

Spezifische Immuntherapie bei allergischem Asthma

K.-Ch. Bergmann

Specific Immunotherapy in Allergic Asthma

Zusammenfassung

Asthma ist eine chronisch-entzündliche Atemwegserkrankung; in der Pathogenese spielen T-Lymphozyten mit einem verstärkten TH2-Zytokinprofil wie bei der allergischen Rhinokonjunktivitis eine besondere Rolle. Die Asthmatherapie umfasst die Komponenten Allergenkenz, Pharmakotherapie, spezifische Immuntherapie und Patientenschulung. Die spezifische Immuntherapie (SIT) vermag das zugunsten der TH2-Zellen verschobene Gleichgewicht zwischen TH1- und TH2-Zellen zu normalisieren. Bei Patienten mit einem nachgewiesenen IgE-vermittelten Asthma und einer klinisch aktuellen Sensibilisierung gegen Allergene, die bei einer Exposition erneut Symptome auslösen bzw. im Zweifelsfall zu einer positiven nasalen oder inhalativen Allergenprovokation führen, sollte die SIT möglichst frühzeitig eingeleitet werden. Randomisierte kontrollierte Studien bei Patienten mit allergischem Asthma durch Pollen, Hausstaubmilben bzw. Katzen- und Hundeallergen haben die Wirksamkeit der SIT bei der Reduzierung der spezifischen und unspezifischen bronchialen Hyperreaktivität, asthmatischer Symptome und notwendigen Medikation belegt (Evidence 1a, Empfehlungsstärke A). Vor Beginn einer Immuntherapie müssen die Auswahlkriterien verantwortungsvoll geprüft werden, um das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen zu reduzieren. Die Immuntherapie sollte durch einen allergologisch versierten Pneumologen bei Patienten mit mildem Asthma eingeleitet werden.

Abstract

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways considered as the result of a deregulated immune response, with a pivotal role played the TH2 cytokine phenotype. The treatment of allergic asthma is based on allergen avoidance, pharmacotherapy, allergen-specific immunotherapy, and patient education. Specific immunotherapy is able to normalize the upraised TH2 cytokine phenotype and indicated for patients who have demonstrable evidence of IgE-mediated clinically relevant sensitisation to pollens, house-dust mites and cat or dog allergens. The exposure to the allergens must be related to the appearance of symptoms. Randomised controlled trials in asthma have found that immunotherapy was effective (evidence 1a, strength of recommendation A) in reducing specific and non-specific bronchial hyperreactivity, asthmatic symptoms, and medication requirements. Patient selection is important and efficacy must be balanced against the risk of side effects. Immunotherapy should be used by pneumologists with a training in allergology in patients with mild asthma.

Institutsangaben

Allergie- und Asthma-Klinik Bad Lippspringe (Ltd. Arzt: Prof. Dr. med. K.-Ch. Bergmann)

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann · Allergie- und Asthma-Klinik · An der Martinusquelle 10 · 33175 Bad Lippspringe · E-mail: aak-bergmann@t-online.de

Eingereicht: 3. April 2002 · **Nach Überarbeitung angenommen:** 16. September 2002

Bibliografie

Pneumologie 2003; 57: 84–90 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

Einleitung

Asthma ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, beeinflusst durch genetische Faktoren [1] und Umwelteinflüsse; besonders das allergische Asthma hat eine starke Korrelation zur Atopie und erworbenen Sensibilisierungen [2–4].

In der Immunpathologie des Asthmas spielen T-Lymphozyten mit dem TH2-Zytokinprofil neben Eosinophilen und Mastzellen nach heutiger Kenntnis eine besonders wichtige Rolle bei der Entwicklung der bronchialen Hyperreaktivität [4,5]. Damit werden in die Pathogenese des allergischen Asthmas die gleichen Zellpopulationen eingeschlossen wie bei der allergischen Rhinokonjunktivitis. In den letzten Jahren wurde deutlich, dass beide Erkrankungen offenbar unterschiedliche Manifestationen einer allergischen Grunderkrankung sind [6]. Die Weltgesundheitsorganisation spricht deshalb in ihrer „Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)“ Initiative von „One airway, one disease“ [7].

Sowohl für die Rhinokonjunktivitis als auch für das allergische Asthma stehen als therapeutische Optionen Allergenkarrenz, Pharmakotherapie, Immuntherapie und Patientenschulung zur Verfügung.

Eine umfassende Allergenkarrenz ist im Fall einer Hausstaubmilben- bzw. Pollensensibilisierung in vielen Fällen nicht ausreichend möglich. Die Pharmakotherapie ist bei richtiger Anwendung sehr erfolgreich, den natürlichen Verlauf der Erkrankungen kann sie aber offenbar nicht beeinflussen. Die spezifische Immuntherapie (SIT) ist für die allergische Rhinokonjunktivitis durch Pollen und Hausstaubmilben seit langem etabliert und die prospektive „Preventive Allergy Treatment (PAT) Study“ konnte belegen, dass nach einer zweijährigen SIT bei Kindern (7–13 Jahre) mit Heuschnupfen Asthma signifikant seltener aufgetreten war, als in der Placebogruppe [8].

Die Fortschritte vor allem bei der Identifizierung der relevanten Allergene und der Herstellung besser standardisierter Allergenpräparate führten zu einer geringeren Nebenwirkungsrate bei den behandelten Patienten [9].

Die SIT ist für die allergische Rhinokonjunktivitis durch Pollen, Milben und teilweise Tierhaare etabliert; dieses kann für die Immuntherapie beim allergischen Asthma noch nicht festgestellt werden, obwohl die Effektivität der SIT in den letzten Jahren durch eine Vielzahl randomisierter, placebokontrollierter Studien belegt wurde [10].

Nachfolgend sollen Daten zusammengefasst werden, die bei der Entscheidung zu einer SIT beim allergischen Asthma zu erwägen sind.

SIT beeinflusst das TH2-Zytokinprofil

T-Helfer-Zellen (TH-Zelle) können auf zweierlei Weise auf ein Allergen reagieren, das ihr durch eine Antigen präsentierende Zelle in Gegenwart kostimulierender Faktoren wie CD28 angeboten wird. Beim Vorliegen geringer Konzentrationen von Interleukin 12 (IL-12) oder γ -Interferon entwickeln sich aktivierte T-Zellen

zu TH1-Zellen und können über das von ihnen gebildete IL-2 B-Lymphozyten nach Antigenkontakt zur Bildung von IgM- und IgG-Antikörpern stimulieren. Durch freigesetztes γ -Interferon werden Makrophagen stimuliert, die zu einer Eliminierung des Antigens ohne Rekrutierung eosinophiler Granulozyten und ohne Gewebeentzündung führen.

Im Gegensatz dazu ist das Zytokinmuster von TH2-Zellen charakterisiert durch Interleukin 3, 4 und 5 sowie verschiedene Wachstumsfaktoren. Insbesondere das IL-3 führt zu einer Ansammlung und Aktivierung von Mastzellen, IL-4 stimuliert B-Zellen zur Synthese und Freisetzung von IgE und IL-5 aktiviert Eosinophile. In dieser Weise ist das Zytokinmuster der TH2-Zelle geeignet, allergische Sofort- und Spätreaktionen nach Antigenkontakt auszulösen und damit eine bronchiale Hyperreaktivität zu induzieren oder zu verstärken [11,12].

In der bronchoalveolären Lavage und Bronchialbiopsien von Patienten mit allergischem Asthma war die Anzahl von Zellen, die mRNA für IL-4 und IL-5 und den Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierenden Faktor enthielten, signifikant erhöht, nicht aber die Zahl der γ -Interferon mRNA-positiven Zellen [13]. Ein bevorzugtes TH2-Zytokinprofil und eine verstärkte IgE-Synthese wurde auch in der Bronchialschleimhaut von Patienten mit Asthma und in der Nasenschleimhaut von Patienten mit allergischer Rhinitis nach Allergenprovokationen festgestellt [14].

Die dem Asthma und der allergischen Rhinitis zugrunde liegende Ursache für ein bevorzugtes TH2-Zytokinprofil ist bisher nicht sicher geklärt. Ein Ungleichgewicht in der Produktion der beiden immunregulatorischen Zytokine IL-12 und IL-13 könnte möglicherweise in der TH2-polarisierten Immunantwort auf inhalede Allergene von Bedeutung sein [15].

Insbesondere epidemiologische Untersuchungen haben Faktoren beschrieben, die offenbar entweder einen TH1- oder den TH2-Phänotyp begünstigen [16] (Abb. 1).

Die spezifische Immuntherapie ist in der Lage, bei der Anwendung genügend hoher Allergenkonzentrationen die Immunantwort auf der Ebene der TH-Zellen zu normalisieren (Abb. 2).

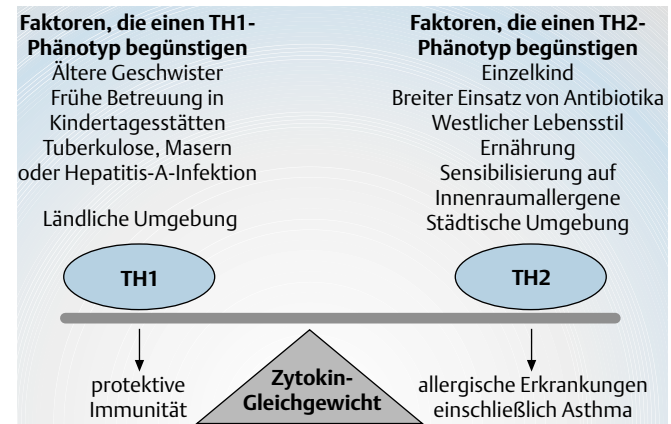


Abb. 1 Übersicht zu TH1- bzw. TH2-begünstigenden Faktoren. Mod. nach W. W. Busse 2001 [16].

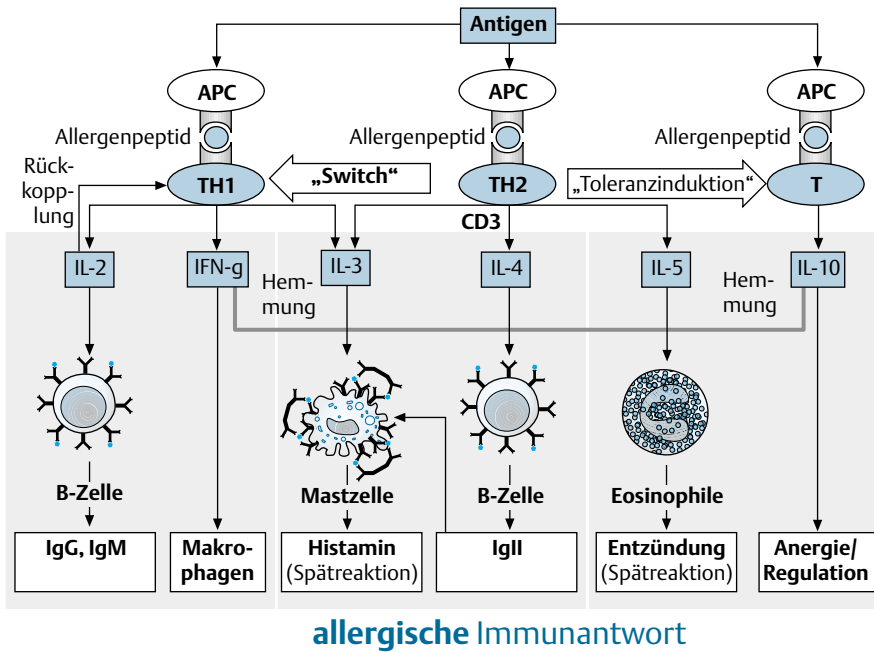


Abb. 2 Die SIT verschiebt die TH2-Antwort von Allergikern in eine TH1-Reaktion und eine Toleranzinduktion auf dieser Ebene ist die Basis des Therapieeffektes über das Ende der SIT hinaus. Grafik ALK-Scherax (erarbeitet aus [17 – 19]).

Wesentliche Erkenntnisse über die Immunmodulation im Sinne eines TH-switchs, d.h. die Verschiebung des Verhältnisses TH2 zu TH1 in Richtung TH1-Antwort, wurden bei Patienten mit allergischen Atemwegserkrankungen am National Heart on Lung Institute in London anhand von Biopsien mit dem Nachweis entsprechender Zytokinemuster gewonnen [17].

Ferner konnte in Studien gezeigt werden, dass die SIT eine immunologische Toleranz induziert [18]. Wichtigster bislang identifizierter Mediator ist dabei IL-10.

Auch bei der Immuntherapie des allergischen Asthmas konnte belegt werden, dass ein Switch von der TH2 zur TH1-Antwort möglich ist. Wie bei der Rhinokonjunktivitis kommt es bei solchen Patienten zur Induktion von TH-Zellen, die durch die Bildung des Zytokins IL-10 eine möglicherweise jahrelange oder sogar lebenslange Toleranz des Körpers gegenüber inhalierten Allergenen bewirken können [19].

Verminderung der bronchialen Hyperreaktivität

Ein wesentliches Ziel bei der Anwendung der spezifischen Immuntherapie ist die Reduzierung der allergenspezifischen bronchialen Hyperreaktivität (BHR). In mehreren kontrollierten Studien konnte dieser Effekt belegt werden.

In einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie an 27 Patienten (7 bis 16 Jahre), die an einem allergischen Asthma durch Hunde- und/oder Katzenhaar litten, wurde vor Therapiebeginn und nach neun Monaten Verum bzw. Plazebo die spezifische bronchiale Hyperreaktivität geprüft. Es ergab sich eine signifikante Reduzierung der spezifischen BHR ($p < 0,02$, die tolierte Allergendosis stieg im Durchschnitt um den Faktor 5), während sich in der plazebotherapierten Kontrollgruppe keine Änderung der spezifischen BHR ergab [20].

Der positive Effekt einer SIT auf die allergenspezifische BHR kann durch eine längere Therapiedauer noch gesteigert werden. So wurde in einer randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie an 32 Patienten (9 bis 47 Jahre) mit einem allergischen Asthma durch Hunde- und Katzenhaar nach 12 Monaten eine signifikante Abnahme der spezifischen BHR bei fast allen (94%) der Katzenhaar- und rund 70% der Hundehaarallergiker festgestellt. Aus ethischen Gründen wurde die Studie dann im zweiten und dritten Jahr offen fortgesetzt. Die jeweils niedrigste Allergenkonzentration, die noch einen Abfall des Peakflows um mindestens 20% auslöste, lag im zweiten und dritten Jahr jeweils höher als im ersten Jahr der Immuntherapie [21], (Abb. 3).

Die signifikante Reduzierung der unspezifischen bronchialen Hyperreaktivität wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie an 44 Patienten (22 bis 64 Jahre) mit schwerem Heuschnupfen und saisonalen Asthmasymptomen (bei 36 der 44),

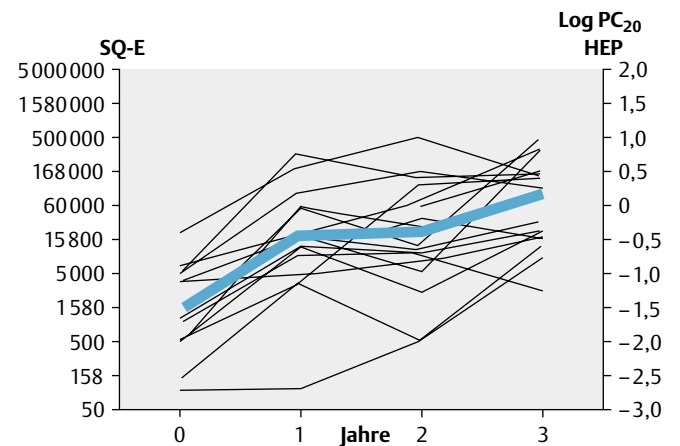


Abb. 3 Bronchiale Provokation mit Katzenhaarallergenen vor Therapiebeginn und nach 1, 2 und 3 Jahren SIT. Angegeben ist jeweils die niedrigste Allergenkonzentration, die noch einen Abfall des Peakflows („Peak expiratory flow rate“) auslöst (PC20). Nach G. Hedlin 1991 [21].

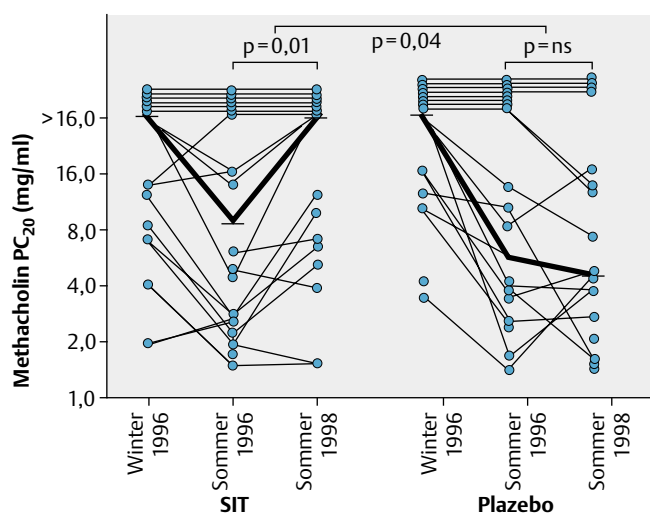


Abb. 4 Einfluss der SIT auf die unspezifische bronchiale Hyperreaktivität. Methacholintest außerhalb der Saison (Winter 1995/96) sowie während der Pollenflugsaison (Sommer 1996 und Sommer 1998). Nach S. Walker 2001 [22].

bei modifizierten Clusterinjektionen und anschließender Erhaltungsdosis über zwei Jahre überzeugend dargestellt (Abb. 4) [22].

Im Methacholintest wurde vor der SIT eine deutliche Zunahme der unspezifischen BHR während der Pollenflugsaison 1996 im Vergleich zu den Testergebnissen im Winter 1996 festgestellt. Nach Abschluss der SIT blieb die Methacholin PC₂₀ in der Verumgruppe während der Pollensaison 1998 (mit gleicher Pollenbelastung wie 1996) im Normbereich; in der Plazebogruppe war die BHR deutlich verstärkt (annähernd dreifache Verdopplung).

Auch bei Patienten mit asthmatischen Symptomen durch Hausstaubmilbenallergie konnte die Reduzierung der unspezifischen BHR dargestellt werden. 30 Patienten (20 bis 46 Jahre) mit allergischer Rhinitis und/oder allergischem Asthma durch Hausstaubmilbenallergen zeigten im Methacholintest eine signifikant erhöhte Toleranz bereits nach 12 Monaten SIT ($p < 0,005$) im Gegensatz zu den plazebothapierten Patienten. Die Fortsetzung der SIT über 18 Monate ergab nach dieser Zeit eine weitere Reduzierung der BHR [23].

Stabilisierung der Lungenfunktion

In die kontrollierten Studien zur Immuntherapie wurden nur Patienten mit leichtem bzw. mildem Asthma eingeschlossen. Sie standen unter einer angemessenen medikamentösen Therapie und hatten daher bei Studienbeginn eine in Bezug auf Alter, Geschlecht und Größe normale Lungenfunktion. In der Metaanalyse von Abramson [10] zeigte daher eine von fünf ausgewählten Studien keine Verbesserung in der Lungenfunktion, während die übrigen vier eine geringfügig aber gerade noch statistisch signifikante Verbesserung der FEV₁ in der Verumgruppe zeigten.

Wichtiger erscheint im Bezug auf die Lungenfunktion unter einer Immuntherapie, dass die therapierten Probanden bei einem er-

neuten Kontakt mit dem klinisch aktuellen Allergen vor einer akuten Verschlechterung ihrer Lungenfunktion geschützt sind. Dies konnte demonstriert werden bei Patienten mit Katzenhaarasthma im Rahmen einer kontrollierten Doppelblindstudie, bei denen der Abfall des Peakflows nach einer lebensnahen Exposition mit Katzenhaar durch den Besuch einer Wohnung, in der seit acht Jahren drei Katzen lebten, bei den therapierten Probanden im Gegensatz zu den plazebobehandelten verhindert wurde [24].

Auch bei 23 Hausstaubmilbenallergikern (18–64 Jahre) mit leichtem bis mittelschwerem Asthma, positivem Hauttest und bronchialer Provokation durch Hausstaubmilben konnte eine signifikante Verbesserung der FEV₁ bei gleichzeitiger Reduktion inhalativer Steroide sowie nicht vermeidbarer weiterer Milbenallergenexposition im Vergleich zu den plazebobehandelten Probanden demonstriert werden [25].

Reduzierung der Symptome durch SIT

Die Auswirkungen einer spezifischen Immuntherapie sind insbesondere bei Patienten mit allergischem Asthma durch Pollen während der Pollenflugsaison zu beobachten. So ergab die bereits genannte Studie von Walker [22] eine drastische Reduzierung der Asthmasymptome (Atemnot, Husten, Giemen und Thoraxenge) um 90% während der Pollenflugsaison im Vergleich zum Ausgangsjahr bei einem gleichzeitigen Rückgang des Medikamentenverbrauchs. Es bestand ein signifikanter Unterschied in der Symptomreduzierung im Vergleich zu der Plazebobehandlung ($p < 0,05$). Die 44 Pollenallergiker (22 bis 64 Jahre) zeigten auch einen signifikanten Rückgang der rhinitischen und konjunktivalen Symptome um rund 50% gegenüber den Ausgangswerten, während sich unter Plazebo nur ein leichter, nicht signifikanter Rückgang der Symptome um 15% zeigte. Die parallele Reduzierung asthmatischer sowie rhinokonjunktivaler Symptome belegt, dass mit der spezifischen Immuntherapie mit Pollenallergenen eine gleichgerichtete kausale Therapie von Rhinokonjunktivitis und allergischem Asthma möglich ist.

Auch Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma durch Hausstaubmilbenallergen profitieren durch eine Reduzierung der Asthmasymptome, wie es in der genannten kontrollierten Studie an Hausstaubmilbenallergikern anhand der mittleren wöchentlichen Symptomscores vor und nach Behandlung mit Verum oder Plazebo demonstriert werden konnte. In der Verumgruppe betrug der Rückgang der Symptomscores 57% ($p < 0,01$), während in der Plazebogruppe die Asthmasymptome bei $\frac{2}{3}$ der Probanden gleich blieben oder sich verstärkten [25].

Die spezifische Immuntherapie mit Katzenhaarextrakt ist in Deutschland noch wenig verbreitet, obwohl in skandinavischen Ländern die Wirksamkeit der SIT demonstriert werden konnte. In einer randomisierten, kontrollierten Studie an 28 Katzenhaarallergikern (19 bis 50 Jahre) mit Rhinokonjunktivitis und mildem Asthma, die einen Bronchospasmus bei Katzenkontakt aufwiesen, konnte bereits nach einer dreimonatigen Therapie die Wirksamkeit demonstriert werden: Anhand der Symptome Husten, Engegefühl und Giemen sowie rhinokonjunktivaler Symptome wurde in der Verumgruppe eine schnelle und klinisch relevante Symptomreduktion bei der Allergenexposition ($p < 0,001$) im Ge-

gensatz zur Placebogruppe mit nahezu unverändert hohen Symptomscores belegt [24].

Da Katzenhaarallergene ubiquitär verbreitet sind und damit eine wirksame Allergenkarenz praktisch nicht möglich ist, bietet die spezifische Immuntherapie insbesondere bei erkrankten Nichtkatzenhaltern eine erwägenswerte therapeutische Option.

Reduzierte Medikation durch SIT

Der Verbrauch von kurzwirksamen inhalativen Betamimetika war bei Hausstaubmilbenallergikern nach einer 12-monatigen Behandlung um 46% gegenüber der Medikation bei Beginn der SIT reduziert ($p < 0,05$), während in der Placebogruppe keine Reduzierung der Betamimetika festgestellt werden konnte [25]. Ähnliches gilt für die Einsparmöglichkeiten von inhalativen Steroiden. In der gleichen kontrollierten Studie konnte die Dosis inhalativer Steroide nach 12 Monaten im Vergleich zur Ausgangsdosis um 38% reduziert werden ($p < 0,05$), während in der Placebogruppe eine nicht signifikante höhere Dosis an Steroiden gegeben werden musste.

Für Patienten mit einem milden allergischen Asthma durch Gräserpollen, die in der Regel nur während der Pollenflugsaison Betamimetika und/oder inhalative Steroide benutzen müssen, bedeutet die spezifische Immuntherapie, dass sie häufig während der Pollenflugsaison kaum noch Medikamente einnehmen müssen ($p < 0,01$), wie dies an einer Studie von 28 Gräserpollenallergikern gezeigt wurde. Im dritten Behandlungsjahr bestand ein deutlicher Unterschied gegenüber dem Medikamentenverbrauch der Verumpatienten (Abb. 5) [26].

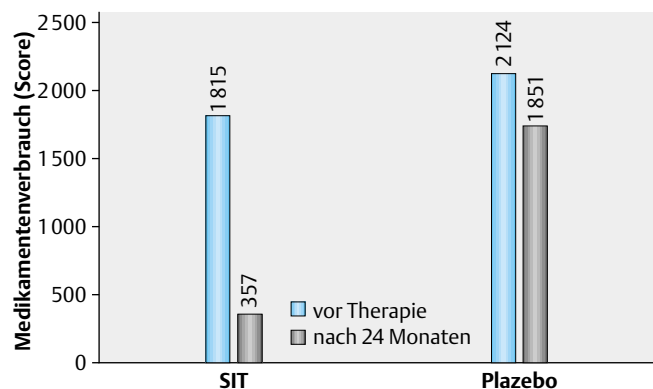


Abb. 5 Verbrauch an DNCG, oralen Antihistaminika, inhalativen Sympathomimetika und Steroiden während der Pollenflugsaison im dritten Behandlungsjahr. Nach Dolz 1996 [26].

Die Senkung des Medikamentenbedarfs ist besonders deutlich bei Patienten mit der Kombination einer allergischen Rhinokonjunktivitis und mildem Asthma durch Gräserpollen, deren Beschwerden vor einer spezifischen Immuntherapie medikamentös nur unvollkommen kontrolliert werden konnten. Bei 44 Patienten (22 bis 64 Jahre) konnte dargestellt werden, dass der Verbrauch an Antiallergika um 80% reduziert wurde, was einen hoch signifikanten Unterschied ($p = 0,007$) zur Placebogruppe bedeutete [22].

Verbesserte Lebensqualität

Die allgemeine und krankheitsspezifische Lebensqualität von Asthmatikern ist entsprechend dem Schweregrad ihrer Erkrankung eingeschränkt. Während beim Asthmaschweregrad 1 bei der Lebensqualitätseinschätzung fast so gute Werte wie in der gesunden Normalbevölkerung erreicht werden, sind Patienten in der Stufe 3 stärker durch die Erkrankung belastet, als andere Patienten mit ebenfalls schwerwiegenden chronischen Erkrankungen. Dies ergab eine Studie, bei der nach dem Zufallsprinzip ausgewählte, erwachsene Asthmapatienten in 23 pneumologischen deutschen Facharztpraxen gebeten wurden, sowohl den Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (FLA) sowie den Euro QoL-Fragebogen auszufüllen. Der negative Einfluss des Asthmaschweregrades auf die Lebensqualität wurde dabei deutlich [27].

Zum Einfluss der SIT auf die Lebensqualität bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis durch Gräser- und Roggenpollen liegen Ergebnisse aus einer Studie mit über eintausend Patienten vor [28]. Bei der Anwendung der SIT bei Asthmatikern wurde von diesen in mehreren Studien in der so genannten Globalbeurteilung zum Behandlungserfolg der SIT eine gute und sehr gute Wirkung attestiert, so z. B. in der kontrollierten Studie an Hausstaubmilbenallergikern mit leichtem bis mittelschwerem Asthma, während in der Placebogruppe kein Patient das Urteil gut oder sehr gut abgab [25].

In der Studie von Walker [22] an Pollenallergikern kam vor und nach der Anwendung von Verum oder Placebo im SIT ein krankheitsspezifischer standardisierter Fragebogen zur Anwendung. Die Patienten, die zum überwiegenden Teil begleitende Asthmasymptome vor Anwendung der SIT hatten, machten in der Verumgruppe signifikant bessere Angaben zur Lebensqualität ($p = 0,02$) im Vergleich zur Placebogruppe. Bei fünf der sieben einzelnen Bereiche des Fragebogens wurden statistisch signifikante Unterschiede beobachtet (Abb. 6).

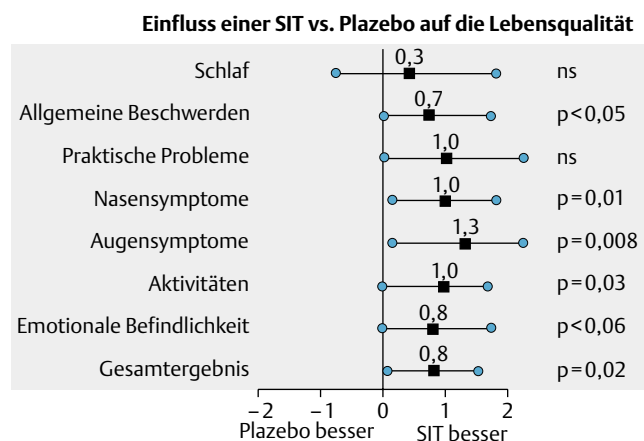


Abb. 6 Verbesserung von Lebensqualitätsdomänen bei Pollenallergikern (Medianwerte und Konfidenzbereiche) nach einer SIT im Vergleich zu Placebo. Nach Walker 2001 [22].

Verträglichkeit der SIT

Die Verträglichkeit der spezifischen Immuntherapie konnte in den letzten 10 Jahren nachweislich verbessert werden. Eine Analyse der dem Paul-Ehrlich-Institut in der Zeit von 1991 bis 2000 aus Deutschland gemeldeten Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen (UAW) bei Durchführung der SIT zeigte, dass sich bei getrennter Betrachtung der zwei Fünfjahreszeiträume 1991–1995 bzw. 1996–2000 die Zahl der Meldungen im zweiten Berichtszeitraum um 25% reduzierte [9]. Zur relativ guten Verträglichkeit tragen bei:

- die Herstellung besser standardisierter Allergenpräparate zur subkutanen Injektion,
- die vom Paul-Ehrlich-Institut zum 1. 1. 1996 angeordnete Aufnahme eines „Warnhinweises“ in die Gebrauchs- und Fachinformation der Allergenextrakte zur subkutanen Injektion („Hyposensibilisierungsimpfstoffe zur Injektion dürfen nur durch allergologisch weitergebildete bzw. erfahrene Ärzte verschrieben und angewendet werden“),
- die von den Fachgesellschaften seit etwa 1995 verstärkt durchgeführten Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen.

Während in absoluten Zahlen ein Rückgang der UAW-Meldungen festgestellt wurde, stieg gleichzeitig der Anteil von Meldungen über schwerwiegende UAW; eine bessere Gewichtung der Nebenwirkungen durch die allergologisch tätigen Ärzte könnte

der Grund für diese relative Verschiebung sein. Von 238 Patienten mit einer UAW zwischen 1995 bis 2000 lag bei 79 Patienten ein leichtes bis mittelschweres Asthma vor, bei zwei Patienten ein schweres Asthma.

Zusammengefasst sollte die SIT beim allergischen Asthma frühzeitig bei den Schweregraden 1 und 2 eingeleitet werden, nicht bei instabilen oder höheren Asthmaschweregraden in der Klassifizierung der zur Zeit gültigen Therapieempfehlungen [29]. Der FEV₁-Wert sollte unter der adäquaten Pharmakotherapie bei mindestens 70% des Sollwertes liegen, bevor eine SIT eingeleitet wird. Weitere Überlegungen zur Indikation sind in der Tab. 1 zusammengefasst.

Die WHO fordert zu Recht, dass die SIT nur von Ärzten mit allergologischer Erfahrung durchgeführt wird, insbesondere bei der Indikationsstellung, der Auswahl und Zusammenstellung der Allergenextrakte und bei der Durchführung der Therapie [30]. Die praktische Durchführung der SIT ist in dieser Zeitschrift [31] und in den Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen in Abstimmung mit der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie kürzlich detailliert beschrieben worden [32].

Viele Pneumologen in Deutschland besitzen eine allergologische Ausbildung. Es ist deshalb zu hoffen, dass zukünftig mehr Patienten mit einem beginnenden allergischen Asthma eine SIT erhalten.

Tab. 1 Überlegungen vor Einleitung einer SIT beim Asthma. In Anlehnung an WHO-Positionspapier [30]

1. Es liegt ein IgE-vermitteltes Asthma vor:
 - positiver Hauttest und/oder spezifische IgE-Antikörper im Serum
2. Die Sensibilisierung ist klinisch aktuell:
 - Exposition mit Allergen löst Symptome aus
 - im Zweifel positive nasale bzw. inhalative Allergenprovokation
3. Sind andere Trigger wesentlich bei Symptomauslösung?
4. Schwere und Dauer von Symptomen und Lungenfunktionsstörung
 - führen Symptome zum Leidensdruck?
 - objektive Parameter: Schulfehlzeiten, kein Sport, Arbeitsunfähigkeit
 - Lungenfunktionsdaten zeigen wiederholt eine leichte bis mittlere Atemwegsobstruktion
 - Peakflow-Werte aufgezeichnet, stabile Werte
5. Wirksamkeit der bisherigen Therapie
 - Antwort auf Karenzmaßnahmen
 - Antwort auf Pharmakotherapie
6. Kontraindikationen:
 - Asthmaschweregrad drei und vier*.
 - unspezifische bronchiale Hyperreaktivität hoch. Nichtimmunologische Faktoren wesentlich (Mischform des Asthmas, infektgetriggert)
 - Patient/in nicht von Therapie überzeugt
7. Sozialmedizinische Faktoren:
 - Beruf des Patienten (Zeit für regelmäßige Vorstellungen)
 - eingeschränkte Lebensqualität trotz bisheriger Therapie
 - Therapiekosten
8. Objektiver Beweis für Wirksamkeit der SIT für den infrage kommenden Patienten liegt durch kontrollierte Studien vor?
9. Liegt ein standardisierter Allergenextrakt mit hoher Qualität vor?
10. Ist in der eigenen Praxis/Klinik der allergologisch-pneumologische Sachverstand zur Durchführung der SIT gegeben?

* Schweregradeinschätzung entsprechend den gegenwärtigen nationalen Empfehlungen [29].

Die Feststellung der BHR mittels inhalativem Methacholin- oder Histamin-test vor Einleitung der SIT ist unerlässlich.
Methacholin-PC 20: Mindestens 2 mg/ml verträglich [22]

Literatur

- 1 Huss K, Huss RW. Genetics of asthma and allergies. *Nurs Clin North Am* 2000; 35: 695–705
- 2 Barnes PJ. New aspects of asthma. *J Intern Med* 1992; 231: 453–461
- 3 Burrows B, Martinez FD, Halogen M et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271–277
- 4 Holgate ST. The cellular and mediator basis of asthma in relation to natural history. *Lancet* 1997; 350: S5–S9
- 5 Finotto S, Galle PR, Neurath MF. Zur Immunpathogenese des Asthma bronchiale. *Pneumologie* 2000; 54: 412–418
- 6 Vignola AM, Chanez P, Godard P et al. Relationships between rhinitis and asthma. *Allergy* 1998; 53: 833–9
- 7 ARIA Workshop Report Bousquet and the ARIA Workshop Group. ARIA Zitat Langfassung: Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 147–336
- 8 Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with nasal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (2Pt1): 251–256
- 9 Lüderitz-Püchel U, Keller-Stanislawski B, Hausteil D. Neubewertung des Risikos von Test- und Therapieallergenen. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2001; 7: 709–718
- 10 Abramson M, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD001186
- 11 Riffo-Vasquez Y, Pitchford S, Spina D. Cytokines in airway inflammation. *Int J Biochem Cell Biol* 2000; 32: 833–853
- 12 Kon OM, Kay AB. T cells and chronic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118: 133–135
- 13 Colavita AM, Reinach AJ, Peters SP. Contributing factors to the pathology of asthma. The TH1/TH2 paradigm. *Clin Chest Med* 2000; 21: 263–277
- 14 Muro S, Minshall EM, Hamid QA. The pathology of chronic asthma. *Clin Chest Med* 2000; 21: 2225–2224
- 15 Wills-Karp M. IL-12/IL-13 axis in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 9–18

- ¹⁶ Busse WW, Lemanske Jr RF. Asthma. *N Engl J Med* 2001; 344: 350–362
- ¹⁷ Durham SR, Ying S, Varney VA et al. New Insights into the mechanisms of immunotherapy. *Eur Arch Orthorhinolaryngol* 1995; 252: 64–67
- ¹⁸ Akdis CA, Blesken T, Akdis M et al. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998; 102: 98–106
- ¹⁹ Ebner C, Siemann U, Bohle B et al. Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH2 to TH1 in T-cell clones specific for Ph1 p 1, a major grass pollen allergen. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1007–1015
- ²⁰ Bertelsen A, Andersen JB, Christensen J et al. Immunotherapy with dog and cat extracts in children. *Allergy* 1989; 44: 330–335
- ²¹ Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H et al. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 955–964
- ²² Walker SM, Pajno GB, Lima MT et al. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 87–93
- ²³ Pichler CE, Marquardsen A, Sparholt S et al. Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy* 1997; 52: 274–283
- ²⁴ Varney VA, Edwards J, Tabbah K et al. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 860–867
- ²⁵ Olsen OT, Larsen KR, Jacobsen L et al. A 1-year, placebo-controlled, double-blind housedust-mite immunotherapy study in asthmatic adults. *Allergy* 1997; 52: 853–859
- ²⁶ Dolz I, Martinez-Cocera C, Barolome JM et al. A double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with grass-pollen extract Alutard SQ during a 3-year period with initial rush immunotherapy. *Allergy* 1996; 51: 489–500
- ²⁷ Greiner W, Graf von der Schulenburg JM, Bergmann KC. Lebensqualität von erwachsenen Asthmapatienten. *Pneumologie* 1999; 53: 283–288
- ²⁸ Bergmann K-Ch, Wolf H, Schnitker J et al. Lebensqualität und Compliance von Patienten bei der spezifischen Immuntherapie mit Gräser- und Roggenallergenen (LQC-Studie). *Allergo J* 2000; 9: 480–488
- ²⁹ Wettengel R, Berdel D, Hofmann D et al. Empfehlungen zur Asthma-therapie bei Kindern und Erwachsenen. *Pneumologie* 1998; 52: 591–601
- ³⁰ Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 558–562
- ³¹ Kleine-Tebbe J, Fuchs T, Klimek L et al. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) mit Allergenen. *Pneumologie* 2001; 55: 438–444
- ³² Sennekamp I, Fuchs T, Hornung B et al. Empfehlungen zur praktischen Durchführung der spezifischen Immuntherapie mit Allergenen (Hyposensibilisierung). *Allergo I* 2002; 11: 332–338