

Allergen-Immuntherapie in der aktuellen Covid-19-Pandemie^{a, b, c}

Positionspapier der deutschen ARIA-Gruppe^A in Kooperation mit der österreichischen ARIA-Gruppe^B, der schweizerischen ARIA-Gruppe^C, dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA)^D, der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)^E und der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)^F in Kooperation mit der AG Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin der DGHNO-KHC^G und der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI)^H

LUDGER KLIMEK^{A, D, E, G, 1}, OLIVER PFAAR^{A, E, G, 2}, MARGITTA WORM^{E, 3}, KARL-CHRISTIAN BERGMANN^{A, D, 3}, THOMAS BIEBER^{A, 4}, ROLAND BUHL^{A, 5}, JEROEN BUTERS^{A, 6}, ULF DARSOW^{A, 7}, THOMAS KEIL^{A, 8}, JÖRG KLEINE-TEBBE^{A, 9}, SUSANNE LAU^{A, 10}, MARCUS MAURER^{A, 70}, HANS MERK^{A, D, 11}, RALPH MÖSGES^{A, E, G, 12, 13, 14}, JOACHIM SALOGA^{E, 15}, PETRA STAUBACH^{D, 15}, PETRA STUTE^{A, 16}, KLAUS RABE^{A, 17}, UTA RABE^{D, 18}, CLAUS VOGELMEIER^{A, 19}, TILO BIEDERMANN^{A, 7, 20}, KIRSTEN JUNG^{D, 21}, WOLFGANG SCHLENTER^{D, 22}, JOHANNES RING^{A, D, 23, 24}, ADAM CHAKER^{A, E, G, 25, 26}, WOLFGANG WEHRMANN^{D, 27}, SVEN BECKER^{D, G, 28}, NORBERT MÜLLENEISEN^{D, 29}, KATJA NEMAT^{D, 30, 31}, WOLFGANG CZECH^{D, 32}, HOLGER WREDE^{D, 33}, RANDOLF BREHLER^{D, 34}, THOMAS FUCHS^{D, 35}, PETER-VALENTIN TOMAZIC^{B, 36}, WERNER ABERER^{B, 37}, ANTJE FINK-WAGNER^{B, 38}, FRIEDRICH HORAK^{B, 39}, STEFAN WÖHRL^{B, 40}, VERENA NIEDERBERGER-LEPPIN^{B, 41}, ISABELLA PALI-SCHÖLL^{B, 42, 43}, WOLFGANG POHL^{B, 44}, REGINA ROLLER-WIRNSBERGER^{B, 45}, OTTO SPRANGER^{B, 46}, RUDOLF VALENTA^{B, 47}, MÜBECELL AKDIS^{H, 48}, CEZMI AKDIS^{H, 48}, KARIN HOFFMANN-SOMMERGRUBER^{H, 43}, MAREK JUTEL^{H, 49}, PAOLO MATRICARDI^{A, 50}, FRANÇOIS SPERTINI^{C, 51}, NIKOLAI KHALTAEV^{C, 52}, JEAN-PIERRE MICHEL^{C, 53}, LAURENT NICOD^{C, 54, 55}, PETER SCHMID-GRENDELMEIER^{C, 56}, ECKARD HAMELMANN^{E, 57}, THILO JAKOB^{E, 58}, THOMAS WERFEL^{E, 59}, MARTIN WAGENMANN^{E, 60}, CHRISTIAN TAUBE^{E, 61}, MICHAEL GERSTLAUER^{F, 68}, CHRISTIAN VOGELBERG^{F, 69}, JEAN BOUSQUET^{A, 62, 63, 64, 65, 66, 67}, TORSTEN ZUBERBIER^{A, 3}

Schlüsselwörter

Allergen-
immuntherapie,
Covid-19, SCIT,
SLIT, antivirale
Immunität

¹Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden, Deutschland; ²Sektion Rhinologie und Allergologie, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Philipps-Universität Marburg, Deutschland; ³Comprehensive Allergy Centre Charité, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland; ⁴Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Bonn, Deutschland; ⁵III. Medizinische Klinik und Poliklinik Hämatologie, Internistische Onkologie und Pneumologie, Universitätsmedizin Mainz, Deutschland; ⁶Zentrum Allergie und Umwelt (ZAUM) Technische Universität und Helmholtz Zentrum München, Deutschland; ⁷Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München, Deutschland; ⁸Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie, Julius-Maximilians-Universität, Würzburg, Germany; ⁹Allergie- und Asthma-Zentrum Westend, Berlin, Deutschland; ¹⁰Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland; ¹¹Abteilung Dermatologie & Allergologie, RWTH Aachen, Deutschland; ¹²Medizinische Fakultät der Universität zu Köln, Deutschland; ¹³CRI – Clinical Research International Ltd., Hamburg, Deutschland; ¹⁴ClinCompetence Cologne GmbH, Köln, Deutschland; ¹⁵Hautklinik, Universitätsmedizin, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, Deutschland; ¹⁶Europäische Vereinigung für Vitalität und Aktives Altern, Leipzig, Deutschland; ¹⁷Abteilung für Pneumologie, LungenClinic Grosshansdorf; Großhansdorf, Deutschland;

^aÜbersetzte und inhaltlich auf die Situation in Deutschland, Österreich und der Schweiz adaptierte Fassung des ARIA/EAACI-Positionspapiers: Klimek L, Akdis C, Bousquet J, Akdis M, Bachert C, Agache I et al.; ARIA-MASK study group. Handling of Allergen Immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI statement. Allergy 2020 (in press)

^bErstpublikation: Allergologie 2020; 43: <https://doi.org/10.5414/ALX02147>

^cDie drei erstgenannten Autoren sind gemeinsame Erstautoren.

¹⁸Klinik für Allergologie, Johanniter-Krankenhaus im Fläming Treuenbrietzen GmbH, Treuenbrietzen, Deutschland; ¹⁹Klinik für Innere Medizin Schwerpunkt Pneumologie, Philipps-Universität Marburg, Deutschland; ²⁰Einheit für Klinische Allergologie (EKA), Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Neuherberg, Deutschland; ²¹Praxis für Dermatologie, Immunologie und Allergologie, Erfurt, Deutschland; ²²Ärzteverband Deutscher Allergologen, Dreieich, Deutschland; ²³Haut- und Laserzentrum an der Oper, München, Deutschland; ²⁴Academia, München, Deutschland; ²⁵HNO-Klinik des Klinikums rechts der Isar, Technische Universität München, Deutschland; ²⁶Zentrum Allergie und Umwelt München (ZAUM); Helmholtz Zentrum München, Deutschland; ²⁷Praxis für Dermatologie und Allergologie, Münster, Deutschland; ²⁸Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universität Tübingen, Deutschland; ²⁹Asthma und Allergiezentrum Leverkusen, Deutschland; ³⁰Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland; ³¹Praxis für Kinderpneumologie/Allergologie am Kinderzentrum Dresden (Kid), Dresden, Deutschland; ³²Klinik für Dermatologie, Universität Freiburg, Deutschland; ³³Hals-, Nasen- und Ohrenarzt, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ³⁴Klinik für Allergologie, Berufsdermatologie und Umweltmedizin, Universitätsklinikum Münster, Deutschland; ³⁵Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum, Georg-August-Universität, Göttingen, Deutschland; ³⁶Klinische Abteilung für Allgemeine HNO, Medizinische Universität Graz, Österreich; ³⁷Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Österreich; ³⁸Global Allergy and Airways Patient Platform GAAPP, Wien, Österreich; ³⁹Praxis für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten; Wien, Österreich; ⁴⁰Floridsdorfer Allergiezentrum, Wien, Österreich; ⁴¹Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, Medizinische Universität Wien, Österreich; ⁴²Institut für Komparative Medizin, Interdisziplinäres Messerli Forschungsinstitut, Veterinärmedizinische Universität Wien; ⁴³Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung, Medizinische Universität Wien, Österreich; ⁴⁴Abteilung für Atmungs- und Lungenerkrankungen, Krankenhaus Hietzing, Wien, Österreich; ⁴⁵Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich; ⁴⁶Global Allergy and Airways Patient Platform, Wien, Österreich; ⁴⁷Institut für Pathophysiologie, Medizinische Universität Wien, Österreich; ⁴⁸Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), Universität Zürich; Davos, Schweiz; ⁴⁹Department of Clinical Immunology, Medizinische Universität Breslau, Polen; ⁵⁰Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland; ⁵¹Division of Allergy and Immunology, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Schweiz; ⁵²GARD Chairman, Genf, Schweiz; ⁵³Department of Rehabilitation and Geriatrics, University of Geneva, Genf, Schweiz; ⁵⁴Clinique Cecil, Hirslanden Gruppe, Lausanne, Schweiz; ⁵⁵Abteilung Pneumologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Schweiz; ⁵⁶Allergiestation, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Schweiz; ⁵⁷Kinderzentrum Bethel, Evangelisches Klinikum Bethel, Universitätsmedizin OWL der Universität Bielefeld, Deutschland; ⁵⁸Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Gießen, UKGM, Justus-Liebig-Universität, Gießen, Deutschland; ⁵⁹Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland; ⁶⁰HNO-Klinik, Universitätsklinikum Düsseldorf, Deutschland; ⁶¹Klinik für Pneumologie, Ruhrlandklinik, Universitätsmedizin, Essen, Deutschland; ⁶²MACVIA-France, Fondation partenariale FMC VIA-LR, Montpellier, Frankreich; ⁶³INSERM U 1168, VIMA, Ageing and chronic diseases epidemiological and public health approaches, Villejuif, Frankreich; ⁶⁴Université Versailles St-Quentin-en-Yvelines, UMR-S 1168, Montigny le Bretonneux, Frankreich; ⁶⁵Euforea, Brüssel, Belgien; ⁶⁶Charité, Universitätsmedizin Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Deutschland; ⁶⁷Berlin Institute of Health, Comprehensive Allergy Center, Department of Dermatology and Allergy, Berlin, Deutschland; ⁶⁸Abteilung für Kinderpneumologie und Allergologie, Medizinische Universität Augsburg, Deutschland; ⁶⁹Klinik für Kinderpneumologie und Allergologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Deutschland; ⁷⁰Dermatologische Allergologie, Allergie-Centrum-Charité, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland

Allergen-Immuntherapie (AIT)

Die Allergen-Immuntherapie (AIT) ist die einzige ursächlich wirksame Therapie, für die ein langfristiger klinischer Nutzen bei allergischen Atemwegserkrankungen, zum Beispiel bei allergischem Asthma bronchiale oder allergischer Rhinokonjunktivitis und anderen allergischen Erkrankungen, gezeigt werden konnte [1]. Seit ihrer Erstbeschreibung vor über einhundert Jahren (1911 [2]) ist die AIT ein etabliertes und international anerkanntes

Verfahren zur Behandlung von allergischen Soforttypreaktionen (Typ-I-Allergie) und assoziierten Erkrankungen.

Die AIT induziert eine Immuntoleranz gegen ein spezifisches, individuell relevantes Allergen [3]. Systematische Metaanalysen haben bestätigt, dass die AIT Symptome der allergischen Erkrankung und die Menge notwendiger antisymptomatischer Medikamente bei Patienten mit allergischem Asthma [4]

und allergischer Rhinokonjunktivitis [5] signifikant reduziert.

Dies gilt sowohl für die subkutane Immuntherapie (SCIT) [6, 7] als auch für die sublinguale Immuntherapie (SLIT) [8].

Das Risiko von Patienten mit allergischer Rhinitis, ein Asthma zu entwickeln, wird durch eine AIT reduziert [9, 10]. Die AIT ist auch bei Patienten mit einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie [11, 12] und Insektengiftallergie [13] wirksam. Zudem wurde der kosteneinsparende Effekt dieser krankheitsmodifizierenden Therapieoption [14, 15, 16] gezeigt.

Wissenschaftliche Studien über den Zusammenhang zwischen allergischen Atemwegserkrankungen und viralen Atemwegsinfektionen zeigen einheitliche Ergebnisse; über Einflüsse von AIT auf respiratorische Virusinfektionen und umgekehrt ist wenig bekannt [17].

In einer prospektiven und vergleichenden klinischen Studie fanden Ahmetaji et al. keinen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit oder in der Verbesserung der Symptome allergischer Asthmapatienten unter SCIT mit oder ohne Influenza-ähnlichen Virusinfektionen. Auch die laborchemischen und hämatologischen Standardparameter und verschiedenen Zytokine während der Behandlung und einer einjährigen Nachbeobachtung nach SCIT waren nicht unterschiedlich [18]. Diese vorläufigen Daten deuten daraufhin, dass eine SCIT bei Influenza-infizierten Patienten sicher und gut verträglich ist.

Iemoli et al. untersuchten die Sicherheit und klinische Wirksamkeit einer sublingualen Grastabletten-Immuntherapie bei einer Gruppe von HIV-positiven Patienten mit allergischer Rhinitis unter antiretroviraler Therapie. Die HIV-Infektion wurde als relative Kontraindikation für die AIT angesehen. Eine hochaktive antiretrovirale Behandlung hat die Immunfunktion und die Lebenserwartung bei HIV-infizierten Patienten inzwischen aber so verbessert, dass ein Therapieversuch vertretbar erscheint, zumal die Inzidenz allergischer Atemwegserkrankungen bei HIV-Infizierten mit jener der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist [19]. Die Daten zur klinischen Wirksamkeit zeigten bei den SLIT-behandelten Patienten im Vergleich zu den Kontrollen eine signifikante Verbesserung, aber keine wesentliche Veränderung in der Zahl peripherer CD4-positiver T-Zellen (CD4, „cluster of differentiation 4“; Glykoprotein an der Oberfläche von Zellen des Immunsystems) und der HIV-Viruslast in beiden Gruppen. Diese Daten zeigen, dass die SLIT-Therapie bei viro-immunologisch kontrollierten HIV-positiven Patienten wirksam, sicher und gut verträglich sein kann.

Es konnte zudem gezeigt werden, dass Zytomegalieviren (CMV) das allergene Potenzial von ansonsten schwach allergenen Umweltallergenen in einem

Atemwegsepithel-Mausmodell bei Koexposition gegenüber CMV und Ovalbumin (OVA) verstärken [20].

Im Gegensatz dazu können virusähnliche Partikel (VLPs) als moderne Impfplattformen in naher Zukunft sogar als AIT für Inhalations- und Nahrungsmittelallergene (Erdnuss) eingesetzt werden [21, 22].

Coronavirus disease 2019 (Covid-19)

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) erklärte am 11. März 2020 die Pandemie einer Infektionskrankheit, die kürzlich als „Coronavirus-Krankheit 2019“ (Covid-19) definiert wurde. Gegenwärtig breitet sich Covid-19 pandemisch über den Globus aus.

Abkürzungen

AIT	Allergen-Immuntherapie
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
CD	Differenzierungsmuster von zellulären Oberflächenmolekülen („cluster of differentiation“)
CMV	Zytomegalieviren
CTL	Zytotoxische T-Zellen („cytotoxic T lymphocytes“)
CTLA-4	Protein auf der Oberfläche von T-Zellen („cytotoxic T lymphocyte antigen-4“)
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
FFP2/FFP3	Filtering face piece (Atemschutzmaske, Schutzklasse 2/ Schutzklasse 3)
ICTV	Internationales Komitee für die Taxonomie von Viren
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
ILC	Angeborene lymphatische Zellen
MERS-CoV	Middle east respiratory syndrome coronavirus
NK	Natürliche Killerzellen
OVA	Ovalbumin
PD-1	Oberflächenprotein der Ig-Superfamilie („programmed cell death protein“)
PCR	Polymerasekettenreaktion
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SCIT	Subkutane Immuntherapie
SLIT	Sublinguale Immuntherapie
TGF	Signalmolekül, zu den Zytokinen zählend („transforming growth factor“)
Th	T-Helfer-Zelle
Treg	Regulatorische T-Zelle
VLP	Virusähnliche Partikel
WHO	World Health Organization

Covid-19 wird durch einen neuartigen Stamm menschlicher Coronaviren verursacht, der vom Internationalen Komitee für die Taxonomie von Viren (ICTV) als SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“) benannt wurde. SARS-CoV-2 wurde erstmals bei einer Gruppe von Patienten mit Lungenentzündung im Dezember 2019 in Wuhan, China entdeckt und identifiziert [23, 24]. SARS-CoV-2 ist ein Betacoronavirus der Unterfamilie Sarbecovirus und der Unterfamilie Orthocoronavirinae. Es kann aus menschlichen Proben isoliert werden, die aus Atemwegssekreten, Nasen- und Rachenabstrichen gewonnen und anschließend aus Zellkulturen isoliert werden [23, 24]. SARS-CoV-2 ist das siebente Mitglied der Familie der Coronaviridae, das den Menschen infizieren kann. Es ist umhüllt von einer Lipidmembran, die durch Detergenzien zerstört werden kann und unterscheidet sich vom Coronavirus des Mittleren Ostens (MERS-CoV), vom Coronavirus des schweren akuten Atemwegssyndroms (SARS-CoV) und von den für die Erkältung verantwortlichen Viren (229E, OC43, NL63 und HKU1) [25]. Coronaviren sind zoonotisch, das heißt, sie werden zwischen Tier und Mensch übertragen.

Covid-19 Infektionen können klinisch asymptomatisch verlaufen, leichte Erkrankungen mit oder ohne Lungenbeteiligung bis hin zu schwersten Formen von Pneumonie und Multiorganversagen verursachen [26].

Häufige Symptome von Covid-19-Infektionen sind Fieber, Husten, Kurzatmigkeit und Atembeschwerden sowie Riech- und Schmeckstörungen. Weitere Anzeichen einer viralen Atemwegsinfektion können nasale Symptome und Halsschmerzen sein. In schwereren Fällen kann eine Infektion mit Covid-19 zu Pneumonie, schwerem akuten Atemwegssyndrom, Nierenversagen und zum Tod führen [26, 27, 28, 29, 30]. In der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur zu Covid-19 werden höheres Alter und Komorbiditäten wie chronische Atemwegserkrankungen, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit und Immunschwäche unterschiedlichen Ursprungs als Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, Krankenhausaufenthalte, Intubationspflicht und Tod aufgeführt [26, 27, 28, 30].

Prinzipiell kann bei jeder viralen Atemwegserkrankung eine Asthmaexazerbation ausgelöst werden. Kindern und Erwachsenen mit Asthma bronchiale wird angesichts der aktuellen SARS-CoV-2-Infektionsgefahr empfohlen, ihre verordnete Dauertherapie mit inhalativen Glukokortikoiden konsequent durchzuführen, um eine möglichst optimale Asthmakontrolle zu erhalten beziehungsweise zu erreichen. Laufende Therapien sollten aktuell nicht reduziert oder abgesetzt werden.

Da Covid-19 durch einen neu identifizierten

Virusstamm verursacht wird, stehen bislang keine in kontrollierten Studien geprüften, spezifischen antiviralen Substanzen oder Impfstoffe zur Verfügung, und es wird vermutet, dass in der Bevölkerung keine präexistente Immunität besteht [31]. In den meisten Fällen werden Coronaviren durch große Sekrettröpfchen von Mensch zu Mensch, durch Einatmen oder Ablagerung auf der Schleimhautoberfläche, übertragen. Andere Infektionswege sind die Übertragung von Coronaviren durch Kontakt mit kontaminierten Oberflächen, durch direkten Mensch-zu-Mensch-Kontakt und durch die Inhalation von Aerosolen, die durch Niesen oder Husten oder auch bei zahnärztlichen Behandlungen entstehen [32]. Das SARS-CoV-2-Virus wurde in Atemwegs-, Kot- und Blutproben nachgewiesen [32].

Das höchste Risiko einer Übertragung für medizinisches Personal besteht, wenn keine Standardvorkehrungen getroffen werden, wenn keine Maßnahmen zur Primärinfektionsprävention und -kontrolle von Atemwegsinfektionen getroffen werden und wenn Patienten ohne Verwendung von Schutzmaßnahmen behandelt werden, deren Covid-19-Diagnose noch nicht bekannt ist. Wegen der möglichen Übertragung durch Aerosole [33, 34] bei der Vielzahl der Atemwegserkrankten wird eine umsichtige Vorgehensweise auch in der Allergologie empfohlen [35], wo Lungenfunktionsmessung, Atemtests und nasale Provokation beispielsweise ein Standardverfahren sind.

Weitere Hintergrundinformationen über Covid-19 sind online beim Europäischen Zentrum für die Prävention und Kontrolle von Krankheiten (ECDC) [36], der WHO [37] und in den ‚Rapid Risk Assessments‘ des ECDC [31] erhältlich.

Angesichts der begrenzten klinischen Daten, die bisher verfügbar sind, gibt es keinen Hinweis darauf, dass Patienten mit allergischer Rhinitis zusätzliche Symptome oder schwerere Verläufe entwickeln als andere Patienten [26, 35]. Allergische Kinder zeigten einen milden Verlauf, ähnlich wie andere Kinder [26].

Immunmechanismen bei AIT und Covid-19 – Unterschiede und Ähnlichkeiten

Eine AIT zielt darauf ab, bei Allergiepateinten eine allergenspezifische Immuntoleranz zu induzieren, indem Wirkungen auf mehrere Immunmechanismen genutzt werden (Tab. 1), darunter T-Zellen, B-Zellen, angeborene lymphatische Zellen (ILC) und Effektorzellen wie Eosinophile, Mastzellen und Basophile [15, 38]. Eine der wichtigsten Veränderungen durch die AIT ist die Entwicklung einer T- und B-regulatorischen Zellantwort und ihrer suppressiven Zytokine wie IL(Interleukin)-10 und TGF („transforming growth factor“) und Oberflächenmolekülen wie CTLA-4 („cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4“) und PD-1 („programmed cell death pro-

Tab. 1: Immunphänomene bei AIT und Covid-19 (nach [35])

Immunologische Veränderungen	AIT	Covid-19
T-Zell-Antwort	Unterdrückung der Th2-Zellen, Induktion von Treg und Th1-Zellen; keine Reduktion der Gesamtzahl von Lymphozyten im peripheren Blut	Lymphopenie in schweren Fällen
CD8 ⁺ -T-Zellen	keine wesentliche Veränderung	Schwere Lymphopenie wurde für CD8 ⁺ -T-Zellen beschrieben
Th1-Th2-Antworten	AIT vermindert allergenspezifische Th2-Zellen in der Zirkulation und in betroffenen Organen (z. B. Nase)	Schwere Fälle zeigen schwere systemische entzündliche Reaktionen mit einem Zytokinsturm
Eosinophile	Verminderung der Zellzahl und Eos-spezifischer Mediatoren in der Nase	Systemische Verminderung der Anzahl in über der Hälfte der Patienten
Spezifische Antikörper	Allergenspezifisches IgE sinkt gegebenenfalls in der späteren Phase, mit einem frühen Anstieg bei spezifischem IgG4	In der Akutphase steigt virusspezifisches IgM, gefolgt von virusspezifischem IgG in der Rekonvaleszenz und danach (Serokonversion)

AIT, Allergen-Immuntherapie; Eos, eosinophiler Granulozyt; Ig, Immunglobulin; Th, T-Helferzelle; Treg, regulatorische T-Zelle;

tein“), die alle ein suppressives Milieu bilden [15, 38]. Diese immunregulatorische Antwort findet in gezielten antigen-/allergenspezifischen T- und B-Zellen statt, betrifft aber nicht das gesamte Immunsystem und verursacht vor allem keine systemische Immunschwäche. T-Zell-Reaktionen bei schwerem Covid-19 sind mit einer Lymphopenie verbunden, die hauptsächlich T-Gedächtnis-Lymphozyten betrifft. Sowohl CD4- als auch CD8⁺-T-Zellen nehmen ab, wobei diese Veränderung bei CD8⁺-T-Zellen stärker ausgeprägt ist [15, 38]. Zytotoxische CD8⁺-T-Lymphozyten und NK(natürliche Killer-)-Zellen bei Patienten, die mit SARS-CoV-2 infiziert sind, sind für eine angemessene antivirale Reaktion unerlässlich [39]. Eine kürzlich durchgeführte Studie deutet darauf hin, dass Patienten eine funktionelle Erschöpfung der zytotoxischen CD8⁺-T-Lymphozyten in Verbindung mit einer SARS-CoV-2-Infektion zeigen [39]. Die Gesamtzahl der NK- und CD8⁺-T-Zellen war bei Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion deutlich verringert [39]. Dies kann zu einer Störung der antiviralen Immunität führen und eine Rolle bei der Pathogenese und dem Schweregrad von Covid-19 spielen.

Die AIT vermindert signifikant sehr selektiv die allergenspezifischen Th2-Zellen im Blutkreislauf und reduziert die allgemeine Typ-2-Reaktion.

Vorbeugende Maßnahmen in Allergiezentren und -praxen sowie Kontrollmaßnahmen bei AIT

Wir empfehlen die Anwendung der Maßnahmen zur Infektionsprävention und -kontrolle bei Behandlung von allen Patienten, die sich einer AIT unterziehen, gemäß ECDC und WHO. In einzelnen

Regionen oder Ländern können diese Maßnahmen unterschiedlich ausgelegt und angewendet werden, weshalb zur Infektionsprävention alle regionalen und nationalen Vorgaben befolgt werden sollten, einschließlich der in diesem Dokument enthaltenen Maßnahmen und der Verfahren zur Meldung und Überführung von untersuchten Personen und von wahrscheinlichen/bestätigten Covid-19-Fällen.

Personen, die sich mit typischen Atemwegssymptomen krank fühlen, sollte eine telefonische Konsultation oder eine Beratung per E-Health/Telemedizin/online angeraten werden und keine persönliche Vorstellung in Praxis oder Allergiezentrum [36, 40] (Triage). Dadurch wird die Zahl der Personen mit Symptomen von Covid-19, die Kontakt mit dem Personal des Allergiezentrum haben, verringert.

Das Personal, einschließlich Ärzte, Medizinische Fachangestellte (MFA), Ökotrophologen, Pflege- und Verwaltungspersonal und alle sonstigen Mitarbeiter der Einrichtung mit Patientenkontakt, sollten informiert sein über:

- A. die aktuelle epidemiologische Situation von Covid-19 in Deutschland beziehungsweise Österreich beziehungsweise in der Schweiz und weltweit;
- B. bekannte Risikofaktoren für Infektionen;
- C. klinische Symptome und Anzeichen von Covid-19;
- D. empfohlene Maßnahmen zur Prävention und Eindämmung von Infektionen in ihrer Region oder ihrem Land, einschließlich der in diesem Dokument genannten;
- E. Verfahren zur Meldung und Verlegung von Personen, die untersucht werden, und von wahrscheinlichen/bestätigten Fällen mit den entsprechenden regionalen Regelungen und Besonderheiten [36, 40].

Empfehlungen zur AIT bei nicht infizierten Patienten während der Covid-19-Pandemie oder bei Patienten, die eine Covid-19-Infektion überstanden haben (nach [35])

Eine Beendigung einer subkutanen Immuntherapie (SCIT) ist nicht generell notwendig. Speziell für potenziell lebensbedrohliche Allergien wie Insektengiftallergien sollte eine SCIT im Sinne einer Risiko-Nutzen-Analyse regulär fortgeführt werden. Die Möglichkeit einer Verlängerung der Injektionsintervalle kann gemäß Fachinformation des jeweiligen Therapieallergens in Betracht gezogen werden.

Eine Beendigung einer sublingualen Immuntherapie (SLIT) ist nicht generell notwendig. Patienten sollten SLIT-Präparate in einer ausreichenden Menge verordnet bekommen, um die Behandlung zumindest über eine 14-tägige Quarantänesituation fortführen zu können.

Sowohl SCIT als auch SLIT können in der derzeitigen Covid-19-Pandemie auch fortgeführt werden bei asymptomatischen Patienten mit negativen PCR-Testergebnissen, bei Patienten ohne bekannte Exposition oder Kontakt zu SARS-CoV-2-positiven Personen oder bei Personen, die keine Reisen in Hochrisikogebiete unternommen haben, beziehungsweise auch nach Beendigung einer adäquaten Quarantäne.

Der Beginn einer SCIT oder SLIT bei Allergikern ohne bekannte SARS-CoV-2-Exposition, die in Bezug auf Covid-19 asymptomatisch sind, erfordert eine besonders gründliche Anamnese und Untersuchung auf Infektionszeichen bei Beginn der Grundbehandlung und bei jeder weiteren SCIT-Injektion beziehungsweise SLIT-Einnahme. Das Infektionsrisiko durch das persönliche und berufliche Umfeld des Patienten ist hierbei zu berücksichtigen.

Eine angemessene Vorbereitung von Praxen und Allergiezentren auf die Situation der derzeitigen Covid-19-Pandemie ist notwendig, die sich an den Empfehlungen der WHO und der nationalen und regionalen Behörden ausrichten sollte.

Diese Empfehlungen sollten fortlaufend aktualisiert und an neue wissenschaftliche Erkenntnisse und behördliche Empfehlungen angepasst werden.

Empfehlungen zur AIT für Covid-19-diagnostizierte Patienten oder Verdachtsfälle für SARS-CoV-2-Infektion (nach [35])

Eine Unterbrechung/vorübergehende Beendigung einer SCIT wird empfohlen bei Patienten mit positivem SARS-CoV-2-Labortest (SARS-CoV-2-Nachweis mittels PCR und/oder IgM-Nachweis).

Eine Unterbrechung/vorübergehende Beendigung einer SLIT wird empfohlen bei Patienten mit positivem SARS-CoV-2-Labortest (SARS-CoV-2-Nachweis mittels PCR und/oder IgM-Nachweis).

Sowohl eine SCIT als auch eine SLIT sollten auch bei symptomatischen Patienten mit Verdacht auf SARS-CoV-2-Infektion und bei ausreichendem Kontakt mit positiven Patienten und bei Reisen in Hochrisikogebiete bis zum Ende einer adäquaten Quarantäne unterbrochen werden.

Sie sollten weiterhin regelmäßig unterwiesen werden in den aktuellen, speziell für medizinisches Personal empfohlenen Maßnahmen im Falle der Entwicklung von Symptomen oder bei Kontakt mit SARS-CoV-2-positiven Personen. Geeignete persönliche Schutzausrüstung (PSA) sollte vor Ort für das gesamte Personal am Behandlungsort verfügbar sein, um Standard-, Kontakt- und Tröpfchenschutz zu gewährleisten.

In jeder Allergieeinrichtung sollte ein Mitarbeiter (z. B. leitender Arzt/Krankenschwester/MFA)

die Covid-19-Präventionsmaßnahmen leiten und die entsprechenden Richtlinien für Infrastruktur und Kontrollmaßnahmen umsetzen.

An allen Eingangstüren sollten Schilder angebracht werden, auf denen die Hauptsymptome, die auf eine Covid-19-Infektion hindeuten können (Fieber, Husten und Atemnot etc.), aufgeführt sind und Besucher mit einem dieser Symptome darauf hingewiesen werden, die Praxis/Allergieabteilung nicht zu betreten (Abb. 1).

Alle Mitarbeiter und alle Personen, die eine Praxis/Allergieabteilung betreten, sollten geeignete Maßnahmen zur Handhygiene ergreifen und dabei Seife und Wasser oder ein alkoholisches Händedesinfektionsmittel mit Virenwirksamkeit verwenden.

Auf der Grundlage einer fallweisen Risikobewertung sollte die Verwendung von persönlicher Schutzausrüstung (PSA) für die AIT in Betracht gezogen werden. Mit dem derzeitigen Wissen über die Übertragung von Covid-19, bei der größere Flüssigkeitströpfchen eine bedeutende Rolle zu spielen scheinen (obwohl eine Übertragung über die Luft zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden kann), und unter Berücksichtigung des möglichen Mangels an PSA im Gesundheitswesen aufgrund der steigenden Zahl von Covid-19-Patienten, kann das vorgeschlagene PSA-Set für Tröpfchen-, Kontakt- und Luftübertragung (Handschuhe, Schutzbrille, Kittel und FFP2/FFP3-Atemschutzgerät) für die klinische Beurteilung von Covid-19-Verdachtsfällen angepasst werden.

Bei Verfügbarkeit sollte eine Mund-Nase-Maske („Operationsmaske“ beziehungsweise chirurgischer Mund- und Nasenschutz) für Patienten mit Atemwegsbeschwerden (z. B. Husten) zur Verfügung gestellt werden [41].

Im Falle der Kinder- und Jugendmedizin sollten Kinder und Jugendliche lediglich von einer Person begleitet werden, für die alle hygienischen Maßnahmen ebenso gelten.

Mitarbeiter, die aerosolerzeugende Untersuchungen durchführen, zum Beispiel Provokationstestungen [41], sollten das vorgeschlagene PSA-Set zur Verhinderung von Tröpfchen-, Kontakt- und Luftübertragung tragen (Handschuhe, Schutzbrille, Kittel und FFP2/FFP3-Atemschutzmaske) [42], ansonsten sollten diese Tests aktuell sicherheitshalber unterbleiben.

Um die Verwendung von PSA bei unzureichender Versorgung zu maximieren, sollte Personal für die Durchführung von Verfahren oder einer Prozedur in speziell dafür vorgesehenen Bereichen eingesetzt werden [43].

Organisation der AIT während der Covid-19-Pandemie

Die AIT ist eine Behandlung, die einen wiederkehrenden Arzt-/MFA-/Krankenschwester-/Patienten-

kontakt über einen längeren Zeitraum, zum Beispiel drei Jahre, erfordert.

Bei der SCIT werden Injektionen in täglichen, wöchentlichen (Aufdosierungsphase) oder vier- bis achtwöchentlichen (Fortsetzungsphase) Abständen verabreicht.

Bei der SLIT wird die Einleitung in allergologischen Praxen oder Allergiezentren vorgenommen, während die Fortsetzung von den Patienten selbst durchgeführt wird, die im Rahmen von regelmäßigen Verlaufskontrollen von den behandelnden Ärzten kontrolliert wird.

Das Inverkehrbringen jedes SCIT- oder SLIT-Produkts muss von der zuständigen Behörde mit Anwendungshinweisen in der Fach-/Gebrauchsinformation genehmigt werden. Diese enthält Informationen über die Anwendung des AIT-Produkts für Patienten, Ärzte/Allergologen und Fachpersonal. Für die meisten in Europa zugelassenen Produkte wird in der Fach-/Gebrauchsinformation empfohlen, dass Patienten mit einer akuten Infektion der Atemwege die AIT-Behandlung vorübergehend pausieren sollten, bis die Infektion vollständig abgeklungen ist. Wir empfehlen, während der aktuellen Covid-19-Pandemie ähnliche Maßnahmen zu ergreifen. Bei bestätigten Fällen sollte die AIT – sowohl die SCIT als auch die SLIT – unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung unterbrochen werden, bis die Symptome vollständig abgeklungen sind.

Der Beginn einer AIT bei Allergikern ohne bekannte SARS-CoV-2-Exposition, die in Bezug auf Covid-19 asymptomatisch sind, deren aktueller SARS-CoV-2-Infektions- und Immunstatus jedoch nicht bekannt sind, erfordert eine besonders gründliche Untersuchung auf Infektionszeichen mit SARS-CoV-2 im Rahmen der Verschreibung der AIT, die bei Beginn der AIT wiederholt werden soll. Lieferzeiten der AIT-Präparate sowie das Infektionsrisiko durch das aktuelle persönliche und berufliche Umfeld des Patienten sind hierbei zu berücksichtigen.

Eine SLIT bietet einerseits die Möglichkeit, nach der ersten Einnahme in der Praxis/Allergieabteilung, das Allergenpräparat in der Folge ohne ärztliche Aufsicht zu Hause einzunehmen, wodurch die Notwendigkeit vermieden wird, zum wiederholten Male in einer Praxis/Allergieabteilung vorstellig werden zu müssen, denn auch der Arztbesuch ist prinzipiell mit einem Infektionsrisiko verbunden. Andererseits kann die Notwendigkeit einer Unterbrechung der AIT besser von einem Arzt beurteilt werden, da Patienten gegebenenfalls ihre Symptome nicht richtig einschätzen und/oder Covid-19 nicht zuordnen können. Subklinische/oligosymptomatische Infektionsverläufe stellen für den Patienten eine besondere Herausforderung bei der Selbstmedikation dar. Patienten, die eine SLIT zu Hause

einnehmen, sollten daher angehalten werden, sich bei Anzeichen eines Infektes vor der nächsten Einnahme mit dem behandelnden Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Möglichkeit, die Injektionsintervalle in der Fortsetzungsphase zu verlängern, kann bei SCIT-Präparaten genutzt werden. Bei Patienten, die sich von Covid-19 erholt haben oder bei denen eine ausreichende SARS-CoV-2-Antikörperreaktion nach einer (eventuell auch asymptomatischen) Erkrankung [37] festgestellt wird, kann die AIT wie geplant begonnen oder fortgesetzt werden [35]. Die AIT kann auch bei Patienten ohne klinische Symptome und Anzeichen von Covid-19 oder anderen Infektionen und ohne Reisen in Gebiete mit Covid-19-Fällen (Hochrisikogebiete) innerhalb der letzten 14 Tage wie gewohnt fortgesetzt werden.

Prof. Dr. Ludger Klimek

Zentrum für Rhinologie und Allergologie,
An den Quellen 10
65183 Wiesbaden
Deutschland
E-Mail: ludger.klimek@allergiezentrum.org

Interessenkonflikt

R. Buhl gibt Folgendes an: Vorträge und/oder Beratungen für AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, Novartis, Roche, Sanofi und Teva; Forschungsunterstützung der Universitätsmedizin Mainz: Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis und Roche – außerhalb der vorliegenden Arbeit.

R. Brehler gibt Folgendes an: Vortragstätigkeit für ALK, Allergopharma, Almirall, Astra Zeneca, Bencard, Gesellschaft zur Förderung der Dermatologischen Forschung und Fortbildung, Gesellschaft für Information und Organisation, GSK, Dr. Pfleger, HAL, Leti, Merck, Novartis, Oto-Rhino-Laryngologischer Verein, Pierre Fabre, Pohl Boskamp, Stallergenes, Thermo-Fischer; Beratertätigkeit für Allergopharma, Bencard, HAL, Leti, Novartis; klinische Studien für Allergopharma, Bencard, Biotech Tools, Genentech, Leti, Novartis, Circassia – außerhalb der vorliegenden Arbeit.

U. Darsow war Referent, Prüfarzt und Berater für ALK Abello, Bencard and Novartis Pharma – außerhalb der vorliegenden Arbeit.

T. Jakob hat Zuschüsse, Honorare oder nicht finanzielle Unterstützung von Novartis, ALK-Abelló, Bencard/Allergy Therapeutics, Allergopharma, Thermo Fisher Scientific und Celgene erhalten, außerhalb der vorliegenden Arbeit.

M. Jutel gibt an, Honorare von ALK-Abello, Allergopharma, Stallergenes, Anergis, Allergy Therapeutics, Circassia, Leti, Biomay und HAL erhalten zu haben – während der Durchführung der Studie. Außerdem gibt er an, Honorare von Astra-Zeneca, GSK, Novartis, Teva, Vectura, UCB, Takeda, Roche, Janssen, Medimmune und Chiesi erhalten zu haben – außerhalb der vorliegenden Arbeit.

L. Klimek gibt an, Zuschüsse und/oder Honorare von Allergopharma, MEDA/Mylan, HAL Allergie, ALK Abelló, LETI Pharma, Stallergenes, Quintiles, Sanofi, ASIT biotech, Lofarma, Allergy Therapeut., AstraZeneca, GSK, Immunotk, außerhalb der vorliegenden Arbeit. Außerdem ist er Mitglied bei folgenden Organisationen: AeDA, DGHNO, Deutsche Akademie für Allergologie und klinische Immunologie, HNO-BV GPA, EAACI.

S. Lau war beratend für Allergopharma tätig. P. Matricardi gibt an, Zuschüsse und/oder Honorare von DFG, Hycor, Omron, Stallergens, Euroimmun, Novartis, TPS, Stallergenes-Greer erhalten zu haben, außerhalb der vorliegenden Arbeit. Außerdem hat er nicht finanzielle Unterstützung von Thermo Fisher Scientific erhalten, ebenfalls außerhalb der vorliegenden Arbeit. O. Pfaar gibt für die letzten 36 Monate an Forschungsmittel und/oder Honorare von ALK-Abelló, Allergopharma, Stallergenes Greer, HAL Allergy Holding B.V./HAL Allergie GmbH, Bencard Allergie GmbH/Allergy Therapeutics, Lofarma, Biomay, Circassia, ASIT Biotech Tools S.A., Laboratorios LETI/LETI Pharma, MEDA Pharma/MYLAN, Anergis S.A., Mobile Chamber Experts (a GA2LEN Partner), Indoor Biotechnologies, Glaxo Smith Kline, Astellas Pharma Global, EUFOREA, Roxall, Novartis, Sanofi Aventis, Med Update Europe GmbH und streamedup! GmbH, alle außerhalb der vorliegenden Arbeit. R. Valenta hat Forschungsgelder von Viravaxx, Vienna, Austria und HVD Life Sciences, Vienna, Austria erhalten. Außerdem war er als Berater für Viravaxx tätig. M. Worm erklärt den Erhalt von Honoraren und/oder Beratungsgebühren von folgenden Unternehmen: ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, Mylan Deutschland GmbH, Leo Pharma GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Regeneron Pharmaceuticals, DBV Technologies SA, Stallergenes GmbH, HAL Allergie GmbH, Allergopharma GmbH & Co.KG, Bencard Allergie GmbH, Aimmune Therapeutics UK Limited, Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Novartis AG und Biotech AG. M. Wagenmann gibt an, Forschungsmittel und/oder Honorare von folgenden Firmen erhalten zu haben: ALK-Abelló, Allergopharma, AstraZeneca, Bencard, Genzyme, GlaxoSmithKline, HAL Allergie, LETI Pharma, MEDA Pharma, Novartis, Sanofi Aventis, Stallergenes und Teva. T. Werfel gibt Folgendes an: Adboards, honorierte Vorträge für ALK Scherax, Bencard, Leti und Stallergens. T. Zuberbier war als Berater tätig für Bayer Health Care, FAES, Novartis und Henkel, er hat Forschungsgelder erhalten von Novartis und Henkel. Außerdem hat er Vortragshonorare erhalten von AstraZeneca, AbbVie, ALK, Almirall, Astellas, Bayer Health Care, Bencard, Berlin Chemie, FAES, HAL, Leti, Meda, Menarini, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi, Stallergenes, Takeda, Teva, UCB, Henkel, Kryolan und L'Oréal, außerhalb der vorliegenden Arbeit. W. Aberer, C. Akdis, M. Akdis, S. Becker, K.-C. Bergmann, T. Bieber, T. Biedermann, J. Bousquet, J. Buters, A. Chaker, W. Czech, A. Fink-Wagner, T. Fuchs, M. Gerstlauer, E. Hamelmann, K. Hoffmann-Sommergruber, F. Horak, K. Jung, T. Keil, N. Khaltaev, J. Kleine-Tebbe, M. Maurer, H. Merk, J.-P. Michel, R. Mösges, N. Mülleneisen, K. Nemat, L. Nicod, V. Niederberger-Leppin, I. Pali-Schöll, W. Pohl, K. Rabe, U. Rabe, J. Ring, R. Roller-Wirnsberger, J. Saloga, W. Schlenker, P. Schmid-Grendelmeier, F. Spertini, O. Spranger, P. Staubach, P. Stute, C. Taube, P.-V. Tomazic, C. Vogelberg, C. Vogelmeier, W. Wehrmann, S. Wöhrle und H. Wrede erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

- Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 1):558–62
- Durham SR, Leung DY. One hundred years of allergen immunotherapy: time to ring the changes. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127:3–7
- Jutel M, Van de Veen W, Agache I, Azkur KA, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and novel ways for vaccine development. *Allergol Int* 2013;62:425–33
- Dhimi S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1825–48
- Dhimi S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1597–631
- Klimek L, Brehler R, Hamelmann E, Kopp M, Ring J, Treudler R et al. CME-Kurs. Entwicklung der subkutanen Allergen-Immuntherapie (Teil 1): von den Anfängen zu immunologisch orientierten Therapiekonzepten. Evolution of subcutaneous allergen immunotherapy (part 1): from first developments to mechanism-driven therapy concepts. *Allergo J Int* 2019;28:78–95. CME-Fragebogen in *Allergo J* 2019;28:26–47
- Klimek L, Brehler R, Hamelmann E, Kopp M, Ring J, Treudler R et al. CME-Kurs. Entwicklung der subkutanen Allergen-Immuntherapie (Teil 2): präventive Aspekte der SCIT und Innovationen. / Development of subcutaneous allergen immunotherapy (part 2): preventive aspects and innovations. *Allergo J Int* 2019;28:107–19. *Allergo J* 2019; 28:31–45
- Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:717–25.e5
- Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, Roberts G, Pfaar O, Muraro A et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy* 2017;7:24
- Queisser A, Hagedorn S, Wang H, Schaefer T, Konantz M, Alavi S et al. Ecotropic viral integration site 1, a novel oncogene in prostate cancer. *Oncogene* 2017;36:1573–84
- Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G et al. Efficacy, Safety, and Quality of Life in a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Peanut Oral Immunotherapy in Children with Peanut Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:479–91.e10.
- Chu DK, Wood RA, French S, Fiocchi A, Jordana M, Wasserman S et al. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet* 2019;393:2222–32
- Dhimi S, Zaman H, Varga EM, Sturm GJ, Muraro A, Akdis CA et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:342–65
- Asaria M, Dhimi S, van Ree R, Gerth van Wijk R, Muraro A, Roberts G et al. Health economic analysis of allergen immunotherapy for the management of allergic rhinitis, asthma, food allergy and venom allergy: A systematic overview. *Allergy* 2018;73:269–83
- Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:358–68
- Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol Assess* 2013;17:vi, xi-xiv, 1–322
- Woehlk C, von Bülow A, Kriegbaum M, Backer V, Porsbjerg C. Allergic asthma is associated with increased risk of infections requiring antibiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:169–76.e1
- Ahmetaj L, Mehic B, Gojak R, Neziri A. The Effect of Viral Infections and Allergic Inflammation in Asthmatic Patients on Immunotherapy. *Turk J Immunol* 2018;6:123–30
- Iemoli E, Borgonovo L, Fusi A, Magni C, Ricci ED, Rizzardi G et al. Sublingual allergen immunotherapy in HIV-positive patients. *Allergy* 2016;71:412–5

20. Reuter S, Lemmermann NAW, Maxeiner J, Podlech J, Beckert H, Freitag K et al. Coincident airway exposure to low-potency allergen and cytomegalovirus sensitizes for allergic airway disease by viral activation of migratory dendritic cells. *PLoS Pathog* 2019;15:e1007595
21. Klimek L, Kündig T, Kramer MF, Guethoff S, Jensen-Jarolim E, Schmidt-Weber CB et al. Virus-like particles (VLP) in prophylaxis and immunotherapy of allergic diseases. *Allergo J Int* 2018;27:245–55
22. Storni F, Zeltins A, Balke I, Heath MD, Kramer MF, Skinner MA et al. Vaccine against peanut allergy based on engineered virus-like particles displaying single major peanut allergens. *J Allergy Clin Immunol*, 2020;145:1240–53.e3
23. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199–207
24. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al.; China Novel Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–33
25. Gorbalenya A, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA et al.; Coronavirus Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536–44
26. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang B, Yan YQ et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020. doi: 10.1111/all.14238
27. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020;92:418–23
28. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506
29. World Health Organization, W.H. 2020; www.who.int
30. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62
31. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – sixth update – 12 March 2020. [URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID-19.pdf>; abgerufen am 06.04.2020]
32. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – 28 February 2020. [URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>; abgerufen am 06.04.2020]
33. Holschue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H et al.; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382:929–36
34. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 2020;382:970–1
35. Klimek L, Akdis C, Bousquet J, Akdis M, Bachert C, Agache I et al. and ARIA-MASK study group. Handling of Allergen Immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI statement. *Allergy* 2020 (in press)
36. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19. 2020. www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic (06.04.2020)
37. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. 2020; www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19 (06.04.2020)
38. Pfaar O, Agache I, de Blay F, Bonini S, Chaker AM, Durham SR et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2019 and beyond. *Allergy* 2019;74 Suppl 108:3–25
39. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D et al., Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
40. World Health Organization (WHO). Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected – 19 March 2020. [PDF via URL: [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125); abgerufen am 06.04.2020]
41. World Health Organization (WHO). Infection prevention and control of epidemic- and pandemic prone acute respiratory infections in health care. 2014 [URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112656/9789241507134_eng.pdf;jsessionid=986659FAA71555C68D66B6EE5994E9F0?sequence=1, abgerufen am 06.04.2020]
42. European Centre for Disease Prevention and Control. Technical Report: Guidance for wearing and removing personal protective equipment in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed COVID – 19 February 2020. [URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-guidance-wearing-and-removing-personal-protective-equipment-healthcare-settings-updated.pdf>; abgerufen am 06.04.2020]
43. World Health Organization (WHO). Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19) – 27 February 2020. [URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCov-IPCPE_use-2020.1-eng.pdf; abgerufen am 06.04.2020]