Wirksamkeit und Sicherheit der sublingualen Immuntherapie

K.-Ch. Bergmann

Efficacy and Safety of Sublingual Immunotherapy

Die subkutane spezifische Immuntherapie (SCIT) wurde vor fast 100 Jahren erstmals für die Behandlung allergischer Erkrankungen dokumentiert [1] und das erste Mal 1954 in einer placebo-kontrollierten Studie untersucht [2]. Sie darf heute als etablierte Standardtherapie für die allergische Rhinitis und das beginnende allergische Asthma gelten. Die möglichen systemischen Nebenwirkungen schränken die breite Anwendung der SCIT ein, denn sie birgt ein zwar nur geringes, aber doch vorhandenes Risiko für schwere Nebenwirkungen; die Inzidenz für schwere, nicht-fatale, systemische Nebenwirkungen [3] liegt zwischen 0,02 und 0,007% pro verkaufter Packung nativer Allergenextrakte bzw. Allergoide.

Auf der Suche nach besser verträglichen Behandlungsformen wurden lokale Applikationswege für die Hyposensibilisierung untersucht. Die bronchiale Immuntherapie ist ungenügend dokumentiert. Zudem besteht ein relevantes Risiko für schwere Sofortreaktionen und verzögert auftretende Nebenwirkungen. Die orale Immuntherapie ist für den Gebrauch in der klinischen Routine ebenfalls ungenügend dokumentiert, es besteht keine Evidenz für ihre Wirksamkeit. Die in Deutschland nicht gebräuchliche nasale Immuntherapie ist hinsichtlich ihrer Wirksamkeit gut dokumentiert, es kommt jedoch bei der Mehrheit der Patienten zu nasalen Nebenwirkungen wie Juckreiz, Niesen und Irritation.

Eine ausreichende Datenlage existiert heute nur für die sublinguale Immuntherapie (SLIT), bei der der Allergenextrakt für zwei Minuten im Mund behalten und danach geschluckt wird.

Die immunologischen Grundlagen der SLIT sind wenig bekannt. Es existieren aber bereits Modelle zum Wirkmechanismus. Aus

mehreren Studien lässt sich ableiten, dass sich die immunologischen Effekte in Abhängigkeit von der applizierten Dosis deutlich unterscheiden. So führt die Gabe hoher Antigendosen (Ovalbumin) in sensibilisierten Ratten zu einer Verringerung der IgE-Produktion [4] und damit zu einer Toleranzinduktion. Die Gabe niedriger Allergendosen führt dahingegen zu einer Erhöhung [5]. Eine Studie an Patienten konnte zeigen, dass die sublinguale High-Dose-Therapie den saisonalen IgE-Anstieg in der nasalen Mukosa vermeiden kann, nicht aber die Gabe einer niedrigen Dosis [6]. Eine große Menge Allergen steigert die Allergenaufnahme durch die dendritischen Zellen in der oralen Mukosa und somit den Grad der T-Lymphozyten-Stimulation. Auch die T-Zell-Antwort wird durch die Antigenmenge beeinflusst [7]. So lösen niedrige Dosierungen eher eine Th2-Antwort mit der Produktion von IL-4 und IL-13 und somit einer bevorzugten IgE-Produktion durch B-Lymphozyten aus, während große Antigenmengen eher eine Th1-Antwort mit der Produktion von IFN- γ auslösen und wahrscheinlich regulatorische CD4- und CD25-positive T-Zellen stimulieren, so dass die Produktion von TGF- β und IL-10 gesteigert wird [5, 8].

Die erste randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur SLIT wurde 1986 publiziert [9]. Heute existieren mehr als 20 kontrollierte Studien [10, 11]. In den meisten Studien wurde die Wirksamkeit der SLIT auf die allergische Rhinitis untersucht.

Bereits 2001 kam die WHO-Arbeitsgruppe ARIA in einem nach den Kriterien der Evidence-Based Medicine durchgeführten Review zu dem Schluss, dass die SLIT bei Erwachsenen wie auch bei Kindern zur Behandlung der allergischen Rhinitis indiziert sein kann. Diese Schlussfolgerung erreichte gemäß den Kriterien

Institutsangaben

Allergie- und Asthma-Klinik, Bad Lippspringe

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. K. C. Bergmann · Allergie- und Asthma-Klinik · An der Martinusquelle 10 · 33175 Bad Lippspringe · E-mail: kcbergmann@hotmail.com

Bibliografie

Pneumologie 2005; 59: 136–138 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-830066
ISSN 0934-8387

zur Evidenzbewertung nach AHCPR und SIGN den Härtegrad „Ib“. Die Effektivität konnte demonstriert werden für die Leitallergene aus allen klinisch relevanten Aeroallergen-Gruppen (Baum-, Gräser- und Kräuterpollen, Milben).

Nach der aktuellen Meta-Analyse der Cochrane Collaboration von 22 Studien mit 979 Patienten ist die SLIT wirksam bei Erwachsenen mit allergischer Rhinitis mit einer hoch signifikanten Reduktion der Symptomscores (SMD – 0,42; 95 %-CI – 0,69 bis – 0,15; $p < 0,002$) sowie der Medikationsscores (SMD – 0,43; 95 %-CI – 0,63 bis – 0,23; $p < 0,00003$) versus Plazebo bei gleichzeitig guter Verträglichkeit, welche die sichere Einnahme durch den Patienten zuhause erlaubt [11]. Durch diese Meta-Analyse erreicht die Evidenz für die Wirksamkeit der SLIT bei allergischer Rhinitis somit jetzt den höchsten Härtegrad „Ia“, der für die Evidenz der SCIT bereits seit langem, allerdings ausschließlich für das allergische Asthma, besteht.

Eine interessante Therapieoption für saisonale Allergene stellt die Ultra-Rush-Titration zu Beginn des Pollenflugs dar, bei der die Erhaltungsdosis innerhalb von 2 Stunden erreicht wird. Erste Daten aus kontrollierten Studien an Erwachsenen zeigen eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit.

Auch wenn die Datenlage für das allergische Asthma nicht so eindeutig ist wie für die Rhinitis, so konnte eine Wirksamkeit der SLIT bei Asthma bereits in mehreren Studien demonstriert werden. In einer Studie an 66 Kindern mit einer Baumpollenallergie war der Dyspnoe-Score in der Verumgruppe in beiden Behandlungsjahren um ca. 50% niedriger als in der Plazebogruppe [12]. In einer weiteren Studie zeigte sich eine Verringerung der Tage mit Asthmapeschwerden um mehr als 70% im Vergleich zur Plazebogruppe. Nicht nur die Zahl der Asthma-Tage verringerte sich, auch die Zahl der Patienten, die überhaupt noch Asthma-Symptome hatten, war mit 15% in der Verumgruppe deutlich geringer als in der Plazebogruppe mit fast 40% ($p < 0,005$) [13]. Dies wurde bereits vorher in einer Untersuchung ebenfalls an Patienten mit einer Gräserpollenallergie gezeigt. Hier persistierte das Asthma unter der Therapie bei 10% der behandelten Patienten vs. 50% der Patienten ohne SLIT ($p < 0,02$) [14]. In einer zweijährigen Untersuchung an Patienten mit Milbenasthma zeigten sich auch Einflüsse der SLIT auf Lungenfunktionsparameter. So verbesserten sich der morgendliche und abendliche Peak-Flow, Vitalkapazität, FEV₁ und unspezifische Hyperreagibilität im Vergleich zur Ausgangssituation in der Verumgruppe signifikant, während in der Plazebogruppe keine signifikanten Veränderungen zu beobachten waren. Dies stand in Übereinstimmung mit der beobachteten Verbesserung der Lebensqualität in den Items allgemeiner Gesundheitszustand, Schmerzen und Rollenverhalten wegen körperlicher Funktionsbeeinträchtigung (alle $p = 0,01$) in der Verumgruppe [15]. Es besteht aber eine Inkonsistenz der Studienergebnisse bei allergischem Asthma, zumindest teilweise verursacht durch Studien mit niedrig dosierter SLIT, bei denen überwiegend nur geringe oder nicht signifikante Veränderungen dokumentiert wurden [z. B. 16].

In der Cochrane-Metaanalyse zur SLIT wird explizit darauf hingewiesen, dass diese Therapie aufgrund ihrer guten Verträglichkeit für die Behandlung zu Hause geeignet ist [11]. Dies wird durch mehrere Publikationen unterstützt. So zeigten sich in ei-

ner Analyse zur Sicherheit der SLIT in den 8 untersuchten DBPC-Studien ebenfalls keine schweren unerwünschten Ereignisse oder gar anaphylaktische Reaktionen. Leichte lokale Reaktionen im Mundbereich und Gastrointestinaltrakt traten bei Erwachsenen und Kindern gleich häufig auf [17].

Besonders interessant ist natürlich die Frage, ob SIT und SLIT gleicht gut sind. In einer randomisierten doppel-blinden, plazebo-kontrollierten Double-Dummy-Studie wurden SLIT und SIT verglichen. Sowohl SLIT als auch SCIT zeigten eine signifikant bessere Wirkung im Vergleich zu Plazebo; diese Scorereduktionen um 30% (SLIT-Gruppe) und um 50% (SCIT-Gruppe) waren im direkten Vergleich nicht signifikant unterschiedlich waren [18]. In der SCIT-Gruppe kam es zu mehreren schweren systemischen Reaktionen, während in der SLIT-Gruppe nur leichte bis mäßige Lokalreaktionen im Mundbereich sowie einige leichte rhinokonjunktivische Reaktionen zu beobachten waren. Die sublinguale Dosis war etwa 200-fach höher als die subkutane.

Noch nicht vollständig geklärt sind die Fragen zur Dosierung der SLIT, zur Langzeit-Wirksamkeit und zum präventiven Effekt. Klassische Dosisfindungsstudien für die SLIT sind derzeit noch nicht publiziert, aber die Evidenz für eine Relation zwischen Dosierung und Wirksamkeit verdichtet sich. Da die Dosisangaben der einzelnen Hersteller arbiträr und nicht vergleichbar sind, wurde von der ARIA-Workinggroup als Bezugsgröße die Relation zwischen der sublingualen und der subkutanen kumulativen Dosis gewählt. Als minimale sublinguale Dosis für die Wirksamkeit wird hier das mindestens 50- bis 100-fache der im gleichen Zeitraum applizierten Subkutandosis angegeben.

Hinsichtlich des Langzeiteffekts konnte in einer kontrollierten Studie an 60 Kindern mit allergischem Milbenasthma gezeigt werden, dass die über vier bis fünf Jahre durchgeführte Behandlung mit SLIT zu einer deutlichen und signifikanten Reduktion des Asthma-Schweregrads führte, welche über die folgenden fünf Jahre unverändert bestehen blieb [19].

Insgesamt lässt sich also festhalten, dass die Wirksamkeit und Sicherheit der sublingualen Hyposensibilisierung zur Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis gegen Pollen- und Milbenallergene mittlerweile gut belegt ist. Die Daten für das allergische Asthma bedürfen noch der Überprüfung. Somit stellt die SLIT (noch) keinen Ersatz der SIT dar, sondern ist eine relevante Option für definierte Patientengruppen.

Die Therapie kann prä- oder kosaisonal sowie perennial erfolgen, bei Pollenallergikern kann die SLIT während der Saison begonnen werden, das ist ein weiterer praktischer Vorteil.

- ¹ Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; i: 1572–1573
- ² Frankland AW, Augustin R. Prophylaxis of summer hay-fever and asthma: a controlled trial comparing crude grass-pollen extracts with the isolated main protein components. *Lancet* 1954; i: 1055–1057
- ³ Lüderitz-Püchel U, Keller-Stanislawski B, Hausteil D. Neubewertung des Risikos von Test- und Therapieallergenen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001; 7: 709–718
- ⁴ Holt PG, Sly PD. Emerging concepts of T cell regulation in asthma and allergy. *Allergy Clin Immunol Int* 2003; 15: 255–260
- ⁵ Secrist H, Chelen CJ, Wen Y et al. Allergen immunotherapy decreases IL-4 production in CD4⁺ T cells from allergic individuals. *J Exp Med* 1993; 178: 2123–2130
- ⁶ Marcucci F, Sensi L, Di Cara G et al. Dose dependence of immunological response to sublingual immunotherapy. *Eingereicht bei Allergy*,
- ⁷ Noirey N, Rougier N, André C et al. Langerhans-like dendritic cells generated from cord blood progenitors internalise pollen allergens by macropinocytosis, and part of the molecules are processed and can activate autologous naïve T-lymphocytes. *Clin Allergy* 2000; 13: 509–513
- ⁸ Hosken NA, Shibuya K, Heath AW et al. The effect of antigen dose on CD4⁺ T helper cell phenotype development in a T cell receptor-alpha beta-transgenic model. *J Exp Med* 1993; 182: 1579–1584
- ⁹ Scadding K, Brostoff J. Low dose sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy* 1986; 16: 483–491
- ¹⁰ Kägi MK, Wüthrich B. Die lokale allergenspezifische Immuntherapie. In: Schultze-Werninghaus G, Fuchs T, Bachert C, Wahn U (Hrsg.). *Manuale allergologicum*. Oberhaching: Dustri-Verlag, 2004
- ¹¹ Wilson DR, Torres Lima M, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *The Cochrane Library*, 2003 Issue 2
- ¹² Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive pollen sensitization. *Allergy* 1998; 53: 662–672
- ¹³ Pradaliere A, Basset D, Claudel A et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 1999; 54: 819–828
- ¹⁴ Clavel R, Bousquet J, André C. Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1998; 53: 493–498
- ¹⁵ Bousquet J, Scheinmann P, Guinneeain MT et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1999; 54: 249–260
- ¹⁶ Passalacqua G, Puccinelli P, Parmiani S et al. Clinical and immunologic effect of a rush sublingual immunotherapy to *Parietaria* species: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 964–968
- ¹⁷ André C, Vatrinet C, Galvain S et al. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121: 229–234
- ¹⁸ Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F et al. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59: 45–53
- ¹⁹ Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P 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; 33: 206–210