

Spezifische Immuntherapie beeinflusst die Allergiekarriere günstig

Neues zur Allergiekarriere

Derzeit wird die Heuschnupfendiagnose bei Kindern erst dann gestellt, wenn Symptome aufgetreten sind. Das ist ein reichlich später Zeitpunkt, denn das Immunsystem betroffener Kinder reagiert bereits Jahre zuvor mit der Bildung spezifischer IgE-Antikörper gegen Allergenmoleküle von Graspollen. Wäre es da nicht sinnvoll, den Krankheitsverlauf vorbeugend zu modifizieren, bevor sich die Krankheit mit Symptomen bemerkbar machen kann? In der spezifischen Immuntherapie (SIT) steckt das Potenzial zur Krankheitsmodifizierung. Deshalb sind Studien zur SIT als präventiver Behandlung von Hochrisikokindern bereits im präklinischen Stadium zu begrüßen. Darüber sprach Prof. Dr. Ulrich Wahn, Charité Universitätsmedizin, Berlin, an einem Satellitensymposium der Firma Allergopharma, das im Rahmen des EAACI-Kongresses 2012 stattfand.

Heuschnupfen. Das Erkrankungsrisiko ist stark erhöht, wenn ein Elternteil oder beide Eltern Allergiker sind. Die pathophysiologischen Prozesse in der Nasenmukosa, die zur allergischen Rhinitis führen, sind den Prozessen in der Bronchialschleimhaut, die zu Asthma führen, sehr ähnlich. Dass sich allergische Rhinitis und Asthma nebeneinander etablieren können, erstaunt deshalb nicht. Wenn Kinder bereits bis zum Alter von fünf Jahren eine allergische Rhinitis entwickelt haben, besteht ein sehr hohes Risiko, dass sie in den nächsten Jahren auch ein Asthma entwickeln.

Am Anfang der Allergiekarriere steht die Monosensibilisierung gegen ein einzelnes Allergen. Mit der Zeit kommen Sensibilisierungen gegen weitere Allergene dazu (Abbildung). Kinder mit Polysensibilisierungen weisen in der Regel eine schwerere Rhinitissymptomatik auf als monosensibilisierte Kinder.

Frühe Sensibilisierung gegen Allergenkomponenten

Die Immunantwort auf Inhalationsallergene mit Entwicklung spezifischer IgE-Antikörper stellt ein dynamisches Geschehen dar. In einer Geburtskohorte von 1990, die im Rahmen der deutschen Multizentrischen Allergie-Studie (MAS) bis zum Alter von 13 Jahren wiederholt untersucht wurde, erkrankten 177 von 820 Kindern an saisonaler allergischer Rhinitis. In den gesammelten Blutseren konnten mittels molekularer Allergiediagnostik bereits Jahre vor Beginn des Heuschnupfens Sensibilisierungen gegen acht verschiedene Allergenkomponenten von Wiesen-Lieschgras-Pollen (Phleum pratense) entdeckt werden (1).

Was ist die Allergiekarriere (allergic march)?

Es handelt sich um die Beschreibung des natürlichen Verlaufs atopischer Manifestationen während des Säuglingsalters, der Kindheit und der Adoleszenz. Die Allergiekarriere eines heranwachsenden Babys oder Kleinkindes beginnt mit der IgE-Antwort, die gegen spezifische Allergenmoleküle gerichtet ist und die bereits nachweisbar ist, bevor das Kind an Symptomen erkrankt. Bei der Inzidenz klinischer Symptome ist in der Kindheit eine typische Sequenz feststellbar: gastrointestinale Symptome, atopisches Ekzem, Asthma, Rhinitis. Die allergischen Symptome können über Jahre oder Jahrzehnte persistieren und bilden sich oft mit zunehmendem Alter spontan zurück.

(nach Prof. Dr. Ulrich Wahn)

In mehr als 75 Prozent der Fälle kam es zuerst zur Sensibilisierung gegen das Hauptallergen Phl p 1. Bis fünf Jahre vor Beginn des Heuschnupfens waren im Blut bereits spezifische IgE-Antikörper gegen Phl p 1 nachweisbar. Die initialen monomolekularen oder oligomolekularen IgE-Antworten waren schwach, wurden aber während der präklinischen und der klinischen Phase zunehmend stärker. Auch die molekulare Komplexität der IgE-Antworten nahm zu.

Aufgrund des Nachweises spezifischer IgE-Antikörper gegen Allergenkomponenten vor Beginn der Krankheitssymptome sind Voraussagen für die Allergiekarriere möglich. Wenn im sehr jungen Alter von drei Jahren präklinische IgE-Sensibilisierungen gegen molekulare Allergenkomponenten feststellbar waren, konnte die Erkrankung an allergischer Rhinitis bis zum Alter von zwölf Jahren mit einem positiven prädiktiven Wert von 68 Prozent vorausgesagt werden (1). Der negative prädiktive Wert betrug 84 Prozent. In Zukunft könnte es möglich werden, mit spezifischer Immuntherapie in ein frühes Sensibilisierungsstadium, lange vor Beginn der Symptome, einzugreifen und negative Allergiekarrieren abzuwenden. ❖

Referenz:
1. Hatzler L et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to Phleum pratense in children with hay fever. J Allergy Clin Immunol 2012 (Epub ahead of print).



Abbildung: Allergiekarriere von Kindern.

Anders als die atopische Dermatitis macht sich eine allergische Rhinitis bei Kindern nur ausnahmsweise bereits in den ersten beiden Lebensjahren bemerkbar. In der Regel erkranken Kinder erst nach zwei bis drei Pollensaisons an

Text: Alfred Lienhard
 Redaktion: Alfred Lienhard
 Quelle: «The allergen march», Vortrag von Prof. Dr. Ulrich Wahn, Charité Universitätsmedizin, Berlin. Allergopharma Company Sponsored Symposium «The allergen march and the allergy therapy», Kongress 2012 der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Genf, 17. Juni 2012.
 Dieser Sonderreport entstand mit finanzieller Unterstützung der Firma Allergopharma.

Spezifische Immuntherapie bei Erwachsenen

Interview mit Prof. Dr. Arthur Helbling, Leitender Arzt Allergologisch-Immunologische Poliklinik, Universitäts-/Inselspital Bern und Leiter der Allergiestation Ziegler-spital, Spitalnetz Bern.



Prof. Arthur Helbling

ARS MEDICI: In welchen Fällen empfehlen Sie bei Erwachsenen eine spezifische Immuntherapie?

Prof. Dr. Arthur Helbling: Die SIT ist eine etablierte Therapie in der Behandlung von Allergien und seit 1998 von der WHO als solche anerkannt. Die SIT ist die bisher einzige kausale Therapie bei allergischer Rhinitis und Asthma sowie bei Bienen- und Wespen-giftallergie. Die SIT wird eingesetzt, wenn eine Allergenvermeidung nicht möglich oder wenn die symptomatische Behandlung ungenügend ist. Es ist erwiesen, dass die SIT den natürlichen Verlauf allergischer Erkrankungen beeinflussen und das Auftreten von Asthma bei Patienten mit allergischer Rhinitis verhüten kann.

Es gibt zahlreiche kontrollierte Studien, in denen die Wirksamkeit der SIT bei Pollen- oder Hausstaubmilbenallergien aufgezeigt wurde. Bei den Inhalationsallergien gibt vor allem der Leidensdruck – Dauer der Beschwerden, ungenügende Wirkung der Symptomatika, Etagenwechsel (Asthma) – Anlass zur SIT. Bei der Insektengiftallergie wird die SIT aufgrund der erlittenen allergischen Reaktion und aufgrund des zu erwartenden Wiederholungsrisikos empfohlen. Die Indikation zur SIT sollte von einem Allergologen gestellt werden. Zeigt es sich, dass eine Sensibilisierung relevant ist und eine Allergie bestätigt wird, kann die SIT eine Option sein.

ARS MEDICI: In welchen Fällen raten Sie davon ab?

Helbling: Voraussetzung ist eine korrekte Allergiediagnostik. Auch wenn die Anamnese suggestiv sein mag, entscheidend ist der Nachweis, dass eine Sensibilisierung auf eine Allergenquelle und relevante Allergene besteht. Von den mehr als 3000 verschiedenen einheimischen Pflanzenarten sind nur wenige für die Pollenallergie epidemiologisch wichtig (v.a. Hasel, Birke, Esche, Gräser, Beifuss). Von den anderen potenziellen Quellen, die Allergien auslösen können, eignen sich nur wenige für eine SIT. Dazu gehören Bienen- und Wespengift, Hausstaub-

milben, eventuell Katzenprotein und ein bis zwei Pilzlösungen. Wichtig ist, dass der Patient ausführlich über das Ziel der SIT informiert wird, das Risiko möglicher Nebenwirkungen erfährt und eine Ahnung hat, wie hoch die Erfolgchancen der entsprechenden SIT sind. Er muss gewillt sein, Zeit zu investieren, da eine SIT mit Aeroallergenen in der Regel drei bis vier und bei Insektengiftallergien wenigstens fünf Jahre dauert. Wenn diese Voraussetzungen nicht erfüllt sind, ist die SIT keine gute Therapieoption. Der behandelnde Arzt muss geschult sein, die Anzeichen möglicher Nebenwirkungen zu erkennen, und er muss für Notfallsituationen – bis hin zur Behandlung eines allergischen Schocks – ausgerüstet sein. Die SIT ist keine Nebenbeitherapie!

Abzuraten ist von der SIT, wenn ein persistierendes oder unzureichend behandeltes Asthma oder wenn eine irreversible Atemwegsobstruktion besteht ($FEV_1 < 70\%$ des Sollwertes trotz adäquater Pharmakotherapie). Eine Behandlung mit Betablockern birgt die Gefahr, dass eine im Notfall erforderliche Adrenalingabe weniger wirksam ist. Das wird speziell bei der SIT-Einleitung mit Insektengiften beachtet. Auch die relativen Kontraindikationen (z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen, schwere Autoimmun- und Immunerkrankungen oder Schwangerschaftsabsichten bei Frauen) sind zu berücksichtigen.

ARS MEDICI: Was kann mit der SIT erreicht werden?

Helbling: Bei korrekter Indikation kann mit Aeroallergenen eine Abnahme der Beschwerden (Intensität und Dauer) bereits im ersten Behandlungsjahr erreicht werden. Obschon einige Patienten symptomfrei werden und bei der Wespengiftallergie Erfolgsquoten bis über 95 Prozent realistisch sind, wird bei den Inhalationsallergien (z.B. Pollenallergien) eine markante Abnahme der Beschwerden in rund 80 Prozent erreicht. Meist treten danach Beschwerden

punktuell bei akuter Exposition auf. Medikamentös sind sie dann meist gut kupierbar. Die Menge der vor der SIT benötigten Medikamente kann oft drastisch reduziert werden, das heisst, dass nun 4 bis 5 statt 40 Tabletten pro Saison ausreichen. Wichtig ist, dass die SIT als Zusatztherapie gilt. Die SIT impliziert nicht automatisch «keine symptomatische Therapie», sondern meist überlappen sich beide Therapieformen.

ARS MEDICI: Worauf achten Sie bei der Auswahl der subkutanen SIT (SCIT) oder der sublingualen SIT (SLIT)?

Helbling: Die Auswahl wird durch die verfügbaren Allergene und Therapielösungen vorgegeben. Für beide SIT-Formen ist eine korrekte Patienteninformation grundlegend. Oft wird der Patient seine Wünsche darlegen. Falls aus allergologischer Sicht keine stichhaltigen Gegenargumente vorhanden sind, kann das Anliegen sicherlich mitberücksichtigt werden. Nicht wenige Patienten haben Furcht vor der Nadel. Aber auch subkutane Injektionen (SCIT) können schmerzarm verabreicht werden. Bei der sublingualen SIT (SLIT) liegt das Hauptproblem bei der Compliance, das heisst, dass die Patienten das Präparat nicht vorschriftsgemäss einnehmen oder einfach vergessen. Obwohl die SCIT nachweislich häufiger mit Nebenwirkungen behaftet ist (systemische bei ca. 0,5%), kann auch die SLIT Unverträglichkeitsreaktionen hervorrufen. Als Standard gilt die SCIT, und daran wird die Effektivität der SLIT gemessen. Seit wenigen Jahren ist in der Schweiz die SLIT auch in Tablettenform für Erwachsene und Kinder ab dem Alter von fünf Jahren zugelassen. Zurzeit beschränkt sich die Behandlung aber nur auf die Gräserpollenallergie.

ARS MEDICI: Welche Fortschritte wünschen Sie sich für die SIT besonders?

Helbling: Wünschenswert sind effektive, nebenwirkungsarme SIT-Präparate, die allen Patienten mit entsprechender Indikation zugänglich sind. SIT sind Pflichtleistungen der Krankenkassen und seit 1977 in der Spezialitätenliste aufgenommen, auch wenn wie in den letzten Jahren zunehmend immer wieder Unsicherheiten geschürt werden. Die Ärzteschaft muss über diese Therapieform generell besser informiert sein. Die Indikation zur SIT sollte ausschliesslich durch Allergologen, die Behandlung hingegen in Absprache mit dem Hausarzt erfolgen. Fortschritt heisst Zusammenarbeit der Ärzte auch mit den pharmazeutischen Unternehmen und den Patienten. ❖

Spezifische Immuntherapie bei Kindern

Interview mit Dr. Peter Eng, Konsiliararzt,
Pädiatrische Pneumologie und Allergologie,
Klinik für Kinder und Jugendliche,
Kantonsspital Aarau.



Dr. Peter Eng

ARS MEDICI: In welchen Fällen empfehlen Sie bei Kindern eine spezifische Immuntherapie?

Dr. Peter Eng: Die Indikation zur SIT bei Kindern ist grundsätzlich dieselbe wie bei Erwachsenen. Am stärksten profitieren Patienten mit Anaphylaxien auf Insektengifte von Bienen und Wespen. Sehr gute Resultate können aber auch bei Kindern mit Rhinoconjunctivitis pollinosa und pollenassoziiertem Asthma erzielt werden. Der therapeutische Benefit ist signifikant bei perennialen Allergien (Rhinokonjunktivitis und Asthma) auf Hausstaubmilben und Tierepithelien, vor allem von Hund und Katze. Einzelne Studien dokumentieren auch einen signifikanten therapeutischen Benefit bei Allergien auf Schimmelpilze wie Cladosporium und Alternaria, falls standardisierte Präparate verwendet werden.

ARS MEDICI: In welchen Fällen raten Sie davon ab?

Eng: Patienten und Eltern müssen gut aufgeklärt werden über die Durchführung der Immuntherapie mit notwendigen Visiten beim Arzt, über Risiken und über den zu erwartenden Therapieerfolg. Bei ungenügendem Verständnis und bei zu erwartender eingeschränkter Compliance sollte keine Immuntherapie begonnen werden. «Contre coeur» beim Patienten eine Immuntherapie durchzusetzen, ergibt keinen Sinn. Wichtig für den Therapieerfolg ist die Auswahl des geeigneten Patienten, des richtigen Extraktes und des passenden Therapie-schemas. Sind die Beschwerden nicht eindeutig durch ein Allergen ausgelöst, ist von einer Immuntherapie abzusehen.

ARS MEDICI: In welchem Alter empfehlen Sie eine SIT?

Eng: Grundsätzlich wird eine spezifische Immuntherapie, sei es sublingual oder subkutan, ab dem Alter von fünf Jahren empfohlen. Diese Altersgrenze ist arbiträr und beruht vor allem darauf, dass kleine Kinder kooperativ sein müssen. In Einzelfällen kann aber eine Immuntherapie problemlos

auch vor dem fünften Geburtstag begonnen werden, um den weiteren Verlauf der Allergie günstig zu beeinflussen.

ARS MEDICI: Worauf achten Sie bei der Auswahl von SCIT oder SLIT?

Eng: Bei beiden Formen der Immuntherapie ist die Auswahl des geeigneten Patienten essenziell. Bei der saisonalen allergischen Rhinokonjunktivitis mit Allergie auf Gräserpollen stehen zurzeit bezüglich Wirksamkeit gut dokumentierte Präparate sowohl zur sublingualen wie auch zur subkutanen Immuntherapie zur Verfügung. Die Wahl der geeigneten Route sollte mit dem Patienten und seinen Eltern abgesprochen werden. Folgende Aspekte gehören zu den Auswahlkriterien: zu erwartende Wirksamkeit, Sicherheit, mögliche Spritzenangst, Compliance des Patienten, Alter, Kosten. Natürlich muss das gewählte Präparat zur Anwendung bei Kindern registriert sein.

ARS MEDICI: Profitieren Kinder mit atopischem Ekzem und allergischer Rhinitis in Ihrer Erfahrung von einer SIT?

Eng: Es gibt diesbezüglich nur wenige Studien, die Hinweise ergeben, dass eine spezifische Immuntherapie auch bei Patienten mit atopischer Dermatitis wirksam ist. Wir führen in unserer Klinik Immuntherapien bei Kindern mit Rhinokonjunktivitis und atopischer Dermatitis durch. Unsere Erfahrungen zeigen, dass damit auch eine Verbesserung des atopischen Ekzems eintreten kann.

ARS MEDICI: Welche Fortschritte wünschen Sie sich in Zukunft für die SIT besonders?

Eng: Die Durchführung einer SIT sollte möglichst einfach sein: Das Therapieprotokoll soll möglichst wenige Arztvisiten zur Subkutaninjektion erforderlich machen, und bei der sublingualen Immuntherapie soll die Tabletten- oder Tropfeneinnahme nur während kurzer Zeit und nicht wäh-

rend mehrerer Jahre nötig sein. Das führt zweifellos zu besserer Therapiecompliance und besserer Akzeptanz der Immuntherapie bei Kindern und deren Eltern. Wünschenswert wäre auch eine Verbesserung der klinischen Wirksamkeit, insbesondere bei perennialen Allergenen sowie eine Erhöhung der Sicherheit.

ARS MEDICI: Zu welchen Zwölf-Jahres-Resultaten kam Ihre SIT-Studie mit Graspollendepotallergoiden bei Kindern?

Eng: In dieser Arbeit haben wir gezeigt, dass auch zwölf Jahre nach Absetzen einer dreijährigen Immuntherapie mit Pollenallergoiden eine statistisch signifikante Verbesserung der Heuschnupfenbeschwerden während der Pollenflugsaison besteht im Vergleich zu einem Patientenkollektiv, das während der Kindheit ausschliesslich mit Pharmakotherapie behandelt wurde (1). Ein wichtiges Resultat dieser Follow-up-Studie war zudem der Nachweis eines sekundär-präventiven Effektes der Immuntherapie. So zeigten sich bei den jungen Erwachsenen, die im Kindesalter hyposensibilisiert worden waren, zwölf Jahre nach Abschluss dieser Therapie signifikant weniger Neusensibilisierungen auf perenniale Allergene im Vergleich zu den rein symptomatisch behandelten Patienten. Im Weiteren war der Verlauf bei Patienten mit Asthma, das mit Gräserpollen assoziiert war, signifikant besser. Deutlich mehr Patienten haben nach Abschluss der Immuntherapie ihr pollenassoziiertes Asthma verloren, im Gegensatz zu den Patienten unter Pharmakotherapie. Damit konnte gezeigt werden, dass die Immuntherapie nicht nur einen aufschiebenden Effekt hinsichtlich der Krankheitsprogression hat, sondern dass sie auch das Potenzial besitzt, den natürlichen Verlauf der Allergie definitiv günstig zu beeinflussen. ❖

Referenz:

1. Eng PA et al. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006; 61: 198–201.

Innovative Formen der spezifischen Immuntherapie

Die Forschung entwickelt die Immuntherapie mit verschiedenen innovativen Strategien weiter, um den Nutzen und die Sicherheit der spezifischen Immuntherapie zu steigern. Darüber berichtete PD Dr. Oliver Pfaar, Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden, am Allergopharma-Satellitensymposium im Rahmen des EAACI-Kongresses 2012.

Neben der subkutanen SIT (SCIT) konnte sich die sublinguale SIT (SLIT) in der Praxis etablieren. Weitere alternative Wege für die Allergenapplika-

tion (z.B. epikutane oder intralymphatische Verabreichung) werden derzeit erprobt. Studien haben gezeigt, dass die Kombination von Omalizumab mit SCIT die Sicherheit der Immuntherapie erhöhen und deren klinische Wirksamkeit verstärken kann (1). Die Langzeiteffekte dieser Kombinationstherapie sind aber noch nicht bekannt. Durch Zugabe von Adjuvanzen wird versucht, die immunologischen Reaktionen zu verstärken und die klinische Wirksamkeit der SCIT zu steigern. Als Adjuvanzen können TLR-Agonisten verwendet werden. Diese Agonisten von Toll-like-Rezeptoren (Rezeptoren des angeborenen Immunsystems) lösen Antworten von Th1-Zellen und von regulatorischen T-Zellen aus (1).

Durch chemische Modifikation von Allergenextrakten werden hoch dosierte hypoallergene Präparate (Allergoide) hergestellt, die in der Praxis häufig verwendet werden. Auch bei Allergoiden können Adjuvanzen (z.B. TLR-Agonisten) hinzugefügt werden (1). Bei rekombinanten Allergenen, die in höchster Reinheit produziert werden, ist die Dosis ganz genau definiert, während Allergenextrakte biologisch standardisiert werden. Bereits seit mehr als zehn Jahren werden rekombinante Allergene für die SIT in klinischen Studien getestet. Es können rekombinante Wildtypallergene oder rekombinante hypoallergene Allergoide mit reduzierter Allergenität (IgE-Reaktivität), aber unveränderter Immunogenität (T-Zell-Reaktivität) hergestellt werden. ❖

Referenz:

1. Casale TB et al. Future forms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 8–15.

Alfred Lienhard