

Rush-Immuntherapie bei inhalativer Allergie auf Rattenepithelien

I. Hansen^{1,2}
K. Hörmann¹
L. Klimek^{1,2}

Specific Immunotherapy in Inhalative Allergy to Rat Epithelium

Zusammenfassung

Hintergrund: Neben der Allergenkenz ist die spezifische Immuntherapie (SIT) die einzige kausale Behandlungsoption IgE vermittelter Inhalationsallergien. Der Erfolg der Behandlung ist abhängig vom spezifischen Allergen, der Qualität und der Gesamtdosis der verabreichten Allergenextrakte sowie dem Applikationsschema.

Methode und Patientin: Die von uns behandelte Patientin litt unter einer hochgradigen inhalativen Allergie auf Rattenepithelien mit ausgeprägten rhinitischen und asthmatischen Beschwerden. Eine Allergenkenz war aufgrund der beruflichen Tätigkeit als Biologin mit Laborratten nicht möglich, ein Berufswechsel kam für die Patientin nicht infrage. Wir behandelten die Patientin daher mit einer spezifischen Immuntherapie auf Rattenepithelien nach dem Rush-Dosierungsschema unter stationären Bedingungen. Die Erhaltungsinjektionen wurden ambulant weitergeführt.

Ergebnisse: Bereits wenige Monate nach Therapiebeginn ging es der Patientin subjektiv deutlich besser, serologische Kontrollen bestätigten im Verlauf eine Besserung. Die Therapie wurde für insgesamt 18 Monate fortgeführt, spezifisches IgE für Ratte ist im Serum der Patientin nicht mehr nachweisbar, subjektiv bestehen keine Symptome mehr bei Kontakt mit Laborratten.

Schlussfolgerungen: Auch bei ungewöhnlichen Sensibilisierungen kann eine spezifische Immuntherapie indiziert sein. Im vorliegenden Fall hat sie bei der betroffenen Patientin zu Beschwerdefreiheit geführt und zudem eine weitere uneingeschränkte Berufsausübung ermöglicht.

Abstract

Background: The only causal treatment that can be offered to allergic patients apart from allergen avoidance is specific immunotherapy. Its efficacy depends on the specific allergen the patient is allergic to, the quality of the extract, the total amount of allergen administered to the patient and the administration schedule.

Methods and patient: Our patient suffered from inhalative allergy to rat epithelium with severe rhinoconjunctivitis and bronchial asthma. She regularly worked with laboratory rats as a biologist. A job-shift was impossible for the patient, and so was allergen avoidance. We therefore decided to treat the patient with specific immunotherapy. Treatment was performed as in-patient procedure with Rush-Immunotherapy in dosage increase phase. Maintenance injections were administered as out-patient.

Results: As early as some months after induction of the therapy, the patient felt subjective symptom relief, blood samples taken revealed decrease of total IgE and specific IgE towards rat epithelium. Therapy was continued for 18 months, specific IgE against rat epithelium could not be detected any more. The patient does not claim any allergy symptoms when working in the rat laboratory any more.

Conclusions: Even in unusual allergies, specific immunotherapy can be indicated. In our patient, specific immunotherapy to rat epithelium lead to complete symptom relief and enabled the patient to practise her profession without restraints.

Institutsangaben

¹ HNO-Universitätsklinik Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

² Zentrum für Rhinologie und Allergologie Wiesbaden

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Ludger Klimek · Kompetenzzentrum für Rhinologie und Allergologie · Schöne Aussicht 39 · D-65193 Wiesbaden · E-mail: Ludger.Klimek@t-online.de

Eingegangen: 15. Januar 2004 · **Angenommen:** 23. Februar 2004

Bibliografie

Laryngo-Rhino-Otol 2004; 83: 512–515 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · DOI 10.1055/s-2004-814505 · ISSN 0935-8943

Schlüsselwörter

Spezifische Hyposensibilisierungsbehandlung · spezifische Immuntherapie · Rush-Immuntherapie · allergische Rhinokonjunktivitis

Key words

Specific immunotherapy · Rush-immunotherapy · allergic rhinoconjunctivitis

Einleitung

Allergien gegen Tierepithelien zeigen eine zunehmende Prävalenz. Eine starke allergene Potenz weisen Katzen, Hunde, Pferde und Nagetiere auf. Die Allergene stammen bei den meisten Tieren aus den Hauteithelien (z.B. Hund, Katze, Pferd), aber auch Urin weist eine allergene Potenz auf (z.B. beim Meerschweinchen) [1].

Bei Vorliegen einer Tierhaarallergie wird dem Patienten zunächst die strenge Einhaltung einer Allergenkenz empfohlen. Bei einigen Tierarten ist dieses jedoch nicht ausreichend möglich, für Katzen beispielsweise wurden erhebliche Allergenkonzentrationen des Majorallergens Fel d 1 noch ein Jahr nach Entfernung des Haustieres in den Wohnräumen [2] wie auch in öffentlichen Gebäuden [2] nachgewiesen. Manchen Patienten ist aus beruflichen Gründen eine Meidung des Tierkontaktes nicht möglich.

Wir berichten über eine 33-jährige Patientin mit allergischer Rhinokonjunktivitis und beginnendem Asthma bronchiale auf Rattenepithelien, der aufgrund der beruflichen Tätigkeit im Forschungslabor ein Meiden des Rattenkontaktes nicht möglich war. Wir entschlossen uns daher zur Durchführung einer spezifischen Immuntherapie auf Rattenepithelien (Tyrosin TU, Bencard, München). Die Dosissteigerungsphase wurde unter stationären Bedingungen als Rush-Immuntherapie durchgeführt.

Kasuistik

Klinische Daten

Eine 33-jährige Patientin stellte sich mit einer seit mehreren Jahren progredienten Beschwerdesymptomatik im Bereich der oberen Atemwege vor. Die Beschwerdesymptomatik äußert sich als Naselaufen, behinderte Nasenatmung, Augentränen und zunehmende asthmatische Beschwerden. Unter Medikation mit systemischen Antihistaminika besserte sich die Beschwerdesymptomatik. Es kam jedoch zudem zu einer zunehmenden Infektanfälligkeit im Bereich der oberen Atemwege, welche häufige Arbeitsunfähigkeiten verursachte. Die zunehmende Verschlechterung belastete die Patientin sehr, insbesondere die bronchiale Symptomatik. Die Beschwerden waren jeweils besonders ausgeprägt im beruflichen Alltag der Patientin, welche als promovierte Neurobiologin täglich mit Labortieren (Mäusen, Ratten) arbeitet. Ein Aufenthalt im Labor wurde zunehmend schlechter möglich. Ein Wechsel des beruflichen Betätigungsfeldes kam für die Patientin nicht infrage.

Klinische Untersuchung

Z.n. Splenektomie, sonst unauffällig.

Allergiediagnostik

Die Prick- und Intrakutantestung auf die häufigsten Aeroallergene zeigte bei normaler Hautreagibilität keine Sensibilisierungen.

In der Serologie fand sich bei einem Gesamt-IgE von 376 kU/ml kein spezifisches IgE gegenüber den häufigsten Aeroallergenen (Baumpollen, Kräuterpollen, Gräserpollen, Getreidepollen, Hausstaubmilben). Es fand sich kein spezifisches IgE für Mäuseepithel. Das spezifische IgE für Rattenepithelien war mit 9,52 kU/ml (CAP-Klasse 3, UniCAP, Pharmacia, Freiburg) deutlich erhöht.

Behandlungsablauf

Die Patientin wurden mit einer spezifischen Immuntherapie gegen Rattenallergene unter stationären Bedingungen behandelt. Als Therapieextrakt wurde das Präparat Tyrosin TU verwendet (Fa. Bencard, München). Ohne Auftreten von Lokal- und/oder systemischen Reaktionen werden hierbei an Behandlungstag 1 sukzessive 0,1 ml, 0,2 ml und 0,3 ml der Flasche 1, an Tag 2 0,5 ml, 0,7 ml und 1,0 ml der Flasche 1, an Tag 3 0,1 ml, 0,2 ml und 0,3 ml der Flasche 2 und an Tag 4 0,5 ml, 0,7 ml und 1,0 ml der Flasche 2 subkutan injiziert; die Erhaltungsdosis beträgt 1,0 ml der Flasche 2. Bei auftretenden unerwünschten Reaktionen wurden Anpassungen der Dosierung und der Dosissteigerung entsprechend einem vorab festgelegten Schema vorgenommen (Tab. 1). Unerwünschte Wirkungen der Therapie wurden mittels einer modifizierten Einteilung gemäß den Empfehlungen der EAACI [3] und der deutschen Konsensuskonferenz „Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen“ [4] klassifiziert (Tab. 1). Lokale und systemische Reaktionen wurden kategorisiert entsprechend ihrem zeitlichen Auftreten in Soforttyp-Reaktionen (innerhalb von 30 min nach Injektion) und Spättyp-Reaktionen (> 30 min nach Injektion).

Die Abstände zwischen den Injektionen betrugen jeweils eine Stunde, die Patientin wurde kontinuierlich überwacht. Regelmäßige klinische Untersuchungen sowie Lungenfunktionskontrollen dienten der frühzeitigen Erfassung etwaiger auftretender unerwünschter Reaktionen. Eine Dosisanpassung musste bei der Patientin wegen Lokalreaktionen 1. Grades erfolgen, systemische Reaktionen traten nicht auf. Am ersten Behandlungstag wurden 0,1 ml, 0,2 ml und 0,3 ml (Lokalreaktion ersten Grades) der ersten Flasche injiziert, am 2. Behandlungstag 0,3 ml, 0,5 ml (Lokalreaktion ersten Grades) und erneut 0,5 ml der ersten Flasche. An Tag drei wurden 0,7 ml, 1,0 ml (Lokalreaktion ersten Grades) und erneut 1,0 ml der ersten Flasche verabreicht, an Tag 4 0,1 ml, 0,2 ml und 0,3 ml der zweiten Flasche, an Tag 5 0,4 ml, 0,6 ml und 0,7 ml (Lokalreaktion ersten Grades) der zweiten Flasche. Vom 2. – 5. Behandlungstag erfolgte abends die intravenöse Gabe von jeweils 1 Ampulle Fenisital®, die Patientin wurde am sechsten Tag aus der stationären Behandlung entlassen.

Vier Wochen nach Beendigung der Dosissteigerungsphase erfolgte eine Boosterung mit erneut drei Injektionen an einem Behandlungstag (Flasche 2 0,6 ml, 0,8 ml und 1,0 ml), hiernach wur-

Tab. 1 Lokalreaktionen (übermäßige Schwellung/Rötung der Injektionsstelle, Einteilung nach dem Durchmesser der Schwellung)
Erfassung unerwünschter Wirkungen (nach [3]) und weiteres Vorgehen in der Dosissteigerung (nach [19])

Einteilung	Durchmesser der Schwellung	weiteres Vorgehen
Grad 0	< 5 cm	Dosissteigerung nach Dosierungsschema
Grad 1	5 – 8 cm	Wiederholung der letzten Dosis
Grad 2	8 – 12 cm	Dosisreduktion 1 Schritt im Dosierungsschema
Grad 3	12 – 20 cm	Dosisreduktion 2 Schritte im Dosierungsschema
Grad 4	> 20 cm	Dosisreduktion 3 Schritte im Dosierungsschema

de die Patientin mit der Erhaltungsdosis von Flasche 2 1,0 ml Tyrosin TU Rattenepithelien in monatlichen Abständen weiterbehandelt.

Verlaufskontrolle

Drei Monate nach Beginn der spezifischen Immuntherapie ging es der Patientin subjektiv sehr gut, die Infekthäufigkeit sowie die häufigen Halsschmerzen hatten abgenommen. Fünf Monate nach Beginn berichtete die Patientin über nur noch gelegentlich bei Kontakt mit Laborratten auftretendes Halskratzen sowie selten auftretenden Niesreiz, sie empfand ihre Symptome als deutlich gebessert. Eine RAST-Kontrolle zu diesem Zeitpunkt zeigte ein Gesamt-IgE von 296 kU/l sowie ein spezifisches IgE auf Rattenepithelien von 0,51 kUA/l, CAP-Klasse I (Pharmacia UniCAP, Freiburg) (Abb. 1).

Die Erhaltungsinjektionen wurden noch für ein weiteres Jahr fortgeführt, die Patientin ist subjektiv beschwerdefrei. Die RAST-Kontrolle ergab ein Gesamt-IgE von 182 kU/l sowie ein spezifisches IgE auf Rattenepithelien von <0,35 kUA/l entsprechend CAP-Klasse 0 (Pharmacia UniCAP, Freiburg) (Abb. 1).

Diskussion

Die therapeutische Effektivität der SIT mit subkutanen Injektionen von Allergenen oder Allergoiden wurde in zahlreichen klinischen Studien nachgewiesen [5–7], wenngleich die immunologischen Wirkmechanismen der Behandlung bis heute nicht ausreichend bekannt sind. Ihre Wirkung auf T-Lymphozyten scheint jedoch eine wichtige Rolle zu spielen [8, 9]. Die Applikation möglichst großer Allergenmengen in möglichst kurzer Zeit führt relativ rasch zu einer Verschiebung des T_{H1} -/ T_{H2} -Verhältnisses zugunsten der T_{H1} -Antwort [10]. Langfristig zeigt sich eine verminderte allergenspezifische IgE-Produktion [11] wie auch eine Beeinflussung so genannter Effektorzellen wie den Mastzellen, den basophilen und den eosinophilen Granulozyten [12, 13].

Bezüglich der Behandlung von Tierhaarallergien mittels spezifischer Immuntherapie existieren nur wenige kontrollierte Studien. Die bislang durchgeführten doppelblinden, Placebo kontrollierten Studien wurden bei Katzen- und Hundeallergikern durchgeführt [14–17] und konnten in den jeweils gemessenen Parametern (je nach Studiendesign spezifische und unspezifische Provo-

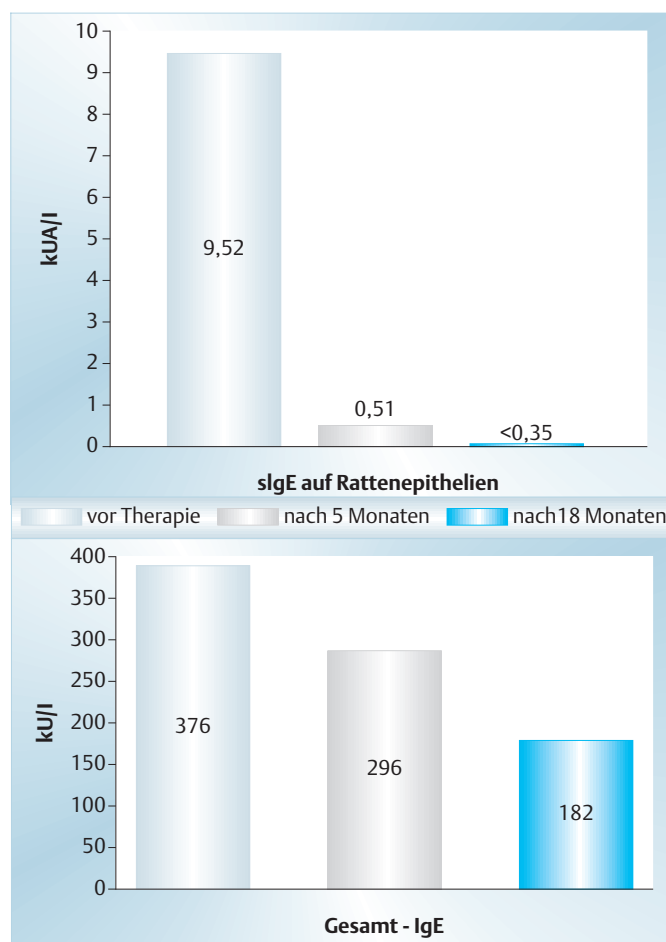


Abb. 1 Serologie der Patientin (UniCAP, Pharmacia, Freiburg).

kationstestungen, IgE und IgG) insgesamt ein besseres Abschneiden der Verumgruppe aufzeigen. Des Weiteren existiert ein Fallbericht von Gottlöber et al. [18] zur SIT einer 28-jährigen Pferdezüchterin auf Pferdeepithelien, hier konnte schon nach 3 Monaten eine Besserung der Symptomatik festgestellt werden.

Die Durchführung der SIT bei ungewöhnlichen Sensibilisierungen wird von vielen Allergologen sehr zurückhaltend gesehen. Befürchtet werden vor allem eine qualitative Minderwertigkeit der Extrakte gegenüber z.B. Pollen- oder Milbenextrakten, aus-schlaggebend ist oft aber auch das Vorhandensein von nur wenigen kontrollierten Studien zu spezifischen Immuntherapien auf diese Allergene. Bei eindeutig nachgewiesener IgE-vermittelter Reaktion, nachgewiesener Aktualität des Allergens und Identifizierung als auslösendes Agens, unbefriedigender Wirksamkeit alternativer Therapien (z.B. medikamentöse Therapie) oder drohendem Etagenwechsel, nicht möglicher absoluter Allergenka-renz sowie dem Fehlen von Kontraindikationen für die Durch-führung einer SIT kann die SIT auch auf ungewöhnliche Allergene indiziert sein.

Im von uns beschriebenen Fall wurde eine 33-jährige Patientin mit einer inhalativen Allergie auf Rattenepithelien mittels spezi-fischer Immuntherapie behandelt. Die Therapie wurde nicht als konventionelle spezifische Immuntherapie, sondern als Rush-Immuntherapie unter stationären Bedingungen durchgeführt. Diese Behandlungsform der Rush-Immuntherapie auf Inhala-

tionsallergene sollte bislang nur von hierauf spezialisierten, allergologisch erfahrenen Einrichtungen durchgeführt werden. Wir entschlossen uns zur Wahl dieses Dosissteigerungsschemas, da der Patientin die Behandlung sonst nicht möglich geworden wäre. Eine viermonatige Allergenkenz, wie während der Dosissteigerungsphase einer konventionellen SIT wünschenswert gewesen wäre, war aus beruflichen Gründen unmöglich, hinzu kam der lange Anfahrtsweg der Patientin sowie der Wunsch nach möglichst rascher Durchführung der Behandlung und nach möglichst raschem Behandlungserfolg. Die Verträglichkeit der Behandlung war unter Allergenkenz in der Dosissteigerungsphase bis auf übersteigerte Lokalreaktionen sehr gut, Allgemeinreaktionen traten nicht auf. Bereits drei Monate nach Behandlungsbeginn verspürte die Patientin subjektiv eine Beschwerdebesse- rung. Nach 18 Monaten Therapie war die Patientin beschwerdefrei, ein spezifisches IgE gegen Rattenepithelien ist nicht mehr nachweisbar. Sie kann ihren Beruf als Neurobiologin mit Forschungstätigkeit im Tierlabor mit Laborratten wieder uneingeschränkt ausüben.

Wir konnten bei der von uns beschriebenen Patientin mittels spezifischer Immuntherapie auf Rattenepithelien bei guter Verträglichkeit der Behandlung eine deutliche Besserung des Krankheitsbildes erzielen und der Patientin damit eine weitere Ausübung ihres Berufes ermöglichen.

Literatur

- ¹ Ring J. Angewandte Allergologie. München: MMW-Verlag, 1991
- ² De Blay F, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne cat allergen (Fel d 1). Am Rev Respir Dis 1991; 143: 1334–1339
- ³ Malling HJ, Weeke B. Position Paper Immunotherapy of the EAACI. Allergy 1993; 48: 9–35 (and Appendices)
- ⁴ Ahnefeld FW, Barth J, Dick W, Doenicke A, Fuchs T, Gervais H, Laubenthal H, Lollgen H, Lorenz W, Mehrken HH et al. Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen. Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. Anaesthesist 1994; 43: 211–222
- ⁵ Bousquet J, Maasch HJ, Martinot B, Hejjaoui A, Wahl R, Michel FB. Double blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. II. Comparison between parameters assessing the efficacy of immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 439–446
- ⁶ Haugaard L, Dahl R. Immunotherapy in patients allergic to cat and dog dander. I. Clinical results. Allergy 1992; 47: 249–254
- ⁷ Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H et al. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years treatment. J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 955–964
- ⁸ Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, Urwyler A, Dahinden C, Müller UR. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN-gamma secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. J Immunol 1995; 154: 4187–4194
- ⁹ Kesarwala HH, Maccia C, Amaram N, Szep R, Papageorgiu P. Suppressor T cells and soluble suppressor factors in allergy: effect of immunotherapy. Clin Allergy 1984; 14: 519–524
- ¹⁰ Secrist H, Chelen CJ, Wen Y, Marshall JD, Umetsu DT. Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 production in CD4+ T cells from allergic individuals. J Exp Med 1993; 178: 2123–2130
- ¹¹ Creticos PS, van Metre TE, Mardiney MR, Rosenberg GL, Norman PS, Adkinson NF Jr. Dose response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy J Allergy Clin Immunol 1984; 73: 94–104
- ¹² Durham SR, Varney V, Gaga M, Jacobson MR, Frew AJ, Kay AB. Immunotherapy suppresses T lymphocyte infiltration in the cutaneous late phase reaction. J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 299–304
- ¹³ Iliopoulos O, Proud D, Adkinson NF Jr. Effects of immunotherapy on the early, late, and rechallenge reaction to provocation with allergen: changes in inflammatory mediators and cells. J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 855–858
- ¹⁴ Valovirta E, Koivikko A, Vanto T, Viander M, Ingeman L. Immunotherapy in allergy to dog: a double-blind clinical study. Ann Allergy 1984; 53: 88–92
- ¹⁵ Ohman JL, Findlay SR, Leitermann KM. Immunotherapy in cat-induced asthma. Double-blind trial with evaluation of in vivo and in vitro responses. J Allergy Clin Immunol 1984; 74: 230–239
- ¹⁶ van Metre TE, Marsh DG, Adkinson NF Jr et al. Immunotherapy for cat asthma. J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 1055–1068
- ¹⁷ Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Heilborn H, Norrlind K, Pegelow KO, Löwenstein H. Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. I. Clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma. J Allergy Clin Immunol 1986; 77: 478–487
- ¹⁸ Gottlöber P, Gall H, Peter RU. Spezifische Hyposensibilisierung (Immuntherapie) mit Tierepithelien. Allergo J 2000; 9: 217–220
- ¹⁹ Klimek L, Reske-Kunz AB, Saloga J. Spezifische Immuntherapie – Hyposensibilisierung. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1999