



ALLERGIE

Spezifische Immuntherapie (SIT) bei Allergien

AKTUELLE ASPEKTE ZUR HYPOSENSIBILISIERUNG*

Brunello Wüthrich

Obwohl allergische Krankheiten immer häufiger vorkommen und die Medikamentenkosten steigen, werden in der Praxis immer weniger Desensibilisierungsbehandlungen durchgeführt. In dieser Arbeit werden die Bedeutung und die Wirkweise der spezifischen Immuntherapie (SIT) erläutert und das praktische Vorgehen dargestellt.

Einleitung

Menschen mit allergischen Krankheiten zu helfen, ihr Leben so normal wie möglich zu führen und dadurch ihre Lebensqualität entscheidend zu verbessern, ist eine herausfordernde Aufgabe, nicht nur der Ärzte und Apotheker, sondern der ganzen Gesellschaft. Parallel zum massiven Angebot an symptomatisch wirksamen Pharmaka (Antihistaminika, Antiallergika, Bronchospasmolytika, topische Kortikosteroide usw.), Homöopathika und Phytotherapeutika sowie «alternativen», nicht wissenschaftlich erprobten Behandlungsmethoden, wie etwa Bioresonanz, die häufig gleichzeitig «konsumiert

*Nach einem Vortrag gehalten anlässlich der 4. Davoser Tage, 18.–20. März 2004.

Merksätze

- Die spezifische Immuntherapie (SIT) mit subkutaner Applikation von Allergenextrakten ist – neben der Allergenelimination (Karenz) – die einzige kausale Behandlung IgE-vermittelter Allergien, wie allergische Rhinitis, allergisches Asthma bronchiale oder Insektengiftallergien.
- Die SIT kann per saldo zu Kosteneinsparungen führen.
- Die SIT kann (nur) präseasonal oder ganzjährig durchgeführt werden.
- Die sublinguale Immuntherapie (SLIT) hat aufgrund neuerer Studien eine Renaissance erlebt, obwohl ihr Stellenwert immer noch kontrovers diskutiert wird.
- Für die endgültige Anerkennung der SIT bei pollenassoziiierter Nahrungsmittelallergie müssen prospektive, doppelblinde, randomisierte Studien mit Provokationstests mit den betreffenden Nahrungsmitteln abgewartet werden.

werden, profitieren immer weniger Allergiker von der spezifischen Hyposensibilisierung (Synonyme: Desensibilisierung, Immuntherapie, Allergieimpfung, [1]).

Die spezifische Immuntherapie (SIT) mit subkutaner Applikation von Allergenextrakten ist – neben der Allergenelimination (Karenz) – die einzige kausale Behandlung IgE-vermittelter Allergien, wie allergische Rhinitis, allergisches Asthma bronchiale oder Insektengiftallergien, und kann per saldo zu Kosteneinsparung führen (2) (Tabelle und Abbildung 1). Das Verfahren wurde 1911 von Noon und Freeman in England rein empirisch und unter völlig falschen Vorstellungen für die Behandlung des Heuschnupfens (Pollenallergien) eingesetzt – und hat sich doch als erfolgreich erwiesen.

Tabelle: **Sozioökonomische Kosten der allergischen Krankheiten in der Schweiz in Mio. Franken pro Jahr***

Diagnose	Allergische Rhinitis	Asthma	Atopische Dermatitis	Kontakt-ekzem	Total
Total Kosten Mio. Franken pro Jahr	100,1	689	26,3	177,6	993

Die durch allergische Krankheiten anfallenden Gesundheitskosten in der Schweiz dürften heute zwischen 1,5 und 2 Milliarden Franken liegen.

*Quelle: Müller U., de Weck A.L., Bodmer R. et al.: Good Allergy Practice, Tabelle 3. In: Schweiz. Ärztezeitung 2000; 41: 2324–2331.

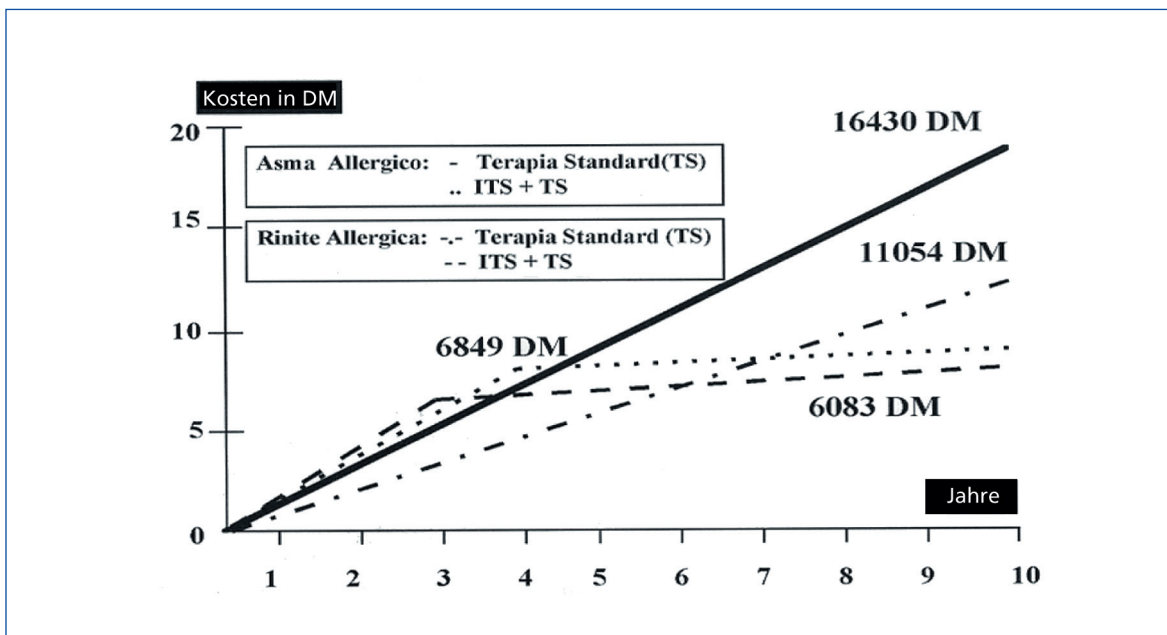


Abbildung 1: **Kosten/Patient mit Asthma oder Rhinitis in Deutschland in DM nach 10 Jahren Krankheit ohne oder mit SIT (nach Buchner K und Siepe M: Allergo J 1995; 4: 156–163).**

Seither ist die Wirksamkeit in umfangreichen plazebo-kontrollierten Studien bestätigt worden. Im 20. Jahrhundert hat sich am formalen Vorgehen wenig geändert. Der Stellenwert der SIT in der Therapie allergischer Erkrankungen ist nun durch ein Positionspapier der WHO, entstanden in Zusammenarbeit mit vielen internationalen und europäischen Fachgesellschaften, fest etabliert (3). Die Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI) und die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAI) sowie der Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA) haben entsprechende Positionspapiere veröffentlicht (4, 5). Wissenschaftliche Erkenntnisse der letzten Jahre haben unser Verständnis der immunologischen Wirkungsweise, insbesondere zur IgE-Regulation, deutlich erweitert (6). Auch die sublinguale Immuntherapie (SLIT) hat in den letzten Jahren aufgrund neuerer Studien eine Renaissance erlebt, obwohl ihr Stellenwert immer noch kontrovers diskutiert wird (7, 8).

Das WHO-Positionspapier

Das WHO-Positionspapier hat statt der im europäischen Raum üblichen – auch von mir bevorzugten – Bezeichnung «spezifische Immuntherapie» (SIT) mit Allergenextrakten die Begriffe «Allergie-Impfung» und «Allergie-Vakzine» vorgezogen, was jedoch nicht auf allgemeine Zustimmung stösst. Folgende Stellungnahmen, welche alle durch wissenschaftliche Studien untermauert sind, kommen darin vor (3).

Grundsätze

Die Therapie allergischer Erkrankungen basiert auf

- Allergenkarrenz
- Pharmakotherapie
- Allergenspezifischer Immuntherapie (Allergieimpfung)
- Patientenschulung.

Die SIT sollte in Kombination mit allen anderen Therapieformen durchgeführt werden mit dem Ziel, dass der Patient möglichst symptomfrei wird.

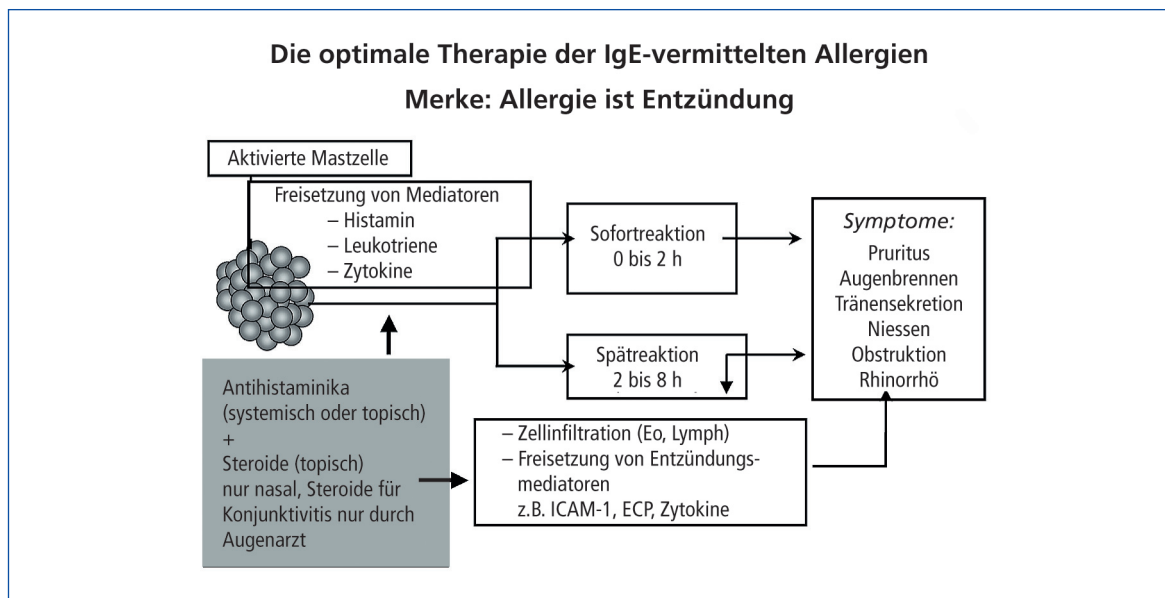


Abbildung 2:
Pathophysiologie der IgE-vermittelten allergischen Reaktion am Beispiel der allergischen Rhinitis.

Standardisierung von Allergenen

- Die Qualität des Allergieimpfstoffes ist entscheidend für Diagnose und Therapie.
- Wenn immer möglich, sollten standardisierte Impfstoffe bekannter Stärke und Haltbarkeit verwendet werden.
- Die Messung des Gehaltes an Majorallergenen im Rahmen der Standardisierung ist heute ein realistisches und wünschenswertes Ziel.

Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie (SIT)

- Die SIT wirkt bei Patienten mit einer Insektengiftallergie.
- Die SIT ist effektiv bei Pollen-induzierter Rhinitis, Konjunktivitis und Asthma.
- Die SIT bei Hausstaubmilbenallergie bewährte sich bei Rhinitis und Asthma.
- In einigen Studien führte die SIT zu einer Symptom- und/oder Medikamentenreduktion bei Patienten mit Allergie auf Katzenepithelien oder einige Schimmelpilze.

Wirksamkeit der SIT: Prävention

- Die SIT ist die einzige Behandlung, die in den natürlichen Verlauf allergischer Erkrankungen eingreift und somit die Entwicklung eines Asthmas bei Patienten mit allergischer Rhinitis verhindern kann (PAT-Studie [9]).
- Die SIT kann der Entwicklung neuer Sensibilisierungen (Ausweitung des individuellen Allergenspektrums) entgegenwirken.

Wirksamkeit der SIT: Langzeiteffekt

- Zahlreiche neue klinische Studien mit verschiedenen Allergenen zeigen, dass der Effekt der SIT nach Beendigung der Behandlung über mehrere Jahre anhält.

SIT im Kindesalter

- Kinder sind in der Regel gegen weniger Allergene sensibilisiert als Erwachsene.
- Vor allem bei frühzeitigem Beginn der SIT kann bei Rhinitispatienten die Asthmaentwicklung verhindert werden.
- Bei dem noch eingeschränkten Sensibilisierungsspektrum kann die Ausbildung weiterer Sensibilisierungen besonders gut verhindert werden.
- Nach den bisherigen Erfahrungen zeigt die SIT bei Kindern eine bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Indikation der SIT

Die spezifische Immuntherapie sollte von einem Facharzt für Allergologie verordnet werden und ist angezeigt:

- bei Patienten mit nachweisbaren spezifischen IgE-Antikörpern gegen klinisch relevante, nicht ausschaltbare Allergene
- wenn die allergischen Symptome den für die SIT erforderlichen Zeitaufwand und die damit verbundenen Risiken rechtfertigen.

Die Patientenauswahl ist wichtig, wobei das Verhältnis zwischen Wirksamkeit und dem Risiko möglicher Nebenwirkungen stets ausgewogen sein sollte.

Mechanismen der spezifischen Immuntherapie

Die SIT ist spezifisch für die verabreichten Allergene. Die Mechanismen unterscheiden sich abhängig von der Art der Allergene (Insektengifte/Inhalationsallergene) und dem Weg der Immunisierung (subkutan/sublingual/oral/inhalativ; [6, 7]). Allergen-spezifische T-Lymphozyten spielen eine Schlüsselrolle für die Entstehung und Unterhaltung IgE-vermittelter Reaktionen (Abbildung 3): T-Helfer-Typ2-Zellen (TH2) induzieren mit Hilfe der Interleukine IL-4 und IL-13 die IgE-Synthese. IL-5 bewirkt die Aktivierung von eosino-

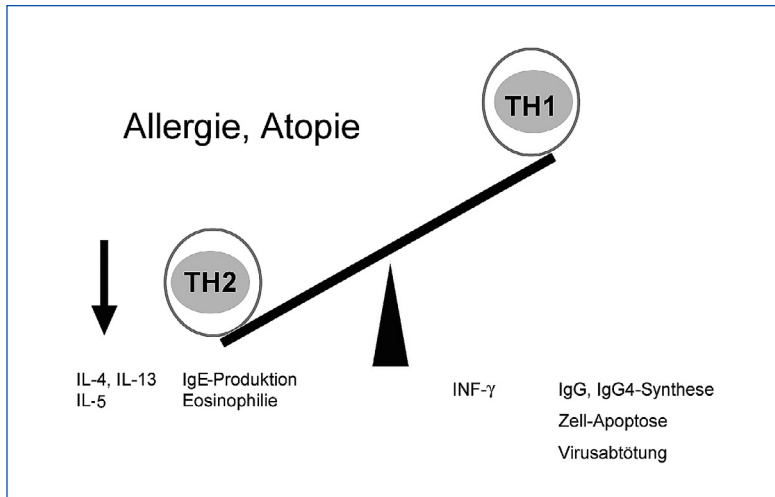


Abbildung 3:
Das TH2/TH1-Ungleichgewicht bei IgE-vermittelten Allergien.

philen Granulozyten, welche durch Freisetzung von gewebetoxischen Enzymen, wie ECP (Eosinophilic cationic protein) und MBP (Major basic protein), massgebend für das Zustandekommen der allergischen Entzündung sind ([10]; *Abbildung 2*). Nach neuesten Erkenntnissen modifiziert die SIT die T-Zell-Antworten durch Beeinflussung des TH2/TH1-Switches und/oder T-Zell-Anergie (TH2/TH0-Abnahme). Dies führt durch Produktion von Interferon $\text{INF-}\gamma$ und IL-2 sowie Inhibition von IL-10 zu einer Reduktion der Rekrutierung inflammatorischer eosinophiler Zellen und zu einer veränderten Mediatorensekretion (Histamin, Prostaglandine, Leukotriene) aus Mastzellen und Blutbasophilen. Es kommt zum Anstieg von Allergen-spezifischen IgG-Antikörpern (v.a. IgG 4) und langfristig, besonders bei Insektengiftallergien, zu einer Drosselung der Produktion allergenspezifischer IgE-Antikörper (*Abbildung 4*).

Praktische Durchführung

Für die subkutane SIT stehen wässrige, Semidepot- und so genannte Allergoid-Extrakte zur Verfügung. Die Behandlung kann nur präseasonal oder ganzjährig durchgeführt werden. Heute werden zur ambulanten Behandlung vorwiegend Semidepot-Extrakte angewandt. Die Kurzzeittherapie mit Allergoiden hat sich nach unseren Erfahrungen vor allem bei Kindern sowie bei Patienten mit kurzer Beschwerdeperiode, zum Beispiel nur während der Baum-pollen- (Februar–April) oder nur während der Graspollen-Saison (Mai–Juli), bewährt. Einzelheiten der Durchführung müssen den Packungsbeilagen der verschiedenen Hersteller oder den Empfehlungen der Allergie-Polikliniken entnommen werden. Als Anfangsdosis (leider verwenden die Firmen verschiedene Standardisierungsmethoden bzw. therapeutische Einheiten) wird eine Konzentration appliziert, die erfahrungsgemäss auch bei stark empfindlichen Patienten nicht zu allergischen Erscheinungen führen sollte.

Die weiteren Injektionen bis zum Erreichen der Höchstdosis erfolgen in der Regel in wöchentlichen Abständen, wobei die Dosis bei guter Verträglichkeit schrittweise erhöht wird. Angestrebt wird eine möglichst hohe (z.B. 100 000 SQ-Einheiten), ohne Nebenwirkungen tolerierte Erhaltungsdosis, die mehrere Jahre in monatlichen Intervallen weiterverabreicht wird. Im ersten Behandlungsjahr mit Pollenextrakten wird häufig während der ersten Pollensaison die Dosis auf 1/5 (z.B. 20 000 SQ-Einheiten) reduziert, um dann im nachfolgenden Herbst/Winter wieder auf die Volldosis zu steigern. Die Injektionen sollten nur durch den behandelnden Arzt verabreicht werden, und der Patient muss anschliessend während

mindestens 30 Minuten in der Praxis überwacht werden. Notfallmedikamente und Geräte zur Behandlung allfälliger akuter anaphylaktischer Reaktionen müssen bereitstehen. Vor jeder Injektion, welche subkutan am Oberarm, eine Handbreite oberhalb des Olecranon appliziert wird, ist eine Zwischenanamnese bezüglich Verträglichkeit der früheren Injektionen und allfälliger interkurrenter Infekte zu erheben. Bei allergischen Nebenwirkungen auf die letzte Injektion (starke lokale oder auch milde systemische Reaktionen, wie Rhinitis, Reizhusten, generalisierter Juckreiz) muss die Dosis – allenfalls nach Rücksprache mit den Allergologen – reduziert werden. Bei fieberhaften Erkrankungen muss die Injektion verschoben werden und die Dosis das nächste Mal nicht gesteigert werden. Bei Begleittherapie mit Betablockern (inkl. Augentropfen!) ist besondere Vorsicht am Platz, da die Betablockade die Wirksamkeit von Betamimetika (Bronchodilatoren) und Adrenalin als Notfalltherapie bei Bronchospasmus beziehungsweise anaphylaktischer Reaktion nach einer Desensibilisierungsinjektion aufhebt. Betablocker sollten deshalb nach Möglichkeit durch andere Antihypertensiva ersetzt werden. Auch ACE-Hemmer gelten als relative Kontraindikation bei einer SIT. Als Gegenanzeigen einer SIT gelten weiter Autoimmunerkrankungen (SLE, PCP), Multiple Sklerose, Lymphome, Aids und eine Therapie mit Immunsuppressiva.

Besondere Indikationen

Pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien

Bekanntlich haben in den letzten Dekaden die Pollenallergien, insbesondere auf Birken- und Haselpollen, massiv, von knapp 1 Prozent Ende 1930 auf nun zirka 15 Prozent, zugenommen ([1, 11]). Damit verbunden ist ein Anstieg der so genannten Birken(Beifuss-)pollenassoziierten Nahrungsmittelallergien zu verzeichnen, welche sich vor allem unter dem Bild des so genannten Orale Allergie-Syndroms

(OAS) manifestieren (12). Es konnte nun gezeigt werden, dass mittels SIT mit Birkenpollenextrakt bei über der Hälfte der Patienten mit Birkenpollenallergie ein assoziiertes OAS auf verschiedene Früchte, vor allem Apfel, Pfirsich und Aprikosen, Nüsse (vor allem Hasel, Walnuss und Mandel) sowie Rohgemüse, vor allem Karotte und Sellerie, zum Verschwinden gebracht werden kann (13). Freilich wird die Indikation einer SIT nur aufgrund der Pollensymptomatik gestellt, und nicht wegen der Nahrungsmittelallergien. Für die endgültige Anerkennung einer SIT bei pollenassoziierter Nahrungsmittelallergie müssen prospektive, doppelblinde, randomisierte Studien mit Provokationstests mit den betreffenden Nahrungsmitteln vorliegen.

Insektengiftallergien

Bei Insektengiftallergien wird die SIT häufig stationär mit wässrigen Giftextrakten in Form einer Rush- (viermal tägliche Applikation der steigenden Giftmenge über 5 Tage) oder einer Ultrarush-Hyposensibilisierung (halbstündliche Applikation der Giftmenge bis zur Erhaltungsdosis während 5 Stunden unter Intensivüberwachung) eingeleitet. Die Nebenwirkungsrate ist derjenigen einer ambulanten Behandlung mit Semidepot-Extrakten vergleichbar. Die Erfolgsquoten (Stichprovokation unter Spitalbeobachtung oder akzidenteller Feldstich) liegen bei Wespengift bei 90 bis 95 Prozent, bei Bienengift bei 80 bis 85 Prozent (14). Die SIT mit einer Erhaltungsinjektion von mindestens 100 µg reinem Gift alle vier (bis sechs) Wochen muss mindestens während fünf Jahren erfolgen (14). Der Patient sollte trotzdem immer ein Notfallset mit einer Adrenalininjektion (Fast-Ject) und Kortison- und Antihistaminika-Tabletten bei sich tragen.

Sublinguale Immuntherapie (SLIT)

Die orale Applikation der Allergene wurde bereits um 1900 von Curtis für die prophylaktische Behandlung von Pollenallergien empfohlen, also bevor die Methode der subkutanen Applikation angewandt und der Allergiebegriff durch Pirquet (1906) definiert wurde. Zwischen 1960 und 1980 war die perorale Desensibilisierung mit Glycerin-Extrakten bei Pollinose und Asthma bronchiale im deutschsprachigen Raum stark verbreitet (15). Prospektive plazebo-kontrollierte Studien liessen jedoch in der Folge Zweifel an der Wirksamkeit aufkommen, sodass die orale Desensibilisierung nur in Einzelfällen weiterhin durchgeführt wurde. Nun wird eine geringfügige Modifikation der oralen Applikation, nämlich die sublinguale SIT (SLIT), vor allem

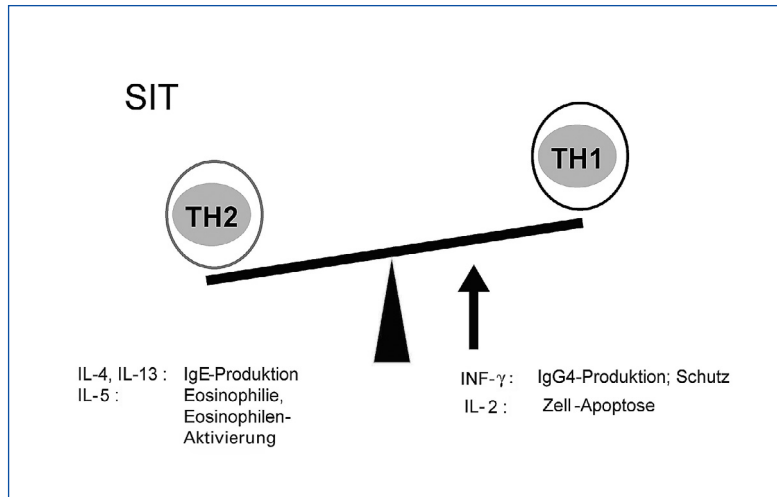


Abbildung 4:
Wirkungsweise der spezifischen Immuntherapie (SIT) auf zellulärer Ebene.

durch die verschiedenen Hersteller von Allergenextrakten propagiert, bei der die flüssigen Allergenextrakte zur besseren Aufnahme ins Immunsystem der Schleimhäute (MALT = mucosa associated lymphoid tissue) eine Weile in der Mundhöhle verbleiben, bevor sie verschluckt werden («Sublingual-swallow-Methode» [7]). In jüngerer Zeit durchgeführte, kontrollierte Studien, besonders aus Italien, Frankreich, Spanien und Griechenland (Übersicht in [6] und [7]), und zuletzt eine firmengesponserte aus Deutschland (16), liefern Hinweise dafür, dass die SLIT bei Pollen- und Hausstaubmilbenallergien möglicherweise eine wirksame Behandlungsvariante darstellt (4). Allerdings liegen zur optimalen Dosis und Behandlungsdauer respektive endgültigen Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit der lokalen Therapieformen noch keine ausreichenden Daten vor. Wie für die SIT sollte auch die Indikation der SLIT von Ärzten mit Erfahrung in diesen Therapieformen gestellt und überwacht werden (4).

Zukunftsperspektiven

Die Fortschritte der allergenspezifischen Immuntherapie der letzten Jahre basieren im Wesentlichen auf einer besseren Standardisierung von Allergenextrakten, auf der Entwicklung von modifizierten Therapieextrakten (Allergoiden) und auf der molekularbiologischen Charakterisierung natürlicher Allergene bis zur gentechnischen Herstellung wichtiger rekombinanter Allergene (17). Darüber hinaus konzentriert sich die immunologische Forschung auf die Entwicklung modifizierter Allergenepitope, die einen direkten regulatorischen Effekt auf T-Zellen haben, bei Verminderung der IgE-Stimulation von B-Zellen (18).

In kurzer Frist ist auch mit der breiten Einführung der Anti-IgE-Vakzine (rhuMab-E25, Omalizumab, Xolair von Novartis), zunächst für die Behandlung von schweren Fällen von allergischem Asthma bronchiale, zu rechnen (19).

Perspektiven zeigen sich auch in der kombinierten Anwendung der SIT mit Anti-IgE (20). Jedenfalls werden die SIT und die SLIT auch in naher Zukunft ihren Stellenwert in der Behandlung IgE-vermittelter Erkrankungen beibehalten oder sogar erweitern.

Anschrift des Autors:

Prof. Dr. Brunello Wüthrich

Spital Zollikerberg

Trichtenhauserstrasse 20

8125 Zollikerberg

E-Mail: bs.wuethrich@bluewin.ch

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Wüthrich B.: Allergologie: Quo vadis? Schweiz. Med. Wschr. 1999; 129: 905–914.
2. Märtens P., Lobermeyer K.: Krankheitskosten-Studie und Kosten-Nutzen-Analyse der spezifischen Immuntherapie bei Asthma. Neuste Ergebnisse einer I+G Suisse-Studie für Gesamtdeutschland. Allergol 2001; 10: 341–347.
3. Bousquet J., Lockett R.F., Mallik H.J.: Allergen immunotherapy. Therapeutic vaccines for allergic diseases. WHO Position paper. Allergy 1998; 53 (44, Suppl.): 1–42.
4. Müller U., de Weck A.L., Bodmer R. et al.: Good Allergy Practice. Eine Stellungnahme der Spezialistenkommission der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie. Schweizerische Ärztezeitung 2000; 1: 2324–2331 und Allergologie 2001; 24: 33–43.
5. Kleine-Tebbe J., Fuchs T., Klimek L. et al.: Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) mit Allergenen. Positionspapier der DGAI, inhaltlich abgestimmt mit dem ADA. Allergol 2000; 9: 317–324 und Allergologie 2001; 24: 535–544.
6. Akdis C.A., Blaser K.: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Allergy 2000; 55: 522–530.

7. Kägi M.K., Wüthrich B.: Different methods of local allergen-specific immunotherapy. Allergy 2002; 57: 379–388.
8. Kleinhans D., Zöllner I.: Therapiestudien zur sublingualen Immuntherapie mit Allergenen – Eine aktuelle Bestandesaufnahme. Allergologie 2000; 23: 349–353.
9. Möller Chr., Dreborg S., Ferdousi H.A. et al.: Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PATStudy). J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 109: 251–256.
10. Lohoff M.: Das Th1/Th2-Konzept. Allergologie 2002; 25: 3998–4402.
11. Wüthrich B.: Allergien: Umweltkrankheiten Nummer 1. Dermatol. Beruf Umwelt/Occup. Environ. Dermatol 2001; 49: 136–141.
12. Frei Th., Oertmann C., Bergmann K.C.: Vergleich von Pollenflugdaten und pollenassoziertem oralem Allergie-Syndrom. Allergologie 1998; 21: 98–100.
13. Baumann K., Roessler F., Müllner G. et al.: Einfluss der spezifischen, subkutanen Immuntherapie mit Pollenextrakten auf die assoziierte Nahrungsmittelallergie. Allergologie 2002; 25: 326–332.
14. Rueff F., Przybilla B., Fuchs T. et al.: Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAI). Allergol 2000; 9: 458–472.
15. Laetsch C., Wüthrich B.: Zur peroralen Desensibilisierung von Inhalationsallergien im Kindesalter: Behandlungsergebnisse. Schweiz. Med. Wschr. 19103: 342–347.
16. Drachenberg K.J., Pfeiffer P., Urban E.: Sublinguale Immuntherapie. Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Multicenterstudie mit einem standardisierten Birken- und Gräser-/ Roggenpollenextrakt. Allergologie 2001; 24: 525–534.
17. Schmid-Grendelmeier P., Cramer R.: Recombinant allergens for skin testing. Int. Arch. Allergy Immunol. 2001; 125: 96–111.
18. Jäger L.: Rekombinante Allergene – Möglichkeiten und Grenzen ihrer Anwendung. Allergologie 2001; 24: 136–141.
19. Busse W., Corren J., Quentin Lanier B. et al.: Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 108: 184–190.
20. Kuehr J., Brauburger J., Zielen St. et al.: Efficacy of combinant treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 109: 274–280.

gemeinsam

Rosenfluh Media AG
Schaffhauserstrasse 13
8212 Neuhausen am Rheinfall
Telefon 052-675 50 50
Fax 052-675 50 51
E-Mail: romed@rosenfluh.ch

