

Förderpreis Pädiatrische Allergologie der GPA zusammen mit dem Nestlé Nutrition Institute

Antrag von Jana Liebscher, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Retrospektive Untersuchung zur Sicherheit, Verträglichkeit und Effektivität einer subkutan applizierten Allergen-Immuntherapie bei Kleinkindern mit Atemwegsallergie

Hintergrund

In den letzten Jahrzehnten ließ sich eine deutliche Zunahme allergischer Erkrankungen nicht nur in Europa verzeichnen. In Deutschland weist inzwischen mehr als jedes sechste Kind innerhalb der zurückliegenden 12 Monate Symptome einer Erkrankung aus dem atopischen Formenkreises auf [1]. Bei Kindern und Jugendlichen liegt in Deutschland die 12-Monats-Prävalenz der Allergischen Rhinitis bei 8,8%, die Langzeitprävalenz sogar bei 11,0%. Der Leidensdruck der betroffenen Kinder und Jugendlichen ist hoch. Besondere Relevanz zeigt sich u.a. auf die persönliche Leistungsfähigkeit; so ist diese z.B. im Blick auf die Teilnahme am Unterricht oder auf die Schulleistung deutlich eingeschränkt [2]. 3,5% aller Kinder und Jugendlichen sind in Deutschland an einem Asthma bronchiale erkrankt. Rund 7% der Kinder und Jugendliche haben Anzeichen für eine atopische Dermatitis. Die Lebenszeitprävalenz ist ebenfalls bei beiden Erkrankungen noch deutlich höher [1].

Bei Vergleich der 12-Monatsprävalenzen der beiden KIGGs-Erhebungen fällt auf, dass insbesondere im jungen Kleinkindesalter eine deutliche Zunahme der genannten Erkrankungen zu verzeichnen ist, was sich auch mit der individuellen klinischen Beobachtung in kinderärztlichen Praxen und Fachambulanzen deckt. Frühe Sensibilisierungen und Krankheitsausbildung gehen mit einem erhöhten Risiko für einen schwereren Krankheitsverlauf einher [3, 4]. Die Ausbildung einer Allergischen Rhinitis ist wiederum ein Risikofaktor für ein Asthma bronchiale [5].

Neben symptomatischen Therapien, wie z.B. topischen Steroiden und Antihistaminika, stellt die Allergen-Immuntherapie die einzige kausale Therapieform dar [6]. Neben der Beeinflussung des Schweregrades und des Verlaufs der allergischen Erkrankung weisen sowohl klinische Studien als auch Daten aus Real World Evidence-Untersuchungen auf zusätzliche präventive Effekt hin [7, 8, 9]. So haben Patienten nach einer Allergen-Immuntherapie eine geringere Zunahme der allergischen Sensibilisierung [10]; ferner erleben Patienten mit einer Allergischen Rhinitis weniger häufig eine „Etagerenerweiterung“ hin zu einem Asthma bronchiale.

Durch die Zulassung der meisten Allergen-Immuntherapie-Präparate ab einem Alter von 5 Jahren wird diese Therapie in der Praxis in der Regel erst ab dem Schulkindalter durchgeführt [11]. Daten zur Allergen-Immuntherapie, ihrer Sicherheit, Verträglichkeit und Effektivität im Kleinkindesalter fehlen nahezu. Angesichts der inzwischen frühen Sensibilisierung und Manifestation allergischer Atemwegserkrankungen bedeutet dies, dass kausale Therapieansätze möglicherweise (zu) spät begonnen werden, sodass das volle Potenzial der Allergen-Immuntherapie nicht ausgenutzt wird und insbesondere präventive Effekte nicht ausgeschöpft werden können.

Hypothese

Kleinkinder mit einer allergischen Rhinitis sprechen möglicherweise aufgrund der erst für kurze Zeit bestehenden Erkrankung und einer möglicherweise besseren Modulierbarkeit des Immunsystems besser auf eine Allergen Immuntherapie an. Wir postulieren, dass

- 1. Die klinische Symptomatik einer Allergischen Rhinitis bei im Kleinkindalter begonnener Allergen-Immuntherapie stärker beeinflusst wird bis hin zu einer Ausheilung.
- 2. Das Ausbilden eines Asthma bronchiale bei Bestehen einer Allergischen Rhinitis bei im Kleinkindalter begonnener Allergen-Immuntherapie signifikant verhindert wird.
- 3. Die Erweiterung einer allergischen Sensibilisierung gegenüber den Standard-Atemwegsallergenen signifikant reduziert wird.
- 4. Die Lebensqualität durch geringere Symptomatik und weniger Medikamentenbedarf signifikant verbessert wird.

Projektziele

In der kinder Pneumologischen/allergologischen Fachambulanz der Universitätskinderklinik Dresden wurde in den letzten Jahren bei über 50 Kindern mit einer Allergischen Rhinitis mit/ohne Asthma bronchiale als Einzelfallentscheidung eine Allergen Immuntherapie im Kleinkindalter begonnen und über drei Jahre durchgeführt. Alle Kinder wiesen eine frühe allergische Sensibilisierung gegenüber Baum- und/oder Graspollen auf mit bereits eindeutiger und ausgeprägter klinischer Symptomatik. Auf Basis dieser Patienten und ihrer dokumentierten Daten sollen folgende Fragen der retrospektiven Studie beantwortet werden:

- Wie ist die Sicherheit der subkutan applizierten Allergen-Immuntherapie bezogen auf lokale und systemische Nebenwirkungen in dieser jungen Patientenpopulation?
- Wie ist die kurz- und langfristige Effektivität bezogen auf die Symptome der Erkrankung, die Anlass zur Durchführung der Allergen-Immuntherapie gaben?
- Wie ist der präventive Effekt der Allergen-Immuntherapie gemessen an der Ausbildung eines Asthma bronchiale bei den Kindern mit vormals isoliert bestandener Allergischer Rhinitis?
- Wie ist der präventive Effekt der Allergen-Immuntherapie bezogen auf die Erweiterung der allergischen Sensibilisierung nach stattgehabter Therapie?

Studienkonzept

Nach Erhalt eines Ethikvotums werden die Sorgeberechtigten der 50 ehemaligen Kleinkinder kontaktiert und zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Im Rahmen der einmaligen ambulanten Vorstellung in der Klinik werden folgende Daten erhoben:

- Erfassung der dokumentierten Nebenwirkungen aus den Unterlagen der Behandlungszeit (lokale/systemische Nebenwirkungen, Abbruchrate)
- Retrospektive Beurteilung der Verträglichkeit durch die Sorgeberechtigten anhand eines visuellen Analog-Scores
- Erfassung des dokumentierten Medikamentenbedarfs vor Allergen-Immuntherapiebeginn inkl. Daily Medication Score
- Erfassung des aktuellen Medikamentenbedarfs nach Allergen-Immuntherapie mittels inkl. Daily Medication Score

- Erfassung der dokumentierten klinischen Symptomatik vor Allergen-Immuntherapiebeginn inkl. Daily Symptom Score
- Erfassung der klinischen Symptomatik nach Allergen-Immuntherapiebeginn inkl. Daily Symptom Score
- Messung der Lungenfunktion mit Prüfung auf das Vorliegen einer bronchialen Hyperreagibilität mittels Methacholintest
- Messung der fraktioniert exhalieren NO-Konzentration
- Erfassung klinischer Symptome eines Asthma bronchiale per Fragebogen sowie der Lebensqualität durch den Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ)
- Erfassung des dokumentierten Sensibilisierungsstatus vor Durchführung der Allergen Immuntherapie
- Erfassung des aktuellen Sensibilisierungsstatus mittels In vitro-Sensibilisierungstestung auf die gängigen Atemwegsallergene (Baum- und Graspollen, Hausstaubmilben, Tierepithelien, relevante Schimmelpilze)

Da der Großteil der behandelten Kinder über die Fachambulanz therapiert wurde, wird mit einer hohen Teilnahmebereitschaft gerechnet. Die erhobenen Daten und die dadurch möglichen Aussagen würden eine wichtige Grundlage für die Beurteilung der Relevanz, Sicherheit und Effektivität einer frühen Allergen-Immuntherapie darstellen, zugleich die größte behandelte Kleinkindkohorte abbilden.

Literaturverzeichnis

- [1] Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A, Thamm M. Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGs Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring* 2018; 3(3).
- [2] Vieira RJ, Pham-Thi N, Anto JM et al. Academic Productivity of Young People With Allergic Rhinitis: A MASK-air Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 3008-17
- [3] Matricardi PM, Dramburg S, Potapova E, Skevaki C, Renz H. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143: 831-843
- [4] Arasi S, Porcaro F, Cutrera R, Fiocchi AG. Severe Asthma and Allergy: A Pediatric Perspective. *Front Pediatr*. 2019; 7: 28
- [5] Burgess JA, Walters H, Byrnes GB et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: A longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 863-9
- [6] Pfaar O, Ankermann T, Augustin M et al. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2K Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), Medical Association of German Allergologists (AeDA), Austrian Society of Allergology and Immunology (ÖGAI), Swiss Society for Allergology and Immunology (SSAI), German Dermatological Society (DDG), German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), Society of Pediatric Pulmonology (GPP), German Respiratory Society (DGP), German Professional Association of Otolaryngologists (BVHNO), German Association of Paediatric and Adolescent Care Specialists (BVKJ), Federal Association of Pneumologists, Sleep and Respiratory Physicians (BdP), Professional Association of German Dermatologists (BVDD). *Allergol Select*. 2022; 6: 167-232

- [7] Contoli M, Porsbjerg C, Buchs S et al. Real-world, long-term effectiveness of allergy immunotherapy in allergic rhinitis: Subgroup analyses of the REACT study. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 152: 445-452.e4
- [8] Jutel M, Brüggjenjürgen B, Richter H, Vogelberg C. Real-world evidence of subcutaneous allergoid immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2020; 75: 2050–2058
- [9] Vogelberg C, Klimek L, Brüggjenjürgen B, Jutel M. Real-world evidence for the long-term effect of allergen immunotherapy: Current status on database-derived European studies. *Allergy* 2022; 77: 3584-3592