



pina news

Der grundsätzliche Wert der Hyposensibilisierung steht fest.



Prof. Dr. Christian Rieger

Liebe Kollegin, lieber Kollege,

hundert Jahre subkutane Hyposensibilisierung, über 50 Jahre orale Hyposensibilisierung – wie zufrieden dürfen wir im Jahr 2004 sein? Die subkutane Hyposensibilisierung ist teuer und erfordert eine Therapie von wenigstens drei Jahren, die orale bzw. sublinguale Anwendung von Allergenextrakten erfordert die tägliche Einnahme ebenfalls über mehrere Jahre. Die Therapie muss sauber indiziert sein und darf nur von Ärzten durchgeführt werden, die damit Erfahrung haben und die in der Lage sind, auch einen allergologischen Notfall zu beherrschen.

Die Spritzenbehandlung ist im Vorschulalter nicht praktikabel, ist für Tierallergene, Schimmelpilze und Nahrungsmittelallergene nicht geeignet und auch nicht für polyallergisierte Patienten.

Im Hinblick auf die Zukunftsvision, einen Th2-Allergiker zu einem Th1-Normalmenschen umzupolen, unabhängig davon, worauf er reagiert, oder im Hinblick auf die Möglichkeit maßgeschneiderter Extrakte sowie DNA-Vakzinen, die eine Kombination von immunstimulatorischen Sequenzen und Nukleotidsequenzen des jeweiligen Allergens enthalten, gibt die gegenwärtige Situation vielleicht noch keinen Anlass zur Begeisterung.

Andererseits ist es ein gewaltiger Fortschritt, dass der Wirkungsmechanismus der Hyposensibilisierung aufgedeckt ist und dass der grundsätzliche Wert dieser Methode kein Gegenstand der Diskussion mehr ist.

Damit ist die spezifische Hyposensibilisierung zurzeit die einzige Methode, mit der eine bestehende Allergie tatsächlich heilbar ist. Dass eine Behandlungsmethode nicht von jedermann appliziert werden kann, spricht nicht gegen sie, sondern unterstreicht die Notwendigkeit und die Signifikanz des Spezialgebietes der Allergologie. Dass die Methode Entwicklungsmöglichkeiten hat, unterscheidet sie nicht von anderen wichtigen Behandlungsprinzipien und unterstreicht lediglich die Notwendigkeit weiterer allergologischer und immunologischer Forschung.

Insgesamt lässt sich also feststellen, dass die Hyposensibilisierungsbehandlung zurzeit das einzige wissenschaftlich erwiesene und ehrliche Therapieangebot zur kausalen Behandlung an den Allergiker ist, welches über Allergenkarrenz und medikamentöse Behandlung hinausgeht.

Prof. Dr. Christian Rieger

Inhalt.....

- 2** SLIT – Zahl der Kinder-Studien noch zu gering
- 3** Ist die SIT tatsächlich eine »Impfung«?
- 4** 5. pina-Informationstag in Aachen

Damit aus dem Risiko (möglichst) keine Allergie wird...

Jedes dritte Baby kommt mit einem Allergierisiko auf die Welt. Die Broschüre »Allergie(-risiko) – Was darf mein Baby essen?« des aid-infodienstes beschreibt, wie Eltern vorbeugen können, damit aus dem Risiko keine Allergie wird, und was zu tun ist, wenn ein Kind bereits eine Allergie entwickelt hat. Was darf mein Baby essen und was nicht? Welche Breie zu welcher Zeit? Wie steht es mit Kuhmilch? Ist H.A.-Milch besser? Antworten auf die-



se und viele andere Fragen rund um die Ernährung des allergiegefährdeten Babys, die die betroffenen Eltern bewegen, bietet das 64-seitige Heft, das zum Preis von 2,50 Euro bestellt werden kann bei: aid-Vertrieb DVG, Birkenmaarstraße 8, 53340 Meckenheim, Tel. 02225-9261-46, Fax 02225-926-118, E-Mail: Bestellung@aid.de Der aid räumt bei größeren Bestellmengen Rabatte ein: ab 10 Hefte 20% und ab 20 Hefte 50%.

Die Zahl der Kinder-Studien ist immer noch zu gering

Neben Allergenkarenz, Medikamenten und Patientenschulung zählt die subkutane allergenspezifische Immuntherapie (SIT) zu den wichtigsten Therapieoptionen allergischer Erkrankungen der Atemwege. Dennoch rückt in den letzten Monaten die Frage nach einer sublingualen Hyposensibilisierung immer mehr in den Vordergrund. Woran liegt das?

Dr. Grübl: Mit der SIT kann nachgewiesenermaßen Einfluss auf den natürlichen Krankheitsverlauf genommen werden, eine Symptomverbesserung wird erreicht, ein Etagenwechsel von der Nase hin zum Asthma bronchiale sowie Neusensibilisierungen gegen andere Allergene können signifikant verhindert werden. Um den Erfolg zu erreichen, sind zahlreiche subkutane Injektionen des Allergens notwendig, was gerade in der

lichungen und auch auf zahlreichen allergologischen Tagungen ist SLIT ein interessantes und kontrovers diskutiertes Thema.

Dennoch, es gibt nur wenige Studien, die nur Kinder eingeschlossen haben und die Anzahl der Probanden ist niedrig. Eine Evaluation von 23 doppelblinden placebokontrollierten Studien von H.-J. Malling aus dem Jahre 2002 zeigt bei einem Drittel der Patienten einen statistischen und klinischen Effekt der SLIT, bei einem weiteren Drittel einen fraglich positiven Effekt und beim letzten Drittel keinen Effekt der sublingualen Therapie. Neu ist ein Cochrane Review aus dem Jahre 2003 von D. Wilson. In 22 doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien hinsichtlich allergischer Rhinitis zeigte sich eine signifikante Symptomenverbesserung und Reduktion des Medikamentenscores. Es bestand jedoch keine Signifikanz, d.h. keine positiven Ergebnisse in den vier Studien, die ausschließlich Kinder eingeschlossen haben. Die Gesamtzahl dieser Studien ist für eine abschließende Bewertung zu gering.



Dr. Armin Grübl

dieser Therapieform darin, ob die Patienten auch außerhalb von Studien die erforderliche Compliance über die gesamte Therapiedauer aufbringen werden.

Sind die auf dem Markt befindlichen Hyposensibilisierungspräparate hinsichtlich ihrer Wirkung vergleichbar?

Dr. Grübl: Problematisch sind die unterschiedlichen und verwirrenden Kennzeichnungen der Produkte zur Hyposensibilisierungstherapie (IR, STU, AU, UA, TU, SQ, HEPL, ...). Hierdurch ist eine direkte Vergleichbarkeit der Präparate hinsichtlich ihres Allergen Gehaltes unmöglich. Eine Standardisierung der Allergenextrakte nach dem Inhalt ihres Majorallergens soll zukünftig angestrebt werden. Höhere kumulative Allergendosen scheinen im Trend der Studien zu positiveren Ergebnissen bei allergischer Rhinitis und teilweise auch bei allergischem Asthma zu führen.

Wie ist die Langzeitwirkung der SLIT-Therapie?

Dr. Grübl: Hierzu gibt es wenig Daten. Eine Langzeitstudie von G. Passalacqua zeigte nach einer 4-5-jährigen SLIT mit Milbenextrakt (n=35, 3-17 Jahre) auch fünf Jahre nach Beendigung der Therapie noch signifikante Unterschiede hinsichtlich Asthmasymptomatik zu einer Kontrollgruppe (n=25, 4-17 Jahre) ohne SLIT und ohne Placebopräparat. In dieser Studie fällt auf, dass sich die Kontrollgruppe trotz Milbensanierung und ausreichender Asthmatherapie innerhalb der 10 Jahre so gut wie gar nicht verbesserte.

Wie beurteilen Sie abschließend die SLIT insgesamt?

Dr. Grübl: Am besten erfasst die Problematik ein Zitat aus dem Allergo Journal 6/2003: »...während man beim SIT-Wirkmechanismus auf gesichertem Boden steht, fangen für die sublingualen Immuntherapie (SLIT) die Forschungen erst an.« Viele Fragen zum Thema SLIT sind gerade im Kinderbereich durch Studien nicht beantwortet: Welche Dosis ist die richtige? Wie lange soll therapiert werden? Wie hoch ist der Effekt für die unterschiedlich allergischen Patienten und wie lange hält er an?

Effektiv nachgewiesen ist nur, dass die SLIT eine sichere Therapie ist. Die offenen Fragen müssen durch weitere Studien geklärt werden, bevor die SLIT für Kinder und Jugendliche allgemein empfohlen werden kann.



Lieber schlucken als gepiekt werden – die Präferenz der jungen Patienten liegt eindeutig bei der SLIT.

Pädiatrie bei den jungen Patienten nicht unproblematisch sein kann. Darüber hinaus muss mit verstärkten lokalen, sehr selten auch mit systemischen Nebenwirkungen gerechnet werden. Dies mag mit ein Grund sein, »alternative Wege« der Immuntherapie zu suchen, wobei weder die orale noch die enterale oder nasale Verabreichung von Allergenen zu einer erfolgreichen Immunisierung führen. Die sublinguale Immuntherapie (SLIT) jedoch scheint sich hinsichtlich ihrer Praktikabilität, Sicherheit und Wirkung noch am aussichtsreichsten dafür zu eignen.

Wie steht es mit den Therapieerfolgen durch die SLIT?

Dr. Grübl: In wachsender Anzahl erschienen in den letzten Jahren zu dem Thema SLIT Veröffentlichungen

Gibt es Nebenwirkungen und wenn ja, welche?

Dr. Grübl: In der oben bereits erwähnten Arbeit von D. Wilson erbrachte die Analyse eine große Sicherheit der SLIT in allen Studien mit zwar häufigen »minor«-Reaktionen, also leichten lokalen allergischen Reaktionen zum Beispiel im Mundbereich, aber fast keine systemischen Reaktionen.

Wie wird die SLIT durchgeführt und wie aufwändig ist die Therapie?

Dr. Grübl: In langsam steigender Dosis wird das Allergen in Tropfenform anfangs meist täglich, dann in der Regel drei Mal wöchentlich unter die Zunge gegeben und nach einer Zeitspanne von 1-2 Minuten geschluckt. Die Therapiedauer soll bis zu 4-5 Jahre betragen.

Neben der noch nicht erfolgten einheitlichen Dosisfindung liegt ein weiteres Hauptproblem

Ist die SIT tatsächlich eine »Impfung« ?

»Die Spezifische Immuntherapie (SIT) ist eine Behandlung, bei der ein Allergen in langsam ansteigenden Dosen einem Patienten mit einer IgE-vermittelten Allergie mit dem Ziel zugeführt wird, die Symptome, die bei einem erneuten Allergenkontakt auftreten können, zu verringern (Induktion einer klinischen Toleranz) (siehe Abbildung 1). SIT ist eine therapeutische Impfung gegen allergische Erkrankungen« [WHO-Positionspapier Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy 1998].

Die Ständige Impfkommision (STIKO) definiert Impfungen anders: »Impfungen gehören zu den wichtigsten und wirksamsten präventiven Maßnahmen, die in der Medizin zur Verfügung stehen. Unmittelbares Ziel der Impfung ist es, den Geimpften vor einer ansteckenden Krankheit zu schützen. Bei Erreichen hoher Durchimpfungsraten ist es möglich, einzelne Krankheitserreger regional zu eliminieren und schließlich weltweit auszurotten.«

Ist die Hyposensibilisierung also eine Impfung?

Präventiver Effekt der SIT ist belegt

Sicher ist, dass es ausreichende Evidenz für die Feststellung gibt, dass die SIT bei allergischer Rhinitis und/oder Konjunktivitis, beim allergischen Asthma bronchiale sowie bei Insektengiftallergien wirksam ist. Lassen sich aber Erkrankungen durch die SIT verhindern?

In den letzten Jahren sind fünf Studien publiziert worden, die einen präventiven Effekt der SIT im Hinblick auf die Vermeidung von Neusensibilisierungen (»Spreiten der Allergie«) belegen [Des Roches, A. et al.: JACI 1997; 99: 450-3; Purello-D'Ambrosio, F. et al.: Clin Exp Allergy 2001; 31: 1295-1302; Pajno, G.B. et al.: Clin Exp Allergy

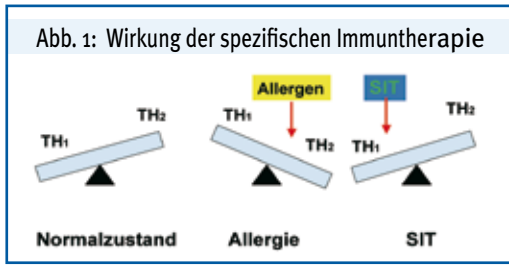


Abb. 1: Wirkung der spezifischen Immuntherapie

2001; 31: 1392-1397; Eng, P.A. et al.: Allergy 2002; 57: 306-312; Moller, C. et al.: JACI 2002; 109: 251-256 (Abbildung 2)]. In einer retrospektiven Studie mit 8396 monosensibilisierten Patienten [Purello-D'Ambrosio, 2001] und in vier prospektiven Studien (28 bis 205 Patienten) wurde jeweils der Effekt einer mindestens dreijährigen subkutanen Immuntherapie auf die Neusensibilisierung gegen übliche Inhalationsallergene untersucht. Alle fünf Studien kommen zu signifikanten positiven Ergebnissen, die belegen, dass die SIT einen Aspekt der Impfung, die Prävention von Erkrankung im Hinblick auf neue Allergien, erfüllt.

Lässt sich Asthma durch eine Hyposensibilisierung vermeiden?

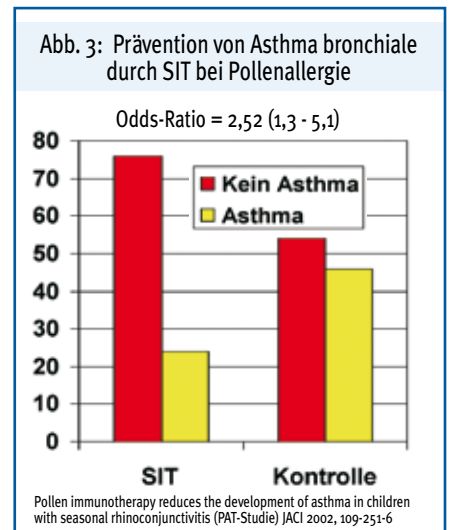
Etwa 40% der Patienten, die an saisonaler allergischer Rhinitis leiden, entwickeln im Laufe der Zeit ein saisonales Asthma bronchiale. In einer prospektiven randomisierten Studie mit Kontrollgruppe (Moller 2002) wurde der Effekt einer dreijährigen SIT mit Birken- oder Gräserpollen auf die bronchiale Hyperreagibilität und die Entwicklung eines allergischen Asthma bronchiale untersucht. Die Behandlungsgruppe zeigte nach sechs Jahren signifikant seltener Asthmasymptome sowie eine Abnahme der bronchialen Hyperreagibilität (gemessen mit der Metacholinprovokation) sowohl in der Pollensaison als auch im pollenfreien Winterhalbjahr. Die Autoren schlussfolgern, dass

sich das Auftreten von Asthma bei Kindern und Jugendlichen mit Heuschnupfen durch die subkutane SIT vermeiden lässt (2,5-fache Reduktion) (siehe Abbildung 3).

Zusammenfassung

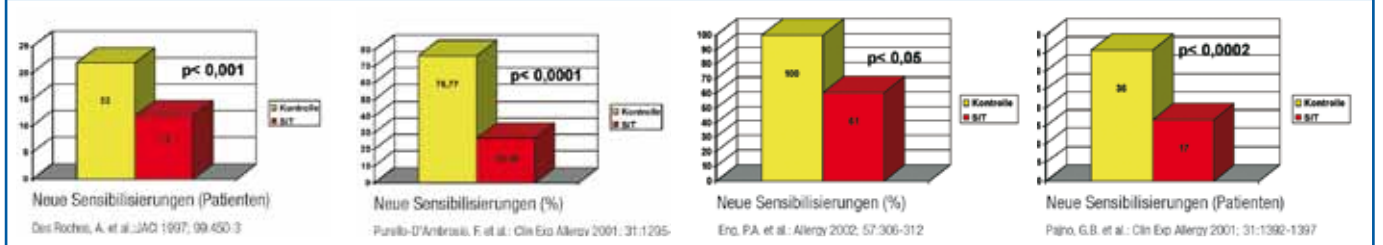
Der von der WHO vorgeschlagene Begriff der »Allergieimpfung« ist verglichen mit dem Effekt anderer Impfstoffe im Hinblick auf präventive Wirksamkeit und seuchenhygienischen Charakter möglicherweise überzeichnet. Dennoch zeigen mehrere Untersuchungen, dass neben der effektiven Behandlung einer Erkrankung (saisonale allergische Rhinitis und/oder Asthma bronchiale) auch präventive Erfolge (Verhinderung weiterer Sensibilisierungen) mit der SIT zu erzielen sind. Dass die SIT vor Asthma schützt, konnte bisher allerdings nur in einer Studie gezeigt werden.

Dr. Frank Friedrichs, Aachen



Diagnose Asthma sechs Jahre nach Beginn der drei Jahre dauernden SIT-Behandlung

Abb. 2: Einfluss der SIT auf Neusensibilisierungen



Prävention von Neusensibilisierungen nach drei Jahren SIT und drei Jahren Nachbeobachtung.

Am murinen Modell bewiesen:

Allergenexposition in der Neonatalperiode führt zu allergenspezifischer Toleranz

Aus der Arbeit der pina-Stipendiatin Kerstin Gerhold



Dr. Kerstin Gerhold

Im Rahmen der »Hygienehypothese« haben die ubiquitär vorkommenden Lipopolysaccharide (LPS), Wandbestandteile gramnegativer Bakterien, als Immunmodulatoren und mögliche Schutzfaktoren gegen die Entwicklung allergischer Erkrankungen in den letzten Jahren großes Interesse erfahren. In einem Mausmodell der allergischen Sensibilisierung und Atemwegsinfammation wurde zunächst gezeigt, dass die Applikation von LPS vor einer allergischen Sensibilisierung und allergeninduzierten, eosinophilen Atemwegsentzündung präventiv wirkt.

Dieser präventive Effekt ist abhängig von der Gegenwart des T-Helfer-Zell(Th)-1-Induktors Interleukin-(IL)-12 [1]. In Anlehnung an epidemiologische Daten, die einen möglichen präventiven Effekt von LPS insbesondere bei Exposition in früher Kindheit beschrieben haben [2], wurden anschließend Mäuse während der Neonatalzeit mit dem Allergen und/oder mit LPS inhalativ über die Atemwege exponiert. Die Tiere, die in der Neonatalperiode mit Allergen exponiert worden sind, lassen sich zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr gegen dieses gleiche Allergen sensibilisieren, sie zeigen also Zeichen einer allergenspezifischen Toleranz. Die gleichzeitige Exposition mit dem Allergen und LPS führt darüber hinaus zu einer Verschiebung der allergeninduzierten Immunreaktion von einer überwiegenden Th2- hin zu einer unspezifischen Th1-gerichteten Antwort [3]. Die hierbei überwiegend produzierten Th1-

Zytokine IL-12 und Interferon antagonisieren weitere Th2-Immunreaktionen, so dass Lipopolysaccharide auf diese Weise die Sukzessibilität eines Organismus gegenüber der allergischen Sensibilisierung gegen eine Vielzahl ubiquitärer Allergene vermindern könnten [3, 4].

Weitere Ergebnisse deuten daraufhin, dass die bereits pränatale Exposition mit LPS protektiv gegenüber einer späteren allergischen Sensibilisierung wirkt. Die Bestätigung dieser Daten sowie zugrunde liegende Mechanismen sind derzeit Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Literatur:

1. Gerhold, K., Blumchen, K., Bock, A., Seib, C., Stock, P., Kallinich, T., Lohning, M., Wahn, U., Hamelmann, E. 2002. Endotoxins prevent murine IgE production, T(H)2 immune responses, and development of airway eosinophilia but not airway hyperactivity. *J Allergy Clin Immunol*; 110: 110-116.
2. Riedler, J., Braun-Falder, C., Eder, W., Schreuer, M., Waser, M., Maisch, S., Carr, D., Schierl, R., Nowak, D., von Mutius, E. 2001. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 358: 1129-1133.
3. Gerhold, K., Blumchen, K., Franke, A., Stock, P., Hamelmann, E. 2003. Exposure to endotoxin and allergen in early life and its effect on allergen sensitization in mice. *J Allergy Clin Immunol*; 112: 389-96.
4. Gerhold, K., Blumchen, K., Bock, A., Franke, A., Avagian, A., Hamelmann E. 2002-2003. Endotoxins and Allergy- Lessons from the murine model. *Pathobiology* 70: 251-255.

5. pina- Aktionstag

19. September 2004:
Aachener
Allergie-Informationstag

Am Sonntag, dem 19. September 2004, findet im Eurogress Aachen der 5. pina-Aktionstag statt. Das Programm beginnt um 10.30 Uhr mit Vorträgen. Die Themen: »Vom Heuschnupfen zum Asthma« (Prof. Wahn, Berlin), »Allergien durch Nahrungsmittel« (Dr. Reese, München), »Haut und Seele« (Prof. Gieler, Gießen).

Zwischen 12.30 und 13.30 Uhr werden Workshops zu den Themen »Asthma und Heuschnupfen«, »Neurodermitis«, »Kontaktexzeme« und »Nahrungsmittelallergie« angeboten. Etwas Besonderes haben sich die Veranstalter für die Großeltern einfallen lassen, die ja häufig in gleichem Maße wie die Eltern von den allergischen Erkrankungen der Kinder betroffen sind. Thema dieses Seminars, das von Dr. Frank Friedrichs und Gabriele Wiener-Hemme geleitet wird: »Mein allergischer Enkel«. Die Teilnahme am Allergie-Informationstag ist kostenlos.

Jetzt bei pina bestellen:

»pina news für Eltern« und Info-Mappe »Asthma, Allergie & Schule«

Parallel zu dieser Ausgabe der pina news erscheinen auch wieder die »pina news für Eltern«, die Sie regelmäßig für Ihr Wartezimmer beziehen können. Schriftliche Bestellungen mit Angabe der gewünschten Stückzahl nimmt die pina-Geschäftsstelle in Berlin (Adresse s. u.) entgegen. Ebenfalls dort erhalten Sie die Info-Mappe »Asthma, Allergie & Schule«. Auf einzelnen Blättern, die als Kopiervorlagen gedacht sind, werden die wichtigsten allergischen Erkrankungen erklärt und Hinweise zum Umgang mit Asthma, Heuschnupfen, Neurodermitis und Kontaktexzemen in der Schule gegeben. Die Mappe kann auch von der pina-Internet-Seite

www.pina-infoline.de heruntergeladen werden.

Die Köpfe von pina

Vorstand

Prof. Dr. Ulrich Wahn, Berlin
1. Vorsitzender

Dr. Frank Friedrichs, Aachen
2. Vorsitzender

Prof. Dr. Bodo Niggemann, Berlin
Schriftführer/Schatzmeister

Dr. Andrea von Berg, Wesel

Dr. Armin Grübl, München

Kerstin Kaniecki-Loop, Freiburg

Prof. Dr. Dietrich Reinhardt, München

Dr. Ernst Rietschel, Köln

Beirat

Prof. Dr. Carl Peter Bauer, München/Gaißach

Prof. Dr. Karl E. Bergmann, Berlin

Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen, Berlin

PD Dr. Susanne Lau, Berlin

Dr. Hans-Joachim Mansfeld, Davos

Karin Niederbühl, Siegburg

Prof. Dr. Klaus Rabe, Leiden

Prof. Dr. Christian Rieger, Bochum

Prof. Dr. Wolfram Sterry, Berlin

Dr. Rüdiger Szczepanski, Osnabrück

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hubertus von Voß, München

Sponsoren

Dr. Beckmann GmbH

Glaxo SmithKline GmbH & Co KG

Milupa GmbH & Co. KG

MSD Sharp & Dohme GmbH

Pharmacia Deutschland GmbH, Diagnostics Division

Stallergenes

pina-Geschäftsstelle

Frau S. Meyer, Klinik für Pädiatrie

m.S. Pneumologie/Immunologie,

Charité, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin,

Tel.: 030-450566843 (dienstags 11-18 Uhr;

mittwochs 12-18 Uhr), Fax: 030-450566943

Impressum

pina news, Ausgabe 8/Frühjahr 2004.

Herausgeber: pina – Präventions- und Informationsnetzwerk Allergie/Asthma e.V., c/o Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie/Immunologie, Charité, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin. Redaktion: F. Friedrichs, A. Grübl, K. Kaniecki-Loop, U. Wahn. Abbildungen: ALK Scherax, bbm, cc, Friedrichs, privat. Textbearbeitung, Gestaltung, Herstellung: Wurms & Partner PR GmbH, Bernrieder Straße 4, 82327 Tutzing.