

Hyposensibilisierung bei allergischer Rhinokonjunktivitis

Subkutan oder sublingual – SCIT oder SLIT?

DDG KOMPAKT – Fortbildung für die deutschsprachige Dermatologie

24. und 25. Februar 2012 in Berlin

Hyposensibilisierungen sind nicht mehr nur mit subkutanen Spritzen durchführbar. Die sublinguale Immuntherapie hat sich bereits als Alternative gut bewährt. Weitere Alternativen werden derzeit intensiv erforscht. Über neue Möglichkeiten der Allergenapplikation im Rahmen der spezifischen Immuntherapie orientierten Experten an der Tagung DDG KOMPAKT 2012 in Berlin.

ALFRED LIENHARD

Letztes Jahr konnte das 100-Jahr-Jubiläum der spezifischen Immuntherapie (SIT) gefeiert werden. Den britischen Allergologen Noon und Freeman war es 1911 gelungen, erstmals mit Gräserpollenextrakt eine spezifische Hyposensibilisierung durchzuführen. Als einzige kausale Therapie IgE-vermittelter allergischer Sensibilisierungen ist die SIT für die klinische Praxis von grosser Bedeutung. Neben der subkutanen Immuntherapie (SCIT) konnte sich neuerdings als Alternative auch die sublinguale Immuntherapie (SLIT) etablieren (1). Zurzeit erprobt die Forschung darüber hinaus noch weitere alternative Wege für die Allergenapplikation wie die vestibuläre, die epikutane und die intranodale (intra-lymphatische) Verabreichung, wie Prof. Dr. Natalija Novak, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universität Bonn, berichtete.

Auf dem Weg zur Lolli-Immuntherapie?

Die orale Allergenapplikation im Bereich der sublingualen Mukosa hat sich als effektiv und gut verträglich erwiesen (2). Die Wahl der sublingualen Region für die Immuntherapie beruht auf der historisch gewachsenen Bevorzugung dieses Mundhöhlenbereichs für die Medikamentenverabreichung in der inneren Medizin. Die geringere Epitheldicke erhöht sublingual die Medikamentenresorption.

Neben dem sublingualen Bereich gibt

Die protolerogenen Eigenschaften der lokalen Antigen-präsentierenden Zellen (z.B. der dendritischen Zellen) spielen in der Mundschleimhaut eine zentrale Rolle. Bei der Suche nach der für die Immuntherapie am besten geeigneten Mundhöhlenregion ist das Zahlenverhältnis der «guten» Zellen (dendritische Zellen = Langerhans-Zellen) zu den «bösen» Zellen (Mastzellen) aufschlussreich (Tabelle 1).

Bei der Immuntherapie sollen die «guten» Zellen angesprochen werden. Die «bösen» Zellen, welche die Neben-

Die Schleimhaut des Vestibulums ist besonders gut für die Immuntherapie geeignet, weil sie viele «gute» und nur wenige «böse» Zellen enthält.

es aber in der Mundhöhle noch andere Regionen, die zur Allergenapplikation genutzt werden könnten.

Die Mundhöhle ist ein immunologisch privilegierter Raum, wo Toleranz gegenüber bakteriellen Kommensalen und gegenüber Nahrungsmittelproteinen herrscht. Viele Zellen der Mundhöhlenschleimhaut sind mit antiinflammatorischen Eigenschaften ausgestattet (2).

wirkungen der SIT hervorrufen, sollen dagegen möglichst in Ruhe gelassen werden. Es hat sich herausgestellt, dass das Verhältnis «guter» zu «bösen» Zellen in der Sublingualregion viel schlechter ist als in anderen Mundhöhlenregionen, besonders als im Vestibulum oris (hinter der Lippe).

Wenn Patienten bei sublingualer Allergenapplikation über sehr starke lokale

Tabelle 1:

Verteilung von Langerhans- und Mastzellen in der Mundschleimhaut

	Sublingualregion	Vestibulum oris
Mukosadicke	+	++
Anzahl von Langerhans-Zellen («gute» Zellen) in der Mundschleimhaut	++	+++
Anzahl der Mastzellen («böse» Zellen)	+++	++

(nach Prof. Dr. Natalija Novak)

Nebenwirkungen berichten, empfiehlt Natalija Novak statt der sublingualen die vestibuläre Applikation. Dadurch könne die Nebenwirkungsrate deutlich reduziert werden, sagte sie. Durch Wechsel des Applikationsareals konnte in einer kleinen Pilotstudie die Nebenwirkungsrate mit vestibulärer Verabreichung reduziert und die Effektivität der Immuntherapie erhöht werden, so die Referentin. Damit das Allergen den richtigen Ort erreicht, könnte in Zukunft – besonders bei jungen Patienten – der SIT-Lolli Einzug in die Immuntherapie halten. Entsprechend den unterschiedlichen darin enthaltenen Allergenen könnte der SIT-Lutscher in verschiedenen Farben angeboten werden.

Epikutane und intralymphatische Immuntherapie

Weitere Alternativen, die derzeit erforscht werden, sind die epikutane allergenspezifische Immuntherapie (EPIT) mittels Hautpflaster und die intralymphatische Immuntherapie (ILIT). Das Allergen kann unter Ultraschallkontrolle direkt in subkutane Lymphknoten injiziert werden. Die Anzahl benötigter Applikationen und die kumula-

Tabelle 2:

Effektstärken von SCIT und SLIT in Studien

Cochrane-Metaanalysen: SIT bei Rhinokonjunktivitis

	SCIT SMD (95%-KI)	SLIT SMD (95%-KI)
Symptome	-0,73 (-0,97 bis -0,50)	-0,49 (-0,64 bis -0,34)
Medikamente	-0,57 (-0,82 bis -0,33)	-0,32 (-0,43 bis -0,21)
	Calderon M. et al. 2009	Radulovic S. et al. 2011

(nach Prof. Dr. Randolph Brehler)

Wirksamkeit wie die der SCIT (Tabelle 2). Klinische Studien belegen die Wirksamkeit der SCIT für viele verschiedene Allergene, während die Wirksamkeit der SLIT nur für Graspollenextrakte ausreichend belegt sei. Ob die Patienten, die ihre SLIT-Tabletten selbst einnehmen können, das Allergen auch wirklich applizieren, ist bei der SLIT nur schwer überprüfbar. Insgesamt vertrat Randolph Brehler die Ansicht, dass noch mehr Studien nötig seien, um für verschiedene Präparate die Gleichwertigkeit der SLIT zu zeigen.

Prof. Dr. Torsten Zuberbier, Allergie-Centrum, Charité-Universitätsmedi-

Durch ein gutes Wiedereinbestellungs-system in der Praxis kann die Persistenz bei SLIT-Patienten so unterstützt werden, dass sie nicht hinter der Persistenz bei SCIT zurückbleibt. Der Arzt müsse freilich etwas unternehmen, damit die Patienten treu bei der Immuntherapie bleiben, betonte der Referent. Für Personen mit Angst vor Injektionen stellt die schmerzlose SLIT eine willkommene Alternative dar. Bequemer ist die SLIT auch im Hinblick auf die Zeiterparnis. Besonders in der Steigerungsphase der SCIT wirkt der Zeitaufwand für Arztbesuche auf Berufstätige oft abschreckend. In einer direkten Vergleichsstudie beeinflussten SCIT und SLIT die Lebensqualität der Patienten nicht unterschiedlich. Torsten Zuberbier plädierte dafür, die Patienten aktiv danach zu fragen, welche Form der SIT sie bevorzugen. Für den Arzt sei es wichtig, die Studienresultate zur SIT präparatespezifisch zu beurteilen. ❖

Alfred Lienhard

Referenzen:

1. Leitlinie für Deutschland, Österreich, Schweiz: Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J* 2009; 18: 508–537 (im Internet: www.leitlinien.de).
2. Novak N et al.: Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011; 66: 733–739.

Die Effektstärken sind in Studien bei SCIT grösser als bei SLIT.

tive Allergendosis können dadurch wesentlich reduziert werden. Bei Gräserpollenallergikern wurde klinisch gezeigt, dass mit ILIT derselbe Effekt erreicht werden kann wie mit SCIT, wie die Referentin sagte.

Verdrängt die SLIT die SCIT?

Es gebe gute Argumente, die SCIT nicht zugunsten der SLIT zu verlassen, sagte Prof. Dr. Randolph Brehler, Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum, Münster. Dass die Wirkung der Immuntherapie dosisabhängig ist, gilt sowohl für die SCIT als auch für die SLIT. Für die SCIT lautet die Empfehlung, während der Erhaltungstherapie etwa 5 bis 20 Mikrogramm des Majorallergens pro Injektion zu verabreichen. Der Referent machte darauf aufmerksam, dass SLIT-Gräserpollenpräparate oftmals unterdosiert seien. In den aktualisierten Cochrane-Metaanalysen erreichten die Effektstärken der SLIT nicht den gleichen Grad der

Wirksamkeit wie die der SCIT (Tabelle 2). Klinische Studien belegen die Wirksamkeit der SCIT für viele verschiedene Allergene, während die Wirksamkeit der SLIT nur für Graspollenextrakte ausreichend belegt sei. Ob die Patienten, die ihre SLIT-Tabletten selbst einnehmen können, das Allergen auch wirklich applizieren, ist bei der SLIT nur schwer überprüfbar. Insgesamt vertrat Randolph Brehler die Ansicht, dass noch mehr Studien nötig seien, um für verschiedene Präparate die Gleichwertigkeit der SLIT zu zeigen.

Prof. Dr. Torsten Zuberbier, Allergie-Centrum, Charité-Universitätsmedi- zin, Berlin, betonte in seinem Referat die Vorteile der SLIT. Für die sublinguale Immuntherapie lägen inzwischen mehr Studien vor, die nach modernen Kriterien geplant wurden, als für die SCIT, sagte er. Entscheidend für die Wirksamkeit der SLIT sind die genügend hohe Dosierung des Extraktes und die korrekte Anwendung durch die Patienten. Wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, könne die SLIT mindestens gleich gute Erfolgsraten erzielen wie die SCIT, so der Referent. Ein sehr gewichtiges Argument zugunsten der SLIT ist die Tatsache, dass bis heute noch kein einziger anaphylaktischer Zwischenfall mit Todesfolge aufgetreten ist. Grundsätzlich sei die SLIT sicherer als die SCIT – und die Patienten wollten die Therapie ja überleben, sagte Torsten Zuberbier. Bei der SCIT betrage die Rate schwerer anaphylaktischer Reaktionen, abhängig vom Präparat, bis deutlich mehr als 1 Zwischenfall pro 1 Million Injektionen.