

Redaktion

P.K. Plinkert, Heidelberg

Depigmentierte Allergoide für die allergenspezifische Immuntherapie

Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung, SIT) ist die einzige kausale Therapie allergischer Erkrankungen: Aus ihr resultiert durch zahlreiche immunologische Veränderungen eine über die Therapiedauer hinaus anhaltende Toleranz gegenüber den eingesetzten Allergenen [24]. Die SIT sollte möglichst früh im Krankheitsverlauf eingesetzt werden [5].

Zur Indikationsstellung ist der Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung und eines eindeutigen Zusammenhangs der Sensibilisierung mit der klinischen Symptomatik (ggf. mit Provokationstestung) notwendig (vgl. **Tab. 1**). Eine weitere Voraussetzung ist, dass eine Allergenkarrenz als primäre Maßnahme nicht möglich ist.

■ **Die Wirksamkeit der SIT in der subkutanen Applikationsform (SCIT) ist gut belegt [6].**

Das gilt nicht nur für die Therapie bereits bestehender allergischer Erkrankung, sondern auch für die Prävention von Neusensibilisierungen und die Entwicklung eines Asthma bronchiale [1, 16, 26, 27]. Die subkutane Immuntherapie ist als Standard anzusehen, auch wenn die sublinguale Applikation mit Schlucken des Extrakts für die saisonale allergische Rhinitis (AR) teilweise empfohlen wird [24].

Bisher liegen jedoch keine Langzeitergebnisse bei sublingualer Immuntherapie und kaum Vergleichsstudien zwischen

subkutaner und sublingualer Immuntherapie vor.

Für die SIT sollten nach den aktuellen Leitlinien [24] qualitativ hochwertige, standardisierte Allergenextrakte mit dokumentierter klinischer Wirksamkeit verwendet werden, da nichtstandardisierte Extrakte erheblich in ihrer biologischen Aktivität variieren. Neben nichtmodifizierten („nativen“) Extrakten mit unveränderter Konformation der Allergene gibt es chemisch modifizierte (polymerisierte) Extrakte, bei denen die B-Zell-Epitope und damit die IgE-Bindung verringert sind, aber die T-Zell-Epitope und damit die immunogene Wirkung erhalten bleiben (sog. Allergoide). Neben wässrigen Extrakten – v. a. zur Einleitungstherapie von Insektengiftallergien – werden in Europa vorwiegend Semidepotextrakte eingesetzt, bei denen native oder modifizierte Allergene physikalisch an einen Träger gekoppelt wurden, wie z. B. Aluminiumhydroxid, Tyrosin oder Kalziumphosphat (**Abb. 1**).

Die Effektivität der SCIT hängt von der optimalen therapeutischen Dosis jedes einzelnen klinisch relevanten Allergens ab. Die Erkenntnisse zu Wirksamkeit und immunologischen Effekten der SIT basieren auf Studien, bei denen eine Monotherapie mit einem Allergenextrakt durchgeführt wurde. Die Leitlinien empfehlen daher, möglichst wenige unterschiedliche Allergengruppen in einer Injektionslösung zu verwenden. Grundsätzlich sollten saisonale und ganzjährige Allergene nicht in einem Extrakt gemischt werden, Mischungen aus Milben und Tierepithelien oder Extrakte mit Pollen- und Schimmelpilzallergenen sind ebenfalls nicht zu empfehlen.

Die Standardapplikationsschemata für die subkutane Therapie sind die präseasonale Langzeit- und Kurzzeittherapie sowie die perenniale Therapie. Aber auch für Cluster- und Rush-Immuntherapien mit inhalativen Allergenen liegen immer mehr Ergebnisse aus klinischen Studien vor. Für Patienten, die auf die Behandlung

Tab. 1 Indikationen einer spezifischen Immuntherapie [24]

Die Indikation zur spezifischen Immuntherapie ist bei sorgfältig ausgesuchten Patienten ab etwa dem 5. Lebensjahr gegeben, wenn:
- die Relevanz eines Allergens oder einer Allergengruppe für die Auslösung der Beschwerden gesichert wurde
- ein IgE-vermittelter Pathomechanismus nachgewiesen wurde
- eine persistierende, mäßig bis schwere allergische Rhinitis (AR) vorliegt
- eine ausreichende Meidung des Allergens nicht möglich ist und die alleinige Pharmatherapie die Symptome nicht ausreichend unterdrückt bzw. Nebenwirkungen hat
- eine frühe Intervention im natürlichen Verlauf der Erkrankung bzw. eine Reduktion der Arzneimitteltherapie angestrebt wird

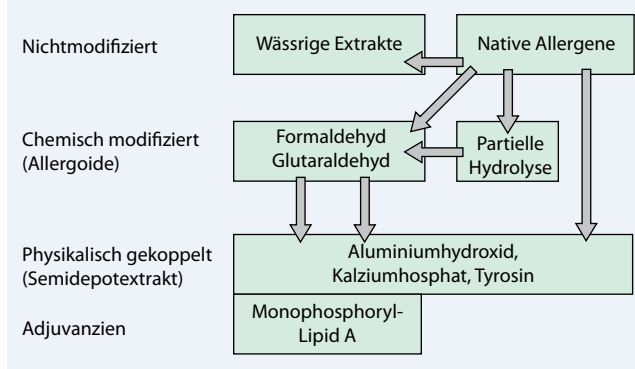


Abb. 1 ◀ Verfügbare Allergenextrakte zur SCIT. (Aus [24], mit freundl. Genehmigung)

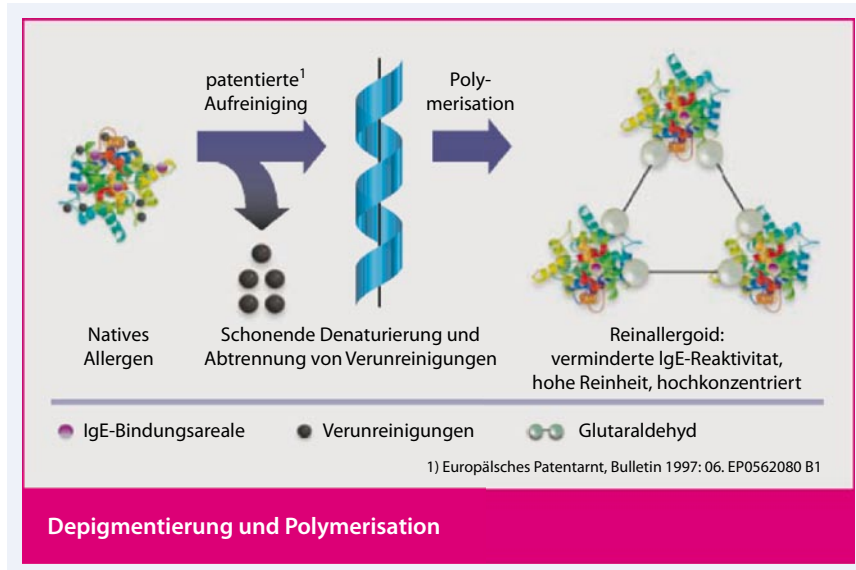


Abb. 2 ▲ Patentiertes Aufreinigungsverfahren von Depigoid®. (Aus [2], mit freundl. Genehmigung)

ansprechen, werden derzeit etwa 3 Jahre Therapiedauer empfohlen [24].

Depigmentierte Allergoide

Eine Weiterentwicklung der standardisierten Allergenextrakte stellen Allergoide dar. Allergoide sind mit verschiedenen Verfahren aufgereinigte Allergenextrakte, die aufgrund ihrer Reinheit zu einer besseren Verträglichkeit der SIT beitragen können. Depigoid®/Depiquick™ (Fa. Novartis Pharma, Deutschland/Fa. Leti Pharma, Spanien) stellt ein speziell in einem patentierten Verfahren aufgereinigtes und depigmentiertes Allergenextrakt dar (vgl. **Abb. 2**).

Mit der Depigmentierung werden nach Herstellerangaben bis zu 40% der Rohmasse eines Allergenextrakts entfernt. Der so aufgereinigte Allergenextrakt enthält weiter alle allergologisch relevanten Proteine, weist aber eine deutlich reduzierte Allergenität gegenüber dem Rohex-

trakt auf. Im Immunoblot zeigt sich, dass die IgE-Bindungskapazität und die IgG-Aktivität der Proteine erhalten bleiben ([18], **Abb. 3**). Der depigmentierte Allergenextrakt kann durch Glutaraldehyd-zugabe effektiv polymerisieren, wodurch die IgE-Bindungsstellen bei erhaltener immunogener Wirkung weitgehend inaktiviert werden. So erzeugt das aufgereinigte und polymerisierte Allergoid bei der Injektion signifikant weniger Hautreaktionen als der Rohextrakt [12]. Das spezielle Aufreinigungsverfahren ist damit die Voraussetzung für die Gabe hoher Allergendosen und die Möglichkeit einer schnellen Auftitrierung.

Nach diesem Verfahren depigmentierte Allergoide von Baum-, Getreide-, Gräser-, Kräuter- und verschiedenen Milbenallergenen werden bei der Behandlung der allergischen Rhinitis, der allergischen Konjunktivitis und des allergischen Asthma bronchiale eingesetzt. Die Majorallergen-äquivalenzdosis liegt nach Herstelleranga-

ben klar über den von der WHO [5] geforderten 5–20 µg je Erhaltungsdosis (vgl. **Tab. 2**). Für Tierepithelien und Schimmelpilze stehen keine depigmentierten Allergoide zur Verfügung.

Die depigmentierten und polymerisierten Allergoide liegen in der Injektionssuspension an Aluminiumhydroxid adsorbiert vor und sind auch bei höheren Temperaturen beständig, daher ist keine Kühlkette erforderlich [18], wenngleich die Lagerung im Kühlschrank erfolgen sollte.

SCIT mit depigmentierten Allergoiden

Die depigmentierten, chemisch modifizierten und an Aluminiumhydroxid adsorbierten Allergenextrakte stehen für die Langzeit- wie für die Kurzzeit-SCIT je in einem Behandlungssatz mit 2 Durchstechflaschen zur Verfügung.

Standard-SCIT

Bei der Standard-SCIT wird die Maximaldosis innerhalb von 3 Wochen erreicht. Für die Fortsetzungsbehandlung mit der individuellen Höchstdosis wird empfohlen, das Injektionsintervall auf 4 (–6) Wochen auszudehnen. Die Fortsetzungsbehandlung kann präseasonal (vor Beginn des Pollenflugs) abgeschlossen oder ganzjährig durchgeführt werden. Eine Dosisreduktion bei Übergang auf eine neue Flasche der Erhaltungstherapie ist nicht erforderlich.

Zur Sicherung eines vollständigen und dauerhaften Therapieerfolgs wird empfohlen, die Behandlung über einen Zeitraum von 3–5 aufeinander folgenden Jahren durchzuführen. Die Behandlung mit den depigmentierten Allergenextrakten kann sowohl ganzjährig als auch präseasonal durchgeführt werden.

Kurzzeit-SCIT

Die Leitlinie zur SIT der deutschen allergologischen Fachgesellschaften [24] empfiehlt eine Kurzzeittherapie bevorzugt dann, wenn für eine präseasonale SCIT mit einer größeren Anzahl von Injektionen der Höchstdosis z. B. der Patient keine Geduld aufbringt oder nur noch

wenig Zeit bis zum Beginn der Pollensaison zur Verfügung steht. Die Kurzzeittherapie sollte zweckmäßigerweise bis zum unmittelbaren Beginn der Pollenflugsaison durchgeführt werden.

Bei der präseasonalen Kurzzeit-SCIT mit depigmentierten Allergoiden werden seitens des Herstellers 7 Injektionen vorgeschlagen, wobei aber in Abhängigkeit von der Verträglichkeit Modifikationen möglich sind. Die maximale Dosis wird bereits innerhalb eines Tages erreicht, die Folgeinjektionen werden dann in wöchentlichem Abstand gegeben. Präseasonal können so innerhalb von 5 Wochen 6 Maximaldosen verabreicht werden.

Detaillierte Informationen zur Art der Anwendung sind der Fachinformation des Herstellers zu entnehmen. Für die Durchführung der SCIT sei im Übrigen auf die aktuellen Leitlinien und Empfehlungen verwiesen [24, 25].

Wirksamkeit

Allergische Rhinokonjunktivitis

Die Dokumentation der klinischen Wirksamkeit der SCIT mit depigmentierten, polymerisierten Allergoiden bei der allergischen Rhinokonjunktivitis stützt sich auf mehrere, teilweise placebokontrollierte Studien [2, 3, 15, 21]. Sie zeigen eine Verbesserung der Symptomatik, eine Reduktion der symptomatischen Medikation und eine Steigerung der Lebensqualität durch die SCIT.

Bei Pollenallergien (*Dactylus glomerata*, *Parietaria judaica*, *Salsola kali*, *Olea europaea*, *Betula pendula*) wird eine signifikante Verminderung der Symptomatik und/oder des Medikamentenverbrauchs in der mit depigmentierten Allergoiden behandelten Gruppe gegenüber der Placebogruppe beobachtet [2, 15, 21]. Teilweise tritt dieser Effekt bereits in der auf den Therapiebeginn folgenden Pollensaison nach einem Zeitraum von 4–6 Monaten auf. Meist liegt die Reduktion von Symptom- und Medikationsscores bei 30% und darüber.

Auch die Lebensqualität von Pollenallergikern in der Pollensaison verbessert sich durch die SCIT mit depigmentierten Allergoiden signifikant im Vergleich zu Placebo [2, 15].

Zusammenfassung · Abstract

HNO 2010 DOI 10.1007/s00106-009-2006-0
© Springer Medizin Verlag 2009

L. Klimek · C. Thorn · O. Pfaar

Depigmentierte Allergoide für die allergenspezifische Immuntherapie

Zusammenfassung

Die spezifische Immuntherapie (SIT) ist die einzige kausale Therapieform IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen. Als Standard gilt die subkutane SIT (SCIT). Dazu werden nicht-modifizierte Allergene als wässrige oder physikalisch gekoppelte (Semidepot)extrakte sowie chemisch modifizierte Extrakte (Allergoide) als Semidepotextrakte eingesetzt. Ein neuartiges Aufreinigungsverfahren besteht in der Depigmentierung und anschließenden Polymerisierung mit Glutaraldehyd. Im Vergleich zu den Rohextrakten zeichnen sich die so modifizierten Allergoide durch eine bessere Verträglichkeit sowohl hinsichtlich lokaler

als auch systemischer Nebenwirkungen aus. Sie haben dabei in kontrollierten Studien eine vergleichbar gute Wirksamkeit wie konventionelle Standardextrakte. Nach neueren Befunden ist eine rasche Aufтитrierung innerhalb weniger Behandlungstage bis zu einem einzigen Tag (Ultra-Rush-Aufdosierung) sicher möglich.

Schlüsselwörter

Spezifische Immuntherapie · Allergoid · Depigmentierung · Allergische Rhinokonjunktivitis

Specific immunotherapy with depigmented allergoids

Abstract

Specific immunotherapy is the only available causative treatment for IgE-mediated allergic conditions. The state of the art is treatment via the subcutaneous route with crude extracts in a water solution, with physically linked (semidepot) extracts or chemically modified semidepot extracts (allergoids). A relatively new purification method combines depigmentation followed by polymerization with glutaraldehyde. This modification results in increased tolerance with a reduction in both local and systemic adverse effects. As

controlled clinical trials have shown, the effectiveness is comparable to that of specific immunotherapy with crude allergen extracts. Recent data suggest that the modified polymerized allergoids allow a safe rush titration in a few days or even in 1 day (ultra-rush titration).

Keywords

Specific immunotherapy · Allergoid · Depigment · Allergic rhinitis · Depigmentation

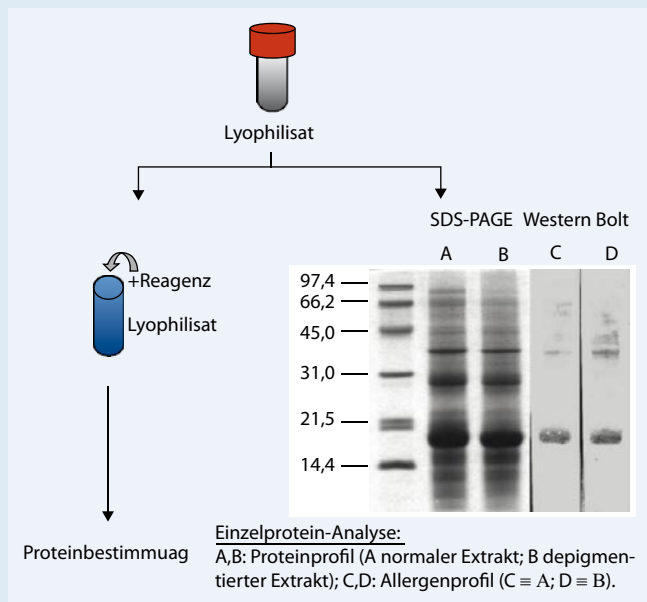


Abb. 3 ▲ Die Einzelproteinanalyse in der Gelelektrophorese (A und B) als SDS-PAGE zeigt das charakteristische Profil für den Extrakt aus Birkenpollen. Die Depigmentierung (A vs. B) hat keinen Einfluss auf dieses Profil. Im Westernblot (C und D) zeigt sich, dass auch die Proteine aus dem Trärgel A und B, welche mit IgE-Antikörpern reagiert haben (also die Allergene) durch den Prozess der Depigmentierung nicht beeinflusst wurden. Die untere, dickere Bande in den Gelen A und B sowie den Blots C und D stellt das Hauptallergen (oder Majorallergen) aus Birkenpollen, Bet v1, dar

Auch eine 2006 von der Cochrane Collaboration durchgeführte große Metaanalyse, basierend auf 51 Einzelstudien mit insgesamt 2871 Patienten unter einer SCIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis, zeigte eine deutliche Verminderung der Symptomatik und des Medikamentenverbrauchs nach der SCIT gegenüber Placebo [10].

Die Beurteilung der Wirksamkeit der SCIT bei Hausstaubmilben-Rhinokonjunktivitis basiert auf einer einzigen 12-monatigen kontrollierten Studie mit 50 Patienten [7]. In der SCIT-Gruppe zeigten sich signifikante Verbesserungen im Symptomscore (im Median >40%) und der Patientenselbsteinschätzung des Behandlungserfolgs auf einer visuellen Analogskala (>20%) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im nasalen Provokationstest stieg die Allergenschwellenwertkonzentration im Median auf mehr als das 500-fache an, hier war der Unterschied zur Placebogruppe bereits nach 6 Monaten statistisch signifikant.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen mehrerer anderer Studien zur SCIT bei Hausstaubmilben-Rhino-

konjunktivitis, auch hier kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zum Placebo [17, 29].

Allergisches Asthma bronchiale

Aufgrund zahlreicher Studien wird die SCIT mittlerweile beim intermittierenden (Schweregrad 1) und geringgradig persistierenden Asthma bronchiale (Schweregrad 2) unter strenger Indikationsstellung empfohlen [24]. Vor allem junge Patienten mit einer allergischen Rhinokonjunktivitis, einer Mono- oder Oligosensibilisierung und einem klaren anamnestischen oder durch Provokation gesicherten Bezug von Asthmasymptomen und Allergenkontakt profitieren von einer SCIT.

Zur Wirksamkeit einer SCIT mit depigmentierten Pollenallergoiden liegt eine placebokontrollierte Doppelblindstudie mit Asthmatikern mit einer Pollenallergie auf *Olea europaea* vor. Danach reduziert eine 12-monatige SCIT Symptome und Medikamentenbedarf signifikant [23]. Im bronchialen Provokationstest stieg die zur Auslösung einer positiven Reaktion notwendige Allergenmenge in diesem Zeitraum auf das 5-fache an.

Eine SCIT mit depigmentierten Hausstaubmilbenallergoiden verringert nach verschiedenen, placebo- oder pharmakotherapiekontrollierten Studien auch bei einem allergischen Asthma bronchiale mit und ohne Rhinokonjunktivitis die Symptome und den Medikamentenverbrauch signifikant stärker als Placebo [3, 19, 20]. Dies wurde auch bei Kindern ab 8 Jahren belegt [23]. Die Verbesserung der Symptome gegenüber dem Ausgangsbefund liegt bei mehr als 35% nach 6 Monaten [19] bis zu 91,5% nach 12 Monaten [3]. Die Zahl der kortisonfreien Tage kann durch die SCIT mit depigmentierten Allergoiden signifikant im Vergleich zu einer Placebo-SCIT verringert werden [20].

Im bronchialen Provokationstest wurde mehrfach eine signifikante Steigerung der Allergentoleranz durch die SCIT mit depigmentierten Allergoiden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gezeigt [19, 20, 22, 23]. Die für eine positive Reaktion notwendige Allergendosis, definiert als 20%iger Abfall im FEV₁, erhöht sich dabei bereits nach 4 Monaten [23].

Die Wirksamkeit der SCIT mit depigmentierten Allergoiden lässt sich auch im Haut-Pricktest nachweisen [3, 19, 23] und führt im Vergleich zu Placebo bei allergischem Asthma zu einer signifikanten Verbesserung der asthmapbezogenen Lebensqualität [3].

Zahlreiche kontrollierte Wirksamkeitsstudien zeigen bei allergischer Rhinokonjunktivitis und allergischem Asthma bronchiale eine Verringerung von Symptomen und Medikamentenverbrauch sowie eine Steigerung der Lebensqualität durch eine SCIT mit depigmentierten, polymerisierten Allergoiden.

Atopische Dermatitis

Allergene können bei einigen Patienten mit atypischer Dermatitis (AD) eine Exazerbation der ekzematösen Läsionen auslösen. Gerade Hausstaubmilben stellen einen ganzjährig vorhandenen Innenraumtrigger der Erkrankung dar, wenn eine entsprechende Sensibilisierung vorliegt. Bisher ist die Rolle der SCIT in der The-

rapie der AD umstritten, v. a. auch weil eine Exazerbation der Erkrankung durch die Allergengabe befürchtet wird. Es mehrten sich aber Befunde, dass bei einer Subgruppe mit einer Hausstaubmilbenallergie eine SCIT Bestandteil einer Langzeittherapie sein könnte.

Eine aktuelle Pilotstudie zeigte bei Patienten, die neben der AD auch an Rhinokonjunktivitis und leichtem Asthma litten, innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Immuntherapie mit depigmentierten, polymerisierten Allergoiden bereits eine signifikante Verbesserung der Hautsymptomatik gemessen am SCORAD-Index („scoring atopic dermatitis“) begleitet von entsprechenden Veränderungen immunologischer Parameter wie einer Abnahme des allergenspezifischen IgEs und einer Zunahme des IgG-Titers [9]. Forschungsanstrengungen der nächsten Jahre werden zeigen müssen, welche Rolle die SCIT allgemein bei der Therapie der AD spielen wird und welche Rolle den Allergoiden dabei zukommen wird.

Sicherheit

Konventionelles Dosierungsschema

Über schwere, lebensbedrohliche systemische Reaktionen wurden bisher in keiner der kontrollierten Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien im Zusammenhang mit einer SCIT mit depigmentierten, polymerisierten Allergoiden berichtet [7, 11, 13, 14, 15, 19, 20, 21, 23]. Allgemeine Risikofaktoren für schwere systemische Nebenwirkungen einer SCIT sollten aber auch bei der Anwendung der modifizierten Allergoide beachtet werden (vgl. Leitlinien; [24]).

Im Vergleich zu standardisierten nicht-modifizierten Allergenextrakten lösen depigmentierte Allergoide von Gräsern und Hausstaubmilbe seltener sofortige oder verzögerte systemische und lokale Nebenwirkungen aus [11, 12, 14]. Die Reaktionen sind zudem meist geringgradig.

Kurzzeit-SCIT

Eine Aufdosierung bis zur Maximaldosis in 2 Injektionen an einem Tag ist mit modifizierten depigmentierten Allergoiden

Tab. 2 Majorallergengehalt der depigmentierten Pollenallergoide [25]

Allergen	Majorallergen	Höchstosisäquivalent
Gräser	Phl p1	35,4 µg
Phl	p 5	73,9 µg
Birke	Bet v1	30,0 µg

Nach Herstellerangaben.

Tab. 3 Unerwünschte Wirkungen bei Ultra-Rush-Titrierung an einem Tag mit depigmentierten und polymerisierten Allergoiden

Lokalreaktionen >10 cm		Systemische Reaktionen	
Sofort	Verzögert	Sofort	verzögert
1	3	2 (Grad 2)	3 (Grad 1) 3 (Grad 2)
0,05%/Injektion	0,14%/Injektion	0,09%/Injektion	0,28%/Injektion

Nach [12], n=1068, 2136 Injektionen.

ohne Prämedikation ambulant möglich [25, 28]. In einer Sicherheitsstudie [13] traten bei 1068 Patienten mit Rhinokonjunktivitis und/oder Asthma bei 2136 Injektionen ohne Prämedikation keine schweren Nebenwirkungen auf. Leichte systemische Sofortreaktionen wurden bei 2 Patienten beobachtet, bei insgesamt 6 Patienten kam es zu verzögerten systemischen Reaktionen, meist in Form leichten Unwohlseins (vgl. [Tab. 3](#)).

Die Quick-Aufdosierung der depigmentierten Allergoide wird dabei nach einer aktuellen Studie mit 303 Patienten mit Rhinitis oder Rhinokonjunktivitis vergleichbar gut toleriert wie die konventionelle Aufdosierung [8]. In beiden Fällen erreichten mehr als 90% die Maximaldosis, ohne dass eine Veränderung im geplanten Schema notwendig war. Systemische Reaktionen traten bei 4,8% der Patienten bei Ultra-Rush-Aufdosierung bzw. 2% der Patienten bei konventioneller Aufdosierung auf, Lokalreaktionen wurden bei 24 vs. 11% berichtet – jeweils nicht-signifikante Unterschiede. Die ambulante Aufdosierung auf maximale Dosis ist somit an einem Tag ohne Prämedikation möglich.

Der Einsatz solcher Kurzzeittherapieschemata sollte im ambulanten Bereich allerdings spezialisierten Zentren mit hoher Erfahrung auf dem Gebiet der SIT vorbehalten bleiben. Die Möglichkeit einer stationären Aufdosierung oder der Wechsel in ein konventionelles Schema muss vom erfahrenen Allergologen in jedem Einzelfall geprüft und kritisch hinterfragt werden.

— Depigmentierte, glutaraldehyd-polymerisierte Allergoide zeichnen sich in Studien durch eine hohe Sicherheit aus. Selbst die maximale Aufdosierung an einem Tag ist, bei gegebener Erfahrung, ohne Prämedikation ambulant möglich.

Fazit für die Praxis

Derzeit befinden sich viele Ansätze zur Weiterentwicklungen der SIT in Erprobung, um die Nebenwirkungsrate zu senken und die Compliance bei den Patienten zu erhöhen. Die Entwicklung depigmentierter und polymerisierter Allergoide hat dazu beigetragen, die Sicherheit der SCIT bei guter Wirksamkeit zu erhöhen. Damit wird auch eine schnellere Dosissteigerung und eine prä Saisonale Kurzzeit-SCIT möglich – was unserer Erfahrung nach die Bereitschaft von Patienten zur Durchführung einer SIT verbessert.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. L. Klimek

Zentrum für Rhinologie und Allergologie
An den Quellen 10, 65183 Wiesbaden
Ludger.Klimek@Allergiezentrum.org

Interessenkonflikt. Die Autoren L. Klimek und O. Pfaar haben im Laufe ihrer wissenschaftlichen Vortragstätigkeit u. a. auch mehrere bezahlte Vorträge für die Firmen Leti/Novartis gehalten. Es besteht jedoch aktuell keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

- Abramson MJPR, Weiner JM (2003) Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD001186
- Alvarez-Cuesta E, Aragoneses-Gilsanz E, Martin-Garcia C et al (2005) Immunotherapy with depigmented glutaraldehyde-polymerized extracts: changes in quality of life. *Clin Exp Allergy* 35:572–578
- Ameal A, Vega-Chicote JM, Fernandez S et al (2005) Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic asthma. *Allergy* 60:1178–1183
- Bachert C, Borchard U, Wedi B et al (2006) Allergic rhinoconjunctivitis. Guidelines of the DGAI in association with the DDG. *J Dtsch Dermatol Ges* 4:264–275
- Bousquet J, Lockey R, Malling HJ (1998) Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 102:558–562
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N (2001) Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 108:147–334
- Branco Ferreira M, Spinola Santos A, Pereira Santos MC et al (2005) Efficacy and safety of specific immunotherapy with a modified mite extract. *Allergol Immunopathol (Madr)* 33:80–85
- Brehler R Sa (2007) Comparison of the safety of a rush schedule with a conventional build-up using depigmented and glutaraldehyde polymerized allergenic extracts of grasses, trees, and house dust mites. *Allergy* 62
- Bussmann C, Maintz L, Hart J et al (2007) Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study. *Clin Exp Allergy* 37:1277–1285
- Calderon MA, Alves B, Jacobson M et al (2007) Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001936
- Casanovas MGM, Fernández-Caldas E, Alamar R, Basomba A (2002) Safety evaluation and comparison of a chemically modified allergenic extract and a native unmodified vaccine of *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Allergy* 57
- Casanovas M, Gomez MJ, Carnes J et al (2005) Skin tests with native, depigmented and glutaraldehyde polymerized allergen extracts. *J Investig Allergol Clin Immunol* 15:30–36
- Casanovas M, Martin R, Jimenez C et al (2006) Safety of an ultra-rush immunotherapy build-up schedule with therapeutic vaccines containing depigmented and polymerized allergen extracts. *Int Arch Allergy Immunol* 139:153–158
- Casanovas M, Sastre J, Fernandez-Nieto M et al (2005) Double-blind study of tolerability and antibody production of unmodified and chemically modified allergen vaccines of *Phleum pratense*. *Clin Exp Allergy* 35:1377–1383
- Colas C, Monzon S, Venturini M et al (2006) Double-blind, placebo-controlled study with a modified therapeutic vaccine of *Salsola kali* (Russian thistle) administered through use of a cluster schedule. *J Allergy Clin Immunol* 117:810–816
- Des Roches A, Paradis L, Knani J et al (1996) Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 51:430–433
- Dokic D, Schnitker J, Narkus A et al (2005) Clinical effects of specific immunotherapy: a two-year double-blind, placebo-controlled study with a one year follow-up. *Prilozi* 26:113–129
- Fernández-Caldas E Fg, Casanovas M, Gallego M (2002) T-cell proliferation studies with a depigmented, polymerized extract of *Phleum pratense*. *Allergy (Suppl. 73)*
- Ferrer A, Garcia-Selles J (2003) Significant improvement in symptoms, skin test, and specific bronchial reactivity after 6 months of treatment with a depigmented, polymerized extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 13:244–251
- García-Robaina JC, Sanchez I, De La Torre F et al (2006) Successful management of mite-allergic asthma with modified extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* in a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 118:1026–1032
- Garcia-Selles J, Pascual A, Funes E et al (2003) Clinical efficacy and safety of a depigmented and glutaraldehyde polymerized therapeutic vaccine of *Parietaria judaica*. *Allergol Immunopathol (Madr)* 31:63–69
- Guerra F, Daza JC, Almeda E (2003) Immunotherapy with a depigmented, polymerized vaccine of *Olea europaea* pollen allergens. Significantly reduces specific bronchial and skin test reactivity in sensitized patients after one year of treatment. *J Investig Allergol Clin Immunol* 13:108–117
- Ibero M, Castillo MJ (2006) Significant improvement of specific bronchial hyperreactivity in asthmatic children after 4 months of treatment with a modified extract of *dermatophagoides pteronyssinus*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 16:194–202
- Kleine-Tebbe J, Bergmann KC, Friedrichs F et al (2006) Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J* 15:56–74
- Leti Pharma NP (2005) Fachinformation DEPIGO-PID®.
- Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA et al (2002) Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 109:251–256
- Pajno GB, Barberio G, De Luca F et al (2001) Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 31:1392–1397
- Sennekamp S Ft, Hornung B, Kersten W et al (2002) Empfehlungen zur praktischen Durchführung der spezifischen Immuntherapie mit Allergenen (Hyposensibilisierung). *Allergol J* 11:332–338
- Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G et al (2003) Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 33:1076–1082