

Wirksamkeit und Sicherheit der sublingualen Immuntherapie (SLIT) – eine ausführliche Standortbestimmung

K.-Ch. Bergmann

Efficacy and Safety of Sublingual Immunotherapy – a Detailed Analysis

Zusammenfassung

Die sublinguale Immuntherapie wurde entwickelt, um das Risiko schwerer systemischer Nebenwirkungen zu vermeiden, wie sie bei der subkutanen Immuntherapie auftreten können. Auf der Grundlage von mehr als 20 kontrollierten Studien kann festgestellt werden, dass die Wirksamkeit und Sicherheit der SLIT zur Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis bei Pollen- und Milbenallergie mittlerweile gut belegt ist. Die Daten für das allergische Asthma bedürfen noch der Überprüfung. Die sublinguale Immuntherapie stellt keinen Ersatz der subkutanen Immuntherapie dar, sondern ist eine relevante zusätzliche Option für definierte Patientengruppen. Von entscheidender Bedeutung für die Wirksamkeit ist die Applikation einer ausreichend hohen Dosis des Allergenextraktes. Für den klinischen Alltag kann die Empfehlung der ARIA-Working-Group zur Anwendung einer mindestens 50- bis 100-fachen kumulativen Dosis im Vergleich zur subkutanen IT verwendet werden. Die Therapie kann prä- oder cosaisonal sowie perennial erfolgen. Die Titration bei Behandlungsbeginn erfolgt heute üblicherweise mit täglich steigender Dosis über wenige Tage, bei ausgesuchten erwachsenen Patienten mit einer Pollenallergie gegebenenfalls auch innerhalb weniger Stunden. Die gut tolerierte Erhaltungsdosis wird im Allgemeinen während der gesamten Behandlungsdauer drei mal pro Woche oder täglich eingenommen. Nach endgültiger Validierung könnte die sublinguale saisonale Kurzzeit-Immuntherapie eine zusätzliche Option für bestimmte Patientengruppen, wie zum Beispiel Jugendliche, darstellen.

Abstract

Sublingual immunotherapy (SLIT) was developed to avoid the risk of severe systemic side effects which occur in subcutaneous immunotherapy. Data from more than 20 controlled studies clearly show the efficacy and safety of this type of immunotherapy in patients with allergic rhino-conjunctivitis due to pollen and mites. The data for allergic asthma still need confirmation. Sublingual immunotherapy is no substitute for subcutaneous immunotherapy but an additional option for defined groups of patients. The application of a sufficient amount of allergen is important for the efficacy of SLIT. According to the recommendation of the ARIA working group, a 50- to 100-fold cumulative dose should be applied as compared to subcutaneous immunotherapy. SLIT can be used preseasonally, during the season or perennially. Therapy starts with a daily increase of the dose. In some cases, e.g., in adult patients with pollen allergy, doses can be increased within hours. The well-tolerated maintenance dose should be taken three times a week or daily. The sublingual seasonal short-time immunotherapy may become an additional option for subgroups of patients, e.g., for adolescents.

Institutsangaben

Allergie-Centrum-Charité, Standort: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie (Direktor: Prof. Sterry), Berlin

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann · Charité-Universitätsmedizin Berlin · Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie · Allergie-Centrum-Charité · Schumannstr. 20/21 · 10117 Berlin

Eingang: 5. August 2005 · **Akzeptiert:** 23. Oktober 2005

Bibliografie

Pneumologie 2006; 60: 241–247 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-919117
ISSN 0934-8387

Einleitung

Die Zahl der Patienten mit allergischer Rhinitis oder allergischem Asthma gegen Aeroallergene nimmt kontinuierlich zu. Man geht davon aus, dass heute in der Bundesrepublik Deutschland etwa ein Drittel der Bevölkerung von einer der beiden Erkrankungen betroffen ist und dass die Zahl der Betroffenen kontinuierlich zunimmt [1]. Die subkutane Immuntherapie (SCIT) ist eine etablierte Behandlungsform für diese Erkrankungen, aber das Risiko für auch schwer verlaufende Nebenwirkungen bis hin zu solchen mit letalem Ausgang [2] limitiert den breiten Einsatz bei einer großen Zahl von Patienten. Daher rücken alternative Applikationswege zunehmend in den Blickpunkt des akademischen Interesses, wobei die sublinguale Immuntherapie (SLIT) heute am besten untersucht ist. Es liegen bereits zahlreiche Reviews und Meta-Analysen internationaler Experten und Arbeitsgruppen vor [3–8]. Auch in Deutschland wurde die wissenschaftliche Diskussion gestartet [9].

Eine einstimmige Meinung der Expertengruppen zur SLIT steht noch aus. Die Gründe hierfür sind vielfältig. So unterscheidet sich die Auswahl der betrachteten Studien in den verschiedenen Auswertungen. Für die Evaluation wurden verschiedenste Methoden von einer arbiträren Auswertungsstrategie [7,8] bis zu evidenzbasierten systematischen Verfahren [5] verwendet. Beides stellt möglicherweise einen „Bias“ dar. Ein weiterer wichtiger Punkt scheint aber die verwendete Dosis zu sein. Die Wichtigkeit einer ausreichend hohen Dosis für eine klinisch relevante Wirksamkeit wurde bereits in einem internationalen Review dargestellt [4] und am Modell des Wiesenlieschgrases weiter verdichtet [10]. Daher soll im Folgenden das Datenmaterial zur SLIT für die allergische Rhinitis und das allergische Asthma unter diesem Blickwinkel immunologisch und klinisch betrachtet werden.

Immunologische Mechanismen

Pollen und Sporen sowie Makromoleküle und Proteine in biologisch und immunologisch aktiver Form werden unter physiologischen Bedingungen durch die intakte Schleimhaut hindurch resorbiert [11–15], wobei die Aufnahme von Makromolekülen allergologisch relevanter Größe bei atopischen Patienten höher ist als bei Gesunden [16–18]. Somit können Allergene in immunologisch wirksamer Form und in relevanter Menge durch die Schleimhaut hindurch resorbiert werden. Die Phänomene der immunologischen Auseinandersetzung des Organismus mit den sublingual applizierten Allergenen sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Es existieren aber bereits einige Modelle zum Wirkmechanismus. Aus zahlreichen 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 [19]. Die Gabe niedriger Allergendosen führt dahingegen zu einer Erhöhung [20]. Eine Studie an Patienten konnte zeigen, dass die hochdosierte sublinguale Allergenapplikation den saisonalen IgE-Anstieg in der nasalen Mukosa vermeiden kann, nicht aber die Gabe einer niedrigen Dosis [21]. Eine große Menge an Allergenen 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 [22]. 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 [20,23].

In klinischen Studien ergibt sich aber noch kein klares Bild hinsichtlich immunologischer Parameter. Während das spezifische IgE in einigen Studien durch die sublinguale IT nicht beeinflusst zu werden scheint [24–26], zeigt sich in anderen Studien ein signifikanter Anstieg sowohl des spezifischen IgE's alleine [27] als auch zusammen mit IgG4 [28]. Ein signifikanter Anstieg in den IgG-Subklassen wurde für IgG1 [24], IgG4 [24,25,29,30] und für das Verhältnis IgG4/IgG1 [24] beobachtet, während sich in einer anderen Studie keine Veränderung der IgG4-Antikörper zeigte [26]. Darüber hinaus gibt es wie auch bei der subkutanen Hypo-sensibilisierung keinerlei Zusammenhang mit immunologischen Parametern und Veränderungen im klinischen Bild des Patienten.

Pharmakokinetik der SLIT

Bis vor kurzem gab es nur wenige Daten zur Pharmakokinetik lokaler Allergenextrakte. Untersuchungen an Tieren und am Menschen, im Wesentlichen mit der nasalen Applikation, weisen auf eine signifikante Resorption des Antigens über die Mukosa hin. Die Resorption bei topischer Verabreichung ist im Vergleich zur parenteralen Verabreichung geringer. Die Menge des resorbierten Antigens ist jedoch ausreichend hoch, um eine Reaktion hervorzurufen [31].

Nachdem sie zunächst beim Tier nachgewiesen wurde [32], konnte die systemische Resorption von Allergenen nach topischer Verabreichung auch beim Menschen bestätigt werden [33]. Das gereinigte *Parietaria-judaica*-Majorallergen Par j1 wurde radioaktiv mit ^{125}I markiert und über den sublingualen Weg über 30 Minuten, ohne es herunter zu schlucken, an gesunde Probanden verabreicht. Die eher unrealistische Verweildauer stand in Zusammenhang mit einem der Studienziele, nämlich der Beurteilung der Allergenpenetration durch die sublinguale Schleimhaut. Das Allergen wurde nicht durch den Speichel abgebaut, und es konnte keine direkte Resorption durch die sublinguale Schleimhaut nachgewiesen werden, da die Plasmaradioaktivität erst nach dem Herunterschlucken anstieg. Darüber hinaus war eine relevante Menge ^{125}I -markierten Par j1 noch über 48 h nach Verabreichung im sublingualen Bereich nachweisbar, während das freie ^{125}I schnell eliminiert wurde. Dieser Umstand weist auf eine lokale Verarbeitung des Antigens hin und könnte für den Wirkmechanismus der SLIT von Bedeutung sein.

Klinische Wirksamkeit

Die Allergenextrakte werden als wässrige Lösungen vom Patienten zu Hause eingenommen. Die Extrakte werden in der Induktionsphase täglich und während der Erhaltungstherapie drei- bis siebenmal wöchentlich appliziert. Es liegen auch schon erste Daten für die Verkürzung der Induktionsphase auf wenige Stunden vor. Heute wird nur noch die sublingual-orale Applikation („sublingual-swallow“) empfohlen, da nur dieser Methode sowohl im WHO-Positionspapier zur spezifischen Immuntherapie [3] als auch im ARIA-Workshop-Report [4] eine Wirksamkeit zugespro-

Tab. 1 Übersicht zu kontrollierten Studien mit der SLIT mit Angabe der kumulativen Dosis

Allergen-gruppe	Allergen	Autor	Zeitschrift	Jahr	Ausgabe	Krankheits-entität*	Alter**	Pat.zahl	kum. Dosis	Vielfaches SL/SC
Milben	Milben	Bahceciler u. Mitarb.	Pediatr Pulmonol	2001	32; 49–55	AR, AA	K	15	7000 IR	145
Milben	Milben	Bousquet u. Mitarb.	Allergy	1999	54; 249–60	AA	B	85	104 000 IR	200
Milben	Milben	Guez u. Mitarb.	Allergy	2000	55; 369–75	AR	B	72	90 000 IR	200
Milben	Milben	Hirsch u. Mitarb.	Ped All Immunol	1997	8; 21–7	AR, AA	K	30	1 080 000 SBU	5
Milben	Milben	Mortemousque	Clin Exp Allergy	2003	33; 464–469	AC	E	60	90 000 IR	NA
Milben	Milben	Tari u. Mitarb.	Allergol Immunol	1990	18; 277–84	AR, AA	K	58	720 BU	5
Milben	Milben	Tonnel u. Mitarb.	Allergy	2004	59; 491–497	AR	E	120	45 000 IR	200
Pollen	Birke	Khinchu u. Mitarb.	Allergy	2004	59; 45–53	AR	E	71	4717 µg	175
Pollen	Birke/Erle/Hasel	Voltoolini u. Mitarb.	Allergol et Immunopathol	2001	29 (4); 103–110	AR, AA	E	30	819 BU	NA
Pollen	Gräser	Bufe u. Mitarb.	Allergy	2004	59; 498–504	AR, AA	K	161	2 625 000 AU	10
Pollen	Gräser	Clavel u. Mitarb.	Allergy	1998	53; 493–8	AR	B	136	40 700 IR	500
Pollen	Gräser	Pradalier u. Mitarb.	Allergy	1999	54; 819–28	AR, AA	B	126	11 000 IR	150
Pollen	Gräser	Rolinck-Werninghaus u. Mitarb.	Allergy	2004	59; 1285–1293	AR	K	97	188 µg	NA
Pollen	Gräser	Sabbah u. Mitarb.	Allergy	1994	49; 309–13	AR	B	85	4500 IR	50
Pollen	Gräser	Smith u. Mitarb.	J Allergy Clin Immunol	2004	114; 831–837	AR	E	136	52 200 IR	270
Pollen	Gräser	Torres Lima u. Mitarb.	Clin Exp Allergy	2002	32; 507–514	AR	E	56	BU	40–50
Pollen	Olive	Vourdas u. Mitarb.	Allergy	1998	53; 662–72	AR, AA	K	66	60 000 IR	300
Pollen	Parietaria	La Rosa u. Mitarb.	J Allergy Clin Immunol	1999	104; 425–32	AR, AA	K	51	150 000 IR	375
Pollen	Parietaria	Passalacqua u. Mitarb.	J Allergy Clin Immunol	1999	104; 964–968	AR	E	30	256 BU	7
Pollen	Parietaria	Troise u. Mitarb.	J Invest All Clin Imm	1995	5; 25–30	AR	E	31	105 BU	20
Pollen	Ragweed	André u. Mitarb.	Int Arch Allergy and Immunology	2003	131; 111–118	AR	B	110	21 950 IR	NA
Pollen	Zypresse	Ariano u. Mitarb.	Allergol et Immunopathol	2001	29 (6); 238–244	AR, AA	E	20	250 000 RU	7

*AA = allergisches Asthma, AR = allergische Rhinitis, AC = allergische Konjunktivitis

**E = Erwachsene, K = Kinder, B = beide Altersgruppen

chen wird. Hierbei wird der Extrakt zur Resorption durch die oralen Schleimhäute für ein bis zwei Minuten im Mund behalten und anschließend heruntergeschluckt.

Für die folgende Betrachtung der Wirksamkeit mussten alle berücksichtigten Studien diesen Kriterien genügen:

- Plazebo-kontrolliertes, doppelblindes Studiendesign (DBPC-Studien)
- Publikation in „peer-reviewed“-Zeitschriften auf Englisch
- Definierte Allergenextrakte (Pollen oder Milben) und Dosierungen
- „Sublingual-swallow“-Applikation mit nativen Allergenen
- Klinische Wirksamkeit (Symptom-, Medikamentenscore, Provokationstests) als primäre Zielparameter

Insgesamt wurden in einer Medline-Recherche 22 Studien gefunden (s. Tab. 1). Diese untersuchten die Wirksamkeit der SLIT bei der allergischen Rhinitis und/oder dem allergischen Asthma gegen Birkenpollen [34,35], Olivenpollen [26], Zypresse [36], Gräserpollen [29,37–42], Parietaria [25,30,43], Zwergambrosie [44], Hausstaubmilben [24,27,28,45–48]. Insgesamt wurden in

diesen Studien 1646 Patienten untersucht. In sieben Studien waren ausschließlich Kinder eingeschlossen, in neun Studien ausschließlich Erwachsene und in sechs Studien Erwachsene und Kinder.

Die gewählten Zielkriterien unterscheiden sich bei den Studien teilweise erheblich hinsichtlich Auswahl und Score-Definition. Dies macht einen Vergleich schwierig. Bei einigen Publikationen wurde allerdings der aus Symptomverbesserung und Medikamentenreduktion bestehende Gesamtscore angegeben. Hier fällt auf, dass bei Dosierungen unterhalb der von der ARIA empfohlenen Minimalgabe des 50-fachen der subkutanen Dosis die beobachteten, teilweise nicht signifikanten Veränderungen zwischen 15 und 23 % [34,39,40,43] niedriger ausfielen als die angegebene Verbesserung von 50 % bei einer höher dosierten Sublingualtherapie [35]. So entsprach die Monatsdosis von etwa 465 µg Bet v1 hier der Gesamtdosis über 5 Monate in der Studie von Voltoolini u. Mitarb., worunter es zu einer nicht signifikanten Reduktion des Gesamtscores von etwa 16 % im Vergleich zu Plazebo kam [34].

Bei den Einzelscores sind die Veränderungen im Hinblick auf die applizierte Dosis nicht immer so konsistent. Schon in einer der ersten Studien zur sublingualen Immuntherapie an 85 Patienten mit einer Gräserpollenallergie, bei der noch mit einer recht geringen Dosierung gearbeitet wurde, zeigte sich eine Verbesserung der rhinitischen Beschwerden. Obwohl die kumulative Dosis lediglich 50-mal höher als bei s.c.-Applikation war, zeigte sich eine Reduktion der rhinitischen Beschwerden insbesondere zu den Zeiten des maximalen Pollenflugs, wobei z.B. der Score für „Niesen“ um etwa 30–50% reduziert werden konnte. Diese Symptomverbesserung wurde von einer deutlichen Verringerung der Medikamenteneinnahme begleitet. So lag die Zufuhr oraler Kortikoide unter Verum mit um 90% unter dem Verbrauch der Placebo-Gruppe ($p < 0,01$) [37]. Der Medikamentenverbrauch war Hauptzielparameter in einer weiteren Studie an 136 Patienten mit einer allergischen Rhinokonjunktivitis durch Graspollen. Die Patienten sollten ihre Symptome durch Einnahme von Anti-Sympathomimetika soweit als möglich reduzieren. Dies wurde in beiden Gruppen erreicht, wie die vergleichbaren Symptom-scores zeigen. Die AUC des Medikationsscores lag aber in der Behandlungsgruppe um fast 70% unter der der Kontrollgruppe ($p < 0,01$). Der Bedarf an Betamethason lag in der Behandlungsgruppe um 80% unter dem der Placebogruppe ($p < 0,01$). In dieser Studie war die kumulative Allergendosis 500-mal höher als die subkutan gegebene [29]. In einer Kinderstudie an 97 Patienten mit Gräserpollenallergie kam es zu nicht-signifikanten Score-Verbesserungen zwischen 0 und 31% im Vergleich zu Placebo bei Augen-, Nasen- und Bronchialsymptomen sowie einer Reduktion des Medikamentenverbrauchs von 43% ($p = 0,0025$). Die Dosis war in dieser Studie etwa 1,5-mal höher als bei der s.c.-Gabe [40]. Dies legt wiederum die Vermutung nahe, dass das Ausmaß der Wirksamkeit auch bei einer Gräserpollenallergie von der Dosis abhängt. Andererseits waren in 2 Tablettenstudien mit einer 150- bzw. 270-fach höheren Dosis im Vergleich zur s.c.-Gabe die Verbesserungen der Rhinitis- bzw. Medikationsscores zwischen etwa 20 und 45% ebenfalls nur moderat ausgeprägt [38,41]. Inwieweit dies durch die andere Galenik oder den Einschluss von therapierefraktären Patienten [41] bedingt ist, kann nicht sicher beurteilt werden.

In einer Studie an 41 Kindern mit einer allergischen Rhinokonjunktivitis infolge Parietariapollen wurde nachgewiesen, dass die Allergenschwellendosis bei der konjunktivalen Provokation positiv beeinflusst wird. Bereits nach einjähriger Therapie war die zum Auslösen allergischer Reaktionen notwendige Allergenmenge mehr als doppelt so hoch [30]. Auch bei der nasalen Provokation mit Parietaria verdoppelte sich der Schwellenwert in einer weiteren Studie [43]. Für perenniale Allergene konnte eine Verdreifachung des Schwellenwertes zur Auslösung konjunktivaler Reaktionen bei einer Milbenallergie gezeigt werden [47].

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. Die Wirksamkeit der saisonalen Therapie mit Titration über mehrere Tage konnte bereits vor längerem gezeigt werden [26]. Nun liegen erste Daten aus kontrollierten Studien an Erwachsenen vor, welche eine gute Verträglichkeit [49,50] und Wirksamkeit [50,51] dieses neuen Behandlungsschemas zeigen.

Bei der Milbenallergie sind die Ergebnisse unter sublingualer Behandlung häufig weniger eindrücklich, wobei die negativen Ergebnisse bei den Symptom- und Medikationsscores nicht selten ebenfalls durch eine niedrige Dosis bedingt zu sein scheinen [45,46], aber auch durch gleichzeitige Expositionsprophylaxe verursacht sein können [27]. Bei einer ausreichend hohen Dosis kann die SLIT aber auch bei Patienten mit trotz Expositionsprophylaxe weiter bestehender ausgeprägter Symptomatik zu einer deutlichen Verbesserung des klinischen Bildes führen. So konnten die Rhinitisscores in einer zweijährigen Studie um ca. 50% reduziert werden, wobei eine Abnahme der Symptome bereits im ersten Monat beobachtet wurde [48].

Auch wenn die Datenlage für das allergische Asthma noch 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 Placebogruppe [26]. In einer weiteren Studie zeigte sich eine Verringerung der Tage mit Asthmasymptomen um mehr als 70% im Vergleich zur Placebogruppe. 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 Placebogruppe mit fast 40% ($p < 0,005$) [38]. 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 ($p < 0,02$) [29]. In einer zweijährigen Untersuchung an Patienten mit Milbenasthma zeigten sich auch Einflüsse der SLIT auf Lungenfunktionsparameter, wenngleich sich kein Korrelat bei den Symptom- und Medikationsscores fand. Es verbesserten sich der morgendliche und abendliche Peak-Flow, Vitalkapazität, FEV₁ und unspezifische Hyperreagibilität im Vergleich zur Ausgangssituation in der Verumgruppe signifikant, während in der Placebogruppe 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 [28]. Auch für das allergische Asthma fällt auf, dass negative Ergebnisse häufig in Studien mit einer eher niedrigen Dosis beobachtet werden [40,46].

Die sublinguale und die subkutane Immuntherapie wurden bereits in mehreren kontrollierten Studien verglichen, wobei methodische Mängel eine eindeutige Interpretation der Daten erschweren [52–55]. Beide Applikationsformen wurden nun aber in einer randomisierten doppel-blinden, Placebo-kontrollierten „double-dummy“-Studie verglichen. In der SLIT-Gruppe war die kumulative Allergendosis hierbei 200-mal höher als in der SCIT-Gruppe. Sowohl SLIT als auch SCIT zeigten eine signifikant bessere Wirkung im Vergleich zu Placebo, wobei diese Besserung des klinischen Bildes um 50% in der SLIT-Gruppe und um 66% in der SCIT-Gruppe im direkten Vergleich nicht signifikant unterschiedlich waren. In der SCIT-Gruppe kam es allerdings zu mehreren schweren systemischen Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie, während in der SLIT-Gruppe nur leichte bis mäßige Lokalreaktionen im Mundbereich sowie einige leichte rhinokon-

junktivische Reaktionen zu beobachten waren. Die Autoren kamen daher zu dem Schluss, dass methodisch bedingt zwar keine Äquivalenz von SLIT und SCIT herausgearbeitet werden konnte, dass aber aufgrund des überlegenen Sicherheitsprofils die SLIT bevorzugt werden sollte [35].

Offene Fragen zur klinischen Wirksamkeit

Wenngleich sich die Bedeutung einer ausreichend hohen Dosis zum Erzielen eines relevanten therapeutischen Effekts aus den bisherigen Studien bereits ableiten lässt, so steht doch der eindeutige Beleg noch aus. Zwar wurden 2004 auf der Jahrestagung der europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) erste Daten einer Dosisfindungsstudie präsentiert, die die ARIA-Empfehlungen zur Dosis zu bestätigen scheinen [56], die vollständige Publikation dieser Daten steht aber aus. Auch noch nicht vollständig geklärt sind die Fragen zur Langzeit-Wirksamkeit und zum präventiven Effekt. Es existieren aber bereits Daten aus klinischen Studien, die erste Hinweise geben. 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, welcher über die folgenden fünf Jahre unverändert bestehen blieb [57]. Auch für präventive Effekte gibt es erste Hinweise. So war in einer offenen Studie an Kindern mit Rhinokonjunktivitis über drei Jahre die Zahl der Patienten mit einem neu manifestierten Asthma in der Behandlungsgruppe doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe [58]. In einer weiteren, ebenfalls dreijährigen Untersuchung waren Neusensibilisierungen gegen weitere Aeroallergene in der Kontrollgruppe ebenfalls wesentlich häufiger als in der Behandlungsgruppe [59]. Konfirmatorische, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studien an einer ausreichenden Patientenzahl stehen aber noch aus.

Sicherheit der SLIT

Das gute Sicherheitsprofil zeigte sich auch in allen anderen Studien zur sublingualen Hyposensibilisierung. So wurden bisher keine schweren systemischen Nebenwirkungen beobachtet. Am häufigsten sind lokale Nebenwirkungen mit Juckreiz im Hals-Nasen-Mundbereich, seltener gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen oder Magenschmerzen.

In einer frühen Studie mit Kindern an Rhinitis und Asthma (n für Verum = 30) fanden sich 32 Episoden mit systemischen Nebenwirkungen (3 Patienten mit Urtikaria, 11 Patienten mit Asthma, davon 3 schweres Asthma und 4 Patienten mit Diarrhoe) [24]. Es ergeben sich jedoch Hinweise darauf, dass die scheinbaren Unterschiede zwischen der Verum- und der Plazebo-Gruppe hauptsächlich auf zwei Ursachen zurückzuführen sind: 1. eine schlechte Dosisanpassung bei einigen Patienten, wobei es nach Dosisreduktion zu einem Verschwinden der genannten Nebenwirkungen kam und 2. eine unvollständige Darstellung der Ergebnisse, da die in der Plazebogruppe auftretenden Symptome im Gegensatz zu denen in der SLIT-Gruppe nicht einzeln aufgeführt wurden. Darüber hinaus ist es schwer zu erkennen, ob es sich bei den angegebenen Werten um die Anzahl der Patienten oder der Ereignisse handelt. Die Beobachtungen von Tari u. Mitarb. ließen sich in zahlreichen anderen Studien dann auch nicht bestätigen. So berichteten Di Rienzo u. Mitarb. [60] über ihre Er-

fahrungen in der Behandlung von 268 Kindern, die eine SLIT-Therapie einer Dauer von 3 Monaten bis 7 Jahren (Durchschnitt: 34 Monate) erhielten, was etwa 96000 Einnahmen des Extrakts entspricht. Es wurden keine schweren systemischen Wirkungen genannt und nur 8 Nebenwirkungen verzeichnet (abdominelle Schmerzen, juckende Konjunktiven, Rhinitis, Urtikaria).

In einer unlängst publizierten Meta-Analyse zur Sicherheit der „Sublingual-swallow“-Immuntherapie zeigten sich 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 [61]. Alle diese Beobachtungen wurden durch die Einschätzung der Cochrane-Gruppe bestätigt, dass sich die sublinguale Immuntherapie wegen ihrer guten Verträglichkeit zur selbständigen Behandlung durch den Patienten zu Hause eigne [5]. Neueren Untersuchungen zu Folge scheint das Auftreten von Nebenwirkungen bei der sublingualen Therapie im Bereich des 5- bis 500-fachen der subkutanen Dosis nicht dosisabhängig zu sein [62].

Die somit für die sublinguale Immuntherapie dokumentierte gute Verträglichkeit ist insbesondere im Vergleich zur subkutanen Immuntherapie von Relevanz, da letztere ein zwar geringes, aber doch vorhandenes Risiko für schwere Nebenwirkungen birgt. So wird in einer aktuellen Übersicht des Paul-Ehrlich-Instituts eine Inzidenz zwischen 0,02 und 0,007% pro verkaufter Packung nativer Allergenextrakte bzw. Allergoide für schwere, nicht-fatale, systemische Nebenwirkungen angegeben und in einem Zehnjahreszeitraum über das Auftreten von drei tödlich verlaufenden Zwischenfällen im Zusammenhang mit der subkutanen Applikation von Allergenextrakten berichtet [2].

Literatur

- 1 Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI), Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA), Deutsche Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU). Weißbuch Allergie in Deutschland München: Medizin & Wissen, 2004
- 2 Lüderitz-Püchel U, Keller-Stanislawski B, Haustein D. Neubewertung des Risikos von Test- und Therapieallergenen. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2001; 44: 709–718
- 3 Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases (WHO position paper). Allergy 1998; 53 (No 44, suppl): 1–42
- 4 Bousquet J and the ARIA Workshop Group. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108 (No 5, suppl): S147–S334
- 5 Wilson DR, Torres Lima M, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. The Cochrane Library, 2003, Issue 2
- 6 Kägi MK, Wüthrich B. Different methods of local allergen-specific immunotherapy. Allergy 2002; 57: 379–388
- 7 Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 437–448
- 8 Malling HJ. Is sublingual immunotherapy clinically effective? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002; 2: 523–531
- 9 Kleine-Tebbe J, Bergmann KC, Bufe A et al. Aktueller Stellenwert der sublingualen Immuntherapie bei allergischen Krankheiten. Diskussionspapier. Allergo J 2004; 13: 430–434
- 10 Durham S. Grass pollen tablet immunotherapy – an international multi-centre trial. Vortrag. XXIII Congress of the EAACI, 2004
- 11 Jorde W, Linskens HF. Zur Persorption von Pollen und Sporen durch die intakte Darmschleimhaut. Acta allergol 1974; 29: 165–175

- ¹² Lens JW, Berg WB van den, Putte LBA van de et al. Flare-up of antigen-induced arthritis in mice after challenge with oral antigen. *Clin Exp Immunol* 1984; 58: 364–371
- ¹³ Seifert J. Enterale Resorption großmolekularer Proteine bei Tieren und Menschen. *Z Ernährungswissenschaft* 1976; Suppl 18
- ¹⁴ Warshaw AL, Bellini CA, Walker WA. The intestinal mucosal barrier to intact antigenic protein. Difference between colon and small intestine. *Am J Surg* 1977; 133: 55–58
- ¹⁵ Udall JN, Walker WA. Antigentransport im Darm. *Allergologie* 1984; 7: 263–269
- ¹⁶ Jackson PG, Baker RWR, Lessof MH et al. Intestinal permeability in patients with eczema and food allergy. *Lancet* 1981; I: 1285–1286
- ¹⁷ Atherton DJ, Heddle RJ, Boulton P. Intestinal permeability in atopic eczema. *Brit J Dermatol* 1984; 111 (suppl 26.7.1984): 34–35
- ¹⁸ Ukabam SO, Mann RJ, Cooper BT. Small intestinal permeability to sugars in patients with atopic eczema. *Brit J Dermatol* 1984; 110: 649–652
- ¹⁹ Holt PG, Sly PD. Emerging concepts of T-cell regulation in asthma and allergy. *Allergy Clin Immunol Int – J World Allergy Org* 2003; 15: 255–260
- ²⁰ 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
- ²¹ Marcucci F, Sensi L, Di Cara G et al. Dose dependence of immunological response to sublingual immunotherapy. *Erscheint in: Allergy*,
- ²² 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. *Clinical Allergy* 2000; 13: 509–513
- ²³ 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
- ²⁴ Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house-dust mites. A double-blind study. *Allergol Immunopathol* 1990; 8: 277–284
- ²⁵ Troise C, Voltolini S, Canessa A et al. Sublingual immunotherapy in Parietaria pollen-induced rhinitis: a double blind study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1995; 5: 25–30
- ²⁶ 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
- ²⁷ Guez S, Vatrinet C, Fadel R et al. House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000; 55: 369–375
- ²⁸ Bousquet J, Scheinmann P, Guinépain 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
- ²⁹ 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
- ³⁰ La Rosa M, Ranno C, André C et al. Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized Parietaria judaica extract in children with allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 425–432
- ³¹ Falagiani P, Mistrello G. Pharmacokinetics of allergens after local administration. *Allergy* 1997; 52 (suppl 33): 17–21
- ³² Mistrello G, Rapisarda G, Falagiani P. Detection of IgE-binding activity in serum after intranasal treatment of normal rabbits with P. judaica extract. *Allergy* 1991; 46: 52–58
- ³³ Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G et al. Absorption and distribution kinetics of the major Parietaria judaica allergen (Par j1) administered by noninjectable routes in healthy human beings. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 122–129
- ³⁴ Voltolini S, Modena P, Minale P et al. Sublingual immunotherapy in tree pollen allergy. Double-blind, placebo-controlled study with a biologically standardised extract of three pollens (alder, birch and hazel) administered by a rush schedule. *Allergol et Immunopathol* 2001; 29: 103–110
- ³⁵ Khinchi MS, Poulsen LK, Malling HJ 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
- ³⁶ Ariano R, Spadolini I, Panzani RC. Efficacy of sublingual specific immunotherapy in Cupressaceae allergy using an extract of Cupressus arizonica: a double blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001; 29: 238–244
- ³⁷ Sabbah A, Hassoun S, Le Sellin J et al. A double-blind, placebo-controlled trial by the sublingual route of immunotherapy with a standardized grass pollen extract. *Allergy* 1994; 49: 309–313
- ³⁸ Pradalier 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
- ³⁹ Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2004; 59: 498–504
- ⁴⁰ Rolinck-Werninghaus C, Wolf H, Liebke C et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre study on the efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy* 2004; 59: 1285–1293
- ⁴¹ Smith H, White P, Annala I et al. Randomized controlled trial of high-dose sublingual immunotherapy to treat seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 831–837
- ⁴² Torres Lima M, Wilson D, Pitkin L. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 507–514
- ⁴³ Passalacqua G, Puccinelli P, Parmiani S et al. Clinical and immunologic effects of a rush sublingual immunotherapy to Parietaria species: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 964–968
- ⁴⁴ André C, Perrin-Fayolle M, Grosclaude M et al. A double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with a standardized ragweed extract in patients with seasonal rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131: 111–118
- ⁴⁵ Hirsch Th, Sähn M, Leupold W. Double blind placebo controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 21–27
- ⁴⁶ Bahceciler N, Isik U, Barlan I. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatric Pulmonology* 2001; 32: 49–55
- ⁴⁷ Mortemousque B, Bertel F, De Casamayor J. House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy in perennial conjunctivitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 464–469
- ⁴⁸ Tonnel AB, Scherpereel A, Douay B. Allergic rhinitis due to house dust mites: evaluation of the efficacy of specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2004; 59: 491–497
- ⁴⁹ Merk HF, Sieber J. Safety of high-dose sublingual immunotherapy with ultra-rush titration – new follow-up data from a DBPC study in grass-pollen allergic patients. XXIII Congress of the EAACI, 2004 (Abstract Book): 26
- ⁵⁰ Vervloet D, Birnbaum J, Laurent P et al. Safety and clinical efficacy of rush sublingual Juniperus Ashei immunotherapy. XXII Congress of the EAACI, 2003 (Abstract Book): 228
- ⁵¹ Sieber J, Merk HF. Tolerability and effectiveness of seasonal SLIT with ultra-rush titration – an open prospective observational study. XXIII Congress of the EAACI, 2004 (Abstract Book): 140–141
- ⁵² Wilson DR, Walker S, Torres Lima M et al. Comparisons between injection and sublingual immunotherapy for hay fever: diary scores, skin responses, and serum antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: S170
- ⁵³ Mungan D, Misirligil Z, Gürbüz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma – a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 485–490
- ⁵⁴ Quirino T, Iemoli E, Siciliani E et al. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1253–1261
- ⁵⁵ Bernardis P, Agnoletto M, Puccinelli P et al. Injective versus sublingual immunotherapy in Alternaria tenuis allergic patients. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 55–62
- ⁵⁶ Neumann D. Neues zur sublingualen Immuntherapie. *Haut* 2004; XV: 218–219

- ⁵⁷ 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
- ⁵⁸ Novembre E, Galli E, Landi F et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 851–857
- ⁵⁹ Marogna M, Spadolini I, Massolo A et al. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004; 59: 1205–1210
- ⁶⁰ Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S et al. Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in pediatric patients. *Allergy* 1999; 54: 1110–1113
- ⁶¹ 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
- ⁶² Frati F, Incorvaia C, Gidaro G et al. Immunological changes in the oral mucosa during high dose sublingual immunotherapy. XXIII Congress of the EAACI, 2004 (Abstract Book): 93–94