

Immuntherapie bei allergischer Rhinokonjunktivitis Subkutan oder sublingual?

Um die Symptome der allergischen Rhinokonjunktivitis zu mildern, hat sich die spezifische Immuntherapie bewährt. Die Darreichungsformen subkutan (SCIT) und sublingual (SLIT) sind weitgehend gleichauf, was Effektivität und Verträglichkeit bzw. Sicherheit betrifft, und haben beide Vor- und Nachteile (siehe *Abbildung 1*). Bei den Verordnungen liegt die SCIT derzeit noch vorn, doch die SLIT holt auf – vor allem bei Kindern.

Die Idee ist nicht neu: Schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts versuchten HNO-Ärzte, durch oral verabreichte geringe Allergendosen, quasi im Sinne einer Schluckimpfung, die quälenden Symptome bei Heuschnupfen zu mildern. Nicht zuletzt weil die Zahl der Allergiker seit 50 Jahren stetig wächst – derzeit leiden schätzungsweise 100 Millionen Europäer an allergischer Rhinokonjunktivitis (AR) – wurde die Entwicklung von entsprechenden Therapieoptionen intensiviert. Ausser Antiallergika wurden auch Methoden zur Entwicklung von Toleranzen gegen das Allergen erforscht. Das Ergebnis war zunächst die Immuntherapie mit subkutan injizierten Allergendosen (SCIT).

Von der Allergie zur Toleranz

Bei einer Allergie wird durch wiederholte hohe Allergenexposition unter anderem ein Ungleichgewicht zwischen TH1 und TH2 erzeugt. Vereinfacht gesagt, durch TH2 wird vermehrt Immunglobulin E (IgE) gebildet, und die proinflammatorischen Interleukine (IL) 4, IL-5 und IL-13 werden verstärkt ausgeschüttet. Wie Dr. Giovanni Ferrari aus Bellinzona erläuterte, lässt sich durch die Applikation kleiner Allergenmengen die Balance wiederherstellen: Das Übermass an TH2

wird beseitigt, was auch zu einer Änderung der Zytokinrelation führt. So steigen beispielsweise durch den Einfluss regulatorischer T-Zellen die Spiegel der antiinflammatorischen Zytokine IL-10 und IL-35.

Das Verfahren, diese kleinen Allergenmengen kontrolliert subkutan zu applizieren, war zwar effektiv, jedoch mit den häufigen Injektionen recht aufwendig. Deshalb wurde in den 1980er-Jahren die Forschung zur oralen Allergengabe wieder aufgegriffen. Dabei stellte sich heraus, dass die Allergene eher zur Toleranzentwicklung führen, wenn sie nicht geschluckt, sondern über die Mundschleimhaut appliziert werden. Mittlerweile ist eine Vielzahl an sublingual (SLIT) anzuwendenden Präparaten – sowohl flüssig als auch in Form von Tabletten, die sich im Mund auflösen – zur Immuntherapie bei AR zugelassen.

Indikation

Nach den europäischen Leitlinien sollte die antiallergene Immuntherapie (AIT) dann eingesetzt werden, wenn die Patienten unter den Symptomen einer Rhinokonjunktivitis und/oder eines Asthmas so stark leiden, dass sie ihren täglichen Aktivitäten nicht mehr nachgehen könnten bzw. der Nachtschlaf stark eingeschränkt sei, berichtete Ferrari weiter. Voraussetzung für die AIT ist der IgE-Nachweis eines spezifischen Antigens (1).

Die SLIT ist besonders effektiv bei klassischem Heuschnupfen und wird vor oder während der entsprechenden Pollenflugsaison eingesetzt. Bei perennierender AR durch Hausstaubmilben muss die SLIT ganzjährig erfolgen, wobei hier die Effektivität nicht ganz so stark ist wie beim Heuschnupfen.

SLIT gewinnt Marktanteile

Wie Prof. Arthur Helbling vom Inselspital Bern berichtete, hat die einfache Einnahme bei SLIT auch dazu geführt, dass der Anteil an der sublingualen Darreichungsform im Vergleich zur subkutanen Injektion zugenommen hat: Wurden 2017 in der Schweiz nur 20 Prozent der AIT sublingual verabreicht, waren es 2020 bereits 35 Prozent.

kurz & bündig

Die spezifische Immuntherapie ...

- ▲ ... ist die einzige krankheitsmodifizierende Behandlungsstrategie bei allergischer Rhinokonjunktivitis (AR) und allergischem Asthma.
- ▲ ... reduziert die Symptome und den Gebrauch von symptomatischer Medikation.
- ▲ ... verbessert die Lebensqualität.
- ▲ ... hat einen anhaltenden Effekt über die Behandlungsdauer hinaus.
- ▲ ... wird von den GINA-Leitlinien als Zusatztherapie bei Asthma empfohlen.
- ▲ ... verhindert wahrscheinlich das Fortschreiten der AR zum allergischen Asthma.
- ▲ ... ist in beiden Darreichungsformen (SCIT oder SLIT) bei der Behandlung von Kindern mit allergischem Asthma hilfreich.
- ▲ ... sollte nur von Ärzten verordnet werden, die mit den Risiken vertraut sind und die in der Lage sind, lokale oder systemische Reaktionen behandeln zu können.

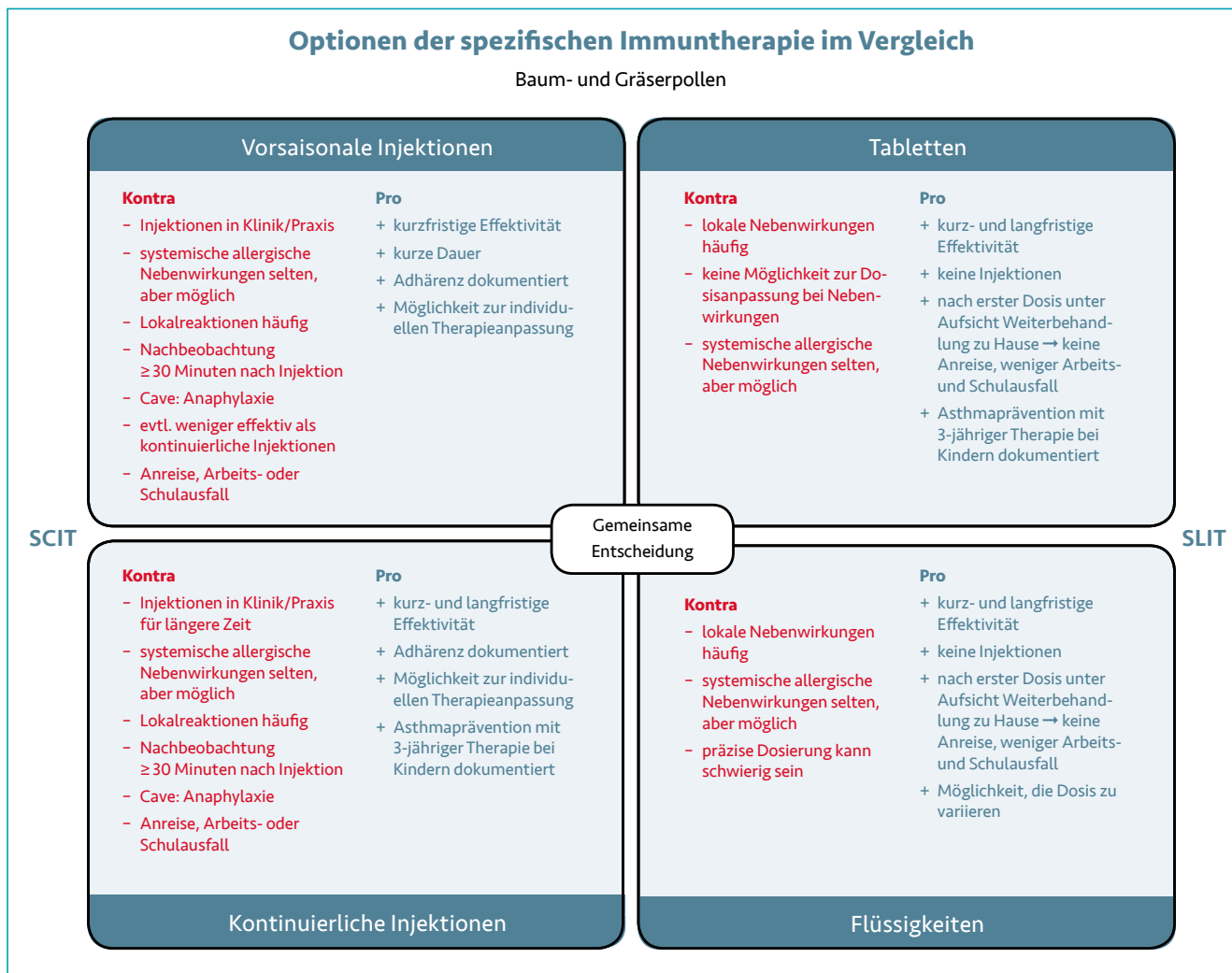


Abbildung 1: Vor- und Nachteile der Immuntherapieformen im Vergleich. Quelle: nach Pfarr O et al. (6)

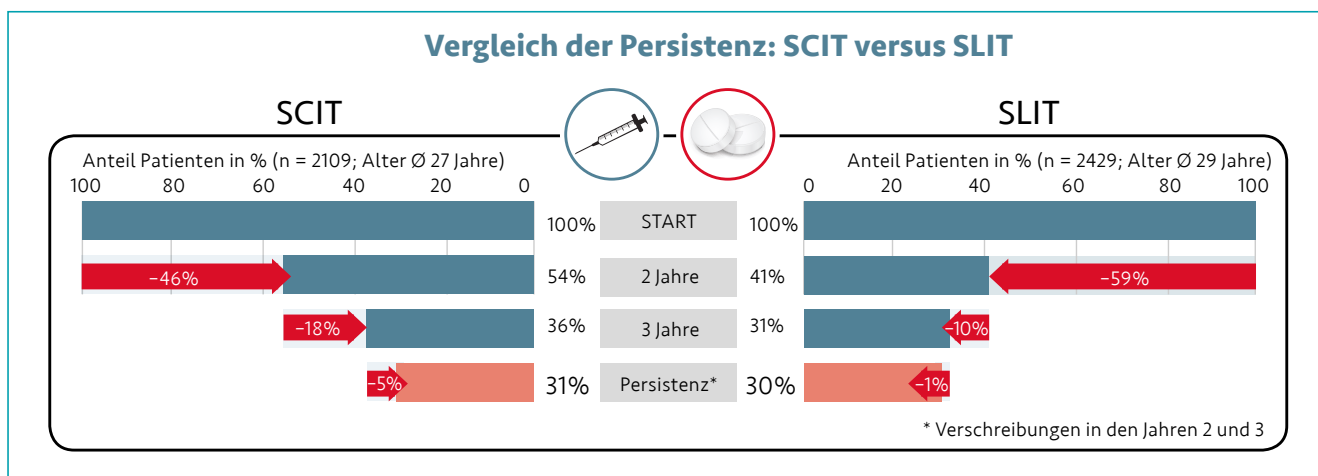


Abbildung 2: Persistenz der Immuntherapie. Quelle: nach Allam JP et al. (5)

Gute Verträglichkeit

Ursache für diesen steigenden SLIT-Anteil ist vermutlich auch, dass sich die sublinguale Applikation der Allergene als sicher erwiesen hat (2). In grossen Studien und Metaanalysen kam es mit der SLIT nie zu einem Todesfall und nur zu einer schweren Nebenwirkung auf 384 Behandlungsjahre. Bei der SCIT wurde auf 2 Millionen Injektionen ein Todesfall registriert. Diese positiven Daten in Sachen Sicherheit einer SLIT haben auch dazu geführt, dass die SLIT auch zur Selbstadministration in der EU zugelassen wurde.

benwirkung auf 384 Behandlungsjahre. Bei der SCIT wurde auf 2 Millionen Injektionen ein Todesfall registriert. Diese positiven Daten in Sachen Sicherheit einer SLIT haben auch dazu geführt, dass die SLIT auch zur Selbstadministration in der EU zugelassen wurde.

Tabelle:

Präparate zur spezifischen Immuntherapie in der Schweiz**Zulassungen zur SCIT**

	Gräser	Kinder	«Birken»- Familie	Kinder	Hausstaub- milben	Kinder	Tierhaare (Katze und Hund)	Kinder	Kräuter	Kinder	Biene und Wespe	Kinder
prä-/co- saisonal	Allergovit®	>5	Allergovit®	>5	-	-	-	-	Allergovit®	>5	-	-
	Polvac®	>6	Polvac®	>6	-	-	-	-	-	-	-	-
kontinu- ierlich	Alutard®	>5	Alutard®	>5	Alutard®	>5	Alutard®	>5	-	-	Alutard®	>5
	-	-	-	-	Novo Helisen®	>5	-	-	-	-	-	-

Zulassungen zur SLIT

	Gräser	Kinder	«Birken»- Familie	Kinder	Hausstaub- milben	Kinder	Tierhaare (Katze und Hund)	Kinder	Kräuter	Kinder	Biene und Wespe	Kinder
prä-/co- saisonal oder kontinu- ierlich	Grazax®	>5	Itulazax®	>12	Acarizax®	>12	-	-	-	-	-	-
	Oralair®	>5	Staloral®	>5	-	-	-	-	-	-	-	-

Quelle: Vortrag Ferrari, Stand: Oktober 2020

Nebenwirkungen

Dennoch komme es unter einer SLIT auch zu (allerdings meist geringen) Nebenwirkungen, und zwar bei Erwachsenen häufiger als bei Kindern, ergänzte Ferrari. Der Kinderarzt berichtete, dass in den ersten Behandlungswochen bis zu 80 Prozent der Erwachsenen über lokale Missempfindungen im Mund klagten, bei den Kindern sei es nur etwa die Hälfte (1). Bei den Kindern werden kaum systemische Reaktionen auf eine SLIT berichtet, dagegen kommen Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Urtikaria statistisch bei 1000 SLIT-Dosen 2,7-mal vor. Besteht ausser der AR auch noch ein allergisches Asthma, werden zudem auch Husten und Dyspnoe angegeben.

Sicher für Kinder

In Sachen SLIT-Sicherheit bei Kindern zitierte Helbling eine aktuelle Metaanalyse: Darin flossen die gepoolten Daten aus 9 plazebokontrollierten Studien ein. Die teilnehmenden Kinder mit allergischer Rhinitis (mittleres Alter 10 Jahre) nahmen bis zu 3 Jahre lang einmal täglich eine Lieschgras-SLIT-Tablette oder ein Plazebo ein.

Insgesamt wurden die Daten von 1818 (Lieschgras-SLIT-Tablette: n = 923; Plazebo: n = 895) Teilnehmern in die Analyse einbezogen. Die Häufigkeit von behandlungsbedingten Nebenwirkungen (TRAE: treatment-related adverse events) lag bei 59 Prozent in der Verumgruppe bzw. 23 Prozent in der Plazebogruppe; die meisten Nebenwirkungen (98%) waren leicht bis mittelschwer. Am häufigsten waren oraler

Pruritus (33%) und Halsreizung (19%), die im Median nach 1 Tag auftraten und nach 14,5 bzw. 5 Tagen wiederkehrten. Es gab 7 schwerwiegende TRAE, aber keinen Todesfall (3). Das Sicherheitsprofil unterschied sich nicht bei Probanden aus verschiedenen geografischen Regionen, auch nicht bei denjenigen mit und ohne Asthma.

Auch wenn der SLIT eine gute Verträglichkeit bescheinigt werden könne, mahnte Helbling, könnten Nebenwirkungen eintreten. Deshalb sollte die erste Dosis der SLIT immer unter Aufsicht eines Arztes eingenommen werden. Einen Vorteil hat die SCIT allerdings: Der Arzt weiss genau, wann und in welcher Dosis der Patient sein Allergen bekommen hat. Bei der SLIT kann er sich nur auf die Aussagen des Patienten stützen.

Langzeitnutzen

Helbling ging auch auf die Langzeiteffekte bei der SLIT ein. So konnte bei mehr als 3000 Patienten mit AR auf Gräserpollen nach 3 Jahren SLIT eine Reduktion der Symptome um 45 Prozent festgestellt werden. Auch 2 Jahre nach Ende der 3-jährigen SLIT hatten die Patienten immer noch 25 bis 36 Prozent weniger Beschwerden als vor der SLIT.

In einer Untersuchung mit mehr als 5000 Hausstaubmilben(HDM: house dust mite)-Allergikern, die eine kontinuierliche SLIT über 18 Monate erhielten, betrug die Verbesserung im Symptomscore nach 1 Jahr bis zu 42 Prozent. Auch Patienten mit Asthma profitierten von der HDM-SLIT: Ihr Verbrauch an inhalati-

ven Kortikosteroiden sank signifikant. Zudem konnte bei Kindern nach einer 3-jährigen HDM-SLIT und einem 2-jährigen Follow-up nachgewiesen werden, dass ihr Risiko, ein allergisches Asthma zu entwickeln, deutlich reduziert war (2).

Aufgrund dieser und vieler weiterer Studien empfehlen die europäischen Leitlinien der EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) für Kinder die SCIT oder die SLIT bei Kindern mit AR, so Ferrari (4). Zudem kann laut dieser EAACI-Leitlinie zur AIT bei Kindern mit schwerer AR trotz Pharmakotherapie ein Asthma verhindert werden. Dieser Effekt lässt sich auch noch 2 Jahre nach Ende der spezifischen Immuntherapie nachweisen.

Die Beurteilung, ob die Patienten, vor allem Kinder und Jugendliche, für eine spezifische Immuntherapie infrage kommen, hängt nicht zuletzt von der molekulardiagnostischen Bestimmung des Allergens ab. Ausser dem Sensibilisierungsnachweis im Pricktest müsse laut Ferrari das spezifische IgE bestimmt werden. Wenn hier das IgE-Muster passt, ist die spezifische Immuntherapie aussichtsreich. Dazu kommen noch weitere Faktoren: Sind die Kinder altersgemäss in der Lage, die Therapie anzuwenden, oder bestehen weitere Risiken? Ferrari wies darauf hin, dass die Immuntherapie für Vorschulkinder als sicher eingestuft werde, die Datenlage für Kinder unter 5 Jahren aber als zu dünn gelte.

Kosten

Helbling stellte noch einen weiteren Unterschied zwischen der SLIT und der SCIT vor: die Kosten. An sich sei es naheliegend, die SLIT mit der Selbstadministration als das kostengünstigere Verfahren zu bewerten. Doch dem sei nicht so, wie Helbling vorrechnete. So belaufen sich die Gesamtkosten für 1 Jahr bei kontinuierlicher Einnahme bei der SLIT auf etwa 1760 Franken und bei der SCIT auf 2058 Franken. Bei einer 3-jährigen kontinuierlichen Behandlung (Standard) sieht es allerdings etwas anders aus: Bei der SLIT betragen die Gesamtkosten 5303 Franken und bei der SCIT 4875 Franken.

Compliance

Bei der einfachen Anwendung, der hohen Sicherheit und der guten Effektivität sollte man annehmen, dass

bei der SLIT die Compliance bzw. die Therapieadhärenz höher sei als bei der aufwendigeren SCIT, für die regelmässige Arzttermine und Injektionen nötig sind. Doch dem ist nicht so: Helbling berichtete von einer Studie, in der die Therapiepersistenz der beiden Verfahren verglichen wurde (5). Während im 1. Jahr alle Patienten adhärent blieben, waren es nach 3 Jahren bei beiden Applikationsformen nur noch etwa ein Drittel, das die Immuntherapie weiter umsetzte (*Abbildung 2*).

Vorgehen bei mehr als einer SLIT-Tablette

Leider sind viele Allergiker auf mehr als ein Allergen sensibilisiert. Hier gab Helbling Tipps für das praktische Vorgehen: So sollte die erste SLIT-Tablette mit dem ersten Allergen in der Arztpraxis eingenommen und der Patient 30 Minuten dort beobachtet werden. Danach kann die tägliche SLIT-Dosis entweder abends oder morgens unter die Zunge gelegt werden. Bei Infektionen im Mund-Rachen-Raum oder bei zahnärztlichen Eingriffen kann auch bis zu 7 Tagen pausiert werden. Die Hyposensibilisierung mit dem zweiten Allergen startet 2 bis 4 Wochen später. Auch hier erfolgt die erste Einnahme unter ärztlicher Aufsicht. Zu Hause sollten die beiden verschiedenen SLIT-Tabletten separat im Abstand von 5 bis 30 Minuten eingenommen werden. ▲

Angelika Ramm-Fischer

Quelle: Allergy and Immunology Update (AIU), online am 30. Januar 2021.

Referenzen:

1. Roberts G et al.: EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4):765-798.
2. Blanco C et al.: Sublingual allergen immunotherapy for respiratory allergy: a systematic review. *Drugs Context*. 2018;7:212552.
3. Halken S et al.: Safety of Timothy Grass Sublingual Immunotherapy Tablet in Children: Pooled Analyses of Clinical Trials. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(4):1387-1393.e2.
4. Halken S et al.: EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):728-745.
5. Allam JP et al.: Comparison of allergy immunotherapy medication persistence with a sublingual immunotherapy tablet versus subcutaneous immunotherapy in Germany. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(5):1898-1901.e5.
6. Pfaar O et al.: Algorithms in allergen immunotherapy in allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2020;75(9):2411-2414.