zahl der Studien bei allergischer Rhinokonjunktivitis, weniger Daten zur Verfügung [40]. Diese stammen überwiegend aus Studien an Patienten mit allergischen Beschwerden der oberen Atemwege, die darüber hinaus Asthmasymptome angegeben haben. Gezielt untersucht wurde die Wirksamkeit der SLIT bei allergischem Asthma bisher nur in zwei Studien [26, 29]. Die Ergebnisse sind uneinheitlich, so dass die SLIT zur Behandlung des allergischen Asthma bronchiale derzeit nicht empfohlen werden kann.

Zu besserer Beurteilbarkeit wären Studien mit validierten Zielparametern wünschenswert (z. B. „Asthma Control Questionnaire“ [ACQ]). Eine Abnahme der unspezifischen bronchialen Hyperreaktivität (BHR) würde ebenfalls einen Hinweis auf die Wirksamkeit der SLIT bei Asthma geben; da die BHR als primärer Zielparameter aber nicht allgemein akzeptiert ist, können diese Daten zurzeit nur als unterstützende sekundäre Parameter erhoben werden.

Besonderheiten der SLIT im Kindesalter

In einer Metaanalyse zur SLIT bei Kindern [31] wurden einzelne Studien anders bewertet als in einer zuvor als

„Cochrane Review“ veröffentlichten Metaanalyse [40]. Für mehrere Studien werden in der Arbeit von Penagos et al. Patientenzahlen genannt, die mit den publizierten Daten nicht übereinstimmen. Für einzelne Studien stimmt die Wirksamkeitsbeurteilung in den beiden Metaanalysen nicht überein; warum Studien in der Metaanalyse von Penagos et al. anders bewertet werden, ist nicht offensichtlich. Diese Widersprüche stellen die positive Bewertung von Penagos et al. zur SLIT bei Kindern erheblich in Frage.

In den letzten Jahren wurde eine Reihe klinischer Studien zur SLIT bei Kindern publiziert: Sie zeigen zum Teil weniger methodische Mängel als frühere Studien, haben größere Zahlen von Kindern erfasst und unterstreichen die bisherige kritische Einschätzung [6, 15, 30, 35]. In der Arbeit von Bufe et al. wurden 132 Kinder mit allergischer Rhinitis mit Gräserpollenextrakt behandelt. Der Symptom- und Medikationsscore unterschied sich zwischen Verum- und Placebogruppe nicht. In der Subgruppenanalyse profitierten Kinder mit einem initial höheren Symptomsscore zunächst signifikant von der SLIT [6]. Nach fünf Jahren waren jedoch keine Unterschiede mehr zwischen Verum- und Placebogruppe auszumachen [Bufe 2007, persönliche Mitteilung]. In einer kürzlich publizierten großen Kinderstudie (n = 154) zur SLIT unter Praxisbedingungen wurde nach zweijähriger Behandlung mit Pollenallergenen ebenfalls kein Unterschied im Symptom- und

Medikationsscore zwischen der Verum- und Placebogruppe festgestellt [34]. Auch in einer Studie mit 92 milbensensibilisierten Kindern mit Asthma konnten keine Unterschiede nach einer zweijährigen Therapie zwischen Verum- und Placebogruppe im Hinblick auf asthmafremde Tage, Rhinitisscore und Lungenfunktion gefunden werden [33].

Mittlerweile ist auch eine Arbeit publiziert, die sekundärpräventive Effekte der SLIT untersucht hat. In einer offenen Studie wurde bei 113 Kindern mit Sensibilisierung gegen Gräserpollen und allergischer Rhinitis über einen Zeitraum von drei Jahren die Entwicklung von Asthmasymptomen erfasst. Im kombinierten Asthma-Symptom- und Medikationsscore schnitten Kinder aus der SLIT-Gruppe im zweiten Therapiejahr signifikant besser ab, während es im ersten und dritten Jahr keine Gruppenunterschiede gab [28]. Folgende Umstände limitieren die Aussagekraft dieser Studie: 1. SLIT- und Placebogruppe unterschieden sich signifikant im Alter; 2. im Hinblick auf die Häufigkeit der Diagnose Asthma gab es signifikante Unterschiede zwischen den Zentren (10 bis 63 Prozent); 3. es wurden keine Unterschiede im Hinblick auf Neusensibilisierungen beobachtet; 4. es wurden keine Daten zur BHR erhoben. Auf der aktuellen Datenbasis kann der sekundärpräventive Effekt der SLIT daher nicht mit der SCIT gleichgesetzt werden.

Die Zurückhaltung beim Einsatz der SLIT bei Kindern ist aufgrund der vorliegenden Daten weiterhin angebracht. Außer einigen Studien mit schwachen partiellen Effekten zu ausgewählten Zeitpunkten oder bei selektiv bewerteten klinischen Kriterien existiert bisher keine Studie mit konsistentem Nachweis einer klinisch relevanten Wirksamkeit der SLIT bei Kindern. Aus Sicht der Autoren ist der Einsatz der SLIT bei Kindern als Routinebehandlung, außer in kontrollierten Studien, nach wie vor nicht indiziert.

Bewertung der SLIT im Vergleich zur SCIT

Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie im „double-dummy“-Design zeigte bei Birkenpollenallergie nach einem Jahr Behandlung eine deutliche Verringerung sowohl der Symptome als auch des Medikamentenverbrauchs gegenüber der Placebogruppe, aber keinen signifikanten Unterschied zwischen SCIT und SLIT [16]. Die Autoren stellen fest, dass die statistisch nicht signifikant unterschiedlichen Ergebnisse zwischen SCIT und SLIT nicht gleiche Wirksamkeit bedeuten, da für den Nachweis einer Differenz größere Patientengruppen hätten untersucht werden müssen; sie heben aber das überlegene Sicherheitsprofil der SLIT gegenüber der SCIT hervor [16].

Die vorliegenden Metaanalysen zur SLIT [40] bzw. zur SCIT [7] unterscheiden

sich hinsichtlich ihrer durchschnittlichen Effektstärke, dargestellt als „standardized mean differences“ (SMD). Diese waren für Symptom- und Medikationsscores bei der SLIT 0,42 bzw. 0,43, bei der SCIT 0,73 bzw. 0,57. Diese Unterschiede sollten aufgrund der heterogenen Einzelergebnisse vorsichtig interpretiert werden; darüber hinaus ist ihre klinische Relevanz unklar.

Die erwähnten großen Studien zur Gräserpollenallergie zeigten signifikante relative Verbesserungen von Symptom- und Medikationsscore zwischen Verum- und Placebogruppe; in vergleichbaren Studien zur SCIT sind jedoch Probanden mit höherem Symptomniveau und Medikamentenverbrauch mit ähnlichem Ergebnis behandelt worden, allerdings verbunden mit einer erheblichen Rate an Nebenwirkungen [14]. Letztlich sollten sowohl relative als auch absolute Veränderungen durch Verum- und

Placebothherapie, die verwendeten Symptom- und Medikationsscores und die beobachteten Nebenwirkungen im Hinblick auf die klinische Relevanz der erzielten Resultate berücksichtigt werden.

Aus diesen Gründen sind zum Vergleich von SLIT und SCIT weitere Studien notwendig. Im Gegensatz zur SCIT [12] sind bei der SLIT insbesondere Langzeiteffekte und präventive Wirkungen (Vorbeugung von Asthma und Neusensibilisierungen bei Kindern) noch unzureichend belegt.

Sicherheitsaspekte der SLIT

Je nach Dosis des verwendeten Präparats werden unterschiedlich häufige, vorwiegend milde Schleimhautreaktionen bei 25 bis 75 Prozent der Patienten bei SLIT beobachtet (Tab. 3) [9]. Sie äußern sich meist unmittelbar nach Applikation des Allergenextrakts mit Juckreiz und Irritation der Schleimhaut im Oropharynx im Sinne eines oralen Allergiesyndroms (OAS) und beruhen wahrscheinlich auf einer IgE-vermit-

Nebenwirkungen der SLIT (modifiziert nach [9])

- Keine Berichte über systemische Reaktionen mit Schock oder Todesfolge im Zusammenhang mit SLIT
- Orale Schleimhautsymptome
 - Sehr häufig: Bis zu 75 % der Patienten sind betroffen
 - Selbstlimitierend und meist nicht therapiebedürftig
 - Manchmal Dosisanpassung erforderlich
 - Eher im Rahmen der Steigerungsphase
- Schwere Reaktionen
 - Selten: wurden vereinzelt berichtet (Dunkelziffer?)
 - Vorwiegend Asthma oder gastrointestinale Symptome
 - Konsequenz: Therapieabbruch oder Dosismodifikation
 - Bedeutung von Risikofaktoren (z. B. Asthma, pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie, Medikamente wie z. B. β -Blocker, körperliche Belastung) für (schwere) unerwünschte Reaktionen nicht bekannt oder nicht dokumentiert

Zu beachten

- Mehrheit der Studien bei Probanden mit Rhinokonjunktivitis mit leichtem bis mäßigem Asthma bronchiale
- Keine Studien bei schwerem Asthma
- Wenige Studien mit Risikopatienten; daher keine Übertragung der vorliegenden Sicherheitsdaten auf diese Subgruppe möglich

Tab. 3

telten Aktivierung lokaler Mastzellen. Bei vielen Betroffenen verlieren oder verringern sich diese Beschwerden im Verlauf von ein bis vier Wochen nach Beginn der Behandlung [10, 20]. Im Einzelfall können diese Symptome, vergleichbar mit dem OAS bei Nahrungsmittelallergie, auch über das übliche Maß hinausgehen. Dies betrifft sowohl den Schweregrad der Symptome (Mundbodenschwellungen, Speicheldrüsenschwellungen, unangenehmes Gaumenjucken und -brennen) als auch ihre Lokalisation (z. B. Augen-, Nasen- und Ohrensymptome). Wahrscheinlich sind für das Auftreten eines verstärkten bzw. „erweiterten“ OAS weniger die Verteilung der Allergene als die Diffusion der freigesetzten Mediatoren bzw. eine dadurch induzierte begleitende Aktivierung von Effektorzellen in benachbarten Geweben verantwortlich.

Die dokumentierte Verträglichkeit der SLIT ist bisher überwiegend als gut zu bezeichnen. Mit der Entwicklung hoch dosierter Präparate zur SLIT nehmen offensichtlich Häufigkeit und im Einzelfall Schweregrad der lokalen Schleimhautreaktionen zu. Bei der SLIT wurden ebenfalls, wenn auch seltener als bei der SCIT [16], vereinzelt systemische Reaktionen beobachtet, die vorwiegend den Gastrointestinaltrakt und den Respirationstrakt (Asthmaexazerbationen) betrafen (Tab. 3).

Kürzlich wurden drei Fallbeschreibungen einer Anaphylaxie im Rahmen der SLIT veröffentlicht, deren tatsächliche Bedeutung aufgrund der fehlenden Begutachtung der Publikation durch „peer-review“-Verfahren nicht endgültig geklärt werden kann. Dennoch besteht wahrscheinlich auch bei der SLIT ein Risiko für schwere Reaktionen. Eine lebensbedrohliche Anaphylaxie im Rahmen einer SLIT dürfte zwar außerordentlich selten, aber nicht völlig auszuschließen sein. Aufgrund fehlender Analysen von Risikogruppen (z. B. polyvalent Sensibilisierte, Betroffene mit Anaphylaxie in der Vorgeschichte, Asthmapatienten, Einfluss von Kofaktoren wie körperliche Anstrengung, Infekte oder Begleitmedikation mit β -Blockern, ACE-Hemmern, nichtsteroidalen Antiphlogistika) sind

zusätzliche Studien und Initiativen zur Erfassung derartiger Reaktionen wünschenswert.

Hier bekommen die Meldepflicht und zusätzliche Erfassungssysteme, wie z. B. das kürzlich etablierte Anaphylaxieregister (www.anaphylaxie.net), eine wichtige Funktion, um seltene Ereignisse zu dokumentieren und die Begleitumstände aufzuklären. Der Allergenhersteller oder der pharmazeutische Unternehmer sind verpflichtet, schwerwiegende Reaktionen mit zugelassenen Präparaten dem Paul-Ehrlich-Institut zu melden. Der für Ärzte aufgrund des Standesrechts bestehenden Meldepflicht von Arzneimittelreaktionen an die Arzneimittelkommission wird wahrscheinlich zu selten nachgekommen.

Neben den bisher zugelassenen Präparaten wird eine große Anzahl von Individualrezepturen zur SLIT eingesetzt. Die häusliche Anwendung ist angesichts sporadischer systemischer oder schwerer lokaler Reaktionen nicht unproblematisch. Die erste Dosis der SLIT sollte unter Aufsicht des Arztes angewandt werden, besonders wenn die Steigerungsphase entfällt. Allerdings sind Reaktionen auch bei späteren Anwendungen möglich. Der Patient sollte daher über das Auftreten von Nebenwirkungen im Rahmen der SLIT und die notwendigen Maßnahmen (Aufsuchen ärztlicher Hilfe oder einer Notfallambulanz im Krankenhaus bei Anzeichen einer schwereren Reaktion) sorgfältig aufgeklärt werden. Im Einzelfall sollten dem Patienten Medikamente (z. B. rasch wirksame orale Antihistaminika, orale Glukokortikoide) verordnet werden, die im Bedarfsfall eingenommen werden können. Ob bei schlechter Verträglichkeit einer SCIT die SLIT besser vertragen wird, ist bisher nicht bekannt.

Pharmakoökonomische Aspekte bei Verordnung der SLIT

„Durch die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) kann das Risiko zusätzlicher Sensibilisierungen und der Verschlechterung der Symptomatik reduziert sowie die Leistungsanspruch-

nahme verringert werden. Aus Sicht des Rates liegen hinreichend sichere Hinweise auf eine zu geringe oder zu späte Nutzung dieses Therapieansatzes vor. Subkutan durchgeführte Hyposensibilisierungen sind insbesondere bei Mono- und Oligosensibilisierungen hinreichend evaluiert und sollten vermehrt eingesetzt werden“, fordert der Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen [37]. In zwei Studien wurden die volkswirtschaftlichen Vorteile der SCIT [38] und der SLIT [4] gegenüber der ausschließlichen medikamentösen Therapie der saisonalen allergischen Rhinokonjunktivitis nachgewiesen.

Arzneimittelverordnungen für Hyposensibilisierungstherapien gelten in vielen Prüfverfahren bei Richtgrößenüberschreitungen als Praxisbesonderheiten. Einige Kassenärztliche Vereinigungen (z. B. Nordrhein) haben Pseudoziffern zur Markierung der SIT-Verordnungen geschaffen. Allerdings wird in den Prüfverfahren ein „Sockelbetrag“ nicht berücksichtigt, d. h., nicht die gesamte Summe der Hyposensibilisierungsverordnungen kann bei einer Richtgrößenüberschreitung (Arzneimittel) als Praxisbesonderheit geltend gemacht werden, sondern nur der im Vergleich zur Fachgruppe entstandene Mehrbedarf, und nur insoweit, wie preisbewusst verordnet wurde. Als wirtschaftlich im Sinne des SGB V wird eine Leistung angesehen, wenn die gewählte Therapie im Vergleich zu anderen ein günstiges Verhältnis von Kosten und Nutzen aufweist. Die Kosten bei Arzneimitteln sind folglich definiert als der Preis des Medikaments bzw. die Arzneimittelkosten pro Zeiteinheit (Tagestherapiekosten: „defined daily dose“ [DDD]). Zu beachten ist, dass SLIT-Verordnungen in der Regel doppelt so teuer wie das preiswerteste SCIT-Präparat sind [39]. Diese Betrachtung berücksichtigt allerdings nicht die Kosten durch Arztbesuche, Anfahrt und Arbeitszeitausfall.

Schlussbemerkung und Ausblick

Die vorliegende Bewertung der SLIT weicht aufgrund der dargestellten Ein-

Offene Fragen zur SLIT ([modifiziert nach [40]])

- Optimale einzelne und kumulative Dosis (für die meisten Allergenextrakte nicht ausreichend untersucht), Frequenz der Applikation und Behandlungsdauer? Sind diese identisch für alle Allergene, saisonale wie ganzjährige?
- Größenordnung der Symptomverbesserung im direkten Vergleich mit der SCIT?
- Modifizierte Immunantwort durch die SLIT?
- Wie langfristig ist der Therapieerfolg? Welchen Verlauf nimmt die allergische Erkrankung nach Beendigung der Behandlung (Asthmaprvention? Neusensibilisierungen?)?
- Compliance in kontrollierten Studien vergleichbar mit der Compliance bei Routineanwendung zu Hause über zwei bzw. drei Jahre?
- Ursachen für den bisher fehlenden Wirksamkeitsnachweis bei Kindern?

Tab. 4

schätzungen von den Positionen der europäischen Fachgesellschaften ab [2], die insbesondere den Einsatz der SLIT bei Kindern positiver bewerten. Sie ist als Ergänzung zu den Leitlinienempfehlungen [19] der deutschen allergologischen Fachgesellschaften zu sehen.

Zwar hat sich die Datenlage durch zahlreiche, gut kontrollierte multizentrische Studien zur SLIT erheblich erweitert. Jedoch unterscheiden sich viele klinische Untersuchungen erheblich im Design und in ihren Ergebnissen. Eine generelle Beurteilung der SLIT ist daher zukünftig durch eine produktspezifische Betrachtung zu ersetzen. Aus der Sicht der Autoren sind insbesondere für die als Individualrezepturen vertriebenen Präparate wichtige Fragen bisher nicht beantwortet, die sich auf den Wirkmechanismus, die Wirksamkeit, die Qualität, die Sicherheit, die Praxistauglichkeit und allergiemodifizierenden Eigenschaften der Immuntherapie beziehen (Tab. 4). Bis zur Beantwortung dieser Fragen sind diese Präparate zur SLIT kein gleichwer-

tiger Ersatz für die SCIT. Behördliche Zulassungen haben hier eine wichtige Funktion, da sie eine umfangreiche klinische Dokumentation der Produkte voraussetzen und unabhängige zusätzliche Qualitätskontrollen beinhalten.

Mittlerweile stehen zur Behandlung der Gräserpollenallergie SLIT-Produkte zur Verfügung, die in großen Studien ihre Wirksamkeit bei Erwachsenen mit allergischer Rhinokonjunktivitis bewiesen haben. Die klinische Relevanz der erzielten Therapieeffekte im Vergleich und in Verbindung mit anderen Therapieoptionen bei der allergischen Rhinokonjunktivitis ist gegenwärtig nicht abschließend zu beurteilen. Dies gilt besonders für die Langzeitwirkung, die Wirksamkeit bei Asthma und präventive Aspekte, für die bei der SLIT noch überzeugende Daten fehlen. Für das Kindesalter fehlen bislang Daten, die eine klinische Wirksamkeit der SLIT konsistent belegen. Für diese Altersgruppe ist die SLIT als Routinebehandlung, außer in kontrollierten Studien, nicht indiziert.

Die im Vergleich zur SCIT selteneren schweren Nebenwirkungen bei SLIT und die zeitsparende Verabreichung sind gute Argumente für die Verwendung sublingual applizierbarer Allergene. Für die betroffenen Patienten wie für den behandelnden Allergologen bieten SLIT-Präparate mit dokumentierter klinischer Wirksamkeit eine wichtige Option, zumal bisher nur eine Minderheit der allergischen Patienten mittels SIT behandelt worden ist.

Danksagung

Die Autoren und die allergologischen Fachgesellschaften danken den Mitarbeitern der Abteilung Allergologie des Paul-Ehrlich-Instituts für die freundliche Unterstützung bei Vorbereitung und Durchführung der Diskussionsveranstaltung zur SLIT am 7. Mai 2007. Darüber hinaus danken wir Frau Dr. Susanne Kaul, Frau Priv.-Doz. Dr. Uta Jappe, Frau Dr. Sibylle May und Herrn Prof. Dr. Stefan Vieths für die Ergänzungen und Kommentierung des vorliegenden Berichts.

Dieses Diskussionspapier ist das Ergebnis eines Expertengesprächs mit Vertretern der DGAKI, des ÄDA und der GPA am 7. Mai 2007 im Paul-Ehrlich-Institut, Langen.

*Korrespondenzadresse:
PD Dr. Jörg Kleine-Tebbe
Allergie- und Asthma-Zentrum Westend
Spandauer Damm 130, Haus 9
14050 Berlin-Charlottenburg
E-Mail: kleine-tebbe@allergie-experten.de*

Literatur

[1] Allam JP, Niederhagen B, Bucheler M, Appel T, Betten H, Bieber T, Berge S, Novak N: Comparative analysis of nasal and oral mucosa dendritic cells. *Allergy* 2006; 61: 166–72

[2] Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E: Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 (Suppl 82): 1–20

[3] Anonymus: „Gräsertablette“ Grazax. *Arznei-Telegramm* 2006; 37: 120

[4] Berto P, Passalacqua G, Crimi N, Frati F, Ortolani C, Senna G, Canonica GW: Economic evaluation of sublingual immunotherapy vs symptomatic treatment in adults with pollen-induced respiratory allergy: the Sublingual Immunotherapy Pollen Allergy Italy (SPAI) study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 615–21

[5] Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N: Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S147–334

[6] Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heidemann

P, Gehlhar K, Holland-Letz T, Braun W: Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2004; 59: 498–504

[7] Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S: Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD001936

[8] Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A: Efficacy and safety of preseasonal-specific immunother-

- rapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy* 2005; 60: 801–7
- [9] Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS: Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1021–35
- [10] Dahl R, Kapp A, Colombo G, Monchy JG de, Rak S, Emminger W, Rivas MF, Ribet M, Durham SR: Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 434–40
- [11] Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A, André C, de Beaumont O, Melac M: Optimal dose, efficacy and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a five-grass-pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007, in press
- [12] 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; 341: 468–75
- [13] Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S: Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 802–9
- [14] Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR: Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 319–25
- [15] Ippoliti F, Santis W De, Volterrani A, Lenti L, Canitano N, Lucarelli S, Frediani T: Immunomodulation during sublingual therapy in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 216–21
- [16] Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling HJ: Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59: 45–53
- [17] Kleine-Tebbe J: A bright future for sublingual immunotherapy – contra. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M* 2006; 95: 242–50, discussion 250–2
- [18] Kleine-Tebbe J, Bergmann KC, Bufe A, Friedrichs F, Fuchs T, Hirsch T, Klimek L, Lepp U, Przybilla B, Rakoski J, Rebiel W, Saloga J, Schultze-Werninghaus G, Virchow JC: Aktueller Stellenwert der sublingualen Immuntherapie bei allergischen Krankheiten. *Allergo J* 2004; 13: 430–4
- [19] Kleine-Tebbe J, Bergmann KC, Friedrichs F, Fuchs T, Jung K, Klimek L, Kühr J, Lässig W, Niggemann B, Rakoski J, Rebiel W, Renz H, Saloga J, Simon J, Sitter H, Virchow JC, Worm M: Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J* 2006; 15: 56–74
- [20] Kleine-Tebbe J, Ribet M, Herold DA: Safety of a SQ-standardised grass allergen tablet for sublingual immunotherapy: a randomized, placebo-controlled trial. *Allergy* 2006; 61: 181–4
- [21] La Rosa M, Ranno C, André C, Carat F, Tosca MA, Canonica GW: Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 425–32
- [22] Larsen TH, Poulsen LK, Melac M, Combebias A, Andre C, Malling HJ: Safety and tolerability of grass pollen tablets in sublingual immunotherapy – a phase-1 study. *Allergy* 2006; 61: 1173–6
- [23] Malling HJ: Is sublingual immunotherapy clinically effective? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 523–31
- [24] Malling HJ, Lund L, Ipsen H, Poulsen L: Safety and immunological changes during sublingual immunotherapy with standardized quality grass allergen tablets. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 162–8
- [25] Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF: Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354: 1896–900
- [26] Niu CK, Chen WY, Huang JL, Lue KH, Wang JY: Efficacy of sublingual immunotherapy with high-dose mite extracts in asthma: a multi-center, double-blind, randomized, and placebo-controlled study in Taiwan. *Respir Med* 2006; 100: 1374–83
- [27] Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, Staple SQ, Aalberse RC, Till SJ, Durham SR: Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol* 2004; 172: 3252–9
- [28] Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, Marco E De, Burastero SE, Calori G, Benetti L, Bonazza P, Puccinelli P, Parmiani S, Bernardini R, Vierucci A: Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 851–7
- [29] Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S: Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000; 55: 842–9
- [30] Pajno GB, Vita D, Parmiani S, Caminiti L, La Grutta S, Barberio G: Impact of sublingual immunotherapy on seasonal asthma and skin reactivity in children allergic to *Parietaria* pollen treated with inhaled fluticasone propionate. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1641–7
- [31] Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, Canonica GW: Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 141–8
- [32] Pfaar O, Klimek L: Efficacy and safety of specific immunotherapy with a high-dose sublingual grass pollen preparation: a double-blind placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007: in press
- [33] Pham-Thi N, Blic J de, Scheinmann P: Sublingual immunotherapy in the treatment of children. *Allergy* 2006; 61 (Suppl 81): 7–10
- [34] Röder E, Berger MY, Hop WC, Bernsen RM, Groot H de, Gerth van Wijk R: Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 892–8
- [35] Rolinck-Werninghaus C, Wolf H, Liebke C, Baars JC, Lange J, Kopp MV, Hammermann J, Leupold W, Bartels P, Gruebl A, Bauer CP, Schnitker J, Wahn U, Niggemann B: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre study on the efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy* 2004; 59: 1285–93
- [36] Rossi RE, Monasterolo G, Coco G, Silvestro L, Opetri D: Evaluation of serum IgG4 antibodies specific to grass pollen allergen components in the follow up of allergic patients undergoing subcutaneous and sublingual immunotherapy. *Vaccine* 2007; 25: 957–64
- [37] Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen: Band III: Über-, Unter- und Fehlversorgung. III.2: Ausgewählte Erkrankungen: Ischämische Herzkrankheiten, Schlaganfall und chronische, obstruktive Lungenerkrankungen. Baden-Baden: Nomos, 2002 (<http://www.svr-gesundheit.de>)
- [38] Schädlich PK, Brecht JG: Economic evaluation of specific immunotherapy versus symptomatic treatment of allergic rhinitis in Germany. *Pharmacoeconomics* 2000; 17: 37–52
- [39] Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2006*. Berlin – Heidelberg – New York: Springer, 2007
- [40] Wilson DR, Torres LI, Durham SR: Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD002893
- [41] Worm M: Efficacy and tolerability of high dose sublingual immunotherapy in patients with rhinoconjunctivitis. *Allerg Immunol (Paris)* 2006; 38: 355–60