

Pneumologie 2018 · 15:196–201
<https://doi.org/10.1007/s10405-018-0182-x>
Online publiziert: 9. Mai 2018
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2018

Redaktion

M. Gappa, Wesel
M. Rose, Leipzig
M. Rosewich, Altötting



CrossMark

M. Rosewich

Kreiskliniken Altötting-Burghausen, Altötting, Deutschland

Allergenspezifische Immuntherapie bei Asthma bronchiale

Einleitung

Asthma und Allergien haben sich in der westlichen Welt zu den Epidemien des 21. Jahrhunderts entwickelt und stehen in enger Beziehung zueinander. Allergische Erkrankungen nehmen seit den 1960er Jahren kontinuierlich zu und betreffen heute im Mittel 10–30 % der Bevölkerung eines Landes und bis zu 40 % der Kinder [1]. Obwohl Allergien die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen, werden sie von den Betroffenen und ihrer Umwelt häufig bagatellisiert und oftmals viel zu selten einer adäquaten Behandlung zugeführt [2].

Prinzipiell stehen drei Behandlungsmöglichkeiten zur Wahl: An erster Stelle steht die Allergenvermeidung (z. B. Abschaffen des symptomauslösenden Haustiers). Für nicht oder nur sehr schwer vermeidbare Allergene wie Pollen oder Hausstaubmilben stehen sowohl symptomatische Therapieoptionen (z. B. topische Steroide oder Antihistaminika) als auch die allergenspezifische Immuntherapie (SIT) zur Verfügung. Die SIT, erstmals beschrieben durch Leonard Noon im Jahre 1911, ist darunter die einzige, den Krankheitsverlauf modulierende Behandlungsform, die auch Jahre nach dem Ende der Therapie einen anhaltenden therapeutischen Effekt zeigt. Heute sind zur spezifischen Immuntherapie subkutane (SCIT) und sublinguale (SLIT) Therapeutika für Kinder und Erwachsene kommerziell verfügbar und werden bei allergischen Erkrankungen erfolgreich eingesetzt [3].

Allergie und Asthma

Asthma ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, die häufig schubweise verläuft und durch eine bronchiale Hyperreagibilität charakterisiert ist. Bei entsprechender genetischer Disposition kommt es durch verschiedene Umweltreize, wie z. B. Allergene oder Infektionen, zu einer variablen Behinderung des expiratorischen Atemflusses, welche mit Husten und Giemen einhergeht und im Verlauf zu einem Umbau der Atemwege (Remodeling) führt. In aktuellen Daten des Robert Koch-Instituts konnte eine allergische Sensibilisierung bei 48,6 % der Erwachsenen und 40,8 % der Kinder in Deutschland nachgewiesen werden; ein Drittel ist gegen wenigstens ein Inhalationsallergen sensibilisiert (Erwachsene 33,6 %, Kinder 36,2 %; [4]) und 16 % der Kinder und Jugendlichen sind von einer allergischen Erkrankung betroffen. Weltweit leiden etwa 300 Mio. Menschen an Asthma [5]. In Deutschland wird die Lebenszeitprävalenz für Asthma auf 8,6 % geschätzt, bis zum 17. Lebensjahr auf 6,3 % [1]. Mit mehr als 800.000 betroffenen Kindern und Jugendlichen gehört Asthma somit zu den häufigsten chronischen Erkrankungen des Kindesalters. Beginnen die asthmatischen Beschwerden früh, liegt oft eine positive (Familien-)Anamnese für allergische Erkrankungen, wie z. B. eine atopische Dermatitis, eine allergische Rhinitis und eine allergische Konjunktivitis vor.

Während klar ist, wie Allergene Asthmaexazerbationen auslösen können [6], ist es Gegenstand aktueller Forschung,

wie genau Allergene die Asthmaentwicklung fördern. Sicher ist, dass eine frühe Sensibilisierung und die Exposition gegenüber einem Allergen die Wahrscheinlichkeit, an Asthma zu erkranken, erhöhen und dass Kinder mit Giemen und Allergien ein deutlich höheres Risiko tragen, an Asthma zu erkranken, als nicht-sensibilisierte Kinder [7]. Saisonale und ganzjährige Verlaufsformen müssen unterschieden werden, da vor allem ganzjährige Allergene, wie bei der Hausstaubmilben- oder Tierhaarallergie, das Risiko erhöhen, an Asthma zu erkranken. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass eine frühe Sensibilisierung gegen diese ganzjährigen Allergene auch das Risiko für ein schweres Asthma im Erwachsenenalter erhöht [8]. Auf der anderen Seite hat mehr als die Hälfte aller Kinder, die in den ersten Jahren unter Asthma leiden, im Erwachsenenalter keine Beschwerden mehr [9].

» Bei der Entwicklung eines Asthma bronchiale haben Allergien in jeder Altersgruppe eine herausragende Bedeutung

Bei Erwachsenen konnte in verschiedenen Studien ein klarer Zusammenhang zwischen dem Auftreten sowie der Schwere des Asthma und einer allergischen Sensibilisierung gezeigt werden [10, 11]. Allergien spielen also in der Entwicklung und Aufrechterhaltung des Asthma bronchiale in jedem Alter eine bedeutende Rolle.

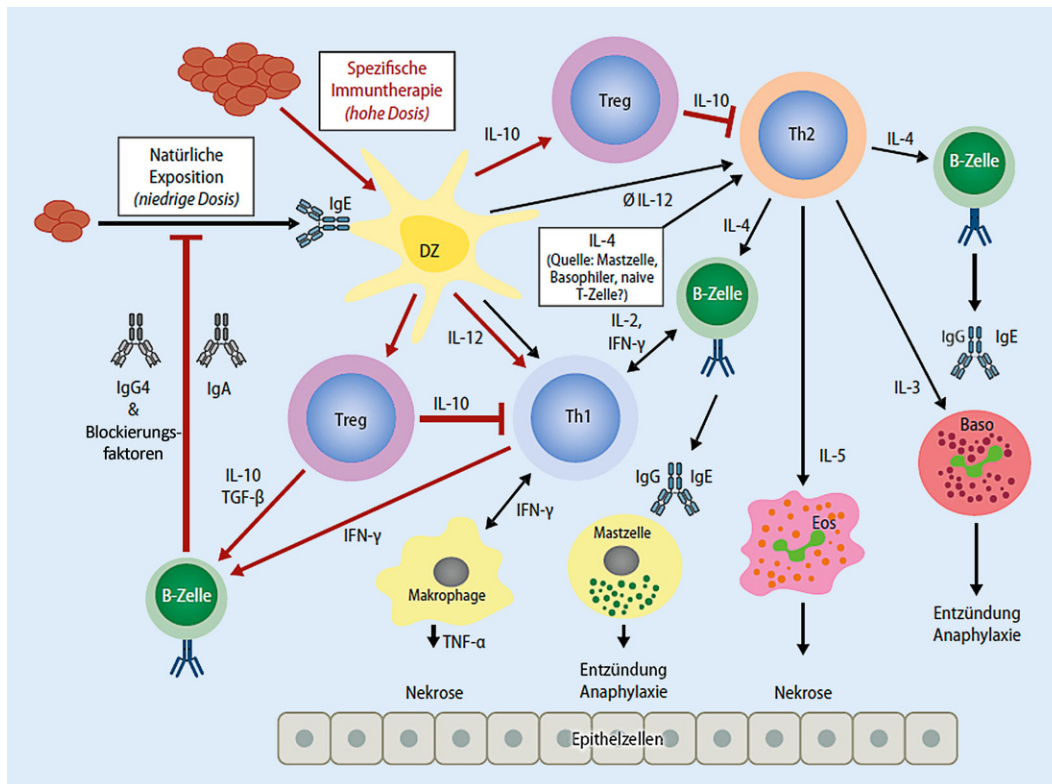


Abb. 1 ◀ Komplexe Darstellung der immunologischen Effekte während einer allergenspezifischen Immuntherapie (SIT). *Baso* basophiler Granulozyt, *DZ* dendritische Zellen, *Eos* eosinophiler Granulozyt, *IFN* Interferon, *IgA* Immunglobulin A, *IgE* Immunglobulin E, *IgG* Immunglobulin G, *IL* Interleukin, *TGF* transforming growth factor, *Th* T-Helferzelle, *Treg* regulatorische T-Zelle. Mit freundl. Genehmigung der Leitlinienautoren [12]

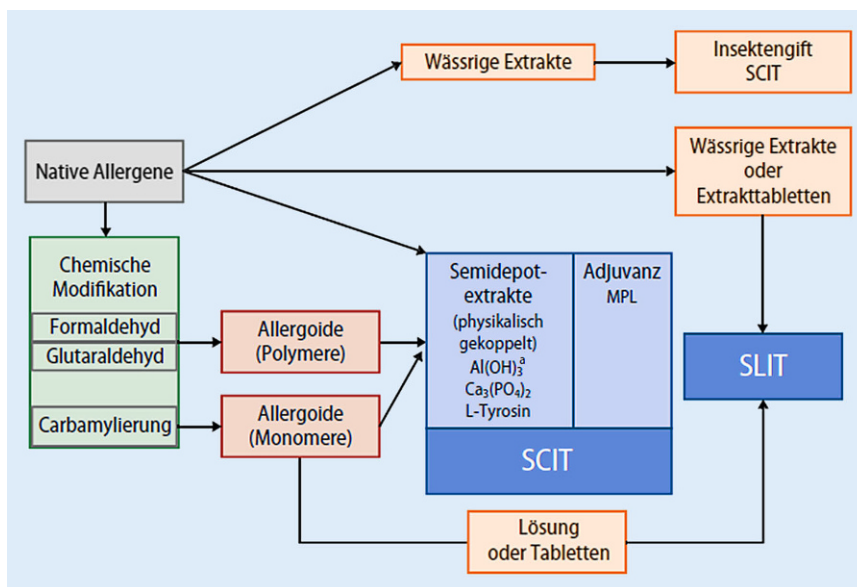


Abb. 2 ▲ Verfügbare Allergenextrakte zur allergenspezifischen Immuntherapie (SIT). $Al(OH)_3$ Aluminiumhydroxid, $Ca_3(PO_4)_2$ Kalziumphosphat, *MPL* Monophosphoryl lipid A, ^aWirkt auch als Adjuvanz. Mit freundl. Genehmigung der Leitlinienautoren [12]

Spezifische Immuntherapie

Die SIT ist die einzige krankheitsmodifizierende Behandlungsmöglichkeit und somit kausale Therapie bei allergisch bedingten Erkrankungen. Sie wird heute für viele atopische Erkrankungen eingesetzt

bzw. evaluiert [12]. Neben der allergenspezifischen Toleranzinduktion kann die SIT sowohl Neusensibilisierungen vorbeugen, als auch die Progression der Erkrankung von der allergischen Rhinokonjunktivitis hin zum Asthma bronchiale oder den Übergang von milden

allergischen Symptomen hin zu schweren Verlaufsformen unterdrücken [13]. Auch wenn der genaue Wirkmechanismus der SIT noch nicht vollständig verstanden ist, stehen Modelle zum Verständnis zur Verfügung (Abb. 1). Die repetitive Gabe großer Allergenmengen (Abb. 2) über die Subkutis (SCIT) oder über die Schleimhaut (SLIT) führen dabei zunächst zu einer Hemmung der Degranulation von Mastzellen und Basophilen nach Allergenstimulation und in der Folge zu einer Unterdrückung systemischer Reaktionen. Dendritische Zellen setzen IL-10 und IL-12 frei und wirken damit auf T-regulatorische Zellen und auf T-Helfer-Zellen (Typ 1). TGF-β aus antigenspezifischen, regulatorischen T-Zellen (Treg) initiiert im weiteren Verlauf einen Prozess, der unter anderem zu einer Aktivitätsminderung von Mastzellen, Basophilen und Eosinophilen führt, die Ausschüttung von Th2-Zytokinen (z. B. IL-4 und IL-13) hemmt und B-Zellen zur Produktion von IL-10 und IgG4 und in geringerem Masse auch IgG1 und IgA anregt. Noch später nehmen dann Anzahl und Aktivität von gewebeständigen Mastzellen und Eosinophilen sowie die spezifische IgE-Antwort ab [14]. So führt

Hier steht eine Anzeige.



die spezifische Immuntherapie im Verlauf zu einer Dämpfung der Immunantwort und somit zu einer Abnahme der Entzündung im Gewebe.

SIT zur Therapie von Patienten mit Asthma bronchiale

Die SIT kann eine inhalative Asthma-therapie sicher nicht ersetzen, aber sinnvoll ergänzen. Die Indikation zur spezifischen Immuntherapie wird beim Asthma bronchiale seltener gestellt als bei der allergischen Rhinokonjunktivitis, obwohl in zahlreichen Studien gut dokumentiert werden konnte, dass die SIT bei etablierter Erkrankung wirkt (tertiäre Prävention; [15, 16]). Es konnte gezeigt werden, dass sowohl Asthmasymptome, der Bedarf an Asthmamedikamenten wie auch die spezifische und unspezifische bronchiale Hyperreagibilität nach SIT abnahmen. Dies gilt umso mehr, wenn zusätzlich eine allergische Rhinitis vorliegt und wenn ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Atemwegsbeschwerden und einem vermuteten Allergen hergestellt werden kann. Daher kann in unklaren Fällen eine spezifische bronchiale Provokation mit dem verdächtigen Allergen gerechtfertigt sein [17]. Außerdem sollte die Therapie auf den Einsatz von Präparaten beschränkt werden, für die eine erfolgreiche Behandlung in klinischen Studien belegt werden konnte [18, 19].

» Auch beim schweren Asthma kann eine SIT empfehlenswert sein

Die Datenlage beim schweren Asthma bronchiale (Grad III und IV) ist unklar. Viele Autoren lehnen eine SIT in dieser Patientengruppe ab, obwohl in den letzten 10 Jahren in Europa und in den letzten 4 Jahren in den USA keine Todesfälle durch eine SIT mehr dokumentiert wurden [20]. Außerdem lieferte die Arbeitsgruppe unter Nicole Lambert Hinweise, dass eine spezifische Immuntherapie nach einer Vortherapie mit einem Anti-IgE auch in dieser Patientengruppe erfolgreich durchführbar sein könnte (Abb. 3).

Pneumologie 2018 · 15:196–201 <https://doi.org/10.1007/s10405-018-0182-x>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

M. Rosewich

Allergenspezifische Immuntherapie bei Asthma bronchiale

Zusammenfassung

Asthma bronchiale ist mit über 300 Mio. Betroffenen eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Erkrankungen weltweit und führt zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität. Allergien als häufiger Auslöser dieser Erkrankung haben im letzten halben Jahrhundert deutlich an Bedeutung zugenommen und betreffen heute bis zu 30 % der Bevölkerung. Während die allergenspezifische Immuntherapie (SIT) in der Behandlung von Patienten mit allergischer Rhinitis als Standard etabliert ist, wird es vor allem in der Therapie des schweren allergischen Asthmas bronchiale weiter kontrovers diskutiert. Tatsächlich ist die SIT die einzige verfügbare Therapieoption, um Allergien und somit den wichtigsten Auslöser der Asthmaepidemie effektiv zu behandeln. Im Gegensatz zu den symptomatisch wirksamen Therapeutika konnte für die SIT eine anhaltende Besserung

der Symptome über viele Jahre demonstriert werden. Dennoch erhalten weltweit nur 10 % der betroffenen Patienten Zugang zu dieser Therapieform, auch weil das Risiko schwerer Nebenwirkungen von einigen Akteuren als zu hoch eingestuft wird. Angestoßen durch weltweite Standardisierungsbemühungen, die in Deutschland zur Therapieallergene-Verordnung (TAV) führten, stehen heute wirksame und sichere subkutane (SCIT) und sublinguale (SLIT) Therapeutika zur Verfügung. Viele neue Dosierungsschemata und Darreichungsformen, wie z. B. die epikutane oder intralymphatische Immuntherapie, befinden sich in der Entwicklung.

Schlüsselwörter

Asthma · Allergie · Hypersensitivität · Langfristige Allergentoleranz · Präventivmedizin

Allergen-specific immunotherapy for bronchial asthma

Abstract

With more than 300 million affected patients, bronchial asthma is one of the most common chronic inflammatory diseases worldwide and leads to a significant reduction in the quality of life. Allergies, one common cause of this disease, have become increasingly important over the past half century and affect up to 30% of the population today. While allergen-specific immunotherapy (SIT) is a standard care in the treatment of patients with allergic rhinitis, it is still controversially discussed in the treatment of patients suffering from allergic asthma. The use of SIT is the only treatment option available to counteract allergies and, thus, the main cause of the asthma epidemic. In contrast to the symptomatically effective therapeutic agents, a sustained improvement

of symptoms over many years has been demonstrated for SIT; however, only 10% of affected patients worldwide have access to this type of therapy. One reason might be that the risk of severe side effects during the 3–5 years of therapy is considered to be too high. Triggered by worldwide standardization efforts that led to the Therapy Allergen Regulations (TAV) in Germany, effective and safe subcutaneous (SCIT) and sublingual (SLIT) therapeutic agents are available. Many new dosage regimens and administration forms, such as epicutaneous or intralymphatic immunotherapy, are under development.

Keywords

Asthma · Allergy · Hypersensitivity · Long-term allergen tolerance · Preventive medicine

Neben der Begleittherapie bei bereits etabliertem Asthma bronchiale müssen vor allem die präventiven Möglichkeiten der SIT bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden – besonders bei Kindern und Jugendlichen. Aufgrund der zugrundeliegenden Mechanismen der SIT scheint eine Primärprävention denkbar. Die zur Verfügung stehenden Studien zeigten bisher aber noch kei-

ne einheitlichen Ergebnisse [22]. Die Sekundärprävention von allergischem Asthma bronchiale, also die Verhinderung des Etagenwechsels bei bereits eingetretener allergischer Rhinitis (AR) aufgrund einer Pollen- oder Hausstaubmilbenallergie, konnte zuletzt für die SLIT und die SCIT über einen Zeitraum von über 7 Jahren nachgewiesen werden [23].

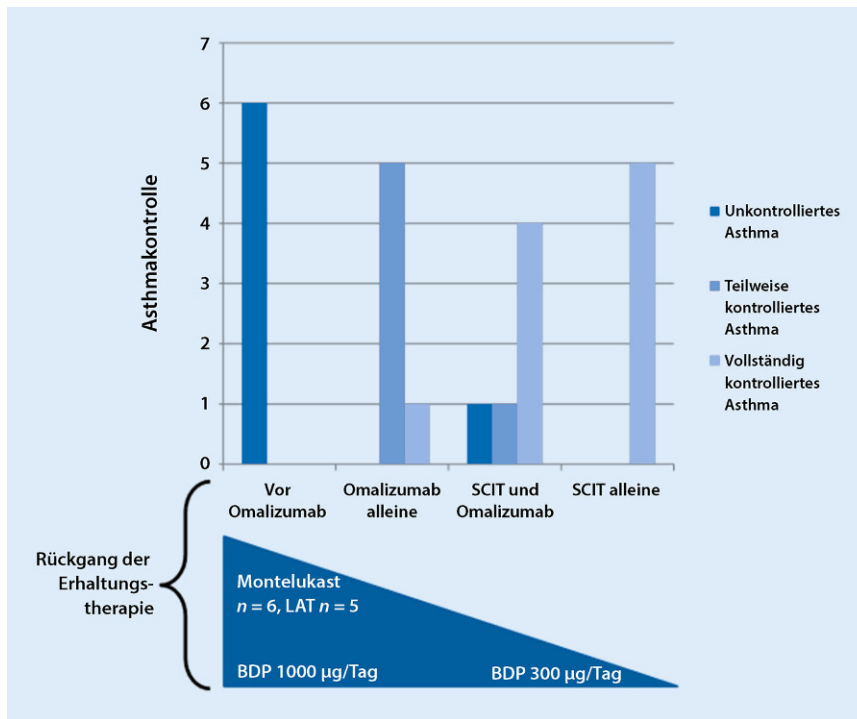


Abb. 3 ▲ Asthmakontrolle unter Omalizumab und SCIT bei Patienten mit vollständig, teilweise kontrolliertem oder unkontrolliertem Asthma. BDP „equivalent of beclomethasone dipropionate“, LAT „long-acting theophylline“. (Aus [21])

In einem Review wurden 6 randomisierte kontrollierte Studien (4 mit jeweils einem Allergen, 2 mit mehreren Allergien) mit insgesamt 550 Teilnehmern ausgewertet [24], die die SCIT mit Placebo oder symptomatischen Therapien verglichen und eine niedrige bis moderate Evidenz für eine Verbesserung der Symptome und des Asthma-Medikation-Scores zeigten. Als Nebenwirkungen wurden lokale Schwellungen (54 % in der SCIT und 53 % in der Placebogruppe), leichte bis schwere Bronchialobstruktion (nach 4,6 % der Injektionen), nicht näher spezifizierte systemische Reaktionen (3–34 %) und Urtikaria (2–19 %) beschrieben. Die Evidenz für die Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie (SLIT) auf Asthmasymptome wurde in 9 Studien mit 471 Teilnehmern (7 mit Hausstaubmilben) als hoch beschrieben; das Nebenwirkungsprofil umfasste lokalen Juckreiz (0,2–50 % in der Verum- und 6–25 % in der Placebogruppe) und milde Allgemeinsymptome, so dass die SLIT insgesamt als nebenwirkungsärmer beschrieben wurde.

Bedauerlicherweise erfolgt aber nicht nur die Indikationsstellung für eine spe-

zifische Immuntherapie zurückhaltend, sondern auch erfolgreiche Maßnahmen für eine adäquate Therapieadhärenz fehlen. So ist der erfolgreiche Abschluss eines Behandlungszyklus von 3–5 Jahren offenbar schwer umzusetzen. In unterschiedlichen Arbeiten konnte bei Erwachsenen eine hohe Drop-out-Rate für SLIT (32,4 %) und SCIT (39,0 %) gezeigt werden [25]. Möglicherweise liegen die Daten für die SCIT bei Kindern etwas höher, sicher aber bei der SLIT deutlich niedriger [26].

Fazit für die Praxis

- Die SIT ist die einzige krankheitsmodifizierende Behandlungsmöglichkeit bei allergisch bedingten Erkrankungen.
- Obwohl die Wirksamkeit der SIT in zahllosen Studien sehr gut belegt ist, besteht weiter eine erhebliche Unterversorgung allergischer Patienten.
- Bei gesicherter Indikation sollte die SIT als Standardtherapie allen betroffenen Patienten angeboten werden. Dies gilt neben der allergischen Rhinitis insbesondere auch für

Patienten, die an einem allergischen Asthma bronchiale leiden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. M. Rosewich

Kreiskliniken Altötting-Burghausen
Vinzenz-von-Paul-Str. 10, 84503 Altötting,
Deutschland
m.rosewich@krk-aoe.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Rosewich hat von den Firmen ALK, Allergopharma, Bencard, Chiesi und Novartis Unterstützung für Forschungstätigkeit, Vortragsreisen und Vortrags honorare erhalten.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Schmitz R, Thamm M, Ellert U, Kalcklöß M, Schlaud M (2014) Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse der KiGGS-Studie – Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 57(7):771–778
- Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F (2000) Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. Am J Respir Crit Care Med 162(4 Pt 1):1391–1396
- Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, Cox L, Demoly P, Frew AJ, O’Hehir R, Kleine-Tebbe J, Muraro A, Lack G, Larenas D, Levin M, Nelson H, Pawankar R, Pfaar O, van Ree R, Sampson H, Santos AF, Du Toit G, Werfel T, van Gerth WR, Zhang L, Akdis CA (2015) International consensus on allergy immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 136(3):556–568
- Bergmann K-C, Heinrich J, Niemann H (2016) Current status of allergy prevalence in Germany: position paper of the Environmental Medicine Commission of the Robert Koch Institute. Allergo J Int 25:6–10
- Pawankar R, Holgate ST, Canonica GW, Lockey RF, Blaiss MS (2013) World Health Organization. White book on allergy 2013 executive summary. World Allergy Organization (WAO), Milwaukee
- Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton R (2003) A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. N Engl J Med 349(15):1414–1422
- Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U (2006) Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. Lancet 368(9537):763–770
- Wolfe R, Carlin JB, Oswald H, Olinsky A, Phelan PD, Robertson CF (2000) Association between allergy and asthma from childhood to middle adulthood in an Australian cohort study. Am J Respir Crit Care Med 162(6):2177–2181
- Bisgaard H, Bønnelykke K (2010) Long-term studies of the natural history of asthma in

- childhood. *J Allergy Clin Immunol* 126(2):187–197 (quiz 198–9)
10. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG (1989) Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 320(5):271–277
 11. Al Obaidi AAH, Al Samarai MAG, Al Samarai YAK, Al Janabi JM (2008) The predictive value of IgE as biomarker in asthma. *J Asthma* 45(8):654–663
 12. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, Friedrichs F, Fuchs T, Hamelmann E, Hartwig-Bade D, Hering T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp MV, Merk H, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Schuster A, Schwerk N, Sitter H, Umpfenbach U, Wedi B, Wöhrl S, Worm M, Kleine-Tebbe J, Kaul S, Schwalbenberg A (2014) Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHN-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVJKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 23(8):282–319
 13. Pajno GB, Barberio G, de Luca F, Morabito L, Parmiani S (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(9):1392–1397
 14. Akdis CA, Akdis M (2015) Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J* 8(1):17
 15. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM (2010) Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001186.pub2>
 16. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Koivikko A, Norberg LA, Valovirta E, Wahn U, Möller C (2007) Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 62(8):943–948. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x>
 17. Schulze J, Rosewich M, Dressler M, Riemer C, Rose MA, Zielen S (2012) Bronchial allergen challenge using the Medicaid dosimeter. *Int Arch Allergy Immunol* 157(1):89–97
 18. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, Ljørring C, Riis B, de Blay F (2016) Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA* 315(16):1715–1725
 19. Zielen S, Kardos P, Madonini E (2010) Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 126(5):942–949
 20. Passalacqua G (2014) Specific immunotherapy in asthma: a comprehensive review. *J Asthma* 51(1):29–33
 21. Lambert N, Guiddir T, Amat F, Just J (2014) Pre-treatment by omalizumab allows allergen immunotherapy in children and young adults with severe allergic asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 25:829–832. <https://doi.org/10.1111/pai.12306>
 22. Holt PG, Sly PD, Sampson HA, Robinson P, Loh R, Lowenstein H, Calatroni A, Sayre P (2013) Prophylactic use of sublingual allergen immunotherapy in high-risk children: a pilot study. *J Allergy Clin Immunol* 132(4):991–993.e1
 23. Jacobsen L, Wahn U, Bilo MB (2012) Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit—the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Clin Transl Allergy* 2:8
 24. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ramanathan M, Segal JB, Ereksom N (2013) Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics* 131(6):1155–1167
 25. Lemberg M-L, Berk T, Shah-Hosseini K, Kasche E-M, Mosges R (2017) Sublingual versus subcutaneous immunotherapy: patient adherence at a large German allergy center. *Patient Prefer Adherence* 11:63–70
 26. Egert-Schmidt A-M, Kolbe J-M, Mussler S, Thum-Oltmer S (2014) Patients' compliance with different administration routes for allergen immunotherapy in Germany. *Patient Prefer Adherence* 8:1475–1481

Was bedeutet eigentlich das CrossMark-Logo im Beitrag?

Springer kennzeichnet seine Zeitschriftenartikel mit dem CrossMark-Logo. CrossMark



ist ein Kennzeichnungsservice von CrossRef. Die Beiträge sind so markiert, damit der Leser sofort erkennen kann, ob ihm die letzte und aktuell gültige Ausgabe eines Beitrags vorliegt.

CrossMark ist eine Initiative mehrerer Verlage, die Lesern von Zeitschriften einen einheitlichen Standard liefern wollen, damit sie die jeweils gültige und aktuellste Ausgabe eines Artikels oder einer anderen Veröffentlichung bekommen. Durch das Markieren mit dem CrossMark-Logo verpflichtet sich Springer, die Inhalte immer auf dem aktuellsten Stand zu halten und den Lesern anzuzeigen, wann und ob Änderungen an dem Beitrag vorgenommen worden sind.

Der Kennzeichnungsservice CrossMark gibt Wissenschaftlern die Gewissheit, dass sie die jeweils aktuellste und somit die letztlich gültige Fassung eines Dokuments lesen. Durch einen einfachen Klick auf das CrossMark-Logo eines Artikels in der HTML-Version öffnet sich die Statusbox mit dem Hinweis, ob es sich hier um die letzte Fassung handelt oder ob Änderungen vorgenommen werden mussten. Dies könnten Verweise auf ein Erratum oder einen zurückgezogenen Artikel sein. Der Zugang zu Crossmark-Informationen muss von Verlagsseite kostenfrei möglich sein.

Mehr Informationen zum CrossMark-Service unter www.crossref.org