

# Spezifische Immuntherapie in der Schweiz – sublingual oder subkutan?

## Immunothérapie spécifique en Suisse – sublinguale ou sous-cutanée?

Peter Eng<sup>a</sup>, Conrad Hauser<sup>b</sup>, Arthur Helbling<sup>c</sup>, Peter Schmid-Grendelmeier<sup>d</sup>, François Spertini<sup>e</sup>, Andreas Bircher<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Pädiatrische Allergologie und Pneumologie, Kinderklinik Aarau und Kinderspital Luzern; <sup>b</sup> Unité d'Allergologie, Hôpitaux Universitaires de Genève;

<sup>c</sup> Allergologisch-Immunologische Poliklinik, Inselspital Bern; <sup>d</sup> Allergiestation, Dermatologische Universitätsklinik, Zürich;

<sup>e</sup> Division d'Immunologie et d'Allergie, CHUV, Lausanne; <sup>f</sup> Allergologische Poliklinik, Dermatologische Universitätsklinik, Basel

Die Autoren sind Mitglieder der Fachkommission der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI)

### Quintessenz

- Die spezifische Immuntherapie (IT) ist die einzige kausale Behandlungsform allergischer Krankheiten.
- Für den Therapieerfolg einer Immuntherapie entscheidend sind: Nachweis einer IgE-vermittelten Allergie, richtige Selektion der Patienten, Wahl des Extraktes mit den für den Patienten relevanten Allergenen, geeignetes Therapieschema sowie Führung des Patienten.
- Die Indikation zur Immuntherapie, die Wahl des Extraktes und des Verfahrens soll durch den Spezialisten erfolgen. Die Durchführung der Immuntherapie kann unter Beachtung von Vorsichtsmassnahmen vom Hausarzt übernommen werden.
- Die subkutane Immuntherapie hat eine gut dokumentierte klinische Wirksamkeit und ist als «Goldstandard» der Immuntherapie weit verbreitet. Zudem vermag sie das Risiko des Etagenwechsels, das heisst das Fortschreiten der allergischen Rhinitis zum Asthma bronchiale zu reduzieren und das Auftreten weiterer Sensibilisierungen einzudämmen. Dies ist aktuell nur für die subkutane Immuntherapie nachgewiesen.
- Immuntherapien können ab dem 6. Lebensjahr begonnen werden. Studiendaten für Kinder unter 5 Jahren gibt es weder mit der sublingualen noch subkutanen Immuntherapie.
- Immuntherapien mit oral zugeführten und geschluckten Allergenen sollen nicht mehr durchgeführt werden. Ihre Wirksamkeit ist nicht genügend dokumentiert. Nasal applizierte Immuntherapien wurden in einzelnen Studien als wirksam beschrieben, die Daten sind aber für eine Stellungnahme nicht ausreichend.
- Die Einführung der sublingualen Immuntherapie als Alternative zur subkutanen Immuntherapie wird zur Zeit viel diskutiert. Hersteller der Extrakte und Befürworter der sublingualen Immuntherapie betonen die Einfachheit und Sicherheit dieser lokalen Form der Immuntherapie.
- Metaanalysen dokumentieren eine Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie bei Erwachsenen mit allergischer Rhinitis für saisonale (nicht aber perenniale) Allergene bei Verwendung sehr hoher Allergendosen.
- Die Allergen-Konzentrationen der in der Schweiz registrierten sublingualen Extrakte und die Dosierungsempfehlungen sind um ein Mehrfaches geringer als die in den Studien als wirksam beschriebenen Allergenmengen. Bei Anwendung entsprechend hoher Allergendosen steigen die Kosten für das Extrakt stark an.
- Die Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie bei Kindern und Jugendlichen ist nicht nachgewiesen.
- Die Autoren weisen darauf hin, dass die aktuelle Datenlage zur sublingualen Immuntherapie kontrovers ist. Sie haben Vorbehalte hinsichtlich der breiten Anwendung dieser Therapieform in der täglichen Praxis. Die sublinguale Immuntherapie kann mit den in der Schweiz aktuell registrierten Präparaten und der vorgesehenen Dosierung *nicht* empfohlen werden.



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 1282 oder im Internet unter [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

## Quintessence

- *L'immunothérapie spécifique est la seule forme de traitement causal des maladies allergiques.*
- *Les éléments suivants sont décisifs pour le succès d'une immunothérapie: mise en évidence d'une allergie par médiation IgE, sélection correcte des patients, choix de l'extrait contenant les allergènes pertinents pour le patient, schéma thérapeutique et prise en charge du patient adéquats.*
- *L'indication à l'immunothérapie, ainsi que le choix de l'extrait et du procédé doivent être confiés au spécialiste. Sous réserve de mesures de surveillance adéquates, l'exécution de l'immunothérapie peut être confiée au médecin de premier recours.*
- *L'immunothérapie sous-cutanée a une efficacité clinique bien documentée et est largement reconnue comme «goldstandard» de l'immunothérapie. De plus, elle est apte à réduire le risque de changement d'étage, c'est-à-dire la progression de la rhinite allergique vers l'asthme bronchique, ainsi qu'à enrayer la survenue de nouvelles sensibilisations. Cela n'a actuellement été démontré que pour l'immunothérapie sous-cutanée.*
- *Les immunothérapies peuvent être commencées dès la 6<sup>e</sup> année de vie. En-dessous de l'âge de 5 ans, on ne possède aucune donnée d'études pour l'immunothérapie ni sublinguale, ni sous-cutanée.*
- *Les immunothérapies par des allergènes administrés par voie orale ne devraient plus être pratiquées. Leur efficacité n'est pas suffisamment documentée. Les immunothérapies appliquées par voie nasale ont été décrites comme efficaces dans quelques études, mais les données dont on dispose ne sont pas suffisantes pour permettre une prise de position.*
- *On discute actuellement beaucoup de l'introduction de l'immunothérapie sublinguale comme alternative à l'immunothérapie sous-cutanée. Les fabricants des extraits et les adeptes de l'immunothérapie sublinguale mettent en avant la simplicité et la sécurité de cette forme d'administration locale de l'immunothérapie.*
- *Pour les allergènes saisonniers (mais non pas pérenniaux) et chez les adultes atteints de rhinite allergique, les méta-analyses documentent une efficacité de l'immunothérapie sublinguale à très hautes doses d'allergènes.*
- *Les concentrations d'allergènes des extraits sublinguaux enregistrés en Suisse et les recommandations posologiques sont plusieurs fois inférieures aux quantités décrites comme efficaces dans les études. En utilisant des doses d'allergènes décrites comme efficaces, les coûts pour l'extrait augmentent considérablement.*
- *Chez les enfants et les adolescents, l'efficacité de l'immunothérapie sublinguale n'est pas prouvée.*
- *Les auteurs signalent que les données actuelles sur l'immunothérapie sublinguale sont sujettes à controverses. Ils émettent des réserves pour un usage large de cette forme de traitement en pratique courante. L'immunothérapie sublinguale ne peut pas être recommandée, ni avec les préparations actuellement enregistrées en Suisse, ni aux dosages préconisés par les fabricants.*

Traduction Dr B. Croisier



Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 1283 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

## Einleitung

Die allergischen Krankheiten haben in den letzten 50 Jahren weltweit zugenommen [1]. Zwar werden die pathophysiologischen Mechanismen immer besser verstanden und dadurch neue, wirksame Medikamente entwickelt, aber der klinische Stellenwert der allergischen Erkrankungen in unserer Gesellschaft ist ungebrochen hoch. Diverse Longitudinal-Studien haben überdies gezeigt, dass die heute empfohlenen Massnahmen zur primären Allergieprävention oft nur eine geringe Wirkung erzielen.

Die einzige kausale Behandlung allergischer Krankheiten ist die spezifische Immuntherapie. Die subkutane Allergen-Injektion ist dabei als «Gold-Standard» der Immuntherapie weit verbreitet. Neue immunologische Techniken erlauben Einsicht in ihre Wirkungsweise [2, 3].

Allerdings hat diese parenterale Form der Allergen-Applikation auch Nachteile. Sie erfordert Arztvisiten und einige Patienten empfinden die Injektionen als unangenehm. Im weiteren besteht ein gewisses Risiko für Nebenwirkungen. Auf der Suche nach leichter durchführbaren, effizienten und sicheren Formen der Immuntherapie fokussierte sich das Interesse in letzter Zeit auf die topische Verabreichung der Allergene. Diese nicht injizierten Formen der Immuntherapie werden unter dem Begriff *lokale Immuntherapie* zusammengefasst. Sie sollen den Vorteil einer Stimulation des lokalen Immunsystems haben, gewissermassen am Ort des allergischen Geschehens, ohne allgemeine Nebenwirkungen aufzuweisen.

Die aktuell am meisten diskutierte Form der lokalen Immuntherapie ist die sublinguale Allergen-Verabreichung. Bei den heutigen Präparaten werden die Allergene als Tropfen oder lösliche Tabletten während 2 Minuten unter der Zunge behalten und anschliessend entweder ausgespuckt (sublingual-spit) oder geschluckt (sublingual-swallow). Im allgemeinen wird die sublingual-swallow-Form empfohlen, weil damit zusätzlich zur lokalen Wirkung in der sublingualen Mukosa auch eine Resorption im Gastrointestinaltrakt mit anschliessender systemischer Wirkung erzielt wird [4]. Um den Abbau des Allergen-Extraktes durch den Speichel und die Enzyme des Verdauungstraktes zu kompensieren, werden in neueren Arbeiten zum Teil sehr hohe

Allergen-Konzentrationen verabreicht [5–7]. In einigen dieser Studien wurde eine klinische Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie bei gleichzeitig geringer Inzidenz von Nebenwirkungen dokumentiert, weshalb diese Form der Immuntherapie propagiert wird.

In der Schweiz werden zur Zeit Anstrengungen unternommen, die sublinguale Immuntherapie als Alternative zur subkutanen Immuntherapie in die tägliche Praxis einzuführen. Hersteller und Befürworter der sublingualen Immuntherapie betonen die Einfachheit und Sicherheit dieser lokalen Form der Immuntherapie [8]. Dies soll insbesondere bei Kindern Vorteile bringen. Die Autoren sehen sich deshalb veranlasst, den Stand der aktuellen Datenlage darzustellen.

## WHO-Positions-Paper zur Immuntherapie

Ein Expertenteam von 22 Allergologen hat sämtliche bis 1998 publizierten DBPC-Studien zur Immuntherapie beurteilt [4] und in einem separaten Abschnitt auch Empfehlungen zu den einzelnen Formen der lokalen Immuntherapie veröffentlicht (Tab. 1 [↔](#)).

Nach Bewertung von 7 bis 1998 publizierten DBPC-Studien der *sublingualen Immuntherapie* mit signifikanter klinischer Wirksamkeit in der Verum-Gruppe kam das Expertenteam zum Schluss, dass die sublinguale Immuntherapie als Alternative zur subkutanen Form unter gewissen Einschränkungen in Frage kommt: «*High dose sublingual-swallow and local nasal immunotherapy may be viable alternatives to parenteral injection therapy to treat allergic airway disease (not food or nickel)*». Eine wichtige Einschränkung war, dass die sublinguale Immuntherapie bei Kindern noch nicht empfohlen wurde, da bis damals zu wenige pädiatrische Studien publiziert worden sind.

In der Folge fühlten sich viele Befürworter der lokalen Immuntherapie durch die Aussagen im Position-Paper bestätigt, und es entwickelte sich in den allergologischen Fachzeitschriften eine lebhafte Debatte über den Stellenwert dieser Therapieform. Das WHO-Expertenteam präziserte deshalb ein Jahr später seine Aussagen zur sublingualen Immuntherapie: «*Again, the WHO-Position-Paper is not advocating this form of immunotherapy but advocating more research in this area*» [9].

In einem weiteren 2001 publizierten Position-Paper (Allergic rhinitis and its impact on asthma: ARIA) [10] wurde die sublinguale Immuntherapie als valable Alternative zur subkutanen Immuntherapie nicht nur bei Erwachsenen sondern neu auch bei Kindern bezeichnet. Dies, obwohl die Zahl der publizierten Studien zur sublingualen Immuntherapie bei Kindern, einer wichtigen Zielgruppe dieser Therapieform, nach wie vor sehr klein war.

**Tabelle 1. Empfehlungen für die lokale Immuntherapie.**

Lokale Immuntherapie	Empfehlungen des WHO-Position-Papers [4]
Oral	Wirksamkeit nicht bewiesen; nicht empfohlen
Sublingual-swallow	Mögliche Alternative zur subkutanen IT für Erwachsene mit saisonalen respiratorischen Allergien. Nicht indiziert für Kinder, ausser im Rahmen von kontrollierten Studien
Bronchial	Hohes Gefahrenpotential, nicht empfohlen
Nasal	Mögliche Alternative zur subkutanen IT für Erwachsene mit allergischer Rhinitis

## Immunologische Wirkungsmechanismen der subkutanen und sublingualen Immuntherapie

Der immunmodulierende Effekt der subkutanen Immuntherapie ist relativ gut dokumentiert [3, 11, 12], währenddem über die Wirkungsweise der sublingualen Immuntherapie bisher wenig Klarheit besteht.


Die subkutane Allergen-Applikation führt zu einer Veränderung der lymphozytären Antwort mit Reduktion der in den T-Helfer-2(Th2)-Zellen produzierten Zytokine Interleukin-4 (IL-4) und IL-13 (Stimulation der IgE-Produktion) sowie IL-5 (Aktivierung von Eosinophilen) [3, 12]. Im Gegenzug kommt es zur Stimulation der Th1-Lymphozyten mit Erhöhung von Interferon- $\gamma$  und IL-2. Dieses auch als «Th2/Th1-Switch» genannte Phänomen führt zu einer Veränderung der Effektorzellen mit lokaler Reduktion der Anzahl Mastzellen, Eosinophilen und Basophilen und konsekutiv reduzierter Freisetzung von Mediatoren [13].

Eine wesentliche Rolle dürfte auch die Hochregulation von IL-10, welches antiinflammatorisch wirkt, während der subkutanen Immuntherapie spielen [14]. Zusätzlich konnten neuere Studien zeigen, dass eine weitere T-Zell-Population – sogenannte regulatorische T-Zellen (Treg) – bei der Immuntherapie auch eine wichtige Funktion einnimmt [15].

Der «Th2/Th1-Switch» konnte für die sublinguale Immuntherapie bisher nicht nachgewiesen werden, der genaue immunologische Wirkungsmechanismus der SLIT bleibt ungeklärt. Er dürfte sich aber von demjenigen der subkutanen Immuntherapie unterscheiden, beruhend auf dem theoretischen Konzept der lokalen Toleranzinduktion durch Reduktion der lokalen Effektorzell-Antwort.

## Klinische Wirksamkeit

### Subkutane Immuntherapie

Viele DBPC-Studien über die subkutane Immuntherapie wurden bisher in «peer-reviewed»-Zeitschriften publiziert. Tabelle 2  stellt eine «evidence based»-Übersicht dar der aktuellen Indikation zur subkutanen spezifischen Immuntherapie.

Metaanalysen von Studien über die Wirksamkeit der subkutanen Immuntherapie bei Asthma zeigen eine Reduktion der bronchialen Hyperreaktivität, eine Verbesserung des FEV<sub>1</sub> und der respiratorischen Symptome sowie Reduktion des Verbrauches antiinflammatorischer Medikamente [16–19]. Wichtig für den Erfolg ist aber eine selektive Patientenauswahl. Kinder und Erwachsene mit schwerem Asthma (FEV<sub>1</sub> <70% des Sollwertes) sowie polysensibilisierte Patienten sollten in der Regel nicht für eine subkutane Immuntherapie ausgewählt werden [20]. Der Langzeit-Effekt über mehrere Jahre nach Absetzen einer 3- bis 5jährigen subkutanen Immuntherapie ist sowohl bei Erwachsenen [21, 22] wie auch bei Kindern [23] gut dokumentiert. Einige kürzlich publizierte Arbeiten zeigten im weiteren, dass bei frühzeitig begonnener subkutaner Immuntherapie im Kindesalter sowohl das Fortschreiten der allergischen Krankheit von der Rhinokonjunktivitis zum Asthma (Etagenwechsel) [24] als auch das Auftreten zusätzlicher neuer Sensibilisierungen signifikant eingeschränkt werden kann [23, 25, 26].

### Sublinguale Immuntherapie

Seit Beginn der 90er Jahre wurde eine beachtliche Anzahl Studien zur sublingualen Immuntherapie veröffentlicht (Übersicht in [27]). Die Resultate dieser Arbeiten sind allerdings sehr

**Tabelle 2. Spezifische Immuntherapie: Indikation und Kontraindikation.**

Indikationen	Kontraindikationen
<i>Pollen-Allergie</i>	Schweres Asthma bronchiale
Kinder und Erwachsene mit Rhinokonjunktivitis pollinosa $\pm$ leichtes bis mittelschweres Asthma	(FEV <sub>1</sub> <70% trotz Therapie mit top. Steroiden)
<i>Allergie auf Hausstaubmilben und Tierepithelien</i>	Irreversible Luftwegobstruktion
Kinder und Erwachsene mit Rhinokonjunktivitis $\pm$ leichtes bis mittelschweres Asthma mit:	Schwere atopische Dermatitis
Persistenz der Symptome trotz Entfernung der Haustiere	Schwere Herzkrankheit
Berufliche Exposition	Immunmangelsyndrom und andere immunologische Erkrankungen
Persistenz der Symptome trotz erfolgter Hausstaubsanierung	Malignom
Ungenügender Wirkung der medikamentösen Therapie	Behandlung mit Betablocker und ACE-Hemmer
<i>Insektengiftallergie</i>	Polyallergiker
Kinder und Erwachsene mit respiratorischen $\pm$ kardiovaskulären Symptomen	Kinder <5 Jahre
<i>Schimmelpilzallergie</i>	Patienten mit schlechter Compliance
Bei saisonaler Rhinokonjunktivitis oder Asthma, bedingt durch Allergie auf Alternaria- oder Cladosporiumsporen	

heterogen ausgefallen. In einer Analyse von 23 DBPC-Studien, welche im Zeitraum 1990–2002 publiziert wurden, fand sich in 26% eine Reduktion sowohl der Symptom-Scores wie auch des Medikamentenverbrauchs. In 35% der Arbeiten verbesserte sich nur einer dieser beiden Verlaufparameter und in 39% liess sich kein statistisch signifikanter Effekt nachweisen [27]. Die meisten dieser Studien sind durch Firmen gesponsert und wurden im Mittelmeerraum (Frankreich, Italien, Türkei und Griechenland) durchgeführt. Auffällig ist die grosse Bandbreite der verwendeten Allergen-Dosen, die zwischen der 3- und 500fachen der üblicherweise applizierten subkutanen Dosis variieren.

Bei genauer Betrachtung der Arbeiten fällt auf, dass die Resultate oft weniger überzeugend ausfallen als in den Abstracts dargestellt. Einige Arbeiten weisen eindeutige methodische Fehler auf, andere verzeichnen eine ungewöhnlich hohe Anzahl von Patienten (40–50%), welche die Studie abbrachen, oft mit der Begründung einer ungenügenden klinischen Wirkung [5, 28, 29]. Da stellt sich die Frage nach einer korrekten Rekrutierung und nach einer ausreichenden Patienten-Information!

In einer kürzlich erschienene Meta-Analyse der Cochrane-Library über die Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie bei allergischer Rhinitis wurden 22 bis Ende 2002 publizierte Studien mit insgesamt 979 Patienten bewertet [30]. Die meisten Arbeiten wurden durchgeführt mit Hausstaubmilben- [6], Gräser- [5] und Parietaria-Allergenen [5]. Andere Studien verwendeten Oliven- [2], Ragweed- [1], Zypressen- [1] und Birkenpollen [1] sowie Katzenepithelien [1]. Alle 22 Arbeiten zeichneten als primäre Endpoints der Untersuchung Rhinitis-Symptomscores auf, 17 davon zusätzlich auch den Medikamentenverbrauch. Die Analyse ergab zwar eine signifikante Reduktion beider Studienparameter, aber insgesamt waren die Resultate heterogen. Vier Arbeiten wurden mit insgesamt 152 Kindern durchgeführt. Die Analyse zeigte für Kinder keinen signifikanten Effekt sowohl hinsichtlich klinischem Symptomverlauf wie auch hinsichtlich Reduktion des Medikamentenverbrauchs. Weitere Subgruppen-Analysen ergaben auch keinen nachweisbaren Benefit in den sechs Arbeiten mit Milbenextrakten, währenddem die Wirksamkeit in den Studien mit saisonalen Allergenen (Gräserpollen und Parietaria) signifikant war. Doch gilt zu beachten, dass einige dieser analysierten Arbeiten mit saisonalen Allergenen durchgeführt wurden, die in der Schweiz kaum oder nicht relevant sind.

Die Autoren der Cochrane-Meta-Analyse kamen zum Schluss, dass die sublinguale Immuntherapie im Vergleich mit Plazebo einen klinischen Effekt hat hinsichtlich Reduktion der Rhinitis-Symptome und Verbrauch symptomatischer Medikamente. Aber sie hielten auch fest, dass das

Ausmass der klinischen Wirksamkeit bei der sublingualen Immuntherapie nicht quantifiziert und nicht mit anderen Therapien wie zum Beispiel der subkutanen Immuntherapie verglichen werden kann. Die wenigen bisher publizierten Vergleichsstudien lassen diesbezüglich keine Antwort zu. Die Analyse lässt auch keine Aussage über die optimale Allergen-Dosierung bei der sublingualen Immuntherapie machen. Im weiteren ist die klinische Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie bei Kindern nicht nachgewiesen. Da Kinder eine wichtige Zielgruppe der sublingualen Immuntherapie darstellen, sind mehr pädiatrische Studien zwingend notwendig [30].

Eine in der Schweiz durchgeführte DBPC sublinguale Immuntherapie-Studie bei 28 Kindern mit Pollinosis (5- bis 10jährig) mit einem Gräserpollen-Extrakt zeigte eine knapp signifikante Reduktion des Verbrauchs antiallergischer Medikamente bei den Verumbehandelten während der Pollensaison des zweiten Behandlungsjahres [31]. Die klinischen Beschwerden der Pollinosis waren aber in beiden Gruppen während der Zeit des Gräserpollen-Fluges gleich. Ein immunmodulierender Effekt (spezifische IgE) liess sich nicht nachweisen und die Hauttestreaktion (Prick-Test) wie auch der Allergen-spezifische konjunktivale Provokationstest blieben unverändert.

Diese Befunde stehen im Einklang mit den Resultaten einer kürzlich publizierten deutschen Multi-Center-Studie über die Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie bei 161 Kindern mit Gräserpollen-Allergie [32]. Das Protokoll war im ersten Behandlungsjahr doppel-blind, plazebo kontrolliert, im zweiten und dritten Jahr offen, wobei alle Kinder aktiv behandelt wurden. Nach einem Jahr ergaben sich keine Unterschiede zwischen den aktiv und den mit Plazebo sublingual behandelten Patienten. Erst eine aufwändige Subgruppen-Analyse ergab nach dem dritten Behandlungsjahr in einer Gruppe mit schweren Pollinosis-Symptomen eine Verbesserung der klinischen Beschwerden in der Aktivgruppe um 30% versus 10% in der initial mit Plazebo behandelten Gruppe ( $p = 0,046$ ).

### **Sublinguale Immuntherapie – Frage der Dosierung aktuell ungeklärt**

Das einzige in der Schweiz zugelassene Präparat für die sublinguale Immuntherapie (Stallergènes SA, France) empfiehlt im Packungsprospekt eine Erhaltungsdosis von 200 IR («indice de réactivité») pro Woche. Die Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie mit dieser niedrigen Dosierung ist aber nicht genügend belegt. Sämtliche neueren publizierten Studien mit Nachweis einer Wirksamkeit verwendeten 3,5–10× höhere Allergenmengen in der Erhaltungsphase [6, 29, 33]. Bei Einhaltung dieser als wirksam beschrie-



benen Allergen-Dosierungen mit den in der Schweiz zugelassenen Präparaten würden sich die Kosten für das Allergenextrakt auf mehrere tausend Franken erhöhen. Diese Auslagen alleine für das sublinguale Extrakt übersteigen damit die Gesamtkosten einer präseasonalen oder perennalen subkutanen Immuntherapie auch unter Berücksichtigung der Kosten für die Arztvisiten zur Subkutan-Injektion um ein Vielfaches.

### Vergleich subkutane und sublinguale Immuntherapie

Es gibt bisher nur wenige Arbeiten, in denen der klinische Effekt der sublingualen Immuntherapie mit demjenigen der subkutanen Immuntherapie verglichen worden ist [29, 34–37]. Die Studien erfolgten an einer kleinen Anzahl von Patienten und wurden meist offen durchgeführt [34–36].

Eine kürzlich publizierte DBPC «double-dummy»-Studie verglich die Wirksamkeit der sublingualen mit der subkutanen Immuntherapie bei Erwachsenen mit einer dokumentierten Birkenpollen-Allergie [29]. Nach einem Jahr reduzierte sich der Symptom-Score während der Birkenpollen-Saison in beiden aktiv behandelten Gruppen signifikant im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Diese Firmen-gesponserte Arbeit zeichnet sich zwar durch ein gutes Studien-Design aus, aber auch durch wesentliche Einschränkungen und Unklarheiten. Ihre Schlussfolgerung, die Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie sei derjenigen der subkutanen Immuntherapie nicht signifikant unterlegen, lässt sich bei einer kritischen Analyse nicht nachvollziehen. Auffällig ist auch in dieser Studie die hohe Anzahl der Patienten-Dropouts (40% in der Gruppe mit sublingualer versus 20% in derjenigen mit subkutaner Immuntherapie). Folge davon sind zu kleine Patientenzahlen in den zu vergleichenden Gruppen. Dadurch fehlt die statistische Power, um Unterschiede zu dokumentieren. Im weiteren waren die Daten des zweiten Behandlungsjahres wegen zu niedrigem Pollenflug nicht aussagekräftig.

Es sind zweifellos weitere Arbeiten an grösseren Patientenkollektiven erforderlich, um diesbezüglich eine definitive Antwort zu geben.

### Sicherheit

Schwere systemische Reaktionen sind bei der subkutanen Immuntherapie auch mit den neueren hoch gereinigten und gut standardisierten Extrakten nicht vollständig auszuschliessen. Sie treten überwiegend als Sofortreaktionen auf, weshalb der Patient während mindestens 30 Minuten nach der Injektion in der Praxis überwacht werden muss [4]. Die vorgängige Verabreichung von Antihistaminika vermag die Inzi-

denz lokaler und systemischer Nebenwirkungen zu verringern [38]. Betablocker und ACE-Hemmer können systemische Nebenwirkungen verstärken respektive eine erforderliche Behandlung mit Adrenalin beeinflussen. Diese Substanzgruppen sollen deshalb vor Beginn einer Immuntherapie möglichst durch andere Medikamente ersetzt werden. Weitere Risikofaktoren für Nebenwirkungen sind Dosierungsfehler, unkorrekte Injektionstechnik sowie Allergen-Injektion beim klinisch unstablen Patienten, vor allem bei Asthma.

Ärzte, welche Immuntherapie in ihrer Praxis durchführen, müssen deshalb mit allfälligen Risikosituationen vertraut sein, systemische Nebenwirkungen erkennen und deren Behandlung beherrschen [4].

Eines der wichtigsten Argumente von Befürwortern der sublingualen Immuntherapie ist das geringere Risiko von Nebenwirkungen. In ungefähr 8% kommt es allerdings nach sublingualer Applikation und anschliessendem Verschlucken des Allergen-Extraktes zum Auftreten lokaler Beschwerden wie oralem und sublingualem Pruritus oder Bauchschmerzen [39]. Auch systemische Reaktionen sind nicht auszuschliessen. Bei 6 von 23 DBPC-Studien zur sublingualen Immuntherapie wurden systemische Reaktionen wie Rhinitis, Asthma und Urtikaria dokumentiert [27]. Trotz bisher fehlenden Berichten über schwere anaphylaktische Reaktionen nach sublingualer Immuntherapie muss berücksichtigt werden, dass potentielle systemische Reaktionen ausserhalb der Praxis auftreten ohne Möglichkeit einer sofortigen ärztlichen Intervention. Solche Situationen zuhause können zu einer Belastung für Patienten und Angehörige führen.

### Zusammenfassung

Viele neuere publizierte DBPC-Studien dokumentieren zwar den klinischen Benefit der sublingualen Immuntherapie, bei genauerer und kritischer Betrachtung fallen die Ergebnisse für die Patienten aber weniger gut aus als für diejenigen, die eine subkutane Immuntherapie erhalten haben [40]. Im weiteren fehlen für die sublinguale Immuntherapie methodisch einwandfreie Langzeitstudien, während dem nach Beendigung einer 3jährigen subkutanen Immuntherapie ein Langzeiteffekt über Jahre dokumentiert ist [21–23]. Die subkutane Immuntherapie hat einen günstigen Effekt auch auf den Langzeit-Verlauf des allergischen Asthma [16, 17, 19, 23] und vermag das Auftreten neuer Sensibilisierungen einzudämmen [23, 25, 26]. Damit hat die subkutane Immuntherapie das Potential, den natürlichen Verlauf der allergischen Krankheit günstig zu beeinflussen. Diese wichtigen zusätzlichen Eigenschaften sind für die sublinguale Immuntherapie bisher nicht aufgezeigt worden.

Die sublinguale Immuntherapie hat vor allem logistische Vorteile, kann doch der Patient die Behandlung fern von der nächstgelegenen Praxis zuhause durchführen. Genau dies beinhaltet auch ein Risiko in Form einer fehlenden ärztlichen Überwachung. Folgen davon sind mögliche Probleme mit der Compliance und die Gefahr von Fehldosierungen. Zwar kommen Nebenwirkungen bei der sublingualen Immuntherapie seltener vor, doch gilt es zu berücksichtigen, dass sie zuhause ohne ärztliche Kontrolle und Interventionsmöglichkeit auftreten.

In der Schweiz gibt es ein gutes Netzwerk von Allergologen in Praxis und Klinik, welche zur Indikationsstellung und bei möglichen Problemen während der Immuntherapie zur Verfügung stehen. Die Situation in der Schweiz kann somit nicht verglichen werden mit anderen Ländern wie Slowenien und Tschechien, wo infolge Fehlen eines allergologischen Netzwerkes praktisch ausschliesslich sublinguale Immuntherapie durchgeführt werden oder Frankreich und Italien (>50% der Immuntherapie sublingual) mit

teilweise sehr grossen Distanzen zum nächsten Grundversorger oder Allergologen.

Ungeklärt bleiben die optimale Allergendosierung in der Erhaltungsphase der sublingualen Immuntherapie, die notwendige Therapiedauer und der immunologische Wirkungsmechanismus. [41]. Die sublinguale Immuntherapie ist in seltenen Fällen eine mögliche Alternative zur subkutanen Immuntherapie. Dazu gehören Patienten mit grosser Angst vor Spritzen oder schweren Nebenwirkungen unter subkutaner Immuntherapie mit dem Wunsch nach Fortsetzung der Hyposensibilisierung.

Wir kommen unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage zum Schluss, dass die sublinguale Immuntherapie mit den in der Schweiz registrierten Extrakten und insbesondere der vorgeesehenen Dosierung zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden kann. Die subkutane Immuntherapie bleibt aktueller Standard. Diese Therapieform ist gut dokumentiert und kann auch bei Kindern ab dem 6. Lebensjahr bei entsprechender Indikation empfohlen werden.

#### Literatur

- 1 Wüthrich B. Epidemiology and natural history of atopic dermatitis. *Allergy Clin Immunol Int* 1996;83:77–82.
- 2 Durham SR, Ying S, Varney VA. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1356–65.
- 3 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;154:4187–94.
- 4 Bousquet J, Lockley RF, Malling HJ, editors. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53 (Suppl. 44):1–42.
- 5 Bousquet J, Scheinmann P, Guinnee MT. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1999;54:249–60.
- 6 Clavel R, Bousquet J, André C. Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1998;53:493–8.
- 7 La Rosa M, Ranno C, André C. Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:425–32.
- 8 Passalacqua C, Canonica GW. Sublingual or injection immunotherapy: the final answer? *Allergy* 2004;59:37–8.
- 9 Lockley R, Bousquet J, Malling HJ. WHO Position Paper on oral (sublingual) immunotherapy. Letter to the editor. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:423–4.
- 10 Bousquet J, van Cauwenberge P. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). WHO Position Paper. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108 (5, part 2):s147–234.
- 11 Hamid Q, Schohman E, Jacobson. Increases in IL-12 messenger RNA+ cells accompany inhibition of allergen induced late skin responses following successful grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:251–60.
- 12 Wilson DR, Nouri-Aria KT, Walker SM. Grass pollen immunotherapy: symptomatic improvement correlates with reductions in eosinophils and IL-5 mRNA expression during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:971–6.
- 13 Otsuba H, Mezawa A, Ohniski M, et al. Changes in nasal metachromatic cells during allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1991;21:115–9.
- 14 Akdis CA, Blaser K. Mechanismen der Immunregulation. *Ther. Umschau* 2001;58:274–7.
- 15 Jutel M, Akdis M, Budak. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T-cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003;33:1205–14.
- 16 Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000;2:CD001186.
- 17 Finegold I. Analyzing meta-analyses of specific immunotherapy in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(Suppl.):28–32.
- 18 Gruber W, Eber E, Mileder P et al. Effect of specific immunotherapy with house dust mite extract on the bronchial responsiveness of pediatric patients. *Clin Exp Allergy* 1999;29:176–81.
- 19 Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ. Three years of specific immunotherapy with house-dust mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and of non-specific bronchial hyperreactivity. *Allergy* 2001;56:301–6.
- 20 Adkinson NF. Perennial asthma in allergic children. A controlled trial of aeroallergen immunotherapy. *N Engl J Med* 1997;336:324–31.
- 21 Durham SR, Walker SM, Varga EM. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468–79.
- 22 Jacobsen L, Petersen NB, Wihl JA. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6 years) follow-up. *Allergy* 1997;52:914–20.
- 23 Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of pre-seasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57:306–12.
- 24 Möller CS, Dreborg S, Ferdousi H. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251–6.
- 25 Des Roches A, Paradis L, Menardo JL. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI: Specific immunotherapy prevents onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450–3.
- 26 Pajno GB, Barberio G, De Luca F. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy: a six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392–7.
- 27 Malling HJ. Is sublingual immunotherapy clinically effective? *Current Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:523–32.

- 28 Guez S, Vatrinet C, Fadel R, André C. House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2000;55:369-75.
- 29 Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, André C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004;59:45-53.
- 30 Wilson DR, Torres-Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Library Syst. Rev.* 2003;2:CD002893.
- 31 Wüthrich BW, Jörg W, Bircher A, Eng PA, Schnyder Y, Schneider F, et al. Double-blind, placebo-controlled study with sublingual immunotherapy in children with seasonal allergic rhinitis to grass pollen. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2003;13:145-8.
- 32 Bufer A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2004;59:498-504.
- 33 Pradelier A, Basset D, Claudel A. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 1999;54:819-28.
- 34 Bernardis P, Agnoletto M, Puccinelli P. Injective versus sublingual immunotherapy in *alternaria tenuis* allergic patients. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6:55-62.
- 35 Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite sensitive patients with rhinitis and asthma: a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:485-90.
- 36 Piazza I, Bizarro M. Humoral response to subcutaneous, oral and nasal immunotherapy for allergic rhinitis due to dermatophagoides pteronyssinus. *Ann Allergy* 1993;71:461-9.
- 37 Quirino T, Iemoli E, Siciliani, Permiani S, Milazzo F. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind double dummy study. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1253-61.
- 38 Nielsen L, Johnsen CR, Mosbech H, Poulsen LK, Malling HJ. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1207-13.
- 39 Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S. Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in children. *Allergy* 1999;54:1110-4.
- 40 Kleinhans D, Zöllner I. Therapiestudien zur sublingualen Immuntherapie mit Allergenen. *Allergologie* 2000;23:349-53.
- 41 Frew AJ, Smith HE. Sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:441-4.