

Rhinitis Allergica im Kindesalter

O. Pfaar^{1,2}, K. Hörmann², C. Umbreit^{1,2}, L. Klimek¹

¹ Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden, ² HNO-Universitätsklinik Mannheim

Zusammenfassung

Die allergische Rhinitis (AR) stellt mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 24 Prozent die häufigste Immunkrankheit dar und ist zu den häufigsten chronischen Erkrankungen zu rechnen. Meist treten erste Symptome bereits im Kindes- oder Jugendalter auf. Aktuelle Gesundheitssurveys zeigen eine Tendenz zu einer noch steigenden Prävalenz, was die besondere Relevanz des ärztlichen Wissens gerade bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer AR unterstreicht.

Die Erkrankung hat Auswirkungen auf die Sozialkontakte, auf die schulische Leistungsfähigkeit und z.T. auch auf die geistige und körperliche Entwicklung der kleinen Patienten. Sie ist zudem gekennzeichnet durch eine hohe Komorbidität, die sich u. a. als Konjunktivitis, Asthma, Nahrungsmittelallergie, atopische Dermatitis oder Sinusitis äußern kann. Kinder mit allergischer Rhinitis entwickeln ein ca. viermal höheres Risiko, an Asthma zu erkranken, als Gleichaltrige.

Um eine Progredienz der AR, weitere allergische Sensibilisierungen bzw. die Ausbreitung der Erkrankung auf die unteren Atemwege („Etagenwechsel“) zu verhindern, sollten möglichst früh eine individuell ausgerichtete allergologische Diagnostik und die Einleitung einer adäquaten Therapie erfolgen. Hierzu zählen Karenzmaßnahmen, die Optimierung einer Pharmakotherapie und die (kausale) spezifische Immuntherapie (SIT).

Epidemiologie

Die Prävalenz von sog. atopischen Erkrankungen, zu denen die allergische Rhinitis (AR), das allergische Asthma oder die atopische Dermatitis gezählt werden, ist in den westlichen Industrienationen stark gestiegen, wobei in den kommenden zehn Jahren mit einem weiteren deutlichen Anstieg gerechnet werden kann [1, 2]. Die Prävalenz der AR in Europa unter der erwachsenen Bevölkerung liegt zwischen 28,5 Prozent (Belgien) und 16,9 Prozent (Italien). Deutschland nimmt hier nach einer großen internationalen Studie von 2004 einen mittleren Platz ein (Abb. 1 [3]).

In einer weiteren epidemiologischen Multicenter-Studie (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, ISAAC) konnte darüber hinaus dargestellt werden, dass in den westlichen Industrieländern etwa 30–35 Prozent der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6–14 Jahren

an Asthma bronchiale erkranken. Etwa 20 Prozent der Kinder und Jugendlichen entwickeln eine allergische Rhinitis und 15–20 Prozent leiden an atopischem Ekzem [4]. Das Statistische Bundesamt veröffentlichte im Jahr 2000 für Deutschland folgende Daten: Unter den 5- bis 15-Jährigen zeigt sich ein Anteil von 600.000 (6–7%) Neurodermitis-Patienten, 270.000 bis 630.000 (3–7%) Asthmatikern und 270.000 bis 990.000 (3–11%) Patienten mit AR [5]. In einem bundesweiten Survey (KiGGS) zur allgemeinen Gesundheit von Kindern und Jugendlichen, den das Robert Koch-Institut von Mai 2003 bis Mai 2006 in insgesamt 167 Städten und Gemeinden mit 17.641 Kindern und Jugendlichen durchgeführt hat, wurden auch Daten zu allergischen Erkrankungen erhoben [6]. Hierbei wurde eine standardisierte ärztliche Befragung zu atopischen Erkrankungen durchgeführt sowie bei Zustimmung von Eltern und Kindern der Nachweis spezifischer IgE-Antikörper mit

einem Testpanel für die wichtigsten Sensibilisierungen im Indoor- (Tiere, Hausstaubmilben, Schimmelpilze) und im Outdoor-Bereich (Pollen) durchgeführt. Es fand sich hierbei eine Lebenszeitprävalenz für mindestens eine atopische Erkrankung von 22,9 Prozent. Gegenüber mindestens einem der getesteten Allergene waren 40,8 Prozent (39,6–42,0%) der 3- bis 17-Jährigen sensibilisiert, wobei insgesamt Jungen häufiger als Mädchen betroffen waren. In der Untergruppe der 14- bis 17-Jährigen fand sich bei den Jun-

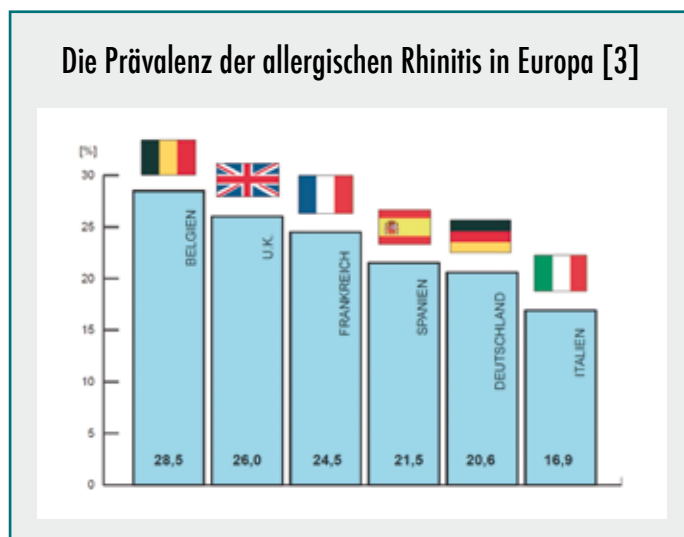


Abb. 1

gen sogar eine Sensibilisierungsrate von 51,3 Prozent [6].

In den vergangenen hundert Jahren zeigte sich insgesamt ein deutlicher Anstieg der allergischen Rhinitis in Europa. Wüthrich et al. fanden in der Schweiz bei der saisonalen AR eine Zunahme der Prävalenz von 0,82 Prozent im Jahr 1926 auf mehr als 10 Prozent im Jahr 1986 [7]. In aktuelleren Studien fand sich innerhalb der vergangenen Jahrzehnte sogar ein zweibis dreifacher Anstieg der Prävalenz der AR in Europa [8].

„One airway – one disease“

Es zeigt sich, dass die Schwere der Beschwerden und die Progredienz der Erkrankung im Rahmen des „allergischen Marsches“ individuell verschieden sind und die allergische Rhinitis in einem gewissen Prozentsatz in eine temporäre oder vollständige Krankheitsremission übergehen kann [9]. Oft aber manifestiert sich bei unbehandelten Patienten mit AR innerhalb der „Atopie-Karriere“ später ein allergisches Asthma bronchiale [10]. Dies lässt sich durch eine funktionelle Beziehung der oberen und unteren Atemwege („one airway–one disease“) erklären: Die allergische Entzündungsreaktion der oberen Atemwege kann sich in die unteren Atemwege verlagern und dort ein Bronchialasthma zur Folge haben [11, 12]. Karl Hansen hat bereits in den 1950er-Jahren den immer noch prägenden Begriff des „Etagenwechsels“ eingeführt, der später von seinen Schülern und Mitarbeitern Wilhelm Gronemeyer und Erich Fuchs in die deutschsprachige Literatur übernommen wurde [13]. Der „Etagenwechsel“ entwickelt sich nach gängiger Auffassung bei 20–50 Prozent aller unbehandelten Patienten mit allergischer Rhinitis innerhalb von 5–15 Jahren [14], so dass die AR als eine Vorstufe des exogen-allergischen Asthma bronchiale gesehen werden kann [2, 15].

Vergleich zwischen chronischer Rinosinusitis (CRS) und AR

Bei der AR kommt es zu Schwellungen innerhalb der osteomeatalen Region, so

dass hierdurch sowohl Einschränkungen in der Ventilation der paranasalen Sinus wie auch eine Mukus-Retention resultieren können, was die Genese von sinunasalen (entzündlichen) Erkrankungen fördern kann [16, 17]. Allerdings existieren bislang nur wenige Studien, welche die Korrelation von AR und CRS systematisch untersucht haben, z.T. gibt es hierunter auch Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen [18, 19].

Die Prävalenz von Atopien bei Patienten mit einer CRS liegt zwischen 50 und 80 Prozent, was die Häufigkeit atopischer Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung deutlich übersteigt [20]. Darüber hinaus findet sich eine stärkere Ausprägung der CRS bei Atopie-Patienten [19, 21]. Andere Autoren fanden dagegen keine erhöhte Prävalenz einer Atopie bei CRS-Patienten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung sowie keinen Unterschied zwischen Atopikern und Nicht-Atopikern im postoperativen Verlauf nach einer NNH-OP bezüglich der Häufigkeit einer Revisions-OP [22].

Die sozioökonomische Relevanz der AR im Kindes- und Jugendalter

Durch die AR bedingte Störungen führen häufig zu einer verminderten Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz, in der Schule und später an der Universität. Die Patienten klagen darüber hinaus über Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit, was in einer Beeinträchtigung von sozialen Tätigkeiten und Kontakten resultieren kann [23, 24]. Neben dem „Etagenwechsel“ können sich auch weitere Erkrankungen einstellen. In einer Untersuchung von Kindern mit einer saisonalen AR fand sich bei 80 Prozent eine begleitende Pharyngitis, bei 70 Prozent eine Konjunktivitis, bei 40 Prozent ein Asthma bronchiale und bei 37 Prozent ein atopisches Ekzem [25]. Bei Kindern mit einer AR konnte zudem eine hohe Prävalenz von habituellem Schnarchen und obstruktivem Schlafapnoesyndrom nachgewiesen werden [26].

Die durch die allergische Rhinitis und ihre Komorbiditäten hervorgerufenen sozio-ökonomischen Folgen sind sehr hoch [5]. In einer Querschnittsstudie an

über 500 Patienten (hiervon 276 Kinder und Jugendliche) mit einer saisonalen AR und/oder mittelschwerem bis schwerem Asthma bronchiale wurden die Gesamtkosten der Erkrankung über Patientenfragebögen und -tagebücher ausgewertet [27]. Es konnte gezeigt werden, dass je Kind/Jugendlichem mit einer saisonalen AR Behandlungskosten von 1.089 Euro pro Jahr anfallen, was die erhebliche sozioökonomische Relevanz der Erkrankung unterstreicht.

Definition der AR

Die AR wird klassischerweise klinisch unterteilt in eine saisonale, perenniale oder berufsbedingte Form, wobei diese Einteilung nicht konsistent gebraucht werden kann. Saisonale Allergene wie Pollen- oder Schimmelpilzallergene können beinahe das ganze Jahr präsent sein, während perenniale Allergene wie Hausstaubmilben oder Tierepithelien „saisonale Schwankungen“ zeigen.

Deshalb wurde von einer WHO-Arbeitsgruppe eine neue Einteilung der AR nach Häufigkeit und Dauer der vorhandenen Symptomatik („intermittierend“ und „persistierend“) vorgeschlagen und diese Klassifizierung in den aktuellen „Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma-(ARIA)“-Therapie Richtlinien von 2008 umgesetzt [1, 2]. Die Schwere der Symptome wird definiert nach ihrem Ausprägungsgrad und nach der Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten (Tab. 1).

Das klinische Bild der AR

Intermittierende Rhinitis (Rhinitis allergica saisonalis: Heufieber, Heuschnupfen, Pollinosis)

Die genaue Anamnese des Patienten und daraus folgend der zeitliche Bezug zum Pollenflug erlaubt eine Eingrenzung des infrage kommenden Allergenspektrums. Zu den häufigen und frühen Symptomen ist Juckreiz in der Nase und an den Konjunktiven, gelegentlich auch in der Mundschleimhaut, am Rachen und an den äußeren Gehörgängen zu zählen. Bei steigender Pollenexposition entwickelt

sich das Vollbild der Erkrankung, was in weißlich-wässriger Rhinorrhoe, massivem Juckreiz, anfallsartigen Niesattacken, Nasenatmungsbehinderung sowie Tränenfluss und Gefäßinjektionen an den Konjunktiven resultieren kann. Bei einem besonders starken Verlauf kann sich eine Chemosis, eine Lidschwellung oder sogar eine Photophobie einstellen [1].

Durch die lang andauernde nasale Schleimhautschwellung können sich sekundär eine Mundatmung sowie pharyngeale Irritationen ausbilden. Unspezifische Symptome der Erkrankung sind ein allgemeines Krankheitsgefühl, Schwäche, Müdigkeit und Abgeschlagenheit [15].

Persistierende Rhinitis (Rhinitis allergica perennialis)

Bei dieser Form der AR steht die Nasenatmungsbehinderung im Vordergrund der klinischen Symptome. Auch mehrmals am Tag auftretende Niesattacken können sich einstellen. Bei einem längeren unbehandelten Krankheitsverlauf beklagen die Patienten jedoch aufgrund der Mitbeteiligung der Schleimhäute der Nasennebenhöhlen auch häufig Kopfschmerzen.

Insgesamt zeigt sich ein eher unspezifisches Beschwerdebild und die Symptome entsprechen meist den Beschwerden anderer chronischer Nasenschleimhautentzündungen [16].

Daher muss selbst bei einem positiven Hauttest sowie bei dem Nachweis von spezifischem IgE im Patientenserum die Sicherung der Verdachtsdiagnose einer allergischen Rhinitis durch einen positiven intranasalen Provokationstest (NPT) erfolgen [28].

Allergiediagnostik im Kindesalter

Aufgrund der Zunahme der Prävalenz allergischer Erkrankungen im Kindesalter hat die adäquate Allergiediagnostik auch schon in den ersten Lebensjahren eine besondere Bedeutung. Erste Hinweise auf eine Allergie ergeben sich häufig schon in den ersten Lebensmonaten durch die Befragung der Eltern nach Ekzemen, chronisch auftretenden Magen-Darm-Beschwerden und häufigen bronchialen Beschwerden.

Ab dem fünften Lebensjahr sind die Bedeutung und Durchführung der Allergietestungen denen der erwachsenen Allergiker gleichzusetzen. Unklarer ist hingegen die Situation bei jüngeren Kindern: Insgesamt werden heute allgemein jüngere Kinder mit dem Argument einer fehlerhaften Interpretation seltener getestet. Aufgrund der geschilderten Erkenntnisse über die immunologischen Prozesse der Sensibilisierung gerade in den ersten Lebensmonaten und -jahren gewinnt die Allergietestung auch in diesem Lebensalter zunehmend an Relevanz. Hierfür sprechen auch die Ergebnisse einer prospektiven Studie von Delacourt et al. an 67 Kindern von bis zu zwei Jahren, bei denen im Rahmen einer obstruktiven Atemwegserkrankung ein Allergiescreening durchgeführt wurde. Bei den Kindern mit einem positiven Testbefund im Pricktest gegen D. pteronyssinus oder Katzenhaare fand sich in allen Fällen 18 Monate später ein manifestes, infantiles Asthma bronchiale [29].

Besonderheiten der Therapie im Kindesalter

An eine möglichst frühzeitige Diagnose sollte sich die adäquate Therapie anschließen, um einer weiteren Sensibilisierung bzw. Progression der Erkrankung (Folgeerkrankungen, Etagenwechsel) vorzubeugen. Zu den therapeutischen Optionen zählen Karenzmaßnahmen, die Optimierung einer Pharmakotherapie und Initialisierung der kausalen, spezifischen Immuntherapie (SIT) [30].

Sekundäre Prävention: Karenzmaßnahmen

Karenzmaßnahmen als erste Säule der Therapie allergologischer Erkrankungen haben zum Ziel, das hypersensibilisierte Immunsystem vor der Allergenexposition zu schützen, und gehören zu einer der sinnvollsten Therapieformen. Maßnahmen zur sekundären Prävention sollten gerade bei Patienten im Kindes- und Jugendalter angemessen und praktikabel sein (z. B. Diäten, Baumaßnahmen, Urlaubsempfehlungen) [30]!

Im Internet finden sich Pollenflugvorhersagen (z. B. www.pollenstiftung.de;

www.pollenflug.de), durch die sich betroffene Eltern und Kinder über den zu erwartenden Pollenflug informieren können, um z. B. prophylaktisch Medikamente einzunehmen oder während der Belastungsspitzen Sport oder längeren Aufenthalt im Freien zu vermeiden.

Für Hausstaubmilbenallergiker mit Asthma konnten klinische Studien demonstrieren, dass sog. „Encasings“ (Hausstaubmilben-undurchlässige Bettbezüge) die Allergenbelastung hochsignifikant reduzieren und die allergischen Symptome vermindern können [31]. Bezüglich der allergischen Rhinitis existieren allerdings keine gut kontrollierten Studien mit ausreichend hohen Fallzahlen oder es finden sich widersprüchliche Studienergebnisse [32].

Im Wohn- und vor allem im Schlafbereich sollte als weitere Maßnahme für eine möglichst niedrige Luftfeuchtigkeit sowie für eine geringe Raumtemperatur gesorgt werden [33]. Aus dem Kinderzimmer sollten die Pflanzen entfernt werden. Bei Tierhaar-Allergikern ist der Erfolg der Karenzmaßnahmen nur durch eine strikte Trennung vom Tier gegeben. Hierbei sollte beachtet werden, dass sich die erhöhte Raumluftbelastung z. B. mit dem Katzenallergen Fel-d1 erst nach ca. acht Monaten kompletter Karenz reduziert, worüber die betroffenen Eltern und Kinder im Vorfeld ausführlich informiert werden sollten.

Karenzmaßnahmen sollten miteinander kombiniert und ausreichend wiederholt werden. Allerdings wird es nur in vereinzelten Fällen möglich sein, das allergische Kind durch Karenzmaßnahmen vollständig vor einem Allergenkontakt zu schützen und es hierdurch komplett beschwerdefrei zu machen. Umso wichtiger ist, frühzeitig die richtige, stadiengerechte Pharmakotherapie sowie die spezifische Immuntherapie einzuleiten.

Pharmakotherapie

Neben einer akuten Symptomreduktion zielt die medikamentöse Therapie der AR darauf ab, entzündliche Veränderungen der Nasenschleimhaut zu reduzieren und hierdurch eine effektive Prophylaxe von Langzeitschäden zu erreichen [34].

Das medikamentöse Therapiekonzept ist abhängig vom aktuellen Schweregrad der AR und hat zum Ziel, anhaltend das bestmögliche Verhältnis zwischen Symptomkontrolle und unerwünschten Nebenwirkungen zu erreichen („Stufenschema“, Abb. 2 [35]). Auch die optimale Kombinationstherapie der verschiedenen Medikamente richtet sich nach der Schweregrad-Einteilung nach den ARIA-Kriterien (Tab. 1).

Im deutschen und europäischen Konsensuspapier wird bei allen vier Schweregraden der AR die Anwendung von oralen

Antihistaminika wie auch die Gabe von topischen Glukokortikosteroiden empfohlen [1, 35]. Neben dem Einsatz der richtigen Medikation und der adäquaten Dosierung ist der optimale Applikationsweg (inhalativ oder oral) von entscheidender Bedeutung für den therapeutischen Erfolg.

Topische Applikation

Durch topische Applikation können bei ausreichender Durchdringung der Epithelschicht erheblich höhere Konzentrationen in den Atemwegsschleimhäuten

erzielt werden als bei der systemischen Gabe, zudem tritt die Wirkung häufig rascher ein. Gerade in der Therapie von Kindern ist ein wichtiger Vorteil der topischen Applikation darin zu sehen, dass bei gleichzeitig erheblich reduzierter Konzentration im Blut und reduzierter Gesamtkörperdosis systemische Nebenwirkungen in geringerem Maße als bei einer systemischen Applikation zu erwarten sind, was insbesondere bei der Behandlung mit intranasalen Glukokortikosteroiden von Bedeutung ist [36, 30].

Heute kommen aufgrund der europäischen Gesetzgebung zur FCKW-Reduktion statt Treibgas-Dosieraerosolen in erster Linie Pumpsprays mit wässrigen Lösungen zum Einsatz. Diese haben den Vorteil einer verminderten mechanischen Irritation. Ferner können die ausgebrachten großen Aerosole aus den Pumpsprays fast vollständig in der Nase adsorbiert werden.

Im Folgenden findet sich ein Überblick über die verschiedenen Substanzklassen, die bei der AR zum Einsatz kommen. Besonderheiten beim Einsatz an Kindern werden herausgestellt [30].

■ Anticholinergika

Wenn die nasale Hypersekretion im Vordergrund der Symptomatik steht, können topische Anticholinergika wie Ipratropiumbromid bei allergischen und nicht-allergischen Rhinitiden auch beim Kind eingesetzt werden [37], allerdings sind sie nicht Mittel der ersten Wahl.

In Deutschland ist für die nasale Applikation von Ipratropium ein Nasenadapter für das Bronchotherapeutikum (Atrovent®) erhältlich. Alternativ kann über die internationale Apotheke eine besser geeignete wässrige Lösung (Atrovent-nasal®) bezogen werden. Bei Langzeitanwendung dieser Substanzen werden Nebenwirkungen durch zu trockene Schleimhäute (Epistaxis, Borkenbildung) beschrieben [38].

■ Mastzellstabilisatoren (Cromone)

Zu dieser Wirkstoffgruppe gehören die Cromoglicinsäure (DNCG) sowie Nedocromil, die topisch an der Nasenschleimhaut sowie an den Konjunktiven angewendet werden. Insgesamt sind die-

Stufenschema der medikamentösen Therapie nach der deutschen Leitlinie „Allergische Rhinitis“ der DGAKI [35]

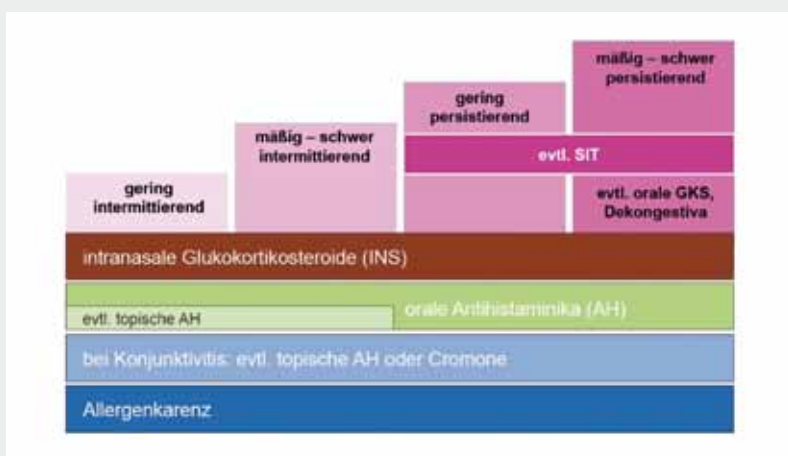


Abb. 2

Klassifikation der allergischen Rhinitis gemäß ARIA [1]

Intermittierend	Persistierend
<4 Tage pro Woche oder <4 Wochen	>4 Tage pro Woche und >4 Wochen
und	
Leicht	Mäßig–schwer
Normaler Schlaf	Schlafbeeinträchtigung
Tagesaktivitäten, Sport, Freizeit normal möglich	Störung bei Freizeitaktivitäten, Sport und Freizeit
Arbeit und Schule ohne Probleme möglich	Probleme bei der Arbeit oder in der Schule
Keine störende Symptomatik	Störende Symptomatik
	Einer oder mehrerer dieser Punkte

Tab. 1

se Präparate gut verträglich, in ihrer Wirksamkeit bei der Behandlung der AR aber den anderen Medikamenten unterlegen [39]. Insbesondere für Kinder mit einer saisonalen allergischen Rhinitis konnte belegt werden, dass topische Glukokortikosteroide (GKS) wie Budesonid effektiver als DNCG sind [40]. Ferner müssen sie viermal täglich appliziert werden, was insbesondere den Einsatz bei Kindern mit einer AR einschränkt. Aufgrund der häufig notwendigen Applikation und der geringen Wirksamkeit wird der Einsatz dieser Präparate bei Kindern nicht mehr empfohlen.

■ **α-Sympathomimetika**

Diese Medikamente (Xylometazolin, Oximetazolin u. a.) stehen in erster Linie zur topischen Applikation an der Nase zur Verfügung und empfehlen sich bei primär nasaler Obstruktion für die Initialphase der Behandlung, bis z. B. eine topische Behandlung mit Kortikosteroiden ausreichend wirkt. Es ist allerdings zu beachten, dass sie aufgrund einer ausgeprägten Tachyphylaxie rasch an Wirksamkeit verlieren und zudem bei längerfristigem Gebrauch die Nasenschleimhaut im Sinne einer Rhinopathia medicamentosa schädigen können („Privinishmus“), was den dauerhaften Einsatz dieser Präparate gerade beim Kind einschränkt.

■ **Antihistaminika (Tab. 2)**

Antihistaminika können topisch sowohl am Auge als auch an der Nase eingesetzt werden, wobei die Wirkung relativ rasch (innerhalb von 15 Minuten) eintritt. Sie kommen bei intermittierender AR zum Einsatz sowie als „on-demand“-Therapie in Kombination mit anderen Präparaten. Bei zweifacher täglicher Applikation werden topische AH gut vertragen. Bei Azelastin

Antihistaminika im Überblick [30]

Bezeichnung	Generischer Name	Nebenwirkungen	Kommentare
Topische H1-Antihistaminika (Intranasal, intraokulär)	Azelastin Levocabastin	Insgesamt gute Verträglichkeit, bei Azelastin bitterer Geschmack möglich	Schnell wirksam (nach ca. 15 min) gegen Nasen- oder Augensymptome
Orale H1-Antihistaminika	<i>1. Generation</i> Chlorpheniramin Dimetindenmaleat Clemastin Hydroxyzin u. a.	Üblicherweise sedierend und/oder anticholinerg	Einsatz nur im Ausnahmefall (z.B. Akutbehandlung eines anaphylaktischen Schocks)
	Astemizol Terfenadin	Kardiotoxisch bzw. proarrhythmogen	Keine Anwendung mehr von Astemizol und Terfenadin
	<i>2. Generation</i> Cetirizin Ebastin Fexofenadin Loratadin Mizolastin Acrivastin Azelastin	Keine Sedierung durch die meisten Medikamente Geringe anticholinerge Effekte Keine Kardiotoxizität	Günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis, der 1. Generation überlegen Gut wirksam bei Nasen- und Augensymptomen
	<i>3. Generation</i> Desloratadin Levozetirizin Rupafin	Nebenwirkungen im Placebobereich, keine Interaktion mit Nahrungsmitteln/Arzneimitteln	Gute Wirksamkeit, auch antiobstruktive Wirkung

Tab. 2

kann ein bitterer Geschmack auftreten.

Orale AH werden auch beim Kind zusammen mit den intranasalen GKS bei allen vier Schweregraden der AR empfohlen (Abb. 2). Die Antihistaminika der „ersten Generation“ wie Dimetindenmaleat oder Clemastin kommen aufgrund ihres ausgeprägten Nebenwirkungsprofils heute nur noch im Ausnahmefall zur intravenösen Therapie beim anaphylaktischen Schock oder für eine erwünschte sedierende Wirkung zur Anwendung. Der Einsatz als „over-the-counter“-Präparate bei der AR ist strikt abzulehnen [41]. Andere AH der ersten Generation wie Astemizol werden aufgrund kardiotoxischer bzw. proarrhythmogener Wirkung nicht mehr angewendet.

Nicht bzw. weniger sedierend und deutlich rezeptorspezifischer sind die Antihistaminika der „zweiten Generation“ wie Loratadin, Cetirizin oder Mizolastin [42]. Diese zeichnen sich durch einen guten Effekt auf die nasalen und nicht-nasalen Symptome der AR aus, allerdings sind sie weniger effektiv bei der

nasalen Obstruktion als intranasale GKS oder α-Sympathomimetika.

Eine pharmakologische Weiterentwicklung neuerer AH (von einzelnen Autoren auch als AH der „dritten Generation“ beschrieben) führte zu einer höheren Rezeptorbindungsaffinität dieser Substanzen mit einer guten klinischen Wirksamkeit, verbunden mit einem sehr geringen Nebenwirkungsprofil (keine anticholinerge Effekte, keine Gewichtszunahme oder Leber-/Nierentoxizität etc.), so dass diese Präparate bei Kindern mit AR gut eingesetzt werden können. Für diese Präparate konnte auch ein antiobstruktiver Effekt bei der AR beschrieben werden [43].

■ **Glukokortikosteroide (GKS)**

GKS spielen eine zentrale Rolle bei der antiallergischen Therapie, da sie nahezu alle im Rahmen der allergischen Entzündungskaskade ausgelösten Prozesse modulieren bzw. inhibieren können. Bei der topischen, kontinuierlichen Anwendung kann durch eine hohe Schleimhautkonzentration bei minimalem Risiko syste-

mischer Nebenwirkungen eine hohe Wirksamkeit bei der AR erzielt werden, weswegen topische, intranasale GKS zusammen mit oralen AH bei allen vier Schweregraden der AR empfohlen werden [35]. Der regelmäßige Einsatz von topischen GKS reduziert alle nasalen Symptome einschließlich der nasalen Obstruktion stärker als orale AH [44]. Dies gilt in erster Linie für die modernen Vertreter dieser Substanzen wie die Fluticason-Derivate oder Mometason-Furoat, die sich aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften und der guten klinischen Wirksamkeit empfehlen [36, 45].

Während die dauerhafte, systemische Gabe von Glukokortikosteroiden oberhalb der Cushing-Schwellendosis die Gefahr von ausgeprägten Nebenwirkungen birgt, führt die topische Gabe der modernen Glukokortikosteroide mit einer hohen Affinität zum GKS-Rezeptor nur zu geringen bis nicht messbaren Serum-Spiegeln [46]. So konnten pädiatrische Untersuchungen zeigen, dass die dauerhafte nasale Gabe dieser Präparate keinen Einfluss auf das Längenwachstum von Kindern hat [47, 48] und nicht die Nebennierenrinden-Hypophysen-Achse beeinflusst [49, 50]. Daher haben die britischen (Committee on Safety of Medicine of the Medicines Control Agency) und US-amerikanischen (Food and Drug Administration) Behörden bezüglich möglicher Nebenwirkungen ein „class labeling“ abgegeben, das insbesondere bei Kindern die Anwendung der modernen Präparate empfiehlt.

Bei der Anwendung von intranasalen GKS ist es besonders wichtig, Eltern und Kinder über den protrahierten Wirkeintritt (Beginn der Wirkung nach einem Tag, Maximum nach wenigen Wochen) sowie über den richtigen Gebrauch (Sprühstoß parallel zum Nasenseptum in sagittaler Ebene applizieren) zu informieren. Die Gabe systemischer GKS ist aufgrund der gefürchteten Nebenwirkungen von GKS bei Kindern nicht zu empfehlen.

■ **Leukotrienrezeptorantagonisten**

Diese Präparate sind indiziert beim therapierefraktären kindlichen (allergischen oder nicht-allergischen) Asthma. Die Wirkung auf die AR ist eher schwach, so dass

allenfalls bei ausgeprägten Beschwerden eine Kombinationstherapie mit nasalen GKS oder oralen AH möglich ist [51].

„Komplementäre“ alternative Behandlungsverfahren

Zunehmend besteht von vielen betroffenen Kindern und Eltern der Wunsch nach „alternativen“ Behandlungsformen für die Therapie der AR, zu der z. B. die „Traditionelle Chinesische Medizin“ (TCM) gehört. Obwohl sich in Einzelfällen überzeugende Hinweise für den Erfolg dieser Verfahren zeigen, sollten in Zukunft weiterführende, größere multizentrische Studien durchgeführt werden, um die Effizienz dieser „komplementären“, alternativen Therapieformen besser belegen zu können [52].

Spezifische Immuntherapie (SIT) im Kindesalter

Die subkutane spezifische Immuntherapie (SCIT) als kausale Therapie der AR spielt insbesondere im Kindesalter eine entscheidende Rolle und ist aus folgenden Gründen möglicherweise besonders erfolgsversprechend [53]:

- Die Wahrscheinlichkeit eines Etagenwechsels wird reduziert.
- Die Erkrankung hat häufig noch nicht zu Sekundärveränderungen geführt.
- Eine mögliche Zunahme von weiteren Sensibilisierungen kann reduziert werden.

Von besonderer Bedeutung für die Bewertung der Wirksamkeit der SCIT im Kindesalter sind die Daten aus der Preventive-Allergy-Treatment-(PAT)-Studie, die einen signifikanten Rückgang der Ausbildung eines manifesten Asthma bronchiale („Etagenwechsel“) in einer europäischen multizentrischen Studie belegen konnte.

Hierbei wurden 205 Kinder zwischen sechs und 14 Jahren mit einer AR drei Jahre lang entweder mit einer SCIT oder rein medikamentös therapiert [54]. Interessanterweise fand sich in der mit einer SCIT behandelten Gruppe von Kindern nach der dreijährigen Therapie eine hochsignifikant geringere Asthmaprävalenz. Von besonderer Bedeutung ist aber auch ein präventiver Langzeiteffekt bezüglich der

Asthmaverhinderung. Selbst sieben Jahre nach Ende der SCIT entwickelten die mit einer SCIT behandelten Kinder hochsignifikant seltener ein allergisches Asthma bronchiale als die Vergleichsgruppe [55].

In einer weiteren prospektiven Studie konnten Pajno et al. einen präventiven Effekt der SIT bezüglich des Auftretens von Neusensibilisierungen zeigen [56]. In dieser Studie an 134 asthmatischen Kindern mit oder ohne AR, die bei Beginn der dreijährigen SCIT lediglich gegenüber Hausstaubmilben sensibilisiert waren, zeigte sich nach Ende der Therapie ein signifikanter Unterschied bezüglich allergischer Neusensibilisierungen zwischen den 75 mit einer SCIT behandelten Kindern und den 63 Kindern, die lediglich medikamentös behandelt worden sind.

Die SIT kann auch im Kindesalter bei sicherer Indikationsstellung als risikoarm angesehen werden. Das Risiko, systemische Reaktionen nach Injektionen zu entwickeln, liegt unter 0,1 Prozent. Für den Therapieerfolg entscheidend ist die richtige Indikationsstellung, die im Prinzip nicht von der im Erwachsenenalter differiert. Es ist wie in der „Erwachsenen-Allergologie“ darauf zu achten, dass die spezifische Immuntherapie nur von einem Arzt durchgeführt werden sollte, der eine eventuell auftretende Unverträglichkeitsreaktion sicher und adäquat beherrschen kann [53, 57].

Bei der SCIT mit Inhalationsallergenen lässt sich generell keine feste untere Altersgrenze festlegen. Allerdings ist bekannt, dass die Therapie vom Schulalter an besser toleriert wird. Dies lässt sich aber mehr durch psychologische als durch immunologische Gründe erklären. Dagegen wird die Indikation bei einer potenziell lebensbedrohlichen Insektengiftallergie prinzipiell altersunabhängig gestellt [53].

Bei der Anwendung der SCIT im Kindesalter sind folgende praktische Hinweise zu empfehlen [30]: Zum einen sollten eine kindgerechte Umgebung und eine möglichst angstfreie Atmosphäre gewährleistet werden. Darüber hinaus sollten keine falschen Versprechungen über den möglichen kurzen, leichten Schmerz („Mückenstich“) erfolgen. Die Hand der Mut-

ter während der Injektion unterstützt eine vertrauensvolle und möglichst angstfreie Behandlung. In der Regel tolerieren Kinder ab dem Schulalter nach kurzer Zeit ohne Probleme die regelmäßigen subkutanen Injektionen. Der zeitaufwändige Einsatz lokalanästhesierender Pflaster vor Injektionsgabe sollte Einzelfällen vorbehalten sein. Eltern und Kind sollten darauf hingewiesen werden, dass am Tag der Injektion körperliche Aktivitäten zu meiden sind. Reguläre Impfungen werden nicht während der Aufdosierungsphase durchgeführt. Sie können mitten im Intervall der vierwöchentlichen Erhaltungsdosen erfolgen. Bei Auftreten akuter Kinderkrankheiten oder fieberhafter Infekte ist die nächste Injektion frühestens eine Woche nach Genesung des Kindes zu verabreichen. Bei Bedarf sollte je nach Länge des Aussetzens der SCIT eine Wiederholung der vorherigen Dosis oder sogar eine Reduktion erfolgen.

Die sublinguale spezifische Immuntherapie (SLIT) hat aufgrund der fehlenden Invasivität gerade im Kindesalter potenzielle Vorteile. Allerdings erfolgt hierbei die tägliche Applikation der SLIT-Lösung durch das Kind selbst außerhalb der ärztlichen Kontrolle. Auch durch eine relativ hohe Nebenwirkungsrate zu Beginn der

SLIT muss besonders im Kindesalter eine schlechtere Compliance befürchtet werden. Daher ist es empfehlenswert, wenn insbesondere in den ersten Wochen der Therapie ein Elternteil während der Einnahme und kurz danach in der Nähe des Kindes verweilt [53]. Auch empfiehlt sich eine regelmäßige Einbestellung zur Verlaufskontrolle durch den behandelnden Arzt.

In den vergangenen Jahren wurden zunehmend Studien durchgeführt, welche die Wirksamkeit der SLIT bei einer größeren Anzahl von Kindern untersucht haben [58–62]. Teilweise fanden sich hierbei inkonsistente Studienergebnisse. Der präventive Effekt im Hinblick auf eine Asthmaentwicklung ist bislang nur in einer offenen Studie untersucht worden [63]. In zwei Studien, bei denen eine mindestens viermonatige Therapie mit SLIT-Tabletten und Gräserpollenextrakten durchgeführt wurde, konnte allerdings eine überzeugende klinisch relevante Besserung durch diese Therapieform gezeigt werden [60, 62].

Zusammenfassend kann nach der aktuellen S2-Leitlinie zur spezifischen Immuntherapie die SLIT derzeit bei Kindern und Jugendlichen nur mit Präparaten mit nachgewiesener Wirksamkeit empfoh-

len werden, wenn eine SCIT nicht infrage kommt [53].

Chirurgische Intervention

Eine chirurgische Intervention bei AR im Kindesalter ist indiziert bei therapieresistenter nasaler Obstruktion durch Hypertrophie der unteren oder mittleren Nasenmuscheln oder bei Folgeerkrankungen wie einer chronischen Rhinosinusitis.

Studien zeigen doch eine deutliche und fortdauernde positive Beeinflussung aller Symptome einer perennialen AR bei chirurgischer Intervention der Muschelhypertrophie, auch wenn die allergische Entzündung nicht direkt beeinflusst wird [64].

Beim Versagen der Arzneimitteltherapie oder klinisch relevanten anatomischen Beeinträchtigungen ist daher die Indikation zur chirurgischen Intervention gegeben.

Korrespondenzadresse:
 PD Dr. med. Oliver Pfaar
 HNO-Universitätsklinik Mannheim,
 Zentrum für Rhinologie und Allergologie
 Wiesbaden
 An den Quellen 10, 65183 Wiesbaden
 E-Mail: oliver.pfaar@hno-wiesbaden.de

Literatur

- [1] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008 Apr; 63 Suppl 86: 8–160.
- [2] Bousquet J, Burney PG, Zuberbier T, Cauwenberge PV, Akdis CA, Bindslev-Jensen C et al.: GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) addresses the allergy and asthma „epidemic“. *Allergy* 2009 Jul; 64 (7): 969–77.
- [3] Bauchau V, Durham SR: Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004 Nov; 24 (5): 758–64.
- [4] Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR et al.: Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997 Nov; 8 (4): 161–76.
- [5] Metzler-Poeschel: Statistisches Bundesamt. *Spezialbericht Allergien. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. 2000.
- [6] Schlaud MA, Thierfelder W: Allergische Erkrankungen. Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt* 2007; 50 (5): 10.
- [7] Wuthrich B, Schnyder UW, Henauer SA, Heller A: Incidence of pollinosis in Switzerland. Results of a representative demographic survey with consideration of other allergic disorders. *Schweiz Med Wochenschr* 1986 Jul 8; 116 (27-28): 909–17.
- [8] Aberg N, Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B: Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. *Clin Exp Allergy* 1995 Sep; 25 (9): 815–9.
- [9] Wahn U: What drives the allergic march? *Allergy* 2000 Jul; 55 (7): 591–9.
- [10] Gruber W, Eber E, Mileder P, Modl M, Weinhandl E, Zach MS: Effect of specific immunotherapy with house dust mite extract on the bronchial responsiveness of paediatric asthma patients. *Clin Exp Allergy* 1999 Feb; 29 (2): 176–81.
- [11] Spergel JM: Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005 Feb; 5 (1): 17–21.
- [12] Bousquet J, Jacot W, Vignola AM, Bachert C, Van Cauwenberge P: Allergic rhinitis: a disease remodeling the upper airways? *J Allergy Clin Immunol* 2004 Jan; 113 (1): 43–9.
- [13] Fuchs E, Gronemeyer W: *Pollinosis (Heufieber-Pollenallergie)*. München-Deisenhofen: Dustri-Verlag; 1988.
- [14] Bachert C, Vignola AM, Gevaert P, Leynaert B, Van Cauwenberge P, Bousquet J: Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004 Feb; 24 (1): 19–43.
- [15] Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, Cruz AA, Lockey RJ et al.: Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol* 2009 Sep; 124 (3): 428–33.
- [16] Dykewicz MS, Hamilos DL: Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Feb; 125 (2 Suppl 2): S103–15.
- [17] Pelikan Z, Pelikan-Filipek M: Role of nasal allergy in chronic maxillary sinusitis – diagnostic value of nasal challenge with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1990 Oct; 86 (4 Pt 1): 484–91.

- [18] Pant H, Ferguson BJ, Macardle PJ: The role of allergy in rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009 Jun; 17 (3): 232–8.
- [19] Fokkens W, Lund V, Mullol J: EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2007 Jun; 45 (2): 97–101.
- [20] Emanuel IA, Shah SB: Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 Dec; 123 (6): 687–91.
- [21] Ramadan HH, Fornelli R, Ortiz AO, Rodman S: Correlation of allergy and severity of sinus disease. *Am J Rhinol* 1999 Sep-Oct; 13 (5): 345–7.
- [22] Robinson S, Douglas R, Wormald PJ: The relationship between atopy and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2006 Nov-Dec; 20 (6): 625–8.
- [23] Schoenwetter WF, Duplax L Jr, Appajosyula S, Botteman MF, Pashos CL: Economic impact and quality-of-life burden of allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004 Mar; 20 (3): 305–17.
- [24] Civelek E, Yavuz S, Boz A, Orhan F, Yuksel H, Uner A et al.: Epidemiology and burden of rhinitis and rhinoconjunctivitis in 9- to 11-year old children. *Am J Rhinol Allergy* 2010 Jun 24.
- [25] Lack G: Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Jul; 108 (1 Suppl): S9–15.
- [26] McColley SA, Carroll JL, Curtis S, Loughlin GM, Sampson HA: High prevalence of allergic sensitization in children with habitual snoring and obstructive sleep apnea. *Chest* 1997 Jan; 111 (1): 170–3.
- [27] Schramm B, Ehlken B, Smala A, Quednau K, Berger K, Nowak D: Cost of illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany: 1-yr retrospective study. *Eur Respir J* 2003 Jan; 21 (1): 116–22.
- [28] Akerlund A, Andersson M, Leflein J, Lildholdt T, Mygind N: Clinical trial design, nasal allergen challenge models, and considerations of relevance to pediatrics, nasal polyposis, and different classes of medication. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Mar; 115 (3 Suppl 1): S460–82.
- [29] Delacourt C, Labbe D, Vassault A, Brunet-Langot D, de Blic J, Scheinmann P: Sensitization to inhalant allergens in wheezing infants is predictive of the development of infantile asthma. *Allergy* 1994 Dec; 49 (10): 843–7.
- [30] Pfaar O, Klimek L: Allergische Rhinitis: Diagnostik und Therapie im Kindes- und Jugendalter. *HNO-Nachrichten* 2008 (3): 7.
- [31] Ehnert B, Lau-Schadendorf S, Weber A, Buettner P, Schou C, Wahn U: Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992 Jul; 90 (1): 135–8.
- [32] Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, van Schayck CP: House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 (7): CD001563.
- [33] German JA, Harper MB: Environmental control of allergic diseases. *Am Fam Physician* 2002 Aug 1; 66 (3): 421–6.
- [34] Turner PJ, Kemp AS: Allergic rhinitis in children. *J Paediatr Child Health* 2010 Jun 27.
- [35] Bachert CB, Wedi B, Klimek L, Rasp G, Riechelmann H, Schultze-Wernighaus G, Wahn U, Ring J: Leitlinie der DGAI zur allergischen Rhinokonjunktivitis. *Allergologie* 2003; 26 (4): 15.
- [36] Wolthers OD: Relevance of pharmacokinetics and bioavailability of intranasal corticosteroids in allergic rhinitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2010 Jun 1; 4 (2): 118–23.
- [37] Kim KT, Kerwin E, Landwehr L, Bernstein JA, Bruner D, Harris D et al.: Use of 0.06% ipratropium bromide nasal spray in children aged 2 to 5 years with rhinorrhea due to a common cold or allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005 Jan; 94 (1): 73–9.
- [38] Kaiser HB, Findlay SR, Georgitis JW, Grossman J, Ratner PH, Tinkelman DG et al.: Long-term treatment of perennial allergic rhinitis with ipratropium bromide nasal spray 0.06%. *J Allergy Clin Immunol* 1995 May; 95 (5 Pt 2): 1128–32.
- [39] Schata M, Jorde W, Richarz-Barthauer U: Levocabastine nasal spray better than sodium cromoglycate and placebo in the topical treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1991 Apr; 87 (4): 873–8.
- [40] Fisher WG: Comparison of budesonide and disodium cromoglycate for the treatment of seasonal allergic rhinitis in children. *Ann Allergy* 1994 Dec; 73 (6): 515–20.
- [41] Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J et al.: Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010 Apr; 65 (4): 459–66.
- [42] Ten Eick AP, Blumer JL, Reed MD: Safety of antihistamines in children. *Drug Saf* 2001; 24 (2): 119–47.
- [43] Bachert C: A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Ther* 2009 May; 31 (5): 921–44.
- [44] Benninger M, Farrar JR, Blais M, Chipps B, Ferguson B, Krouse J et al.: Evaluating approved medications to treat allergic rhinitis in the United States: an evidence-based review of efficacy for nasal symptoms by class. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010 Jan; 104 (1): 13–29.
- [45] Baldwin CM, Scott LJ: Mometasone furoate: a review of its intranasal use in allergic rhinitis. *Drugs* 2008; 68 (12): 1723–39.
- [46] Zitt M, Kosoglou T, Hubbell J: Mometasone furoate nasal spray: a review of safety and systemic effects. *Drug Saf* 2007; 30 (4): 317–26.
- [47] Wolthers OD: Impact of inhaled and intranasal corticosteroids on the growth of children. *BioDrugs* 2000 May; 13 (5): 347–57.
- [48] Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF Jr, Philpot EE, Faris MA, Kral KM et al.: No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc* 2002 Nov-Dec; 23 (6): 407–13.
- [49] Patel D, Ratner P, Clements D, Wu W, Faris M, Philpot E: Lack of effect on adult and adolescent hypothalamic-pituitary-adrenal axis function with use of fluticasone furoate nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008 May; 100 (5): 490–6.
- [50] Ratner PH, Meltzer EO, Teper A: Mometasone furoate nasal spray is safe and effective for 1-year treatment of children with perennial allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009 May; 73 (5): 651–7.
- [51] Nayak A, Langdon RB: Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs* 2007; 67 (6): 887–901.
- [52] Li XM: Complementary and alternative medicine in pediatric allergic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009 Apr; 9 (2): 161–7.
- [53] Kleine-Tebbe J, Ebner C, Eigenmann P, Friedrichs F, Fuchs T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp M, Lässig W, Merk H, Niggemann B, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Sitter H, Virchow JC, Wagenmann M, Wedi B, Worm M: Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J* 2009 (18): 29.
- [54] Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Host A, Jacobsen L et al.: Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002 Feb; 109 (2): 251–6.
- [55] Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Host A et al.: Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007 Aug; 62 (8): 943–8.
- [56] Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S: Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001 Sep; 31 (9): 1392–7.
- [57] Pfaar O, Klimek L: Die spezifische Immuntherapie bei allergischer Rhinitis. *HNO* 2008 Aug; 56 (8): 764–75.
- [58] Rolinck-Werninghaus C, Wolf H, Liebke C, Baars JC, Lange J, Kopp MV et al.: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre study on the efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy* 2004 Dec; 59 (12): 1285–93.
- [59] Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heidemann P, Gehlhar K, Holland-Letz T et al.: Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2004 May; 59 (5): 498–504.
- [60] Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L et al.: Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Jan; 123 (1): 167–73 e7.
- [61] Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L et al.: Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003 Feb; 33 (2): 206–10.
- [62] Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halcken S, Montagut A, de Beaumont O et al.: Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Jan; 123 (1): 160–6 e3.
- [63] Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E et al.: Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Oct; 114 (4): 851–7.
- [64] Mori S, Fujieda S, Yamada T, Kimura Y, Takahashi N, Saito H: Long-term effect of submucosal turbinectomy in patients with perennial allergic rhinitis. *Laryngoscope* 2002 May; 112 (5): 865–9.