



Welche Rolle spielt die Allergenimmuntherapie bei Immunglobulin-E-vermittelter Nahrungsmittelallergie?

Regina Treudler · Jan-Christoph Simon

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Leipziger Interdisziplinäres Centrum für Allergologie – LICA-CAC, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland

In diesem Beitrag

- Applikationsformen und Wirkungsweise
- Primäre Nahrungsmittelallergie
- Sekundäre Nahrungsmittelallergie
- Ausblick

Zusammenfassung

Die Therapie der Nahrungsmittelallergie (NMA) besteht bisher in einer Allergenkenz und dem Einsatz von Notfallmedikamenten. Die Möglichkeit einer allergenspezifischen Immuntherapie (AIT) auf unterschiedlichen Applikationswegen findet in den letzten Jahren zunehmend Beachtung. Bei der primären NMA wird vorrangig die orale AIT eingesetzt. Während dieses bisher nur in Studien möglich war, existiert seit Kurzem für die Erdnussallergie auch ein kommerziell erhältliches Extrakt in Europa. Bei der sekundären NMA kommen sublinguale und subkutane AIT v.a. mit den kreuzreagierenden Pollenallergenen zum Einsatz. Eine Zulassung für diese Indikation existiert nicht, sodass eine AIT nur bei gleichzeitig bestehender Atemwegssymptomatik erfolgen sollte.

Schlüsselwörter

Bet v 1 · Pollen · Atemwegssymptomatik · Applikationswege · Erdnussallergie

Bei der Ig(Immunglobulin)E-vermittelten Nahrungsmittelallergie (NMA) wird eine primäre von einer sekundären Form abgegrenzt [50]. Die primäre Form tritt am häufigsten im Kindesalter auf, wichtige Allergene sind Kuhmilch, Hühnerei und Erdnuss. Die Sensibilisierung findet über den Gastrointestinaltrakt oder die Haut statt [24]. Der Großteil der IgE-vermittelten NMA bei Erwachsenen wird zur sekundären Form gezählt. Diese basiert auf einer Sensibilisierung gegenüber inhalativen Allergenen, insbesondere Pollen, mit anschließenden Reaktionen auf strukturverwandte, häufig instabile Allergene insbesondere in Obst, Gemüse und Gewürzen [24, 50]. In Europa sind Erwachsene am häufigsten auf NM(Nahrungsmittel)-Allergene von Haselnuss, Pfirsich und Apfel sensibilisiert. Diese Sensibilisierungshäufigkeit korreliert gut mit der Prävalenz einer Birkenpollensensibilisierung [10]. Eine NMA führt nicht selten zu einer Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen und kann in seltenen Fällen tödlich verlau-

fen. Bei Kindern sind Nahrungsmittel die häufigsten Auslöser einer Anaphylaxie [4, 36, 50]. Die frühkindliche Milcheiweißallergie hat eine gute Prognose im Sinn einer spontanen Toleranzentwicklung, während Erdnuss- und Baumnussallergien oft bis in das Erwachsenenalter persistieren [50]. Therapeutisch kommt bei einer NMA neben einer Allergenmeidung der bedarfsorientierte Einsatz von antiallergisch wirksamen (Notfall-)Medikamenten zum Einsatz. In den letzten Jahren gab es darüber hinaus zunehmende Forschung zum Einsatz einer allergenspezifischen Immuntherapie (AIT) [25]. Das Ziel besteht in einer Erhöhung der Schwellendosis, bei der es zu klinischen Reaktionen kommt. Diese Arbeit gibt einen Überblick über aktuelle Möglichkeiten des Einsatzes einer AIT bei der NMA.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Applikationsformen und Wirkungsweise

Die Gabe von Allergenextrakten im Rahmen einer AIT soll eine Immuntoleranz induzieren [12]. Die leitliniengemäß für eine AIT geforderte Verfügbarkeit von standardisierten bzw. qualitativ hochwertigen Allergenextrakten sowie der Wirksamkeitsnachweis der geplanten AIT für die jeweilige Indikation und Altersgruppe sind für die NMA zumeist nicht erfüllt [35]. So gab es bisher zugelassene AIT-Präparate nur zur subkutanen (SCIT) oder zur sublingualen (SLIT) AIT einer IgE-vermittelten Atemwegssymptomatik. Die NMA wurde daher allenfalls in Studien mittels AIT behandelt, wobei auch andere Applikationswege gewählt wurden, z. B. oral (OIT) oder epikutan (EPIT) [33].

Die Wirkung der SCIT und der SLIT bei IgE-vermittelten Allergien wird über mehrere immunologische Mechanismen erklärt:

1. Aktivierung von neuen und Boostierung von bestehenden Antikörpern, insbesondere IgG,
2. Aktivierung von regulatorischen T-Zellen und
3. Induktion vielfältiger Botenstoffe [35].

So konnte gezeigt werden, dass es bei AIT mit Birkenpollenextrakten zur Induktion von Bet v 1-spezifischen IgG4-Antikörpern kommt [40], die mit assoziierten Nahrungsmittelallergenen, z. B. Mal d 1 des Apfels, kreuzreagieren und dadurch die IgE-Bindung dieser Allergene hemmen. Interessanterweise erkannten in dieser Untersuchung die IgG4-Antikörper mehr als 35 % der Epitope des Bet v 1, Mal d 1 nicht, sodass die durch eine AIT induzierten sIgG4 anscheinend nicht alle IgE-Aktivitäten abdecken bzw. vermindern können [40]. Aufgrund der vorhandenen In-vitro-Daten lassen sich jedoch durchaus klinische Wirkungen einer AIT mit Birkenextrakten auf die assoziierte NMA erwarten [44, 46].

» Es lassen sich klinische Wirkungen einer AIT mit Birkenextrakten auf die assoziierte NMA erwarten

Der Wirkungsmechanismus einer OIT ist bisher nicht hinreichend verstanden [29].

Bei der natürlichen oralen Toleranz kommt es zu komplexen Interaktionen zwischen dem Gewebe und residenten Zellen der intestinalen Mukosa. CD103⁺-dendritische Zellen transportieren Nahrungsmittelantigene zu mesenterialen Lymphknoten, wo sie mit T-Zellen interagieren und die Bildung von FOXP3-positiven regulatorischen T-Zellen begünstigen können. Es wird zudem vermutet, dass die OIT qualitative Antikörperveränderungen hervorrufen kann, z. B. im Hinblick auf Epitopspezifität und Bindungsfähigkeit [3]. Auch das intestinale Mikrobiom, die Dosis und der Zeitpunkt der Antigenexposition tragen wahrscheinlich zur oralen Toleranz bei [3].

Bei der OIT wird durch die tägliche Aufnahme eines Allergens evtl. der gleiche Mechanismus zur Toleranzinduktion beteiligt. Die OIT-Protokolle variieren stark, beginnen aber typischerweise mit einer Aufdosierung über mehrere Stunden, danach folgt eine kontinuierliche Einnahme der erreichten Dosis zu Hause über 1 bis 2 Wochen bis zur nächsten Dosissteigerung unter klinischer Kontrolle. Nach Erreichen der Erhaltungsphase werden definierte Proteinnengen über Wochen, Jahre oder lebenslang eingenommen [3]. Ein bedeutender limitierender Faktor der OIT besteht in der Tatsache, dass viele Betroffene die erreichte Desensibilisierung verlieren, sobald die tägliche Einnahme des Allergens gestoppt wird. Nur eine Minderheit der Therapierten bleibt klinisch nicht reaktiv („sustained unresponsiveness“ [SU]).

Primäre Nahrungsmittelallergie

Die Studiendaten zeigen, dass auf unterschiedlichen Applikationswegen klinische Effekte erzielt werden können (■ Tab. 1). Bei der SCIT mit Nahrungsmittelallergenextrakten konnte in einer alten Studie eine Überlegenheit der Behandlung mit Verum gegenüber Placebo bei der Erdnussallergie gezeigt werden [32]. Allerdings kam es hierbei zu erheblichen Nebenwirkungen. Es wurde zudem versucht, ein hypoallergenes rekombinantes Parvalbumin für die SCIT einer Fischallergie zu entwickeln [51], was jedoch über Studienansätze bisher nicht hinausgekommen ist. Auch die SLIT konnte bei der primären NMA teil-

weise erfolgreich eingesetzt werden, z. B. bei Allergie gegen Hühnerei [37, 38].

Eine OIT wurde in Studien bereits mit unterschiedlichsten Allergenen durchgeführt (z. B. mit Hühnerei, Kuhmilch, Weizen, Erdnuss) [28, 31, 34]. Hierbei konnte teilweise eine verbesserte klinische Toleranz der Nahrungsmittelallergene im Kindes- und Erwachsenenalter gezeigt werden. Allerdings kam es vielfach zu ernsthaften Nebenwirkungen, und auch die mangelnde kommerzielle Verfügbarkeit standardisierter therapeutischer Extrakte für die allermeisten Allergene stellt eine ernsthafte Einschränkung für diese Therapieoptionen dar.

» Bei der OIT kommt es vielfach zu ernsthaften Nebenwirkungen

Kürzlich konnten für die Erdnussallergie in Studien mit einem standardisierten Präparat eine Effektivität der OIT im Hinblick auf die Erhöhung des Schwellenwerts der Reaktionen gegen Erdnuss sowie eine Verringerung der Reaktion bei akzidenteller Zufuhr gezeigt werden [5, 6, 30, 49].

Im Dezember 2020 wurde daher in Europa ein erstes kommerziell verfügbares OIT-Präparat (AR101, Aimmune Therapeutics, München, Deutschland) zur Behandlung der Erdnussallergie bei Kindern im Alter von 4 bis 17 Jahren zugelassen. Bereits im Januar 2020 erfolgte in den USA die Zulassung des Präparates durch die Food and Drug Administration. Eine Wirksamkeit im Erwachsenenalter konnte bisher nicht sicher gezeigt werden. Bei der OIT wurde versucht, die Nebenwirkungsrate durch die parallele Applikation von Omalizumab zu verringern [8, 21, 47].

Die EPIT stellt ein neueres therapeutisches Prinzip dar [27] und wurde bei Patienten mit Erdnussallergie und bei solchen mit Kuhmilchallergie untersucht [13, 39]. Unter einer bis zu 3-jährigen Therapie in der Erdnussstudie zeigte sich ein moderater Anstieg der Reaktionsschwelle in der Erdnussprovokation in der Verumgruppe im Vergleich zu Placebo. Das Nebenwirkungsspektrum war mild mit vorwiegend Hautirritationen und nur einzelnen therapiebedingten Anaphylaxien.

Tab. 1 Zusammenfassung zum aktuellen Stand der Allergenimmuntherapie bei der primären und sekundären Nahrungsmittelallergie (NMA)		
Applikationsform	Zugelassenes Präparat	Studien
<i>Primär</i>		
OIT	Ja, nur zur Behandlung von 4- bis 17-Jährigen mit Erdnussallergie	Erhöhung der Schwellendosis, gezeigt für viele Nahrungsmittel (z. B. Erdnuss, Weizen, Kuhmilch, Hühnerei) Viele, auch systemische Nebenwirkungen, evtl. Kombination mit Anti-IgE-Antikörper Omalizumab Dauerhafte Toleranzinduktion nicht gesichert
EPIT	–	Moderater Anstieg der Reaktionsschwelle gezeigt für Erdnuss- und Kuhmilchallergie
SLIT	–	Kasuistisch Erhöhung der Schwellendosis
SCIT	–	Viele Nebenwirkungen, nur alte Studien
<i>Sekundäre NMA</i>		
OIT/EPIT	–	–
SLIT	–	Kontroverse Ergebnisse mit unterschiedlichen Pollenextraktpräparaten und Studienprotokollen, in einzelnen Studien Verringerung klinischer Symptome oder/und Erhöhung der Schwellendosis (v. a. bei birkenassoziierter NMA) Evtl. besserer Effekt durch Applikation der genuinen molekularen Hauptallergene des Nahrungsmittels (z. B. Mal d 1 bei Birkenpollen-kreuzreaktiver Apfelallergie)
SCIT	–	Kontroverse Ergebnisse mit unterschiedlichen Pollenextraktpräparaten und Studienprotokollen, in einzelnen Studien Verringerung klinischer Symptome oder/und Erhöhung der Schwellendosis (v. a. bei birkenassoziierter Hasel-, Apfel- und Sojaallergie) Evtl. besserer Effekt bei noch zu definierenden Untergruppen
<i>OIT</i> orale Immuntherapie, <i>EPIT</i> epikutane Immuntherapie, <i>SLIT</i> sublinguale Immuntherapie, <i>SCIT</i> subkutane Immuntherapie, <i>IgE</i> Immunglobulin E		

Sekundäre Nahrungsmittelallergie

Eine AIT bei sekundärer NMA wurde sowohl mit den Nahrungsmittelallergenen selber als auch mit den assoziierten inhalativen Allergenen v. a. mit einer SCIT oder SLIT versucht (■ Tab. 1; [45, 50]). Anders als bei pollenbedingten Atemwegsbeschwerden gibt es kontroverse Daten im Hinblick darauf, ob eine AIT die Symptome der pollenassozierten NMA günstig beeinflussen kann [44–46, 50].

Die Bewertung von Studien zur AIT bei der NMA wird insgesamt erschwert durch sehr unterschiedliche Studiendesigns und Zielparameter sowie die nicht selten schlechte Standardisierung der oralen Provokationstestungen, die vielfach nicht doppelverblindet und placebokontrolliert durchgeführt wurden [42].

Bei der birkenpollenassozierten NMA konnte regelmäßiger Apfelkonsum zur Toleranz führen [20]. Auch durch die sublinguale Applikation des Apfelhauptallergens Mal d 1 konnte bei Betroffenen mit birkenassoziierter Apfelallergie eine klinische Besserung erzielt werden [14, 18]. Ande-

re Studien mit einer Birkenpollen-SLIT in Tropfenform konnten keine oder nur geringe Verbesserungen bei Probanden mit einer Apfelallergie zeigen [15, 17], und auch durch eine SLIT mit Tabletten mit einem standardisierten Allergenextrakt aus Birkenpollen ließ sich im Vergleich zum Placebo nur eine geringe klinische Wirksamkeit auf die birkenassozierte Apfelallergie erzielen [41].

Eine SCIT mit Pollenallergenen konnte in mehreren Studien bei mindestens einem Teil der Patienten zu einer Wirksamkeit auf die pollenassozierte NMA führen. Hierbei wurde v. a. die Wirkung einer SCIT mit Birken- oder Frühblüher-Mix-Extrakten auf die birkenassozierte Apfel-, Haselnuss- oder Sojaallergie untersucht [7, 9, 15, 26, 43–45]. Andere Studien fanden dagegen keine Wirksamkeit einer Birken-SCIT auf die birkenassozierte Haselnuss- oder Apfelallergie [15, 48].

Der mangelnde klinische Effekt in mehreren Studien führte zu Spekulationen, dass für einen positiven Effekt die applizierte Allergendosis höher sein müsste als die, die üblicherweise für die Besserung der

polleninduzierten Atemwegsbeschwerden eingesetzt wird (12,5–25 µg) [2]. Aus dieser Überlegung heraus wurde in der BASALIT-Studie untersucht, ob ein hoch dosierter Extrakt mit 80 µg der gefalteten Variante des rekombinanten Bet v 1 einen Erfolg auf die birkenassozierte NMA hat. Es handelte sich um eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie, bei der 56 Patient:innen mit birkenassoziierter Sojaallergie eingeschlossen wurden [43]. Es zeigte sich nach 1-jähriger AIT ein klarer immunologischer Effekt mit Zunahme der sIgG4-Antikörper-Produktion gegen Bet v 1 (Birke), Gly m 4 (Soja) und Cor a 1 (Hasel) in der Verumgruppe. Bei der Verumgruppe, allerdings auch bei einzelnen Proband:innen der Placebogruppe, konnte eine Erhöhung der medianen Schwellendosis für das Auftreten objektiver Zeichen bei der oralen Provokation demonstriert werden: Die tolerierte Sojamenge erhöhte sich in der Placebogruppe um 9,7 g und in der Verumgruppe um 15,0 g Sojaprotein. Für diesen primären Zielparameter wurde jedoch insgesamt keine statistische Signifikanz erreicht ($p = 0,08$), was auch damit in Zusammenhang stehen könnte, dass nicht die als notwendig kalkulierte Probandenzahl rekrutiert werden konnte [43].

Ausblick

Zur Behandlung der Erdnussallergie werden aktuell klinische Studien durchgeführt, bei denen eine Applikation einer DNA(Desoxyribonukleinsäure)-Vakzine ASP0892 (ARA-LAMP-vax) erfolgt. Die DNA kodiert die Hauptallergene Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 3 der Erdnuss. Nach intradermaler oder intramuskulärer Gabe werden die DNA-Moleküle von antigenpräsentierenden Zellen aufgenommen, was zur Synthese eines Allergen-LAMP („lysosomal associated membrane protein“-Fusionsproteins führt. Die LAMP-Komponente bewirkt eine Prozession des Fusionsproteins durch die Lysosomen, das Allergen wird dann zusammen mit dem „Major Histocompatibility Complex“(MHC)-II präsentiert und stimuliert die CD4⁺-Helferzellen. Dadurch, dass das Allergen von den antigenpräsentierenden Zellen nicht freigesetzt wird, wird ein minimales Risiko

einer systemischen allergischen Reaktion erwartet (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03755713>; <https://grantome.com/grant/NIH/UM2-A1130836-01-6393>).

In vitro und im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass durch die Vakzinierung mit einem Hybridmolekül, das gegen die 3 relevanten T-Zell-Epitope des Bet v 1 sowie kreuzreagierende Apfel- und Haselnussepitope gerichtet ist, die Induktion allergenblockierender IgG-Antikörper bei pollenassoziierter NMA herbeigeführt werden kann [16]. Auch synthetische hergestellte immunregulatorische Peptide könnten zukünftig im Rahmen einer AIT zum Einsatz kommen [19, 23]. Eine weitere zukünftige Therapieoption für die NMA könnte der Einsatz von Anti-IgE-Antikörpern sein, für die erste therapeutische Erfolge entweder alleine oder im begleitenden Einsatz bei der OIT gezeigt werden konnten [1]. Auch durch Biologika (z.B. das gegen die IL[Interleukin]-4-Rezeptorkette α gerichtete Dupilumab oder Anti-IL-33-Antikörper) [22, 25] oder neue „small molecules“ (z.B. Bruton's Tyrosinkinaseinhibitoren) konnten bei der NMA therapeutische Effekte erzielt werden [11].

Fazit für die Praxis

- Für die primäre Nahrungsmittelallergie (NMA) auf Erdnuss steht seit Kurzem ein zugelassenes Extrakt zur oralen Immuntherapie (OIT) bei Kindern und Jugendlichen zur Verfügung. Im Hinblick auf andere Allergene sollte die OIT nur im Rahmen von Studien zu Einsatz kommen.
- Bei sekundärer NMA sollte mangels Zulassung und wegen der widersprüchlichen Daten zur Wirksamkeit eine SCIT (subkutane Immuntherapie) oder SLIT (sublinguale Immuntherapie) mit inhalativen Allergenen nur eingesetzt werden, sofern auch die primäre Inhalationsallergie eine Behandlung erfordert.
- Laufende Studien erforschen neue Applikationswege zur allergenspezifischen Immuntherapie (AIT) (z.B. EPIT [epikutane Immuntherapie]) oder die Applikation molekularer Allergene. Perspektivisch könnten auch Biologika weitere therapeutische Optionen entweder alleine oder in Begleitung zu einer AIT darstellen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Regina Treudler

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Leipziger Interdisziplinäres Centrum für Allergologie – LICA-CAC, Universität Leipzig
Philipp-Rosenthal-Str. 23, 04103 Leipzig, Deutschland
regina.treudler@uniklinik-leipzig.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. Treudler erhielt Honorare für Beratungstätigkeiten, Vorträge, Reisekostenübernahmen oder Studienunterstützungen von folgenden Firmen: AbbVie, Allergopharma J. Ganzer KG, ALK-Abelló, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, Takeda, J.-C. Simon von AbbVie, ALK-Abelló, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Andorf S, Purington N, Block WM et al (2018) Anti-IgE treatment with oral immunotherapy in multifood allergic participants: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 3(2):85–94
2. Asero R (2004) Effects of birch pollen SIT on apple allergy: a matter of dosage? *Allergy* 59(12):1269–1271
3. Barshow SM, Kulis MD, Burks AW et al (2021) Mechanisms of oral immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. <https://doi.org/10.1111/cea.13824>
4. Beyer S, Franke A, Simon JC et al (2016) Measurement of health-related quality of life in adult patients with birch pollen-associated food allergy. *J Dtsch Dermatol Ges* 14(4):397–404
5. Bird JA, Spergel JM, Jones SM et al (2018) Efficacy and safety of AR101 in oral immunotherapy for peanut allergy: results of ARC001, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6(2):476–485.e3
6. Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F et al (2019) Efficacy, safety, and quality of life in a multicenter, randomized, placebo-controlled trial of low-dose peanut oral immunotherapy in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 7(2):479–491.e10
7. Bolhaar STHP, Tiemessen MM, Zuidmeer L et al (2004) Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy* 34(5):761–769
8. Brar KK, Lanser BJ, Schneider A et al (2020) Biologics for the treatment of food allergies. *Immunol Allergy Clin North Am* 40(4):575–591
9. Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA et al (2004) Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. *Allergy* 59(12):1272–1276
10. Burney PGJ, Potts J, Kummeling I et al (2014) The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy* 69(3):365–371

11. Dispenza MC, Bochner BS, MacGlashan DW (2020) Targeting the FcεRI pathway as a potential strategy to prevent food-induced anaphylaxis. *Front Immunol* 11:614402
12. Dorofeeva Y, Shilovskiy I, Tulaeva I et al (2021) Past, present, and future of allergen immunotherapy vaccines. *Allergy* 76(1):131–149
13. Fleischer DM, Spergel JM, Kim EH et al (2020) Evaluation of daily patch application duration for epicutaneous immunotherapy for peanut allergy. *Allergy Asthma Proc* 41(4):278–284
14. Geroldinger-Simic M, Kinaciyan T, Nagl B et al (2013) Oral exposure to Mal d 1 affects the immune response in patients with birch pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 131(1):94–102
15. Hansen KS, Khinchi MS, Skov PS et al (2004) Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. *Mol Nutr Food Res* 48(6):441–448
16. Hofer H, Asam C, Hauser M et al (2017) Tackling Bet v 1 and associated food allergies with a single hybrid protein. *J Allergy Clin Immunol* 140(2):525–533.e10
17. Kinaciyan T, Jahn-Schmid B, Radakovic A et al (2007) Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to the Bet v 1 homolog Mal d 1. *J Allergy Clin Immunol* 119(4):937–943
18. Kinaciyan T, Nagl B, Faustmann S et al (2018) Efficacy and safety of 4 months of sublingual immunotherapy with recombinant Mal d 1 and Bet v 1 in patients with birch pollen-related apple allergy. *J Allergy Clin Immunol* 141(3):1002–1008
19. Klimek L, Pfaar O, Worm M (2016) New opportunities for allergen immunotherapy using synthetic peptide immuno-regulatory epitopes (SPIREs). *Expert Rev Clin Immunol* 12(10):1123–1135
20. Kopac P, Rudin M, Gentinetta T et al (2012) Continuous apple consumption induces oral tolerance in birch-pollen-associated apple allergy. *Allergy* 67(2):280–285
21. Langlois A, Laverne M-H, Leroux H et al (2020) Protocol for a double-blind, randomized controlled trial on the dose-related efficacy of omalizumab in multi-food oral immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 16(1):1–16
22. Long A, Borro M, Sampath V et al (2020) New developments in non-allergen-specific therapy for the treatment of food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 20(1):3
23. Lozano-Ojalvo D, Martínez-Blanco M, Pérez-Rodríguez L et al (2019) Oral immunotherapy with egg peptides induces innate and adaptive tolerogenic responses. *Mol Nutr Food Res* 63(17):e1900144
24. Lyons SA, Clausen M, Knulst AC et al (2020) Prevalence of food sensitization and food allergy in children across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8(8):2736–2746.e9
25. Macdougall JD, Burks AW, Kim EH (2021) Current insights into immunotherapy approaches for food allergy. *ITT* 10:1–8
26. Mauro M, Russello M, Incorvaia C et al (2011) Birch-apple syndrome treated with birch pollen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 156(4):416–422
27. Mondoulet L, Dioszeghy V, Thébaud C et al (2015) Epicutaneous immunotherapy for food allergy as a novel pathway for oral tolerance induction. *Immunotherapy* 7(12):1293–1305
28. Nowak-Węgrzyn A, Sato S, Flocchi A et al (2019) Oral and sublingual immunotherapy for food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 19(6):606–613

29. Nucera E, Ricci AG, Rizzi A et al (2018) Specific oral immunotherapy in food allergic patients: transient or persistent tolerance? *Postepy Dermatol Alergol* 35(4):392–396
30. O'B Hourihane J, Beyer K, Abbas A et al (2020) Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 4(10):728–739
31. Ogura K, Yanagida N, Sato S et al (2020) Evaluation of oral immunotherapy efficacy and safety by maintenance dose dependency: a multicenter randomized study. *World Allergy Organ J* 13(10):100463
32. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY (1992) Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 90:256–262
33. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S et al (2018) EAACI guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 73(4):799–815
34. Palosuo K, Karisola P, Savinko T et al (2021) A randomized, open-label trial of hen's egg oral immunotherapy: efficacy and humoral immune responses in 50 children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.01.020>
35. Pfaar O (2014) Leitlinie zur (allergen-)spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J* 23(8):28–67
36. Ring J, Beyer K, Biedermann T et al (2021) Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update. *Allergo J Int* 30:1–25. <https://doi.org/10.1007/s40629-020-00158-y>
37. Romantsik O, Tosca MA, Zappettini S et al (2018) Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD10638
38. Sagara N, Fujita S, Suzuki R et al (2021) Successful sublingual immunotherapy for severe egg allergy in children: a case report. *Allergy Asthma Clin Immunol* 17(1):2
39. Sampson HA, Shreffler WG, Yang WH et al (2017) Effect of varying doses of epicutaneous immunotherapy vs placebo on reaction to peanut protein exposure among patients with peanut sensitivity: a randomized clinical trial. *JAMA* 318(18):1798–1809
40. Subbarayal B, Schiller D, Möbs C et al (2013) Kinetics, cross-reactivity, and specificity of Bet v 1-specific IgG4 antibodies induced by immunotherapy with birch pollen. *Allergy* 68(11):1377–1386
41. Till SJ, Stage BS, Skypala I et al (2020) Potential treatment effect of the SQ tree SLIT-tablet on pollen food syndrome caused by apple. *Allergy* 75(8):2059–2061
42. Treudler R, Franke A, Schmiedeknecht A et al (2016) Standardization of double blind placebo controlled food challenge with soy within a multicentre trial. *Clin Transl Allergy* 6:39
43. Treudler R, Franke A, Schmiedeknecht A et al (2017) BASALIT trial: double-blind placebo-controlled allergen immunotherapy with rBet v 1-FV in birch-related soya allergy. *Allergy* 72(8):1243–1253
44. Treudler R, Klimek L (2018) Allergen immunotherapy for oral allergy syndrome: what is the evidence for efficacy? *Allergo J Int*. <https://doi.org/10.1007/s40629-018-0081-z>
45. Treudler R, Klimek L (2019) Allergenspezifische Immuntherapie bei oralem Allergiesyndrom: Gibt es Evidenz für die Effektivität? *Allergo J* 28(2):28–36
46. Treudler R, Simon J-C (2012) Schwere Sojaallergie im Erwachsenenalter. Hilft eine spezifische Immuntherapie? *Hautarzt* 63(4):307–312 (Severe

What is the role of allergen immunotherapy in IgE-mediated food allergy?

In food allergy, allergen avoidance and emergency treatment are still therapeutic hallmarks but, recently, allergen immunotherapy (AIT), with different application routes, has gained more attention. In primary food allergy, oral immunotherapy has been frequently used in clinical trials. This year, an oral immunotherapy preparation for treatment of peanut allergy was licensed in Europe. In secondary food allergy, sublingual and subcutaneous extracts have been used in clinical trials, mostly with cross-reactive pollen allergens. As there is no AIT preparation licensed for this indication, therapy should only be started when there also is a need for treating associated respiratory symptoms.

Keywords

Bet v 1 · Pollen · Respiratory symptoms · Drug administration routes · Peanut hypersensitivity

soy allergy in adults. Is there a role for specific immunotherapy?)

47. van der Heiden M, Nopp A, Brandström J et al (2020) A pilot study towards the immunological effects of omalizumab treatment used to facilitate oral immunotherapy in peanut-allergic adolescents. *Scand J Immunol* 93(4):e13005. <https://doi.org/10.1111/sji.13005>
48. van Hoven E, Peeters KABM, van Neerven RJJ et al (2011) Effect of birch pollen-specific immunotherapy on birch pollen-related hazelnut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 127(1):100–101.e3
49. Vickery BP, Vereda A, Casale TB et al (2018) AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. *N Engl J Med* 379(21):1991–2001
50. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B et al (2015) Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien. *Allergo J* 24(7):38–77
51. Zuidmeer-Jongejan L, Fernandez-Rivas M, Poulsen LK et al (2012) FAST: towards safe and effective subcutaneous immunotherapy of persistent life-threatening food allergies. *Clin Transl Allergy* 2(1):1–9