

Allergische Spät- und Sofortypreaktionen an Haut- und Nasenschleimhaut

Nutzen der sublingualen Immuntherapie bei Pollen-induzierter saisonaler Rhinitis und Konjunktivitis

Prof. Dr. med. Ralph Mösges,

Universitätsklinik Köln,

Institut für medizinische Statistik, Informatik und Epideminologie, Köln

Mit steigender Prävalenz allergischer Krankheiten wächst der Wunsch nach einer effektiven – möglichst kausalen – Therapie, die für den Arzt einfach durchzuführen ist, vom Patienten gut toleriert wird, die wenig Nebenwirkungen hat und kostengünstig ist. Mit der sublingualen spezifischen Immuntherapie (SLIT) scheint eine Behandlungsmethode gefunden zu sein, die fast allen diesen Wünschen gerecht wird und somit eine sinnvolle Alternative zur klassischen subkutanen Hyposensibilisierung darstellt. Dies erklärt den zunehmenden Einsatz der SLIT zur Behandlung allergischer Atemwegserkrankungen. Schon im 2001 erschienenen Positionspapier der WHO-Arbeitsgruppe ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) wurde die SLIT als fester Bestandteil des therapeutischen Spektrums bei der Behandlung von allergischer Rhinitis und Asthma sowie deren Prävention eingeordnet [Bousquet J et al., 2001]. Dies wurde in der Fortschreibung 2008 bestätigt, die auf einem Positionspapier zur Hyposensibilisierung von 2007 aufbaut.

Die Applikation der Allergene in Tablettenform macht die sublinguale Immuntherapie noch einfacher dosierbar und applizierbar. Zum einen entfällt das Zählen der Tropfen, womit Anwendungsfehler minimiert werden und die Medikamentensicherheit erhöht werden kann. Zum anderen lässt sich eine Tablette besser über den erforderlichen Zeitraum unter der Zunge halten als eine Flüssigkeit. Viele Patienten können nur schwer die notwendige Menge des Allergenextraktes lange genug unter der Zunge halten. Gerade Kinder, die ideale Zielgruppe für eine Immunisierung „ohne Spritze“, haben hierbei oft Schwierigkeiten.

Aus diesen Gründen haben einige Hersteller von Allergenlösungen Tabletten zur SLIT entwickelt, für die in den letzten Jahren einige Studien zum Beleg von Wirksamkeit und Sicherheit dieser Applikationsform durchgeführt wurden:

Pradalier et al. zeigten in einer doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie, dass sich bei Patienten mit einer durch Gräserpollen ausgelösten allergischen Rhinokonjunktivitis unter einer Therapie mit Tropfen zur Dosissteigerung und Tabletten (Stallergenes) zum Dosierhalt die Symptome der Konjunktivitis signifikant verbesserten und einem allergischen Asthma bronchiale vorgebeugt werden konnte [Pradalier et al. 1999].

In einer Untersuchung mit 48 Kindern, die an einer durch Gräserpollen induzierten Allergie litten, fanden Caffarelli et al. heraus, dass die präseasonale sublinguale Applikation in



Tablettenform zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtsymptome, insbesondere der bronchialen Hyperreaktivität führt. Es fanden sich weder unerwünschte lokale noch systemische Reaktionen [Caffarelli et al. 2000]. In einer Studie zur Medikamentensicherheit mit dem gleichen Präparat (LAIS, Lofarma) konnten über einen Behandlungszeitraum zwischen 12 und 36 Monaten nur wenige lokale Nebenwirkungen beobachtet werden (7,5 % der Patienten). Systemische Reaktionen traten nicht auf [Lombardi et al. 2001].

In einer weiteren randomisierten doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit dem Gräserpollen-Präparat der Firma Stallergenes wurden verschiedene Tablettendosierungen für die Dosissteigerungsphase getestet. Die Erhaltungsdosis wurde in Tropfenform appliziert. Es konnte gezeigt werden, dass in allen Gruppen zügig die Erhaltungsdosis erreicht werden konnte, wobei die Nebenwirkungsrate zwischen 33,3 % und 43,8 % in den Behandlungsgruppen und 12,5 % in der Placebogruppe betrug. Es handelte sich größtenteils um lokale orale Symptome sowie leichte systemische Reaktionen (gastrointestinale Beschwerden, Rhinokonjunktivitis). Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen traten nicht auf [Grosclaude et al. 2002].

André et al. führten eine ebenfalls randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Sublingualtabletten (Stallergenes) zur Immunisierung bei einer Allergie gegen Traubenkraut (Ragweed) durch [André et al. 2003]. Die Patienten erhielten Tropfen zur Dosissteigerung, Tabletten zum Dosiserhalt. Bezogen auf das Gesamtkollektiv konnte in der Behandlungsgruppe eine Verbesserung der Symptome und eine Verminderung des Medikamentenverbrauches gesehen werden. Diese unterschieden sich jedoch nicht signifikant von der Placebogruppe. Betrachtet man nur die Patienten, die die höchste Erhaltungsdosis (3 Tabletten/3-mal wöchentlich) erhielten, fanden sich für einige Einzelsymptome und den Konjunktivitis-Gesamt-Score, nicht jedoch für den Medikamentenverbrauch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Durham publizierte eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte internationale multizentrische Studie mit 855 Patienten, die an einer Gräserpollenallergie litten. Getestet wurden drei verschiedene Dosierungen einer Sublingualtablette (Prograss, ALK-Abello) gegen ein Placebo. Während sich bei der niedrigen und mittleren Dosis (2500 beziehungsweise 25000 SQ/Tag) keine bis geringe, nicht signifikante Besserung der Rhinitissymptome und des Medikamentenverbrauches zeigte, konnte bei der höchsten Dosierung (75000 SQ/Tag) eine signifikante Symptom- und Medikamentenreduktion festgestellt werden. Entsprechend konnte sich unter dieser Dosierung durch einen signifikanten Anstieg der „Well days“, das heißt der Tage ohne Medikamenteneinnahme und mit einem Rhinokonjunktivitis-Score < 2, eine deutliche Zunahme der Lebensqualität erzielt werden. Die Behandlung wurde von den Patienten gut toleriert [Durham 2006].

Dahl belegte, dass eine viermonatige präseasonale Behandlung mit Sublingualtabletten noch bessere Ergebnisse erzielt, jedoch bei den meisten Patienten auch zu passageren lokalen Irritationen der Schleimhaut führt [Dahl 2007].

Eine Tablette, die eine Mischung von 5 Gräserextrakten enthält, wurde ebenfalls erfolgreich



erprobt und für die Behandlung der saisonalen Rhinokonjunktivitis im Erwachsenenalter und seit diesem Jahr auch für Kinder ab sechs Jahren zugelassen [Didier 2007, Wahn 2009]. Auch die Lieschgrastablette wurde erfolgreich bei Kindern eingesetzt und europaweit zugelassen [Bufe 2009].

In den letzten Jahren sind zahlreiche Studien mit teilweise großen Patientenzahlen durchgeführt worden, die die Wirksamkeit und Sicherheit von SLIT-Tabletten belegen konnten. Es handelte sich in der Regel um Studien, in denen Tabletten ohne langwierige Auftitration gegen ein Placebo getestet wurde. Einen Vergleich von SLIT-Tropfen und -Tabletten gibt es bisher noch nicht.

Damit steht eine neue wirksame Darreichungsform für Allergenextrakte zur sublingualen Immunisierung zur Verfügung, die die Applikation noch einfacher und sicherer macht. Die Patienten reagieren auf diese Entwicklung mit einer höheren Akzeptanz und Compliance [Passalacqua 2007].

