



Neue Horizonte der allergenspezifischen Immuntherapie bei allergischem Asthma

Die Prävalenz und Inzidenz von allergischen Atemwegserkrankungen haben, insbesondere im Zusammenhang mit der Etablierung eines „westlichen“ Lebensstils in den letzten Jahrzehnten erheblich zugenommen [1]. Dennoch spielte die Immuntherapie als kausale antiallergische Behandlungsoption in der Therapie des Asthmas bis heute eine untergeordnete Rolle. Als Gründe dafür sind anzuführen, dass einerseits nicht alle Asthmaformen allergischer Genese sind und für viele Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma eine effektive und vergleichsweise kostengünstige, symptomatische Therapie mit Inhalativa zur Verfügung steht. Allerdings ist hinreichend belegt, dass jedweder der heute zur Verfügung stehenden medikamentösen, antiasthmatischen Therapien weder präventive noch kausale Effekte zukommen, sondern deren Wirkung mit dem Absetzen der Behandlung endet. Andererseits ist zu Beginn der Erkrankung bei vielen Patienten mit Asthma eine allergische Sensibilisierung Auslöser oder zumindest wesentlicher Kofaktor der asthmabedingten Morbidität. Allein aus diesem Grund wäre eine antiallergisch gerichtete Therapie potenziell sinnvoll. Bis dato waren aber präventive, medikamentöse Therapiestrategien auch in Hochrisiko-Populationen erfolglos [2–4].

Eine Alternative mit potenziell anhaltender oder gar präventiver Wirkung ist die allergenspezifische Immuntherapie (AIT), die heute aufgrund ihrer Anwendung in subkutane (SCIT) oder sublinguale (SLIT) Immuntherapie unterteilt werden. Deren Wirkung ist bei der al-

lergischen Rhinitis/Rhinokonjunktivitis durch eine Vielzahl an Studien gut belegt [5]. Sie gehört dort zur Standardtherapie, insbesondere bei einer Sensibilisierung gegen Gräser- und Bäume-pollen, während ihre Wirkung beim Asthma bronchiale bislang weniger gut dokumentiert war. Das Risiko schwerer und potenziell lebensbedrohlicher Nebenwirkungen einer AIT beim Asthma ist ein weiteres Hindernis bei der größeren Verbreitung dieser Therapieform.

» Die Wirksamkeit der AIT bei Asthma war bisher nicht ausreichend durch Studien belegt

Entsprechend waren nationale und internationale Leitlinien in der Beurteilung der Wirksamkeit einer AIT bislang eher zurückhaltend (The Global Strategy for Asthma Management and Prevention – 2008: „The role of specific immunotherapy in adult asthma is limited“). Zwar wurde auf eine Cochrane Review aus dem Jahre 2003 verwiesen, die der SCIT-Wirksamkeit in Bezug auf Symptom-Scores, Medikamentenbedarf und die allergeninduzierte und unspezifische bronchiale Hyperreagibilität bescheinigte [6] und ähnlich „bescheidene“ Effekte wurden auch der SLIT zugesprochen [7]. Diese „bescheidene“ Wirksamkeit sollte aber insbesondere im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen und die lange Therapiedauer abgewogen werden. Darüber hinaus wurde die Indikation bislang nur für Patienten gesehen, bei denen sich ein

einzelnes Allergen als klinisch relevant identifizieren ließ und eine AIT sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn sich durch strikte Allergenkenz und Pharmakotherapie mit inhalativen Glukokortikosteroiden (ICS) keine befriedigende Asthmakontrolle erzielen ließe (The Global Strategy for Asthma Management and Prevention – 2008). Hier biss sich die Katze aber unbeabsichtigt in den Schwanz, denn die Patienten, auf die diese Definitionen zutreffen, waren meist allein aufgrund des Schweregrads ihres Asthmas eher ungeeignete Kandidaten. Andererseits ist eine AIT die bislang einzige Therapie, mit der ein allergisches Asthma kausal zu beeinflussen wäre. Dennoch war die Datenlage aus klinischen Studien zu Asthma bis dato wenig überzeugend. Um die Wirksamkeit einer AIT beim Asthma zu dokumentieren, wurden retrospektive Subgruppenanalysen aus Studien zur allergischen Rhinitis herangezogen, aus denen dann gesondert die Patienten ausgewertet wurden, die neben der allergischen Rhinitis auch an einem Asthma bronchiale litten.

Die gewählten Endpunkte mancher dieser Studien (z. B. Verbesserung der Einsekundenkapazität FEV₁) nehmen sich aus heutiger Sicht seltsam aus. Die Studienpopulationen sowie die Endpunkte und Fallzahlen dieser Studien waren sehr heterogen und selbst in Metaanalysen, die an sich schon mit großer Zurückhaltung interpretiert werden sollten, schwierig zusammenzufassen. Die Heterogenität der Daten in solchen Analysen ist sehr hoch und eine Vergleichbarkeit der einzelnen Studien nicht gegeben [8].

Andererseits geben einzelne Studien starke Hinweise dafür, dass sich mittels AIT Schweregrad und Verlauf einer allergischen Atemwegssensibilisierung vermindern lässt. In einer Untersuchung an Kindern mit einer allergischen Rhinitis aufgrund einer Sensibilisierung gegen Birken- oder Gräserpollen konnte gezeigt werden, dass auch 2 bzw. 7 Jahre nach Abschluss der 3-jährigen Therapie das Risiko, ein Asthma zu entwickeln, bei der behandelten Gruppe dauerhaft um ca. 50 % reduziert war [9].

» Zur Beurteilung der Wirksamkeit der AIT braucht es gute klinische Studien

Vor diesem Hintergrund war es zu begrüßen, dass heute zur Dokumentation der Wirksamkeit einer AIT klinische Studien gefordert werden, die einerseits verschiedene Dosen eines Immuntherapiepräparates, plazebokontrolliert an ausreichend großen Fallzahlen mit patientenrelevanten Endpunkten untersuchen. Wegbereitend waren dazu Untersuchungen zur SLIT, die bei Patienten mit allergischer Rhinitis/Rhinoconjunktivitis eine dosisabhängige Wirkung auf allergenabhängige Symptome der oberen Atemwege zeigen konnten. Unbeantwortet blieb aber die Frage, ob sich auch das Asthma durch eine AIT positiv beeinflussen lässt.

In einer Studie an 65 Kindern (6–17 Jahre alt) konnten Zielen et al. zeigen, dass sich durch eine SCIT gegen Hausstaubmilben der Bedarf an ICS im Mittel von 330,3 auf 151,5 µg/Tag Fluticason nach 2 Jahren Therapie senken lässt [10]. Die klinische Relevanz dieser Untersuchung blieb, insbesondere aufgrund der geringen Fallzahl, fraglich. In einem ähnlichen Studienprotokoll untersuchten Mosbech et al. als „proof of concept“, inwieweit sich die Dosis ICS durch eine SLIT mit Hausstaubmilbenallergen reduzieren ließ. Hier wurden 604 erwachsene Patienten eingeschlossen [11]. Der Endpunkt, nämlich die Reduktion der ICS-Dosis im Vergleich zu Placebo, war dabei weniger ausgesucht, um daraus einen klinisch relevanten Endpunkt zu generieren, sondern um zu prüfen, ob sich durch eine SLIT gegen Hausstaub-

Pneumologie DOI 10.1007/s10405-017-0116-z
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

J. C. Virchow

Neue Horizonte der allergenspezifischen Immuntherapie bei allergischem Asthma

Zusammenfassung

Nationale und internationale Leitlinien waren in der Beurteilung der Wirksamkeit einer allergenspezifischen Immuntherapie (AIT) bei Asthma bislang zurückhaltend. Sie empfehlen einen Einsatz dieser Therapieform nur bei leichten Asthmaformen, vollständiger Asthmakontrolle und einem klaren Zusammenhang zwischen (typischerweise saisonaler) Allergenexposition und Asthmasymptomen. Aktuelle Studien zeigen jedoch, dass eine AIT auch bei Patienten mit nicht gut kontrolliertem Asthma und perennialen

Allergenen (wie der Hausstaubmilbenallergie) wirksam und sicher sein kann. Somit öffnen sich aktuell neue Horizonte einer AIT bei Asthma, im Sinne einer nachhaltigen, krankheitsmodulierenden Intervention bei Patienten mit nicht gut kontrollierter Erkrankung.

Schlüsselwörter

Allergie · Sublinguale Immuntherapie · Hyposensibilisierungstherapie · Krankheitsexazerbationen · Leitlinien

New horizons in allergen-specific immunotherapy in allergic asthma

Abstract

National and international guidelines have been very cautious in their recommendations regarding allergen immunotherapy (AIT) in asthma. AIT has only been recommended for patients with mild disease, good asthma control, and a clear link between (typically seasonal) allergen exposure and asthma symptoms. However, current studies demonstrated that AIT can also be safe and effective in patients with not well-controlled asthma

and perennial allergies (such as house dust mite allergy). Thus, there are new horizons in AIT suggesting that AIT could represent a sustained disease-modifying intervention in patients with not well-controlled asthma.

Keywords

Allergy · Sublingual immunotherapy · Hypo-sensitization therapy · Disease exacerbations · Guidelines

milbenallergen die antiinflammatorische (oder zumindest asthmakontrollierende) Wirkung der ICS partiell oder sogar vollständig ersetzen lässt. Entsprechend ließ sich zeigen, dass durch eine SLIT mit Hausstaubmilbenallergen die mittlere ICS-Dosis um 81 µg/Tag reduziert werden konnte, bei den Patienten, die zur Asthmakontrolle ICS-Dosen zwischen 400 und 800 µg/Tag benötigten, betrug die Reduktion sogar 327 µg/Tag. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die MT-04-Studie konzipiert, deren primärer Endpunkt, die Verlängerung der Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation, als klinisch relevanter Parameter gewählt wurde [12]. Dabei wurde die Zeit bis zur ersten Exazerbation dem sonst üblichen Parameter der Anzahl an Exazerbationen vorgezogen, um zu verhindern, dass einzelne „Häufigexazerbierer“ die Er-

gebnisse überproportional beeinflussen. Aufgrund des gewählten Endpunkts war jeder Patient nur einmal in der Lage, zum Datensatz beizutragen.

Die Exazerbationen wurden in dieser Studie wie folgt definiert [12]:

— Als mittelschwere Exazerbationen galt, wenn der Patient an zwei aufeinanderfolgenden Nächten wegen Asthma erwachte und deshalb einen Bronchodilatator inhalieren musste oder der Symptom-Score um $\geq 0,75$ gegenüber dem Ausgangswert anstieg, an 2 aufeinanderfolgenden Tagen der Bedarf an Notfallspray um mindestens 4 Hübe anstieg, der Spitzenfluss (PEF, expiratorischer Spitzenfluss) oder das FEV₁ um ≥ 20 % abfielen oder der Patient den Arzt aufsuchen musste ohne systemische Kortikosteroide zu benötigen.

Tab. 1 Ergebnisse der MT-04-Studie im Vergleich zur bisherigen Einschätzung der AIT

Bisheriges Dogma AIT bei Asthma	Ergebnisse der MT-04-Studie
Wirksam nur bei monovalenter Sensibilisierung	Ergebnis unabhängig von weiteren Sensibilisierungen sofern die Hausstaubmilbensensibilisierung als klinisch relevantes Allergen identifiziert wurde
Strikte Allergenkenz von Einleitung einer AIT erforderlich	Keine Maßnahmen zur Allergenkenz vorgenommen
Wirkung nur bei leichtem, kontrolliertem Asthma	Wirkung unabhängig vom Schweregrad
Sicherheit nur bei stabilem, kontrolliertem Asthma gegeben	Nebenwirkungsprofil bei schwererem Asthma (GINA-Klassifikation: unkontrolliert) vergleichbar mit dem Gesamtkollektiv

- Schwere Exazerbationen hingegen umfassten die Notwendigkeit systemischer Kortikosteroide oder die stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus wegen Asthma.

Die Studienteilnehmer wurden in dieser dreiarmligen Studie entweder mit Placebo oder mit einer SLIT mit 6SQ- oder 12SQ-Hausstaubmilbenallergen behandelt, in der die beiden Hauptallergene von *Dermatophagoides pteronyssinus* und *Dermatophagoides farinae* enthalten waren [12]. Je nach Eintritt in die Studie wurden die Patienten für 7–12 Monate mit dieser SLIT behandelt. Anschließend erfolgte eine schrittweise Reduktion der ICS-Dosis bis zum vollständigen Absetzen. Dabei zeigte sich, dass die SLIT die Anzahl der mittelschweren und schweren Exazerbationen um 34 % reduzierte [12]. Neben diesem positiven primären Endpunkt waren auch die sekundären Endpunkte, wie der Bedarf an kurzwirksamen Beta-2-Agonisten, Symptom-Scores und Lungenfunktion positiv, so dass von einem sehr kongruenten Ergebnis gesprochen werden kann [12].

Schwere Nebenwirkungen oder gar eine anaphylaktische Reaktion traten nicht auf. Die meisten Nebenwirkungen waren lokal in Mund und Rachen zu finden [12]. Aber weder die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen oder deren Schweregrad war mit dem Schweregrad des Asthmas korreliert, so dass die häufig geäußerte Ansicht, dass eine AIT nur bei leichtem, gut kontrolliertem Asthma hinreichend sicher sei, relativiert wird. Als Zeichen der immunologischen Wirkung der SLIT stiegen die Konzentrationen an löslichen IgG4-

Antikörpern bei beiden Allergenkonzentrationen, nicht hingegen bei Placebo an [12].

» Erstmals ließ sich mit der SLIT unabhängig vom Schweregrad eine gute Asthmakontrolle erzielen

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass erstmals an einer großen Patientenzahl ($n = 804$) in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit unterschiedlichen Dosierungen gezeigt wurde, dass sich durch eine sublinguale AIT eine Asthmakontrolle erhalten lässt [12]. Anders ausgedrückt war die sublinguale AIT bei Patienten mit Asthma, welches auch höhere Schweregrade umfasste, in der Lage, einen Teil der asthmakontrollierenden (antientzündlichen?) Wirkung der ICS zu ersetzen und das Auftreten von Exazerbationen zu verhindern [12]. Somit unterscheiden sich die Ergebnisse der Studie in wesentlichen Punkten von den bisherigen Dogmen zur Wirksamkeit von AIT bei Asthma (■ Tab. 1).

Aufgrund dieser Studie hat die Global Initiative for Asthma (GINA) in ihrer neuesten Revision 2017 (www.ginasthma.org) die Formulierung übernommen, dass als zusätzliche Therapieoption bei Schweregrad 3 und 4 (als „add-on“) eine SLIT bei Erwachsenen mit einer Hausstaubmilbensensibilisierung und Asthma und allergischer Rhinitis erwogen werden kann, die trotz einer Therapie mit ICS Exazerbationen erleiden (www.ginasthma.org). Für die Therapie des Asthma bronchiale, bei dem eine Allergie gegen Hausstaubmilbenallergen

häufig die initiale Sensibilisierung auf dem Weg zur „Asthmakarriere“ darstellt, bietet sich somit eine potenziell kurative Bereicherung des therapeutischen Armamentariums zur Behandlung dieser häufigen Allergie des Respirationstrakts.

Fazit für die Praxis

- Neue Daten zur AIT legen nahe, dass sich durch eine AIT die Asthmakontrolle verbessern lässt und die ICS-Wirkung zur Asthmakontrolle durch eine AIT partiell übernommen wird.
- Internationale Leitlinien empfehlen, dass für Patienten mit allergischem Asthma und allergischer Rhinitis auf dem Boden einer Sensibilisierung gegen Hausstaubmilbenallergen, deren Asthma trotz ICS nicht hinreichend kontrolliert ist, der Einsatz einer sublingualen AIT gegen Hausstaubmilbenallergen zu erwägen ist.
- Aus Sicherheitsgründen wird empfohlen, dies nur bei Patienten vorzunehmen, deren FEV₁ über 70 % vom Sollwert liegt. Interessant ist dabei, dass weder die Anzahl zusätzlicher Sensibilisierungen noch der Asthmaschweregrad das Ergebnis beeinflussen.
- Somit steht mit der sublingualen AIT heute eine weitere Möglichkeit zur individualisierten Therapieoptimierung beim allergischen Asthma zur Verfügung.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. J. C. Virchow

Abteilung für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Rostock
Ernst-Heydemann-Str. 6, 18057 Rostock, Deutschland
j.c.virchow@med.uni-rostock.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. C. Virchow hat Vorträge gehalten und Honoraria erhalten von: AstraZeneca, Avontec, Bayer, Bencard, Bionorica, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Essex/Schering-Plough, GSK, Janssen-Cilag, Leti, MEDA, Merck, MSD, Mundipharma, Novartis, Nycomed/Altana, Pfizer, Revotar, Sanofi/Regeneron, Sandoz-Hexal, Stallergens, TEVA, UCB/Schwarz-Pharma,

Zydus/Cadila und möglicherweise anderen. Er hat an Beratungsgesprächen teilgenommen und Honorare erhalten von: Avontec, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Essex/Schering-Plough, GSK, Janssen-Cilag, MEDA, MSD, Mundipharma, Novartis, Regeneron, Revotar, Roche, Sanofi-Aventis, Sanofi/Regeneron, Sandoz-He-xal, TEVA, UCB/Schwarz-Pharma und möglicherweise anderen. Er hat Forschungsförderung erhalten von: Deutsche Forschungsgesellschaft, Land Mecklenburg-Vorpommern, GSK, MSD.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Eder W, Ege MJ, von Mutius E (2006) The asthma epidemic. *N Engl J Med* 355:2226–2235
2. ETAC Study Group (1998) Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: first results of ETAC. Early Treatment of the Atopic Child. *Pediatr Allergy Immunol* 9:116–124
3. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F (2006) Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 354:1998–2005
4. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS et al (2006) Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 354:1985–1997
5. Passalacqua G, Canonica GW, Bagnasco D (2016) Benefit of SLIT and SCIT for allergic rhinitis and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 16:88
6. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM (2003) Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. doi:10.1002/14651858.CD001186.pub2
7. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN (2006) Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 61:1162–1172
8. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM (2010) Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. doi:10.1002/14651858.cd001186.pub2
9. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S et al (2006) Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 61:855–859
10. Zielen S, Kardos P, Madonini E (2010) Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 126:942–949
11. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F et al (2014) Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 134:568–575e7
12. Virchow J, Backer V, Kuna P et al (2016) Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. *JAMA* 315:1715–1725