



Allergenspezifische Immuntherapie von Nahrungsmittelallergien im Kindesalter. Aktueller Stand und Perspektiven

Einleitung

Nach wie vor sind die 2 Hauptsäulen des Allergiemanagements für Nahrungsmittelallergiker 1.) das strikte Meiden des Allergens und 2.) das Mitführen von Notfallmedikamenten [1]. Trotz des Vermeidungsversuchs sind allergische Reaktionen nach versehentlichem Genuss häufig [2]. Sowohl die eingeschränkte Lebensmittelauswahl als auch die Angst vor schweren allergischen Reaktionen führen zu einer verringerten Lebensqualität bei vielen Patienten mit einer Nahrungsmittelallergie [3]. Daher wird zunehmend an kausalen Therapiemöglichkeiten geforscht. Das Prinzip der spezifischen Immuntherapie hat sich bereits bei Pollen-, Hausstaubmilben- und Wespengiftallergie als eine erfolgreiche Therapieoption bewährt. So wurde in den letzten Jahren dieses Prinzip in Bezug auf Nahrungsmittelallergien untersucht. Da es unter der systemischen, subkutanen Immuntherapie zu vielen Nebenwirkungen kam, liegt mittlerweile der besondere Fokus v. a. auf der oralen Immuntherapie (OIT). Diese wurde bislang vorrangig bei Kindern mit Hühnerei-, Kuhmilch- oder Erdnussallergie untersucht. Der vorliegende Beitrag liefert eine Übersicht über aktuelle klinische Studien zur allergenspezifischen Immuntherapie bei Nahrungsmittelallergien im Kindesalter. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der OIT. Außer-

dem werden weitere mögliche, zukünftige Konzepte der allergenspezifischen Immuntherapie für Nahrungsmittelallergiker diskutiert (■ Tab. 1).

Orale Immuntherapie (OIT)

Prinzip der OIT

Das Prinzip der OIT bei Nahrungsmittelallergien besteht in der oralen Verabreichung kleiner Mengen des Nahrungsmittelallergens, die langsam über einen definierten Zeitraum gesteigert werden. Das primäre Ziel der Immuntherapie ist es, eine Desensibilisierung gegenüber dem entsprechenden Nahrungsmittelallergen zu erreichen. Dies bedeutet, dass unter der laufenden Therapie eine bestimmte Allergendosis vertragen wird, die die Patienten dann vor allergischen Reaktionen nach versehentlichem Genuss schützen würde. Ein längerfristiges Ziel der Immuntherapie ist es, eine anhaltende, „robuste“ Toleranz zu induzieren, die auch nach Unterbrechung der OIT und ohne eine regelmäßige Allergenaufnahme erhalten bleibt. Durch Erreichen einer anhaltenden Toleranz kann das Nahrungsmittel dann ohne Einschränkungen verzehrt werden. Bisher fehlt ein standardisiertes Vorgehen für die OIT bei Nahrungsmittelallergien. Jedoch wird in der Regel mit einer langsamen Steigerungsphase über mehrere Wochen bis Mona-

te begonnen. Anfangs erhalten die Patienten eine tägliche sehr geringe orale Allergendosis, die etwa alle 2 Wochen bis zu einer bestimmten Zieldosis gesteigert wird (■ Abb. 1). Anschließend wird eine Erhaltungsphase über mehrere Wochen durchgeführt, bei der die Zieldosis täglich zu Hause verzehrt wird. Sowohl im Anschluss an die Erhaltungsphase als auch vor Beginn der OIT wird in den meisten Studien eine orale Provokation mit dem entsprechenden Nahrungsmittel durchgeführt, um

Infobox 1 Verschiedene Endpunkte zur Erfassung der Wirksamkeit der OIT bei Nahrungsmittelallergien

Messung der Wirksamkeit der OIT

- Erhaltungsdosis: Anzahl der Patienten, die eine festgelegte Zieldosis im Rahmen der OIT erreichen
- Reaktionsschwelle: Steigerung der Reaktionsschwelle bzw. der maximal tolerierten Dosis gemessen unter oraler Provokation vor und während der Erhaltungsphase der OIT
- Desensibilisierung: Anzahl der Patienten, die keine Reaktion bei oraler Provokation während der Erhaltungsphase der OIT aufweisen
- Toleranz (anhaltende klinische Verträglichkeit): Anzahl der Patienten, die keine Reaktion bei oraler Provokation nach Unterbrechung der Erhaltungsphase der OIT aufweisen

Tab. 1 Übersicht über bisher veröffentlichte kontrollierte Immuntherapiestudien bei Kindern mit Hühnerei-, Kuhmilch- oder Erdnussallergie

Intervention		Publizierte Studien			
			Erdnuss	Kuhmilch	Hühnerei
SLIT Sublinguale Immuntherapie		<i>n</i> = 3	[18, 32–34]		
	Kombination aus sublingualer und anschließender oraler Immuntherapie	<i>n</i> = 1		[27]	
EPIT Epikutane Immuntherapie		<i>n</i> = 3 ^a	[36, 38]	[35]	
OIT Orale Immuntherapie		<i>n</i> = 13 ^b	[12, 13]	[5, 6, 26, 48, 49]	[7, 14–16, 50, 51]
	Orale Immuntherapie plus Anti-IgE	<i>n</i> = 1		[41]	
	Orale Immuntherapie plus Probiotika	<i>n</i> = 1	[43]		
	Orale Immuntherapie mit mehreren Nahrungsmittelallergenen gleichzeitig	<i>n</i> = 1	[44]	[44]	[44]

^aDaten nur als Abstract/Letter to the Editor veröffentlicht; ^bweitere 2 kontrollierte OIT-Studien, die sowohl Kinder mit Hühnerei- als auch Kuhmilchallergie gleichzeitig eingeschlossen haben [19, 52]
n Anzahl der Studien, *EPIT* epikutane Immuntherapie, *OIT* orale Immuntherapie, *SLIT* sublinguale Immuntherapie

die Wirksamkeit unter Therapie hinsichtlich einer Desensibilisierung zu messen. Um zu zeigen, ob durch die OIT neben einer Desensibilisierung auch eine anhaltende klinische Verträglichkeit („robuste“ Toleranz) induziert werden kann, muss die OIT für einen definierten Zeitraum, in bisherigen Studien meist mehrere Wochen, gestoppt werden und dann erneut eine orale Nahrungsmittelprovokation durchgeführt werden. Die Wirksamkeit der Immuntherapie wurde in bisher publizierten Studien anhand unterschiedlicher primärer Endpunkte erfasst (■ Infobox 1; [4]). Am häufigsten wurde dabei als primärer Endpunkt die Entwicklung einer Desensibilisierung gewählt, also die Anzahl der Patienten erfasst, die unter der Nahrungsmittelprovokation nach der OIT keine Reaktionen mehr zeigten.

Das Fehlen standardisierter Protokolle für die OIT erschwert einen Vergleich bisher publizierter Ergebnisse. Beispielsweise wurde in einigen Studien keine Provokation vor Therapiebeginn durchgeführt. Darüber hinaus unterscheiden sich die Provokationsprotokolle publizierter Studien u. a. hinsichtlich der Titrationsstufen oder der eingesetzten Matrix, in

der das Allergen verabreicht wird. Bezüglich der verabreichten Allergendosis im Rahmen der Provokation oder der Immuntherapie gab es häufig ungenaue oder fehlende Angaben bezüglich der korrespondierenden Proteinmengen. Außerdem unterscheiden sich die Protokolle bisheriger Studien hinsichtlich der Höhe der Anfangs- und Zieldosis der OIT, des Zeitraums der Steigerungs- und Erhaltungsphase oder Zeitraum der Unterbrechung der OIT vor erneuter Provokation sowie der Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs (z. B. expliziter Ein- oder Ausschluss von Patienten mit Anaphylaxie oder schwerem Asthma [5–7]).

Desensibilisierung unter OIT

Bisher publizierte kontrollierte Studien zur Hühnerei-, Kuhmilch- und Erdnuss-OIT zeigen deutlich, dass bei vielen Patienten eine Verträglichkeit des entsprechenden Allergens unter laufender Therapie im Vergleich zur Kontrolle erreicht werden konnte (■ Tab. 2). In den meisten Studien konnten weit über zwei Drittel der Patienten die angestrebte Zieldosis des Allergens im Laufe der OIT tolerie-

ren. Auch deutlich mehr Patienten erreichten unter OIT eine Desensibilisierung (15–94 %, ■ Tab. 2) als unter reiner Eliminationsdiät oder Placebo-OIT (0–23 %). Diese „desensibilisierten“ Patienten zeigten also keine allergischen Reaktionen während der Nahrungsmittelprovokation am Ende der Studien. In 2 randomisierten, kontrollierten Studien zur Kuhmilch- und Hühnerei-OIT, erreichten jedoch nur 0 % [7] bzw. 37 % [6] der Kinder die angestrebte Zieldosis. In diesen Studien wurden, im Gegensatz zu anderen Studien, nur Patienten mit einer besonders schweren Nahrungsmittelallergie gegen Kuhmilch bzw. Hühnerei eingeschlossen. Also Patienten, die bereits eine sehr schwere bzw. anaphylaktische Reaktion auf das entsprechende Nahrungsmittel erlitten hatten, stark erhöhte spezifische Immunglobulin-E-(IgE)-Werte aufwiesen [6] oder bereits auf sehr geringe Allergenmengen reagiert hatten [7].

Auch mehrere Metaanalysen konnten die Wirksamkeit hinsichtlich einer Desensibilisierung unter OIT verifizieren [8–11]. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2013 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von OIT und SLIT (sublinguale Immuntherapie) bei verschiedenen Nahrungsmittelallergien untersucht [8]. In die Analyse zur OIT wurden 16 kontrollierte Studien eingeschlossen, bei denen im Anschluss an die Therapie eine doppelblinde placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation durchgeführt wurde. Dabei zeigte sich, dass Patienten unter OIT ein signifikant niedrigeres Risiko aufwiesen, auf das entsprechende Nahrungsmittel unter Provokation zu Studienende zu reagieren als Patienten der Kontrollgruppen (RR 0,19; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,09–0,37). Auch Metaanalysen zur OIT bei Kuhmilch- oder Hühnereiallergie konnten bei einem Großteil der Patienten eine gute Wirksamkeit in Hinblick auf eine Desensibilisierung zeigen [9–11]. Jedoch wiesen die Autoren daraufhin hin, dass die Daten auf einer geringen Anzahl randomisierter, kontrollierter Studien mit kleinem Studienkollektiv und stark unterschiedlichen Studiendesigns basieren.

V. Trendelenburg · K. Blümchen

Allergenspezifische Immuntherapie von Nahrungsmittelallergien im Kindesalter. Aktueller Stand und Perspektiven**Zusammenfassung**

Seit mehreren Jahren wird zunehmend an kausalen Therapiemöglichkeiten für Nahrungsmittelallergien geforscht, besonderer Fokus lag dabei auf der oralen Immuntherapie (OIT) bei Hühnerei-, Kuhmilch- und Erdnussallergie im Kindesalter. Die Möglichkeit einer Desensibilisierung oder Steigerung der Reaktionschwelle unter OIT konnte bislang in mehreren Studien gezeigt werden. Jedoch waren auch schwere Nebenwirkungen unter dieser Behandlungsmethode keine Seltenheit. Ob die OIT zu einer andauernden, „robusten“ Toleranzentwicklung bei den Patienten führen kann, ist noch nicht ausreichend untersucht. Neben der OIT wurden auch vereinzelt Studien zur sublingualen (SLIT) und epikutanen Immuntherapie (EPIT)

durchgeführt, mit dem Ziel, ein verbessertes Nebenwirkungsprofil zu erreichen. Auch eine Kombination aus SLIT und OIT oder eine parallele Behandlung mit Anti-IgE oder Probiotika wurden in ersten Pilotstudien untersucht. Weitere placebokontrollierte Studien mit größerem Patientenkollektiv sind allerdings nötig, um standardisierte Protokolle entwickeln zu können, bevor die Immuntherapie in Zukunft als Behandlungskonzept bei Nahrungsmittelallergien im Kindesalter auch außerhalb der klinischen Forschung zum Einsatz kommen kann.

Schlüsselwörter

Nahrungsmittelallergien · Orale Immuntherapie · Sublinguale Immuntherapie · Desensibilisierung · Toleranz

Bisher gibt es nur wenige kontrollierte Studien zur OIT mit Erdnuss [12, 13]. In einer kürzlich publizierten randomisierten, kontrollierten Studie aus Großbritannien wurden 99 Kinder zwischen 7 und 16 Jahren eingeschlossen und erhielten entweder eine OIT mit Erdnuss oder führten eine reine Eliminationsdiät durch [12]. Nach etwa 6 Monaten waren signifikant mehr Kinder unter OIT im Vergleich zu Kindern der Kontrollgruppe desensibilisiert (49 % vs. 0 % in der Intention-to-treat (ITT)-Analyse). Kinder unter OIT konnten ihre maximal tolerierte Dosis im Median um mehr als das 25fache steigern als Kinder, die eine reine Eliminationsdiät durchführten.

Insgesamt zeigen also bisher publizierte Studien eine gute Wirksamkeit der OIT hinsichtlich einer Desensibilisierung bei einem Großteil der Patienten.

Toleranzentwicklung unter OIT

Auch wenn durch die OIT eine Desensibilisierung der meisten Patienten und somit möglicherweise ein Schutz vor allergischen Reaktionen nach versehentlichem Verzehr im Alltag unter laufender Therapie erreicht werden kann, bleibt derzeit noch unklar, ob die OIT auch zu einer langfristigen, „robusten“ oder heilenden Toleranz führen kann.

Eine placebokontrollierte OIT-Studie mit Hühnerei-allergischen Kindern zeigte, dass nach 22 Monaten OIT und 4–6 Wochen OIT-Pause, 28 % der Kinder der Verumgruppe und keines der Kinder der Placebogruppe tolerant gegenüber Hühnerei waren [14]. Dabei wurde jedoch nur eines von 15 Kindern der Kontrollgruppe am Ende der Studie provoziert, wodurch keine valide Aussage der Toleranzinduktion durch OIT im Vergleich zu einer möglichen natürlichen Toleranzentwicklung möglich ist. Eine Desensibilisierung vor OIT-Pause wiesen weit mehr Patienten auf (75 % der Verumgruppe). Auch 2 aktuelle randomisierte, kontrollierte OIT-Studien zu Hühnerei-allergie, eine davon placebokontrolliert, zeigten ähnliche Ergebnisse [15, 16]. Die Kinder der Verumgruppe erhielten über 3 bzw. 10 Monate eine OIT, dann wurde die Therapie für einen Monat bzw.

3 Monate gestoppt, bevor eine orale Hühnereiprovokation erfolgte. Dabei wiesen 37 % bzw. 29 % der Verumpatienten nach Pause der OIT eine Toleranz auf und reagierten nicht mehr unter Provokation. Währenddessen hatten nur 3–7 % der Kontrollgruppen in dem gleichen Zeitraum eine spontane Toleranz entwickelt. In beiden Studien, ähnlich zu den oben erwähnten Ergebnissen [14], waren jedoch nur etwa ein Drittel der Patienten, die unter OIT bereits eine Desensibilisierung erreicht hatten, auch nach Un-

terbrechung einer regelmäßigen Allergenaufnahme tatsächlich tolerant [15–16].

Keywords

Food allergy · Oral immunotherapy · Sublingual immunotherapy · Desensitization · Tolerance

terbrechung einer regelmäßigen Allergenaufnahme tatsächlich tolerant [15–16].

Auch bezüglich der OIT mit Erdnuss gibt es wenige Daten zur Toleranzentwicklung nach einer Therapieunterbrechung. In einer Pilotstudie ohne Kontrollgruppe aus unserer Arbeitsgruppe erhielten 23 Kinder mit Erdnussallergie eine OIT für 9 Monate [17]. Nach 2-wöchiger Unterbrechung der Therapie wurde eine orale Provokation durchgeführt. Nur 13 % der Kinder zeigten dabei eine Toleranz. In einer Studie, die als primäres

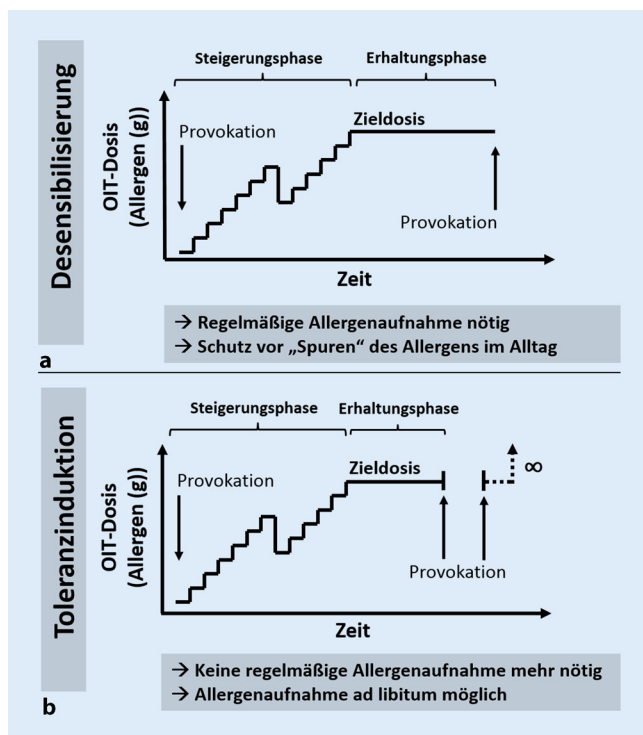


Abb. 1 ◀ Schema der oralen Immuntherapie (OIT) bei Nahrungsmittelallergien. Eine Desensibilisierung (a) ist erreicht, wenn unter oraler Provokation bei laufender OIT keine Reaktion auftritt. Eine anhaltende Toleranz (b) ist erreicht, wenn die OIT im Anschluss an die Erhaltungsphase für einen bestimmten Zeitraum gestoppt wird und bei erneuter Provokation keine Reaktion auftritt

Ziel sublinguale Immuntherapie (SLIT) und OIT bei Kindern mit Erdnussallergie verglichen, konnte gezeigt werden, dass 27 % der Kinder nach etwa 2 Jahren OIT und anschließender 4-wöchiger Unterbrechung eine Toleranz unter finaler Provokation zeigten [18].

Zumindest in Studien zur Hühnerei-OIT zeigte sich also, dass bei etwa zwei Drittel der Patienten nach Unterbrechung der regelmäßigen Allergenaufnahme keine orale Toleranz aufrechterhalten werden kann. Auch wenn bis zu 37 % der Patienten keine Reaktion unter oraler Nahrungsmittelprovokation nach OIT-Pause zeigen, ist zu vermuten, dass eine langfristige, regelmäßige, wenn vielleicht auch nicht mehr tägliche Allergenaufnahme nötig ist, um die erreichte klinische Verträglichkeit dauerhaft bei den meisten Patienten zu erhalten.

Sicherheit der OIT

Trotz vielversprechender Ergebnisse hinsichtlich einer Wirksamkeit der OIT, kam es bei einem Großteil der Patienten zu Nebenwirkungen. In bisher publizierten Arbeiten zeigte sich, dass Patienten unter OIT deutlich häufiger unter Nebenwirkungen litten als Patienten der Kontroll-

oder Placebogruppen (Tab. 3). Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten hierbei milde bis moderate Symptome der Haut oder des Gastrointestinaltrakts wie oraler Juckreiz und leichte Schleimhautschwellung oder Bauchschmerzen und Erbrechen. Aber auch schwerere Nebenwirkungen wie multisystemische Reaktionen oder Symptome wie Giemen oder Atemnot traten unter OIT auf. In einer kontrollierten Studie zur Erdnuss-OIT kam es bei 22 % der Patienten zu pulmonalen Symptomen [12]. Nurmatov et al. untersuchten in ihrer Metaanalyse das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen unter OIT bei Kindern und Erwachsenen [8]. Es zeigte sich dabei ein signifikant erhöhtes Risiko für lokale oder milde Nebenwirkungen (Relatives Risiko [RR] 1,47) im Vergleich zu Kontrollgruppen. Es konnte gezeigt werden, dass verschiedene Augmentationsfaktoren wie virale oder bakterielle Infekte, Sport oder Heuschnupfen in der Pollensaison während der OIT zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen führen können [5, 19, 20]. Auch wenn es im Rahmen der OIT insgesamt selten zu schweren Nebenwirkungen kam, benötigten in den randomisierten, kontrollierten Studien

zur OIT dennoch bis zu 31 % der Patienten der Verumgruppe und nur 1 % der Patienten der Kontrollgruppe eine Behandlung mit Adrenalin. In bisherigen Studien brachen bis zu über einem Drittel der Verumpatienten (0–36 %), im Vergleich zu 0–10 % der Kontroll- bzw. Placebo-Patienten, die OIT aufgrund von Nebenwirkungen ab [4]. Dabei handelte es sich meist um persistierende gastrointestinale Symptome. In einer nicht kontrollierten Studie zur Hühnerei-OIT wurde versucht, Prädiktoren für das Auftreten von Nebenwirkungen zu identifizieren [21]. So zeigte sich, dass ein Studienabbruch mit einer Asthmad Diagnose, höheren spezifischen IgE-Werten und einer niedrigeren Reaktionsschwelle unter oraler Provokation vor OIT assoziiert war. Einige Fallberichte und retrospektive Berichte beschrieben auch einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer eosinophilen Ösophagitis (EoE) und OIT [22–24]. Bei einer eosinophilen Ösophagitis kommt es zu einer schweren intraepithelialen, eosinophilen Infiltration des Ösophagus. Die Patienten leiden meist unter einer Dysphagie. Eine kürzlich erschienene Metaanalyse zeigte, dass bei 2,7 % der OIT-Patienten eine EoE auftrat [25]. Da jedoch in klinischen OIT-Studien bisher kein EoE-Screening vor Studieneinschluss erfolgt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Erkrankung bereits vor Beginn der OIT bei den Patienten bestanden hatte.

Insgesamt fehlen zur Bewertung der Sicherheit, ebenso wie bei der Wirksamkeit, noch Daten unter langfristiger OIT. Da sicherlich ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen unter OIT besteht und unter dem Aspekt, dass ein Großteil der Nebenwirkungen bei den OIT-Gaben zu Hause auftrat, ist die OIT derzeit nur im Rahmen von klinischen Studien zu empfehlen.

Langzeitwirkung der OIT

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es nur wenige Langzeitstudien zur OIT. Keet et al. befragten Familien aus 2 verschiedenen Kuhmilch-OIT-Studien [26–28]. Von insgesamt 32 Kindern, die im Rahmen einer OIT bereits eine Desensibilisierung

Tab. 2 Übersicht kontrollierter Studien zur oralen Immuntherapie bei Kindern mit Kuhmilch-, Hühnerei- und Erdnussallergie. Die Daten wurden anhand aller ursprünglich eingeschlossenen, randomisierten Patienten berechnet („intention to treat“)

	Patienten (n =)	Erhaltungsdosis (Protein) ^a	Erhaltungsdosis erreicht (%)	Tolerant unter Pro- vokation direkt im Anschluss an OIT (%; Desensibilisierung)	Tolerant unter Provokation nach Unterbre- chung der OIT (%)
<i>Kuhmilch</i>					
Longo et al. 2008, Italien [6]	30 Verum	~ 5 g ^b	37	(23 % uneingeschränk- ter, symptomfreier Verzehr)	n. d.
	30 KM-freie Diät	–	–	0	
Pajno et al. 2010, Italien [48]	15 Verum	~ 6,6 g ^b	67	67	n. d.
	15 Sojamilch	–	–	0	
Martorell et al. 2011, Spanien [49]	30 Verum	~ 6,6 g ^b	90	(90 % uneingeschränk- ter, symptomfreier Verzehr)	n. d.
	30 KM-freie Diät	–	–	23	
Skripak et al. 2008, USA [5]	13 Verum	0,5 g	92	15	n. d.
	7 Placebo	–	–	0	
Salmivesi et al. 2012, Finnland [26]	18 Verum	6,4 g	78	(72 % uneingeschränk- ter, symptomfreier Verzehr)	n. d.
	10 Placebo	–	–	n. d.	
<i>Hühnerei</i>					
Fuentes-Aparicio et al. 2011, Spanien [50]	40 Verum	~ 7 g ^b	92,5	50	n. d.
	32 HE-freie Diät	–	–	22	
Meglio et al. 2013, Italien [51]	10 Verum	~ 3,9 g ^b	80	n. d.	n. d.
	10 HE-freie Diät	–	–	10	
Dello Iacono et al. 2013, Italien [7]	10 Verum	~ 6 g ^b	0	0	n. d.
	10 HE-freie Diät	–	–	0	
Escudero et al. 2015, Spanien [16]	30 Verum	1 halbgares Ei/48 Stunden + eihalti- ge Ernährung	93	n. d.	37
	31 HE-freie Diät	–	–	n. d.	3
Burks et al. 2012, USA [14]	40 Verum	2 g	n. a.	75	28
	15 Placebo	–	–	0 (nur ein Kind provo- ziert)	0 (kein Kind provo- ziert)
Caminiti et al. 2015, Italien [15]	17 Verum	3,1 g ^b	94	94	29
	14 Placebo	–	–	0	7
<i>Erdnuss</i>					
Anagnostou et al. 2014, UK [12]	49 Verum	0,8 g	84	49	n. d.
	50 EN-freie Diät	–	–	0	
Varshney et al. 2011, USA [13]	19 Verum	4 g	84	79	n. d.
	9 Placebo	–	–	0	

^a150 ml Kuhmilch ~ 5 g Kuhmilchprotein, 1 Hühnerei (55 g) ~ 7 g Hühnereiprotein, 4 g Erdnuss (etwa 4 Erdnüsse) ~ 1 g Erdnussprotein

^bProteinmenge wurde nicht klar definiert, Menge geschätzt anhand der angegebenen Menge des Nahrungsmittels

KM Kuhmilch, HE Hühnerei, EN Erdnuss, OIT orale Immuntherapie, n. a. nicht angegeben, n. d. nicht durchgeführt

Tab. 3 Übersicht zu Sicherheitsparametern kontrollierter Studien zu oraler Immuntherapie bei Kindern mit Kuhmilch-, Hühnerei- und Erdnussallergie (Studien siehe Tab. 2)

	Kuhmilch-OIT (% Patienten)	Hühnerei-OIT (% Patienten)	Erdnuss-OIT (% Patienten)
Auftreten von Nebenwirkungen	V: 67–100 K: 0–50	V: 29–100 K: 0–50	V: Angabe fehlt K: Angabe fehlt
Abbruch der OIT wegen Nebenwirkungen	V: 3–20 K: 0–10	V: 0–36 K: 0–7	V: 8–16 K: 0
Adrenalingabe während OIT	V: 7–31	V: 0–26	V: 2–7

OIT orale Immuntherapie, V Verumgruppe; K Kontrollgruppe

erreicht hatten, konnten nach drei bis fünf Jahren unter OIT nur 23 % mindestens eine Portion Kuhmilch pro Tag ohne Symptome zu sich nehmen. 19 % der desensibilisierten Kinder erlitten im Laufe des Beobachtungszeitraums eine anaphylaktische Reaktion nach dem Verzehr von Kuhmilch. Bei 9 % der Kinder wurde mindestens einmal Adrenalin aufgrund einer allergischen Reaktion angewendet. Als Prädiktoren für Nebenwirkungen nach Kuhmilchkonsum zeigten sich ein hohes kuhmilchspezifisches IgE zu Studieneinschluss, häufig auftretende Symptome der Atemwege unter anfänglicher OIT oder einer niedrigen Reaktionsschwelle unter anfänglicher Provokation.

In einer finnischen Studie wurden Kinder bis zu 7 Jahre nach Beginn einer Kuhmilch-OIT nachverfolgt [29]. Von den 28 ursprünglich in die Studie eingeschlossenen Kindern [26] lagen im Follow-up Daten von 24 Kindern vor. 14 dieser 24 Kinder (58,3 %) nahmen täglich bis zu 200 ml Kuhmilch oder Kuhmilchprodukte zu sich, bei drei dieser Kinder kam es darunter jedoch zu Nebenwirkungen. Von den restlichen 10 Kindern schränkten zwei Kinder (8,3 %) die ursprüngliche verzehrte Menge an Kuhmilch aufgrund von Nebenwirkungen ein und acht Kinder (33,3 %) stoppten im Laufe der Nachverfolgung wegen anhaltenden Symptomen den Verzehr von Kuhmilch komplett.

Auch Kinder einer offenen Pilotstudie zur Erdnuss-OIT wurden über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren nachverfolgt [30]. In die ursprüngliche Pilotstudie wurden 39 Kinder eingeschlossen und auf eine Erhaltungsdosis von etwa 8 Erdnüssen gesteigert, 10 Kinder beendeten die Pilotstudie vorzeitig. Von den ver-

bleibenden 29 Kindern zeigten 27 unter oraler Provokation nach 4–22 Monaten der Erhaltungstherapie keine Reaktion (69 % in ITT-Analyse). Sie galten somit als desensibilisiert [31]. Im Rahmen des Follow-up wurden diese Kinder dann auf ca. 16 Erdnüsse gesteigert, 5 Kinder beendeten die Studie vorzeitig [30]. Nach einem Zeitraum von bis zu 5 Jahren wurde die OIT für 4 Wochen pausiert und die verbleibenden Kinder erneut mit Erdnuss provoziert. Insgesamt zeigten 12 der ursprünglich rekrutierten 39 Kinder (31 % in ITT-Analyse) keine Reaktion unter Provokation und hatten somit eine anhaltende klinische Verträglichkeit erreicht. Die Autoren berichteten jedoch auch, dass mehr als die Hälfte der Eltern angaben, dass ihr Kind Erdnuss nicht freiwillig und meist mit Widerwillen im Alltag verzehren würde.

Alternative Methoden der allergenspezifischen Immuntherapie

Sublinguale Immuntherapie (SLIT)

Da die Sicherheit bei der OIT noch ein Problem darstellt, werden auch andere Applikationswege für die IT untersucht, mit dem Ziel ein besseres Nebenwirkungsprofil zu erreichen. Die derzeit am häufigsten untersuchte alternative Behandlungsmethode stellt die SLIT dar. Das prinzipielle Vorgehen bei der SLIT entspricht dem der OIT (siehe [Abb. 1](#)). Das Allergen wird dabei nicht direkt verzehrt, sondern in gelöster Form unter die Zunge des Patienten gegeben. Nach kurzer Zeit wird es entweder ausgespuckt oder geschluckt.

In der bereits beschriebenen Metaanalyse von Nurmatov et al. zeigte sich

auch bei 4 verschiedenen kontrollierten, randomisierten Studien mit Haselnuss-, Pfirsich- und Erdnuss-SLIT eine gute Wirksamkeit hinsichtlich einer Desensibilisierung (RR 0,3) [8]. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie zur SLIT bei 18 erdnussallergischen Kindern vertrugen Kinder der Verumgruppe nach 12 Monaten Therapie eine im Median 20fach höhere Erdnussproteinmenge unter oraler Provokation im Vergleich zu Kindern der Placebogruppe (1710 mg, etwa 7 Erdnüsse vs. 85 mg, etwa 1/3 Erdnuss) [32]. 11,5 % der verabreichten Verumgaben und 8,6 % der Placebogaben waren mit Nebenwirkungen assoziiert – vorrangig OAS Symptomatik wie Juckreiz im Mund- und Rachenraum. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine weitere placebokontrollierte SLIT-Studie bei Kindern und Erwachsenen mit Erdnussallergie [33]. 40 Patienten zwischen 12 und 37 Jahren wurden eingeschlossen. Nach der ersten Phase von 44 Wochen SLIT konnten 70 % der Verumgruppe aber nur 15 % der Placebogruppe eine 10fach höhere Erdnussdosis unter oraler Provokation vertragen. Nebenwirkungen traten in der Verumgruppe bei 40 % aller Gaben auf. Wurden jedoch Juckreiz im Mund- und Rachenraum außer Acht gelassen wurden, kam es bei nur 5,3 % aller Gaben zu Nebenwirkungen. Ein Kind der Verumgruppe benötigte Adrenalin aufgrund einer schweren allergischen Reaktion nach einer SLIT-Gabe. In einem Crossover-Design konnten Kinder der Placebogruppe nach der ersten Phase ebenfalls die aktive SLIT durchlaufen. Um auch die Langzeitwirkung hinsichtlich einer möglichen Toleranzentwicklung zu untersuchen, wurden nachfolgend alle Patienten über insgesamt 3 Jahre beobachtet [34]. Nur 2 % der SLIT-Gaben waren im Laufe dieser Langzeitbeobachtung mit Symptomen assoziiert. Es kam zu keinen schweren Nebenwirkungen und der Einsatz von Adrenalin war nicht nötig. Mehr als die Hälfte der Patienten brach die Therapie jedoch im Laufe der 3 Jahre ab, primär aufgrund persönlicher Beweggründe sowie mangelnder Compliance. Am Ende der Studie wurde die SLIT für 2 Wochen unterbrochen, um anschließend erneut eine orale Pro-

vokation durchzuführen. Nur etwa jeder zehnte Patient zeigte dabei eine anhaltende klinische Verträglichkeit. Im Gegensatz zur OIT zeigt die SLIT also insgesamt ein gutes Nebenwirkungsprofil, hinsichtlich einer Toleranzinduktion jedoch nur mäßige Erfolge. Für dieses Phänomen werden unterschiedliche mögliche Gründe diskutiert. So könnte z. B. die unterschiedliche immunologische Allergenpräsentation (Darm- vs. Mundschleimhaut) oder die applizierten Allergenmengen bei SLIT und OIT (niedrige vs. hohe Dosis) zu den Unterschieden in der Wirksamkeit führen. In bisherigen Studien zur SLIT lag die angestrebte Zieldosis zwischen 1,4–2 mg des entsprechenden Nahrungsmittelproteins, im Vergleich dazu wurden in OIT-Studien bis zu 3000fach höhere Proteinmengen als Zieldosis eingesetzt (siehe **Tab. 2**).

In einer randomisierten, kontrollierten Studie wurde der Effekt einer SLIT mit Kuhmilch im Vergleich zu einer Kombination von SLIT und anschließender OIT untersucht [27]. 30 Kinder mit einer Kuhmilchallergie wurden eingeschlossen. Je 10 Kinder erhielten entweder ausschließlich eine SLIT (Zieldosis 0,007 g Kuhmilchprotein, etwa 0,2 ml Kuhmilch) oder eine SLIT mit anschließender OIT und unterschiedlicher Zieldosis (Zieldosis 1 g oder 2 g Kuhmilchprotein, etwa 30 bzw. 60 ml Kuhmilch). Nur 10 % der Kinder der SLIT-Gruppe jedoch 30–50 % der Kinder der beiden kombinierten SLIT/OIT-Gruppen zeigten eine robuste Toleranz am Ende der Studie. Unter OIT-Gaben kam es häufiger zu multisystemischen, pulmonalen und gastrointestinalen Symptomen im Vergleich zu reinen SLIT-Gaben. Dennoch benötigten auch 2 von 10 Patienten nach versehentlicher Aspiration der SLIT-Lösung und anschließender schwerer Symptomatik der unteren Atemwege Adrenalin.

Kürzlich erschien eine randomisierte, placebokontrollierte Pilotstudie, in der SLIT und OIT direkt miteinander verglichen wurden [18]. 21 Kinder mit Erdnussallergie zwischen 7 und 13 Jahren wurden eingeschlossen. 11 der Kinder erhielten Verum-OIT und gleichzeitig Placebo-SLIT und 10 Kinder Verum-

SLIT und gleichzeitig Placebo-OIT. Nach 12 Monaten erzielten diejenigen, die die aktive OIT erhalten hatten, einen signifikant höheren Anstieg ihrer maximal tolerierten Dosis (141fach erhöht) unter oraler Provokation im Vergleich zu Kindern, die die aktive SLIT erhalten hatten (22fach erhöht). Wie erwartet kam es unter OIT jedoch auch deutlich häufiger zu Nebenwirkungen als unter SLIT (43 % vs. 9 % aller IT-Gaben). Nach Entblindung erhielten alle Verum-SLIT-Patienten für weitere 6 Monate SLIT in Kombination mit gleichzeitiger OIT. Dies führte zu einem ähnlich hohen Anstieg der Reaktionsschwelle unter Provokation wie bei Patienten, die von Anfang an die Verum-OIT erhalten hatten. Gleichzeitig kam es unter Kombination von SLIT/OIT zu signifikant weniger Nebenwirkungen im Vergleich zu Patienten, die weiterhin ausschließlich die OIT erhielten.

Somit scheint die SLIT im Vergleich zur OIT zwar deutlich sicherer, jedoch in ähnlichem Maße auch weniger wirksam zu sein. Hinsichtlich eines anhaltenden guten Nebenwirkungsprofils und eines gleichzeitig verbesserten Desensibilisierungserfolgs scheint eine Behandlung mit SLIT und nachfolgender OIT vielversprechend zu sein. Ob durch SLIT jedoch eine anhaltende, robuste Toleranzentwicklung erzielt werden kann, scheint derzeit noch sehr fraglich. Nachteilig bei der SLIT ist jedoch eine hohe Rate an Studienabbruchern aufgrund mangelnder Compliance, wie es auch bei der SLIT mit Inhalationsallergenen beobachtet wird.

Epikutane Immuntherapie (EPIT)

Bei der EPIT wird das Allergen mithilfe eines Pflasters auf die Hautoberfläche appliziert. In einer ersten placebokontrollierten Pilotstudie bei 19 Kindern mit Kuhmilchallergie erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 90 Tagen 3-mal pro Woche ein Pflaster über je 48 h ($n_{\text{Placebo}}=9$, $n_{\text{Verum}}=10$) [35]. Bei 50 % der Patienten der Verumgruppe kam es zu lokalen Hautreaktionen. Dies war doppelt so häufig im Vergleich zu lokalen Hautreaktionen in der Placebogruppe. Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf und es musste kein Adrenalin verabreicht wer-

den. Jedoch zeigte sich in dieser Studie im Vergleich zu Placebo keine deutliche Wirksamkeit hinsichtlich einer Desensibilisierung. Kürzlich wurden auch erste Ergebnisse von 3 Studien mit Erdnuss-EPIT veröffentlicht, allerdings nur als Abstract [36–38]. Eine multizentrische Studie aus den USA untersuchte die Sicherheit der Erdnuss-EPIT bei 100 Patienten (6–50 Jahre) mit Erdnussallergie über einen sehr kurzen Zeitraum von 2 Wochen [37]. Bei einem Großteil der Patienten (84 % der Verumgruppe und 67 % der Placebogruppe) kam es zu milden bis moderaten lokalen Hautreaktionen. Hinsichtlich der Häufigkeit systemischer Reaktionen, die laut der Autoren vorrangig mit mildem Schweregrad verliefen, zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen (16 % Verum vs. 10 % Placebo). In einer weiteren Studie erhielten 54 Kinder mit Erdnussallergie (5–17 Jahre) über 18 Monate eine EPIT [36]. Die Hälfte der Kinder erhielt ein Pflaster mit 100 µg Erdnussprotein über 18 Monate, Kinder der Placebogruppe erhielten 6 Monate Placebo und im Anschluss für 12 Monate die Verumtherapie. Nach 18 Monaten tolerierten 40 % aller Patienten, sowohl Kinder die ausschließlich Verum- als auch Kinder die Placebo und Verum erhielten, entweder mindestens 1000 mg Erdnussprotein unter Provokation oder sie steigerten ihre Dosis auf das 10fache ihrer Reaktionsschwelle zu Studienbeginn. Eine multizentrische doppelblinde, placebokontrollierte Studie aus den USA verglich unterschiedlich dosierte EPIT-Pflaster (50 µg, 100 µg oder 250 µg Erdnussprotein) mit Placebo über einen Zeitraum von 12 Monaten bei 221 Patienten [38]. Hierbei zeigte sich eine dosisabhängige Wirksamkeit: Patienten die das Pflaster mit 250 µg Erdnussprotein erhielten, erzielten die höchste Steigerung der Reaktionsschwelle unter oraler Provokation.

Insgesamt zeigen die bisher publizierten Daten zu EPIT vielversprechende Ergebnisse v. a. hinsichtlich des guten Sicherheitsprofils. Jedoch scheint diese Behandlungsmethode, ähnlich wie bei der SLIT, aufgrund der noch geringeren applizierbaren Allergendosis um ein Vielfaches weniger wirksam zu sein als die OIT. Möglicherweise könnte die EPIT,

wie auch die SLIT, in Zukunft im Rahmen einer Kombinationstherapie mit anschließender OIT zum Einsatz kommen, um die Wirksamkeit der Therapie zu verbessern.

Anti-IgE und OIT

Auch eine Parallelanwendung mit Anti-IgE (Omalizumab) und OIT wurde in ersten Studien bei Nahrungsmittelallergien untersucht. Das Ziel bestand darin, die Nebenwirkungsrate unter OIT zu senken [39–42]. In 2 Pilotstudien zu Kuhmilch- und Erdnussallergie kam es dabei bei nur 1,8–2 % aller verabreichten OIT-Dosen zu Nebenwirkungen. Die meisten Symptome verliefen mit mildem Schweregrad [39, 40]. Trotzdem benötigte in beiden Studien je ein Patient unter OIT und Omalizumab im Laufe der Steigerungsphase Adrenalin. Nach Unterbrechung der Einnahme von Anti-IgE und andauernder OIT zeigten 85–90 % der Patienten keine Reaktion auf die kumulative Dosis unter oraler Provokation. In einer ersten doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie zur Parallelanwendung von Omalizumab und Kuhmilch-OIT bei Kindern und Erwachsenen erhielten 57 Patienten entweder Placebo oder Omalizumab in Kombination mit Kuhmilch-OIT [41]. Die Studie zeigte, dass die Anwendung von Omalizumab und OIT im Vergleich zu Placebo und OIT zwar nicht zu einer besseren Wirksamkeit, jedoch zu signifikant weniger Nebenwirkungen unter OIT führte.

Probiotika und OIT

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie aus Australien untersuchte den Effekt einer kombinierten Behandlung von OIT mit Probiotika bei Kindern mit Erdnussallergie [43]. Die Patienten erhielten über 18 Monate entweder eine Erdnuss-OIT zusammen mit einer definierten Menge an Probiotika oder nur ein entsprechendes Placebo. Unter Therapie erreichten 26 von 31 Personen der Verumgruppe (OIT plus Probiotika) und nur 2 von 31 der Placebogruppe (6,5 %) eine Desensibilisierung. Leider beinhaltete das Studiendesign keinen Patientenarm, der die Erdnuss-OIT

ohne den Zusatz von Probiotika erhielt, wodurch ein potenzieller zusätzlicher Effekt der Probiotikagabe besser hätte untersucht werden können.

Kombination verschiedener Nahrungsmittel bei OIT

Da etwa 30 % der Kinder mit einer Nahrungsmittelallergie auf mehr als ein Nahrungsmittel allergisch reagieren, wurde in einer Pilotstudie die Sicherheit einer OIT mit bis zu 5 Nahrungsmitteln gleichzeitig untersucht. Hierfür wurden Patienten eingeschlossen die entweder nur eine Erdnussallergie oder auch weitere Nahrungsmittelallergien hatten [44]. 15 Patienten erhielten eine OIT ausschließlich mit Erdnuss, 25 Patienten erhielten eine OIT mit Erdnuss und bis zu 4 weiteren Nahrungsmittelallergenen gleichzeitig. Hinsichtlich der Nebenwirkungsrate und Schwere der Nebenwirkungen zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Je 2 Patienten benötigten Adrenalin nach einer OIT-Gabe zu Hause. Die Dosissteigerungen verliefen ähnlich in beiden Gruppen, jedoch benötigten Patienten, die die OIT mit mehreren Nahrungsmitteln erhielten, im Median vier Monate länger, um auf eine entsprechend hohe Proteindosis pro Nahrungsmittelallergen gelangen.

Fazit

In einigen klinischen Studien sowie ersten Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass die OIT bei Nahrungsmittelallergien im Kindesalter eine wirksame Behandlungsmöglichkeit darstellt. Auch wenn derzeit langfristige Erfolge in Bezug auf eine „robuste“ Toleranzinduktion durch OIT nur bei wenigen Patienten erreicht werden konnten, so scheint die OIT zumindest eine Desensibilisierung unter laufender Therapie zu bewirken. Nach wie vor sind sowohl die optimal zu verabreichende Allergendosis als auch der optimale Behandlungszeitraum für eine wirksame OIT nicht bekannt. Bevor die OIT als ein Behandlungskonzept außerhalb klinischer Studien eingesetzt werden kann, müssen also standardisierte Protokolle entwickelt werden. Leider kommt es unter OIT bei vielen Patienten

zu Nebenwirkungen. Bei einer kleinen Patientenanzahl scheint sogar das Risiko zu bestehen durch OIT schwere gastrointestinale Erkrankungen zu entwickeln. Vor allem Patienten, die nicht zu der Gruppe der Hochrisikopatienten gehören, also Patienten ohne Asthmadignose, mit einer niedrigen spezifischen Sensibilisierung, einer hohen Reaktionsschwelle und ohne anaphylaktische Reaktionen in der Vorgeschichte oder unter OIT, scheinen von der OIT zu profitieren [21, 45–47]. Dies sind jedoch die Patienten, die vermutlich ohnehin eine höhere Chance haben, eine natürliche, spontane orale Toleranz, auch ohne OIT, zu entwickeln. Eine kausale Therapie ist jedoch gerade für Hochrisikopatienten von besonderem Interesse, um sie zumindest vor anaphylaktischen Reaktionen nach versehentlichem Genuss zu schützen und somit die Lebensqualität zu verbessern. Unter neuen Ansätzen wie der SLIT oder EPIT zeigt sich ein besseres Nebenwirkungsprofil. Möglicherweise könnten in Zukunft kombinierte Immuntherapien mit anfänglicher sublingualer oder epikutaner und folgender oraler Applikation für diese Patientengruppe eine sichere und wirksame Behandlungsmöglichkeit darstellen. Auch OIT-Konzepte mit einer parallelen Behandlung mit Omalizumab scheinen hierbei erfolgreich zu sein. Eine weitere Fortentwicklung der bisherigen Ansätze zur allergenspezifischen Immuntherapie bei Nahrungsmittelallergien könnte der Einsatz von besser standardisierten Allergenextrakten, z. B. rekombinante Allergenextrakten oder modifizierte, hypoallergene Allergenextrakte, darstellen. Es sind jedoch weitere randomisierte, placebokontrollierte Studien mit großem Patientenkollektiv nötig, bevor die allergenspezifische Immuntherapie mit Nahrungsmitteln in der Routine eingesetzt werden kann.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. K. Blümchen

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Pädiatrische Allergologie, Pneumologie und
Mukoviszidose, Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main,
Deutschland
katharina.bluemchen@kgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. V. Trendelenburg gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. K. Blümchen hat Referentenhonorare von MedaPharma, Novartis, Thermo Fischer Scientific, Nestle, Nutricia sowie Förderung durch die Nutricia Research Foundation, die Stiftung zur Behandlung von Erdnussallergie und die Berliner Sparkassenstiftung Medizin erhalten.

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

Literatur

1. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al (2014) EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 69:1008–1025
2. Nguyen-Luu NU, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R et al (2012) Inadvertent exposures in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 23:133–139
3. Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JOB (2003) Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 14:378–382
4. Trendelenburg V, Beyer K, Blumchen K (2014) Efficacy and safety balance of oral and sublingual immunotherapy in food allergy. *Curr Treat Options Allergy* 1:117–132
5. Skripak JM, Nash SD, Rowley H et al (2008) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 122:1154–1160
6. Longo G, Barbi E, Berti I et al (2008) Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 121:343–347
7. Dello Iacono I, Tripodi S, Calvani M, Panetta V, Verga MC, Miceli Sopo S (2013) Specific oral tolerance induction with raw hen's egg in children with very severe egg allergy: a randomized controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol* 24:66–74
8. Nurmatov U, Devereux G, Worth A, Healy L, Sheikh A (2013) Effectiveness and safety of orally administered immunotherapy for food allergies: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 111:12–22
9. Yeung JP, Kloda LA, Mcdevitt J, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R (2012) Oral immunotherapy for milk allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD009542
10. Romantsik O, Bruschetti M, Tosca MA, Zappettini S, Della Casa Alberighi O, Calevo MG (2014) Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD010638
11. Brożek JL, Terracciano L, Hsu J et al (2012) Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 42:363–374
12. Anagnostou K, Islam S, King Y et al (2014) Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 383:1297–1304
13. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM et al (2011) A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 127:654–660
14. Burks AW, Jones SM, Wood RA et al (2012) Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med* 367:233–243
15. Caminiti L, Pajno GB, Crisafulli G et al (2015) Oral immunotherapy for egg allergy: a double-blind placebo-controlled study, with postdesensitization follow-up. *J Allergy Clin Immunol Pract* 3:532–539
16. Escudero C, Rodríguez Del Río P, Sánchez-García S et al (2015) Early sustained unresponsiveness after short-course egg oral immunotherapy: a randomized controlled study in egg allergic children. *Clin Exp Allergy* 45:1833–1843
17. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U et al (2010) Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 126:83–91
18. Narisety SD, Frischmeyer-Guerrero PA, Keet CA et al (2015) A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 135(1275–1282):1271–1276
19. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K (2007) Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 62:1261–1269
20. Varshney P, Steele PH, Vickery BP et al (2009) Adverse reactions during peanut oral immunotherapy home dosing. *J Allergy Clin Immunol* 124:1351–1352
21. Vazquez-Ortiz M, Alvaro M, Piquer M et al (2014) Baseline specific IgE levels are useful to predict safety of oral immunotherapy in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 44:130–141
22. Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM et al (2009) Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 124:286–291
23. Sánchez-García S, Rodríguez Del Río P, Escudero C, Martínez-Gómez MJ, Ibáñez MD (2012) Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 129:1155–1157
24. Ridolo E, Angelis GL de, Dall'aglio P (2011) Eosinophilic esophagitis after specific oral tolerance induction for egg protein. *Ann Allergy Asthma Immunol* 106:73–74
25. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM (2014) Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 113:624–629
26. Salmivesi S, Korppi M, Mäkelä MJ, Paasilta M (2013) Milk oral immunotherapy is effective in school-aged children. *Acta Paediatr* 102:172–176
27. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A et al (2012) The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 129:448–455.e445
28. Keet CA, Seopaul S, Knorr S, Narisety S, Skripak J, Wood RA (2013) Long-term follow-up of oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 132:737–739
29. Paasilta M, Salmivesi S, Maki T, Helminen M, Korppi M (2015) Children who were treated with oral immunotherapy for cows' milk allergy showed long-term desensitization seven years later. *Acta Paediatr* (Epub ahead of print) doi:10.1111/cea.12604
30. Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M et al (2014) Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 133:468–475
31. Jones SM, Pons L, Roberts JL et al (2009) Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 124:292–300.e297
32. Kim EH, Bird JA, Kulis M et al (2011) Sublingual immunotherapy for peanut allergy: Clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 127:640–646.e641
33. Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP et al (2013) Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol* 131:119–127.e117
34. Burks AW, Wood RA, Jones SM et al (2015) Sublingual immunotherapy for peanut allergy: long-term follow-up of a randomized multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol* 135:1240–1248
35. Dupont C, Kalach N, Soulaire P, Legoué-Morillon S, Piloquet H, Benhamou P-H (2010) Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 125:1165–1167
36. Dupont C, Bourrier T, Blay F de et al (2014) Peanut epicutaneous immunotherapy (EPIT) in peanut-allergic children: 18 months treatment in the arachid study. *J Allergy Clin Immunol* 133:AB102
37. Agbotounou W, Martin L, Dupont B, Pascal I, Vauléon C, Benhamou PH (2013) Epicutaneous immunotherapy (EPIT) is safe for the treatment of peanut allergy in allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 131:AB91
38. Sampson HA, Agbotounou W, Thébaud C et al (2015) Epicutaneous immunotherapy (EPIT) is effective and safe to treat peanut allergy: a multi-national double-blind placebo-controlled randomized phase IIb trial. *J Allergy Clin Immunol* 135:AB390
39. Schneider LC, Rachid R, Lebovidge J, Blood E, Mittal M, Umetsu DT (2013) A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 132:1368–1374
40. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT (2011) Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 127:1622–1624
41. Wood RA, Kim JS, Lindblad R et al (2015) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 137:1103 doi:10.1016/j.jaci.2015.10.005
42. Bégin P, Dominguez T, Wilson SP et al (2014) Phase 1 results of safety and tolerability in a rush oral immunotherapy protocol to multiple foods using Omalizumab. *Allergy Asthma Clin Immunol* 10:7
43. Tang MLK, Ponsonby A-L, Orsini F et al (2015) Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 135:737–744.e738

44. Begin P, Winterroth LC, Dominguez T et al (2014) Safety and feasibility of oral immunotherapy to multiple allergens for food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 10:1
45. Anagnostou K, Clark A, King Y, Islam S, Deighton J, Ewan P (2011) Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome. *Clin Exp Allergy* 41:1273–1281
46. Elizur A, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Katz Y (2015) Oral immunotherapy in cow's milk allergic patients: course and long-term outcome according to asthma status. *Ann Allergy Asthma Immunol* 114:240–244
47. Levy MB, Elizur A, Goldberg MR, Nachshon L, Katz Y (2014) Clinical predictors for favorable outcomes in an oral immunotherapy program for IgE-mediated cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 112:58–63 e51
48. Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P et al (2010) Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 105:376–381
49. Martorell A, Hoz B de la, Ibáñez MD et al (2011) Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 41:1297–1304
50. Fuentes-Aparicio V, Alvarez-Perea A, Infante S, Zapatero L, D'oleo A, Alonso-Lebrero E (2013) Specific oral tolerance induction in paediatric patients with persistent egg allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 41:143–150
51. Meglio P, Giampietro PG, Carello R, Gabriele I, Avitabile S, Galli E (2013) Oral food desensitization in children with IgE-mediated hen's egg allergy: a new protocol with raw hen's egg. *Pediatr Allergy Immunol* 24:75–83
52. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L et al (2007) Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 39:12–19