

ALK SCHERAX

Arzneimittel GmbH

An den Vorsitzenden
Ausschuss für Gesundheit
und Soziale Sicherung
Herrn Klaus Kirschner

Hamburg, den 7. Oktober 2003

(13) Ausschuss für Gesundheit
und Soziale Sicherung
Ausschussdrucksache
0204
vom 20.05.03

15. Wahlperiode

Positivliste

Sehr geehrter Herr Kirschner,

als forschende Arzneimittelhersteller auf dem Gebiet der Allergenextrakte begrüßen wir die Einführung der Positivliste, da sie zum Ziel hat, die Qualität in der Arzneimittel-Versorgung zu verbessern. Gerade dieses wichtige Ziel kann jedoch für den ATC- Code V 01 Allergene in der vorliegenden Fassung nicht sichergestellt werden. Hier muß seitens des Amtes noch vor Inkraftsetzen unbedingt eine Klarstellung erfolgen und zwar dahingehend, daß die in der Positivliste aufgeführten Wirkstoffe (Allergene) nur noch als Fertigarzneimittel erstattet werden und nicht parallel als individuelle Rezeptur.

Formulierungsvorschlag für AMPoIG

Wir schlagen daher vor, in § 3 des Referentenentwurfes einen neuen Abs. 3 mit folgendem Wortlaut einzufügen:

Die Verordnungsfähigkeit von Rezepturarzneimitteln wird durch dieses Gesetz nicht beschränkt. Testallergene im Sinne des § 4 Abs. 5 des Arzneimittelgesetzes sowie Therapieallergene sind hingegen nur dann als Rezepturarzneimittel ordnungsfähig, wenn in dem entsprechenden Indikationsgebiet von diesem Allergen (Allergenquelle) bzw. einer Kombination von Allergenen kein Fertigarzneimittel mit gleicher Art der Anwendung nach diesem Gesetz ordnungsfähig ist.

Begründung:

Das Gesetz regelt nicht die Verordnungsfähigkeit von Rezepturarzneimitteln. Vielmehr bleibt es hier bei dem Grundsatz in Nr. 27 der Arzneimittel-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, der vorsieht, daß der Vertragsarzt Arzneimittel nach Rezeptur verordnen kann, sofern er dies im Einzelfall für medizinisch vertretbar hält. Regulierungsbedarf besteht allerdings für die Test- und Therapieallergene, bei denen sich ein breiter Markt für rezepturmäßig hergestellte Präparate entwickelt hat, obgleich wirkstoffgleiche Präparate als Fertigarzneimittel

verfügbar sind. Um auch in diesem Therapiegebiet die durch die Arzneimittelliste bezweckte Transparenz und qualitativ hochwertige Arzneimittelversorgung zu gewährleisten, erscheint die hier vorgenommene Beschränkung sinnvoll.

Hintergrund:

In dem ATC-Code V 01 Allergene sind Wirkstoffe für die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) gelistet. Für diese Wirkstoffe existieren vom PEI zugelassene Fertigarzneimittel. Parallel dazu werden von einigen Anbietern die gleichen Wirkstoffe als individuelle Rezepturen ohne Zulassung und ohne Chargenfreigabe vermarktet und dies zu gleichen oder sogar höheren Preisen wie die zugelassenen Fertigarzneimittel!

Beispiel:

In der Positivliste ist das Allergen (Wirkstoff) Milbe gelistet. Von den ca. 110.000 Verordnungen Milbe im Jahr 2002 wurden ca. 60% als zugelassene Fertigarzneimittel und ca. 40 % als sogenannte individuelle Rezepturen verordnet.

Begründung:

Die WHO sowie die allergologischen Fachgesellschaften in USA und Europa empfehlen die spezifische Immuntherapie als einzig wirksame kausale Therapie bei allergischen Erkrankungen. Sie haben zu Recht hohe Ansprüche an die Allergenpräparate zur Hyposensibilisierung und fordern neben deren Standardisierung auch den Wirksamkeitsnachweis durch klinische Studien. Sie empfehlen, wenn vorhanden, prinzipiell den Einsatz von zugelassenen Fertigarzneimitteln zur Hyposensibilisierung (Literatur sh. Anhang).

Die unterzeichnenden Unternehmen haben mit großem Forschungsaufwand Fertigarzneimittel entwickelt, die Daten zur Präklinik und Klinik zusammengetragen, um die Zulassung beim PEI zu erreichen und sie der regelmäßigen Chargenkontrolle unterziehen zu lassen.

Der finanzielle Aufwand allein für diese Qualitätssicherung beim PEI beläuft sich für die unterzeichnenden Firmen auf ca. 1 Mio Euro p.a., ganz abgesehen von den hohen Kosten für klinische Studien.

Ausnahme:

Wenn keine Fertigarzneimittel verordnet werden können, weil nicht verfügbar, müssen individuelle Rezepturen von seltenen Allergenen jedoch auch weiterhin zu Lasten der Krankenkasse verordnungsfähig bleiben. Als Beispiel sei das Allergen Katze genannt.

Fazit:

Mit Einführung der Positivliste besteht die einmalige Chance, eine klarstellende Regelung im Sinne der Qualitätsverbesserung in der Arzneimittelversorgung auch auf dem Gebiet der Allergenpräparate herbeizuführen.

Mit freundlichen Grüßen

ALK-SCHERAX Arzneimittel GmbH

Dr. Hildegard von Gilgenheimb

Klaus Lobermeyer

Ein Schreiben gleichen Inhalts ist von der Fa. Allergopharma, Reinbek, an Sie gegangen.

Anlage

Spezifische Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Atemwegserkrankungen

Jörg Kleine-Tebbe, Thomas Fuchs, Ludger Klimek, Joachim Kühr, Gert Kunkel, Ute Lepp, Bodo Niggemann, Jürgen Rakoski, Harald Renz, Joachim Saloga, Jan Simon

Zusammenfassung

Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung, „Allergie-Impfung“) mit Allergenen ist neben der Allergenkenz der einzige kausale und präventive Therapieansatz für die Behandlung IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen. Als Ergebnis zahlreicher immunologischer Veränderungen nehmen allergische Reaktionsbereitschaft und Entzündung langanhaltend ab. Eine Indikation zur spezifischen Immuntherapie (SIT) besteht bei nachgewiesener IgE-vermittelter Sensibilisierung mit korrespondierenden Atemwegsymptomen durch Allergene, bei denen eine Kenz nicht oder schwer möglich ist. Die subkutane Applikationsform der SIT ist für klinisch relevante Allergene (Baum-, Gräser-, Kräuterpollen, Hausstaubmilben, Tierepithelien, Schimmelpilzsporen von *Alternaria* und *Cladosporium*) bei allergischer Rhinokonjunktivitis und allergischem Asthma bronchiale kontrolliert untersucht und mit Erfolg prä- und kosaisonal angewandt worden. Die sublinguale SIT (mukosale Allergenapplikation) sollte trotz zunehmender Hinweise für ihre Wirksamkeit erst dann in der Routinebehandlung einen festen Platz finden,

wenn offene Fragen zur optimalen Dosis, Behandlungsdauer, Wirkungsweise, Sicherheit, Dauer des Therapieerfolges und Vergleichbarkeit mit der subkutanen SIT, insbesondere auch im Hinblick auf die präventive Wirkung, geklärt sind. Für die Zukunft versprechen biotechnologisch modifizierte Allergene, rekombinante Proteine und neue Adjuvantien zur Immunmodulation eine verbesserte Wirksamkeit der SIT bei geringeren unerwünschten Wirkungen.

Schlüsselwörter: Hyposensibilisierung, Allergie, Atemwegserkrankung, Immuntherapie, Rhinokonjunktivitis, Asthma

Summary

Specific Immunotherapy with Inhaled Allergens

Besides allergen avoidance, specific immunotherapy with allergens (SIT) is considered the only causal and preventive treatment for allergic diseases. Due to numerous immunological effects, allergic hypersensitivity and inflammation are persistently downregulated. SIT is indi-

cated in patients with IgE-mediated sensitizations and corresponding airway symptoms to allergens, which do not or hardly permit allergen avoidance. Subcutaneous SIT for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma has been investigated in controlled studies with clinically important allergens (i.e. birch-, grass- and mugwortpollen, dust mites, animal dander) and has successfully been used for preseasonal and coseasonal treatment. In spite of increasing evidence of its therapeutic efficacy, sublingual SIT (mucosal allergen application) should only be applied for routine treatment after solving open questions with regard to optimal dose, length of treatment, underlying mechanisms, safety, duration of successful treatment and comparability with subcutaneous SIT particularly considering its preventive effects. In the future biotechnologically modified allergens, recombinant proteins and novel immunomodulatory adjuvants will improve the efficacy of SIT with reduced side-effects.

Key words: hyposensitization, allergic diseases, airway disease, immunotherapy, rhinoconjunctivitis, asthma

Die Hyposensibilisierung (spezifische Immuntherapie mit Allergenen) erlaubt eine kausale Behandlung: Bei Insektengiftallergie, allergischer Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale sind Wirksamkeit, langanhaltender Therapieerfolg und vorbeugende Eigenschaften gut belegt. Im Folgenden werden aktuelle Entwicklungen und neue Applikationsformen vorgestellt.

Zu den bewährten Behandlungsoptionen IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen zählt die spezifische Immuntherapie mit Allergenen (SIT, Synonyma: Hyposensibilisierung, Desensibilisierung, „Allergie-Impfung“). Zahlreiche kontrollierte Studien do-

kumentieren die Wirksamkeit der SIT für die wichtigsten Allergene mit evidenzbasierten Kriterien Grad Ia (1, 3, 37, 52, 53) und Grad Ib (Übersicht bei [11]). Internationale Gremien (WHO) (11), europäische Verbände (EAACI, European Academy of Allergology and Clinical Immunology) (36) und deutsche Fachgesellschaften (DGAI, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie [30]; ADA, Ärzteverband Deutscher Allergologen [55]) empfehlen daher die SIT zur Behandlung allergischer

Autorengruppe „Spezifische Immuntherapie mit Allergenen“ der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI)

Erkrankungen, zumal die wissenschaftlichen Erkenntnisse der letzten Jahre das Verständnis der immunologischen Wirkungsweise deutlich verbessert haben.

Immunologische Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie

Antigenspezifische T-Lymphozyten gelten als Zielzellen der subkutanen Applikationsform der SIT. Ihre Rolle für die Entstehung und für die Unterhaltung IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen konnte überzeugend belegt werden. T-Helfer-Typ-2- (Th2-)

Zellen induzieren mithilfe der Interleukine- (IL-)4 und -13 die IgE-Synthese und durch ihre IL-5-Produktion die von eosinophilen Granulozyten geprägte allergische Entzündung (*Grafik*).

Die SIT hemmt die Funktion der T-Helfer-Typ-2- (Th2-)Zellen durch vermehrte Ausschüttung der immuninhibitorischen Zytokine TGFβ (Wachstumsfaktor: Transforming Growth Factor Beta) und IL-10 aus regulatorischen T-Typ-1- (Tr1-)Zellen (7). Neugebildete antigenspezifische IgG4-Antikörper verschieben den Serum-IgG4/ IgE-Quotienten mit Auswirkungen auf die Antigenpräsentation (59). Daneben wird eine gegenregulatorische Th1-Immunantwort induziert: IL-12 aus antigenpräsentierenden Zellen (APZ) stimuliert die Interferon-γ-Produktion der Th1-Zellen und hemmt dadurch die (lokale) IgE-Bildung und die Differenzierung von Th2-Zellen (4). Zusätzlich wird die Beteiligung von eosinophilen und basophilen Granulozyten an der allergischen Entzündung gebremst (47, 63, 64).

Die spezifische Immuntherapie mit Allergenen greift somit kausal an den pathophysiologischen Mechanismen der IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen an (31). Im Gegensatz zur sublingualen SIT werden bei der sublingualen SIT mit Allergenen (SLIT), wenn überhaupt, nur diskrete immunologische Veränderungen festgestellt, deren Rolle an der klinischen Wirksamkeit unklar ist. Für die postulierten lokalen immunologischen Effekte in der Mundschleimhaut fehlt bisher der Nachweis (34).

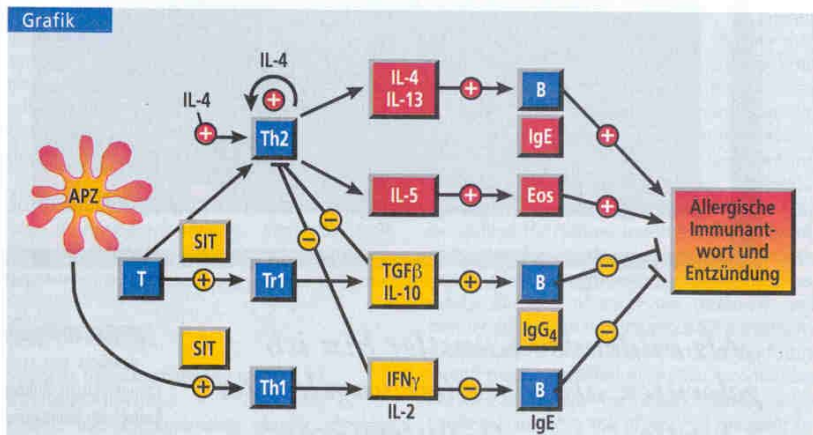
Von gesammelten Pollen zu standardisierten Allergenen

Aufgrund der geschichtlichen, empirisch geprägten Entwicklung der Hyposensibilisierung wurde die SIT in der Vergangenheit von der akademischen Medizin nicht selten als Quacksalberei abgetan – mit Auswirkungen bis in die heutige Zeit. Trotz überzeugender Daten konnte sich die Deutsche Atemwegsliga in ihren Empfehlungen bisher nicht dazu durchringen, der SIT einen festen Platz in der Be-

handlung des allergischen Asthma bronchiale bei Kindern und Erwachsenen einzuräumen (62).

Mit zunehmender Anzahl placebokontrollierter Studien, die evidenzbasierten Kriterien standhalten (1, 3, 37, 52, 53) hat sich die SIT als wichtige Behandlungsform allergischer Reaktionen (Insektengiftallergie) und sofortypallergischer Atemwegserkrankungen international etabliert (11). Mithilfe der modernen Allergenforschung wurden die wichtigsten Typ-I-Allergene identifiziert und charakterisiert (19, 29, 56). Da die Hersteller von natürlich gewonnenen Allergenextrakten unterschiedliche Standardisie-

Zur SIT werden sowohl Therapeutika mit fester, vom Hersteller vorgegebener Zusammensetzung als Fertigarzneimittel (Einzelallergene oder Allergenkombinationen) als auch patientenspezifische Präparate nach ärztlicher Rezeptur eingesetzt (*Tabelle*), die auf das individuelle Sensibilisierungsmuster des Patienten abgestimmt sind und die analog zu den dermatologischen Magistral-Rezepturen keiner Zulassungspflicht unterliegen. Das Kombinieren von Allergenen aus unterschiedlichen Quellen setzt umfangreiche allergologische Erfahrung voraus. Individuelles Mischen der Allergene, häufig Proteine mit Enzym-



Immunologische Wirkmechanismen der spezifischen Immuntherapie mit Allergenen. APZ, antigenpräsentierende Zelle; B, B-Lymphozyt; Eos, Eosinophiler Granulozyt; IFN, Interferon; IgE, Immunglobulin E; IgG4, Immunglobulin der Subklasse G4; IL, Interleukin; SIT, Spezifische Immuntherapie mit Soforttyp-Allergenen; TGF, transformierender Wachstumsfaktor; T, T-Lymphozyt; Th1/Th2, T-Helfer-Typ-1/-Typ-2-Lymphozyt; Tr1, regulatorischer T-Typ-1-Lymphozyt; +, induziert; -, inhibiert; rote Kodierung, verstärkt allergische Immunantwort (Sofortypallergie); gelbe Kodierung, reduziert allergische Immunantwort und Entzündung.

hebungsmethoden verwenden, ist die Qualität der zugelassenen Extrakte (*Tabelle*) nicht exakt vergleichbar. Extrakte mit unbehandelten („nativen“) Allergenen differieren von chemisch modifizierten Extrakten (Allergoide), die häufig für die präseasonale SIT eingesetzt werden. Durch Adsorption der Proteine (zum Beispiel an Aluminiumhydroxid, Calciumphosphat, Tyrosin) entsteht eine Semi-Depot-Wirkung: Die langsamere Freigabe der Allergene hat sich aufgrund geringerer unerwünschter Wirkungen besonders in der ambulanten Behandlung gegenüber wässrigen Extrakten bewährt (*Tabelle*).

funktion, kann nämlich einen Aktivitätsverlust durch Autodegradation begünstigen.

Dagegen sind Extraktmischungen ähnlicher Herkunft in dieser Hinsicht unproblematisch (zum Beispiel Birkenengewächse wie Hasel, Erle und Birke; verschiedene Gräser; Milbenspezies Dermatophagoides pteronyssinus und farinae) (11). Aus diesem Grund und wegen der Qualitätskontrolle durch das Bundesamt für Sera und Impfstoffe (Paul-Ehrlich-Institut) sollten entsprechende Fertigarzneimittel für die SIT, sofern es das individuelle Allergenspektrum erlaubt, bevorzugt eingesetzt werden.

SIT bei allergischer Rhinitis und allergischem Asthma bronchiale

Die Wirksamkeit der subkutanen SIT kann anhand von randomisierten, placebo-kontrollierten (selten bei Kindern), doppelblind durchgeführten Studien eingeschätzt werden. Mindern sich Symptome beziehungsweise Medikationsverbrauch um mindestens 30 Prozent in der behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe (Placeboeffekte bei allergischen Erkrankungen bis 30 Prozent), werden SIT-Studien positiv beurteilt (36). Derartige Studien, vorwiegend ganzjährig durchgeführt, zeigten bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis bei Gräser-/Roggenallergie (60, 45, 16) und Ragweedallergie (= Traubenkraut, häufigstes Allergen in den USA) (20) eine sehr hohe Wirksamkeit. Auch bei anderen Pollenallergenen von zum Beispiel Birke, Erle und Hasel (9, 26), Beifuß (43) und Parietaria (= Glaskraut, häufiges Allergen im Mittelmeerraum) (15) wurde mit der SIT eine gute Wirksamkeit erzielt.

Bei ganzjährigen allergischen Atemwegserkrankungen ist ein therapeutischer Effekt der SIT bei Beschwerden durch Hausstaubmilben (46) und Tierepithelien (Katze, Hund [13]) gut belegt, während die SIT bei Schimmelpilzallergien (saisonal vorkommende Hauptvertreter: Alternaria und Cladosporium) nur selten placebo-kontrolliert untersucht worden ist (24). Nasale Symptome lassen sich durch eine SIT häufig besser reduzieren als konjunktivale Symptome oder ein orales Allergiesyndrom bei pollenassoziierter Nahrungsmittelallergie.

Bei allergischem Asthma bronchiale hat die SIT einen positiven Einfluss auf bronchiale Symptome und/oder den Bedarf an antiasthmatischer Medikation (10, 12) sowie auf die unspezifische bronchiale Hyperreagibilität (1, 2). Dies gilt jedoch nur, wenn nicht bereits irreversible Sekundärveränderungen an den Atemwegen vorliegen (36). Die SIT ist die einzige Behandlungsform, die nachgewiesenmaßen den natürlichen Verlauf all-

ergischer Krankheiten beeinflussen und bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis die Entwicklung eines Asthma bronchiale verhindern kann (25, 39, 58).

Indikation und Kontraindikationen

Die SIT wird gemeinsam mit anderen Strategien (Allergenkarenz, Pharmakotherapie und Patientenschulung) eingesetzt, um weitestgehende Symptomfreiheit des Patienten zu erzielen. Indiziert ist sie bei Patienten mit nachgewiesener, klinisch relevanter

zur Reduzierung der Milbenpopulation) nicht ausreichend sind. Allergenkarenz stellt die Behandlung der Wahl bei Tierepithelallergien dar. Ist sie nicht ausreichend möglich, kommt in Ausnahmefällen eine SIT mit Tierepithelallergenen infrage. Bei einer Schimmelpilzallergie ist Vermeidung, wo immer möglich, die Therapie der Wahl. In den seltenen Fällen einer individuell nachgewiesenen klinischen Relevanz kann mit gut charakterisierten Extrakten eine Therapie mit Schimmelpilzallergenen erwogen werden (zum Beispiel Alternaria, Cladosporium). Extrakte von unzureichend definierten Allergenquellen,

Tabelle		
Präparate zur subkutanen SIT mit Inhalationsallergenen (Rote Liste 2002)		
Nicht modifizierte Allergene		Allergoide
Wässrige Extrakte	Semidepotextrakte	Semidepotextrakte
ALK-lyophilisiert SQ (F) ALK-Specific wässrig N (R)	ALK-depot SQ* ¹ (F), ALK7* ¹ (F) ALK-Specific BU* ¹ (R) ALK-Specific N* ¹ (R) ADL* ¹ (F, R) Depot-HAL* ¹ (F, R) Novo-Helisen Depot* ¹ (F, R) Tyrosin TU* ² (F, R)	Allergovit* ¹ (F) Purethal* ¹ (F) TA Mix top* ² (F, R) Pollinex Quattro* ² (F, R)
<small>SIT, spezifische Immuntherapie mit Allergenen F, Fertigarzneimittel (Einzelallergene oder fixe Kombinationen) R, Individuelle Rezeptur durch Mischen von Allergenen möglich *¹ Semidepotextrakt mit Aluminiumhydroxid-adsorbierten Allergenen *² Semidepotextrakt mit Tyrosin-adsorbierten Allergenen Andere Abkürzungen entsprechen firmenspezifischen Bezeichnungen und Einheiten</small>		

Sensibilisierung gegenüber Soforttypallergenen, deren Exposition beziehungsweise Provokation klinische Beschwerden (allergische Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale) verursacht (*Textkasten 1*) (30). Klinisch stumme Sensibilisierungen ohne Symptome sind keine Grundlage für eine SIT. Die Indikation für die Therapie und die Auswahl der relevanten Allergene stellt der Arzt mit Weiterbildung oder speziellen Fachkenntnissen in der Allergologie.

Nach Allergenquellen aufgeschlüsselt, gelten für die SIT mit Pollenallergenen uneingeschränkt die in *Textkasten 1* genannten Indikationen. Bei nachgewiesener Milbenallergie steht die SIT zur Verfügung, sofern Maßnahmen zur Milbenkarenz (milbenallergendichte Matratzenüberzüge und Bettwäsche und weitere Maßnahmen

wie Hausstaub, Bakterien, Candida albicans und Trichophyton-Spezies oder hinsichtlich ihrer aerogenen Verbreitung irrelevanten Pollenspezies sind nicht zur SIT geeignet.

Bei der Entscheidung zur SIT sind einige, als relativ einzustufende Kontraindikationen (11) (*Textkasten 2*) zu berücksichtigen. Obwohl eine Schwangerschaft als Kontraindikation für die Durchführung einer SIT gilt, ist ihre Fortsetzung bei lebensbedrohlicher Allergie durch Insektengift (Bienen, Wespen) ratsam (54). Aus Sicherheitsgründen sollte die SIT nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Eine Medikation mit Betablockern (auch in lokaler Form, wie Ophthalmika) unter SIT erhöht das Risiko von unerwünschten Atemwegsreaktionen (bronchiale Obstruktion) und birgt die Gefahr, dass eine

im Notfall erforderliche Adrenalintherapie weniger effektiv ist. Eine Therapie mit ACE-Hemmern stellt keine Kontraindikation für eine SIT mit Inhalationsallergenen dar.

Subkutane Applikation

Die subkutane SIT führt der allergologisch erfahrene Arzt durch, der zur Notfallbehandlung unerwünschter Begleitreaktionen (systemische allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock) in der Lage ist. Zwischen einer SIT-Injektion und einer anderweitigen Impfung sollte der Abstand mindestens eine Woche betragen. Die Fortsetzung der SIT erfolgt entweder gemäß den Fach- und Gebrauchsinformationen oder zwei Wochen nach der Impfung mit der zuletzt verabreichten Dosis.

Der Therapieerfolg hängt unter anderem von der kumulativen Allergendosis ab (11, 22). Die Dauer der SIT sollte bei Atemwegsallergien mindestens drei Jahre betragen. Abgesehen vom Verlauf der klinischen Beschwerden und dem Medikamentenverbrauch existieren keine Tests oder Laborparameter zur individuellen Vorhersage oder Kontrolle des SIT-Erfolges. Der günstigere Verlauf der allergischen Erkrankung bei erfolgreicher SIT bezieht sich offenbar nicht nur auf die Krankheitsprogression (Einfluss auf die bronchiale Hyperreaktivität, Verhinderung eines Asthma bronchiale) (14, 21, 27, 39), sondern auch auf die Entwicklung von neuen, allergischen Sensibilisierungen (44). Inzwischen ist eine anhaltende Wirksamkeit der ganzjährig, kosaisonal durchgeführten SIT mit Pollenallergenen auch fünf Jahre nach Behandlungsabschluss in prospektiven, kontrollierten Studien belegt worden (17). Klinisch können nach einigen Jahren der Beschwerdelinderung erneut allergische Symptome auftreten; in diesen Fällen ist es aus Sicht der Autoren sinnvoll, die Indikation zur SIT erneut zu stellen.

Die Allergenextrakte zur subkutanen SIT werden ambulant vorwiegend als Semi-Depot-Lösungen angewandt. Nach einer Zwischenanamnese

und vorheriger beziehungsweise je nach Injektionsvolumen wiederholter Aspiration während des Injektionsvorganges wird die Allergendosis streng subkutan streckseitig, handbreit oberhalb des Olecranon injiziert (30) und anschließend dokumentiert (55). Nach der Injektion muss der Patient mindestens 30 Minuten unter ärztlicher Kontrolle bleiben. Hilfreiche Details zur erfolgreichen Durchführung der subkutanen SIT wurden von Experten diverser Fachrichtungen zusammengetragen und veröffentlicht (30, 42, 55).

Orale und sublinguale Applikation

Um unerwünschte, systemische Wirkungen bei subkutaner Allergeninjektion zu vermeiden, wurden andere, lokale Applikationsformen der SIT entwickelt. Die Wirksamkeit einer oralen Form der SIT mit flüssigen Allergenen ist schwer nachzuvollziehen in Anbetracht der fraglichen Säurestabilität vieler Inhalationsallergene (Proteine unterschiedlicher Funktion). Darüber hinaus fehlen überzeugende kontrollierte klinische Studien.

Eine andere Variante stellt die sublinguale SIT dar, bei der der Allergenextrakt zur besseren Interaktion mit dem Mukosa-Immunsystem zunächst in der Mundhöhle verbleibt, bevor er verschluckt wird. Kontrollierte, vorwiegend südeuropäische Studien mit Erwachsenen liefern zunehmend Hinweise, dass die sublinguale Immuntherapie bei Pollen- (33, 48) beziehungsweise bei Hausstaubmilbenallergie (48) eine wirksame Behandlungsoption darstellt (Übersicht bei [18, 28]).

Andere Studien zeigten kaum nennenswerte oder nur mäßige klinische Effekte (61), obgleich vereinzelt immunologische Veränderungen (höherer Serum-IgG4/IgE-Quotient und geringere Spätphasen-Hauttestreaktion nach SIT im Vergleich zur Placebogruppe) nachgewiesen werden konnten (34). Bis jetzt liegen zur optimalen Dosis und Behandlungsdauer, Wirkungsweise, Dauer des Therapieerfolges und präventiven Wirksamkeit

Textkasten 1

Indikationen zur spezifischen Immuntherapie mit Allergenen (SIT)

- Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung (mit Hauttest oder In-vitro-Diagnostik) und eindeutiger Zusammenhang mit klinischer Symptomatik (gegebenenfalls Provokationstestung)
- Verfügbarkeit von standardisierten beziehungsweise qualitativ hochwertigen Allergenextrakten
- Wirksamkeitsnachweis der geplanten SIT für die jeweilige Indikation
- Allergenkarrenz nicht oder schwer möglich

Textkasten 2

Relative Kontraindikationen bei der Entscheidung zur spezifischen Immuntherapie mit Inhalationsallergenen

- Persistierendes beziehungsweise unzureichend behandeltes Asthma und/oder irreversible Atemwegsobstruktion, das heißt FEV1 trotz adäquater Pharmakotherapie unter 70 Prozent Sollwert
- Kardiovaskuläre Erkrankung und Hyperthyreose mit erhöhtem Risiko von Nebenwirkungen nach Adrenalingabe
- Behandlung mit Betablockern (lokal, systemisch)
- Schwere Erkrankung des Immunsystems (Autoimmunerkrankungen, Immundefizienzen, Immunsuppression, schwere Infektionskrankheiten)
- Maligne Tumorerkrankung mit aktuellem Krankheitswert
- Schwangerschaft (kein Beginn einer spezifischen Immuntherapie mit Allergenen)
- Unzureichende Compliance

Textkasten 3

Einflussfaktoren auf die Sicherheit der (subkutanen) spezifischen Immuntherapie mit Allergenen

- Aktuelle allergische Symptome und potenzielle Allergenbelastung
- Instabiles beziehungsweise unzureichend behandeltes Asthma (FEV1 unter 70 Prozent vom Sollwert)
- Hoher Sensibilisierungsgrad der Patienten
- Medikamenteneinnahme (Betablocker)
- Richtige Dosierung des Allergenextraktes
- Dosissteigerung während der Einleitungstherapie
- Vorsichtiger Wechsel auf neue Produktionscharge

nach sublingualer SIT noch nicht ausreichend Daten vor (18). Eine endgültige Bewertung werden wahrscheinlich erst multizentrische, kontrollierte Studien erlauben, die in Deutschland und anderen europäischen Ländern derzeit durchgeführt und ausgewertet werden. Darüber hinaus sind placebo-kontrollierte Vergleichsuntersuchungen mit der subkutanen SIT (41, 49) oder einer Pharmakotherapie wünschenswert (50), um die Therapieeffekte sicherer einschätzen und die geeigneten Indikationen besser zuordnen zu können.

Eine lokale (zum Beispiel sublinguale) SIT mit Allergenen hätte aufgrund der fehlenden Invasivität gerade im Kindesalter potenzielle Vorteile. Allerdings wird die (tägliche) Allergenapplikation ohne ärztliche Aufsicht kontrovers beurteilt, zumal orale und gastrointestinale Beschwerden (5) und, wenn auch äußerst selten, leichte systemische Reaktionen nach sublingualer SIT berichtet wurden (35). Bis zum sicheren Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern (23) kann die lokale Applikation im Kindesalter ebenfalls noch nicht für die Routineanwendung in der Praxis empfohlen werden (30).

Sicherheitsaspekte und Risikofaktoren

Im Verlauf einer SIT können unerwünschte lokale und in seltenen Fällen systemische allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock auftreten. Anhand der dem Paul-Ehrlich-Institut zwischen 1991 und 2000 gemeldeten Daten für schwere, lebensbedrohliche systemische Reaktionen wurde eine Inzidenz von 0,002 bis 0,008 Prozent bei nichtmodifizierten und von 0,005 bis 0,01 Prozent bei modifizierten Semi-Depot-Extrakten errechnet (35).

Eine Analyse der dokumentierten, schweren Reaktionen lässt erkennen, dass solche Ereignisse aufgrund von Risikofaktoren (38) zum Teil vorhersehbar und durch Umsicht und Prophylaxe in Art und Ausmaß teilweise vermeidbar sind (Textkasten 3). Schwerste Reaktionen traten oftmals

als asthmabedingte heftige Bronchialobstruktion und seltener als anaphylaktischer Schock auf. Tödliche Reaktionen fanden sich vermehrt bei Asthma-Exazerbationen, gleichzeitiger Gabe von Betablockern, schematischer, unangemessener Dosissteigerung (zum Beispiel trotz unerwünschter Begleitreaktionen bei der letzten Injektion), Nichtbeachtung der Wartezeit von mindestens 30 Minuten oder anschließenden Kreislaufbelastungen. Eine Prämedikation mit nichtsedierenden Antihistaminika ist wahrscheinlich geeignet, das Ausmaß lokaler Reaktionen (8) und die Gefahr systemischer Reaktionen (51) bei ungeschmälerter Therapieerfolg (40) zu vermindern. Allerdings erfordert eine derartige Prämedikation ein hohes Maß an Zuverlässigkeit vom Patienten.

Unerwünschte Wirkungen

Bei Auftreten von verzögerten, großen Lokalreaktionen (> 15 cm Durchmesser) an der Injektionsstelle empfiehlt es sich, die Dosis zu wiederholen oder auf eine bereits tolerierte Dosis zurückzugehen, bevor sie erneut gesteigert wird. Auch große Lokalreaktionen liefern keine Hinweise zum Risiko systemischer Reaktionen.

Systemische Reaktionen können wenige Minuten nach Injektion einsetzen und müssen wegen der Gefahr der raschen Verschlimmerung ohne Verzögerung behandelt werden (57). Der Umgang mit obligaten Medikamenten (30) und Ausrüstungsgegenständen (30) für den allergologischen Notfall (57) sollte dem beteiligten Personal daher vertraut sein. Bei systemischen Reaktionen wird je nach Stärke der Reaktion empfohlen, mindestens zwei bis drei Stufen, auf ein Viertel oder ein Achtel der Dosis, zurückzugehen. Mögliche Einflussfaktoren (zum Beispiel Infekte, Stress oder andere Belastungen, Schilddrüsenerkrankung, Allergenexposition) sind zu klären, bevor die Dosis erneut bis zur empfohlenen Erhaltungsdosis beziehungsweise individuell verträglichen Höchstdosis behutsam gesteigert werden kann.

Perspektiven

Mit dem Ziel, die Effektivität der SIT zu verbessern und unerwünschte Nebenwirkungen nach Allergeninjektion zu reduzieren, werden derzeit verschiedene Wege beschritten. Eine kombinierte Anwendung der SIT mit Anti-IgE-Antikörpern (E25, Omalizumab, Xolair) ist offenbar geeignet, potenzielle Nebenwirkungen bei besserem Therapieeffekt zu verringern (32). Biotechnologisch hergestellte, rekombinante Einzelallergene bilden die Basis hypoallergener Varianten (zum Beispiel Allergenfragmente (6), -Polymere, -Isoformen, -Mutanten mit Einzelepitopen), die von T-Zellen erkannt werden, ohne IgE-Antikörper auf Mastzellen zu aggregieren, und werden bereits erprobt. Adjuvantien können die Th1-Zell-Entwicklung unterstützen: Allergene in Verbindung mit Immunmodulatoren (zum Beispiel immunstimulatorische DNS-Sequenzen, CpG-Motive) steigern wahrscheinlich die Wirksamkeit der SIT. Die Perspektiven der Hyposensibilisierung sind in Anbetracht dieser innovativen Strategien ausgesprochen viel versprechend, da sich offenbar mithilfe des biotechnologischen Fortschritts das Konzept der SIT mit Allergenen auf faszinierende Weise weiterentwickeln lässt.

Diese Übersichtsarbeit ist Herrn Prof. Dr. med. U.-F. Haustein (ehemaliger Direktor der Universitätsklinik Leipzig) mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.

Manuskript eingereicht: 31. 5. 2002, revidierte Fassung angenommen: 7. 11. 2002

Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2003; 100: A 334–339 [Heft 6]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter www.aerzteblatt.de/lit0603 abrufbar ist.

Anschrift für die Verfasser:
Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe
Allergie- und Asthma-Zentrum Westend
Spandauer Damm 130, Haus 9
14050 Berlin
E-Mail: kleine-tebbe@allergie-experten.de