

Spezifische Immuntherapie im Wandel

Albrecht Bufe, Experimentelle Pneumologie, Ruhr-Universität Bochum

100 Jahre Spezifische Immuntherapie

Als Noon und Cantab vor nunmehr 100 Jahren die Behandlung von Patienten mit Heuschnupfen mittels prophylaktischer Inokulation eines Toxins aus Graspollen beschrieben, gingen sie davon aus, dass es durch die Immunisierung der Patienten zur Produktion eines Anti-Toxins kommt. Dieses Anti-Toxin würde die beobachtete Reaktion der Konjunktiven und der Nasenschleimhäute blockieren, so wie man es damals bei Impfungen zu beobachten glaubte. Noon beschrieb in seinem berühmten Manuskript aus dem Lancet die Effektivität der prophylaktischen Inokulation durch einen konjunktivalen Provokationstest, ganz so wie wir dies heute noch tun.

In diesem Jahr zelebrieren wir das 100-jährige Jubiläum der Spezifischen Immuntherapie (SIT). Wir nennen die Behandlung deshalb so, weil wir inzwischen davon ausgehen, dass ein Patient gegen diese als Allergene bezeichneten Substanzen immunisiert und vor allem sensibilisiert sein muss und weil wir durch die spezifische Immunisierung mit den Allergenen über längere Zeit, häufig bis zu drei Jahren, eine Modulation der Immunreaktion im Sinne einer HYPO-Sensibilisierung erreichen. Trotz des viel besseren Verständnisses der allergischen Immunreaktion und der Mechanismen von Antikörperentstehung gehen wir immer noch davon aus, dass die Suppression der lokalen allergischen Antwort durch blockierende Substanzen (Noons Anti-Toxine?) zustande kommt, von denen wir

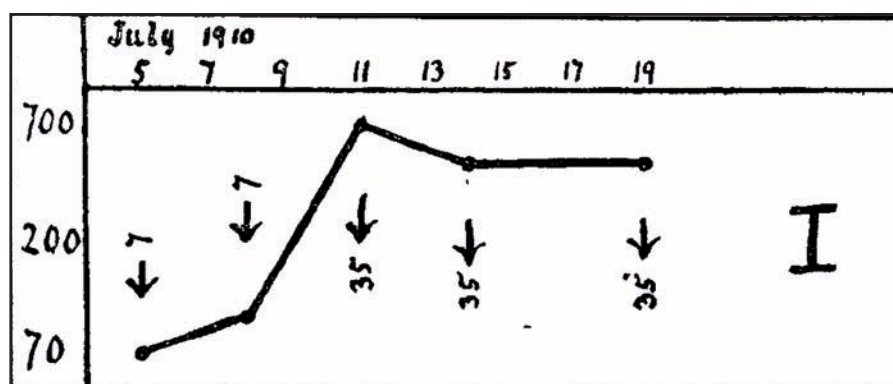


Abb. 1: Erforderliche Konzentration an Pollenextrakt, um eine konjunktivale Reaktion beim Patienten auszulösen. Auf der Ordinate die verwendete Pollenkonzentration und auf der Abszisse die Tage. Die Pfeile indizieren die jeweilige subkutane Inokulation mit 7 oder 35 Units, wie von Noon definiert. [Fig. 1 aus Noon L, Cantab BC (1911) Juni 10: 1562–63]

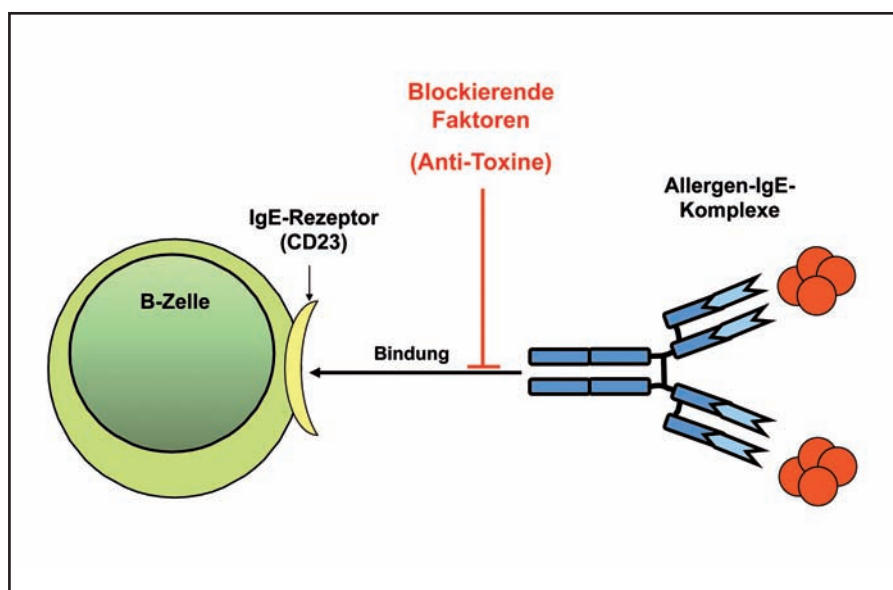


Abb. 2: Mögliche Wirkungsweise der blockierenden Faktoren (Anti-Toxine), die durch die spezifische Immuntherapie induziert werden. Der Allergen-IgE-Komplex bindet normalerweise an die B-Zellen oder die Antigen-präsentierenden Zellen, um die Immunantwort und damit die allergische Entzündung zu verstärken. Die blockierenden Faktoren, die vermutlich auch Antikörper sind, verhindern die Interaktion des Allergen-IgE-Komplexes mit den Zellen.

heute wissen, dass es sich um blockierende Antikörper handelt. Immer noch ist unklar, wie genau diese blockierenden Antikörper die allergische Entzündung in der Schleimhaut unterdrücken und ob nicht die Modulation der spezifischen T-Zell-Antwort zum Beispiel durch T-regulatorische Zellen den eigentlichen Langzeiteffekt der spezifischen Immuntherapie ausmacht. Die Frage ist also – wie Noon und eine Reihe jüngerer Autoren vermuteten –, ob eine prophylaktische Inokulation vorliegt, die zur Neutralisation der allergischen Reaktion führt; oder – wie Akdis et al. [1] meinen – ob durch die erneute Exposition mit Allergenen während der spezifischen Immuntherapie die für die allergische Immunantwort verantwortlichen T-Zellen durch T-regulatorische Zellen supprimiert werden. Im ersten Fall würde man von Impfung, im zweiten von Immunmodulation sprechen. Es kommt in jedem Fall zur Hyposensibilisierung.

Bei der diesjährigen Wintertagung der GPA in Höhenried positionierte sich Thomas Kündig aus Zürich, ein alter Zinker-nagel-Schüler, in dieser Debatte eindeutig auf der Seite von Noon und den von mir jetzt einmal so bezeichneten Vakzinisten. Er belegte, dass man bei der von ihm mitentwickelten intralymphatischen Immuntherapie (ILIT) nur mit zwei Injektionen die gleichen klinischen Effekte erreichen kann wie durch eine dreijährige subkutane Immuntherapie [2]. Das deshalb, weil es durch den sofortigen Transport der Protein-Vakzine, also der Allergene in den Lymphknoten, zu einer optimalen Allergenkonzentration kommt, um die neutralisierende Immunantwort entstehen zu lassen. Über die subkutane Route würden zu viele Moleküle auf dem Weg in den Lymphknoten verloren gehen, und damit müsste man länger warten, bis die Immunantwort effektiv genug wird. Spezifische T-regulatorische Zellen konnte Kündig in seinen Experimenten nicht finden. Es gäbe zu wenig Evidenz für das Auftreten dieser T-Zellen. Am ehesten müsste man von einem Bystander-Effekt ausgehen. Die blockierenden Antikörper würden die allergische Immunantwort bei der regel-

mäßigen Re-Exposition vielmehr dadurch supprimieren, dass sie die stete Aufnahme der Allergene in die Antigen-präsentierenden Zellen, insbesondere B-Zellen und APCs, verhindern. Dadurch würde die stete Reaktivierung der allergischen Entzündung vor Ort inhibiert.

Die Diskussion um diese Fragen ist damit noch lange nicht beendet, weil auch Kündig bisher keine Belege für seine Hypothese vorlegen kann. Andererseits wenden wir die SIT mit großem Erfolg seit 100 Jahren an. Auf der ganzen Welt, vor allem in Europa und in den USA wird die SIT von einer großen Gruppe von spezialisierten Allergologen nach den Regeln der ärztlichen Kunst bei Patienten mit Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale und, wenn auch noch beschränkt, bei Nahrungsmittelallergien durchgeführt.

Spezifische Immuntherapie bei Kindern

Schon früh ging man bei den Spezialisten davon aus, dass die subkutane spezifische Immuntherapie (SCIT) bei Kindern noch erfolgreicher als bei Erwachsenen sein sollte, die Behandlung aber schlechter toleriert wird. Die wissenschaftlichen Belege für diese Feststellung sind immer noch rar. Trotzdem hat

sich die SCIT auch bei Kindern zur Routinetherapie entwickelt, die sich in der Hand von erfahrenen Allergologen als eine sichere und effektive Behandlung erwiesen hat. Zusammen mit dem Kollegen Graham Roberts aus Southampton, Großbritannien, habe ich erst kürzlich die wichtigsten aktuellen Fragen zur SIT bei Kindern in einem Übersichtsartikel zusammengefasst [3]. Ich möchte hier mit Einverständnis des Verlages und von Graham Roberts die neuen Aspekte aus diesem Artikel für die Leser der Pädiatrischen Allergologie noch einmal auf Deutsch darstellen. Bezüglich der Literatur verweise ich auf den Artikel selbst.

Prävalenz der Hyposensibilisierung

Nach der großen internationalen ISAAC-Studie hat nun auch die KiGGS-Studie für Deutschland belegt, dass der Heuschnupfen als die eigentliche Indikation für die SIT nicht nur zugenommen hat, sondern dass man nunmehr im Durchschnitt mit einer Prävalenz von 7,2 Prozent bei den 6- bis 7-Jährigen und 16,6 Prozent bei den 13- bis 14-Jährigen zu rechnen hat. 40 bis 60 Prozent dieser Kinder leiden zusätzlich an begleitendem Asthma. Man schätzt, dass in Europa mit

Indikation für die spezifische Immuntherapie (SIT) bei Kindern

Anamnese	Anamnese für mindestens eine Saison, ein Jahr allergische Rhinokonjunktivitis mit oder ohne ko-saisonales Asthma und Behandlung mit symptomatischen Medikamenten.
Sensibilisierung	Nachweis der Sensibilisierung gegenüber einem relevanten Allergen entweder durch Haut-PRICK-Test und/oder erhöhtes spezifisches IgE (bei kleinen Kindern genügt das spezifische IgE)
Klinische Relevanz	Nachweis der klinischen Relevanz des krankheitsassoziierten Allergens (eindeutige Anamnese oder Standard-Provokation)
Allergenextrakt	Vorhandensein eines standardisierten Allergenextrakts oder einer registrierten oder zugelassenen Präparation (siehe Therapieallergenverordnung)

Tab. 1. Siehe auch Leitlinie zur SIT (2009) [4]

entsprechenden regionalen Unterschieden 1 bis 5 Prozent der Kinder hyposensibilisiert werden. 75 Prozent davon erhalten eine SCIT, bei 25 Prozent wird die sublinguale Variante angewandt. Jüngstens wurden vielversprechende Ergebnisse einer so genannten Spezifischen Oralen Toleranz-Induktion (SOTI) bei Kindern mit schweren Nahrungsmittelallergien auf Erdnüsse veröffentlicht [12].

Anwendung der SIT

Wie bei Erwachsenen gilt auch für Kinder, dass mit der dreijährigen Applikation der SCIT die besten Erfahrungen gemacht werden. Neuere Ansätze verweisen auf gute Ergebnisse mit prä-saisonalen Applikation, hier fehlt bei Kindern aber die klinische Evidenz. Vergleiche der verschiedenen Therapie-Schemata bezüglich ihrer Effektivität existieren nicht. Für die Standardanwendungen verweise ich auf die SIT-Leitlinie aus dem Jahre 2009.

Indikation zur spezifischen Immuntherapie bei Kindern

Die Standard-Indikationen sind in Tab. 1 zusammengefasst. Als besondere Indikation gilt im Kindesalter die Möglichkeit, durch die SCIT bei Heuschnupfen die Entwicklung von Asthma bronchiale zu verhindern (sekundäre Prävention). Eine relativ neue Leitlinie der European Medicines Agency (EMA) verweist Firmen, die ein Allergenpräparat für die SIT zulassen wollen, auf das Pädiatrische Komitee (PDCO) und fordert einen „pediatric investigational plan“, kurz PIP. In diesem Plan soll dargelegt werden, wie beabsichtigt ist, das jeweilige Präparat bei Kindern in Studien zu evaluieren. Dabei hat das PDCO gefordert, dass auch bei Kindern für neue Präparate der wichtigen Allergengruppen Langzeitergebnisse nach dreijähriger Therapie vorgelegt werden müssen. Es ist noch unklar, ob hierbei placebo-kontrollierte Studien erwartet werden. Letzteres würde es ethisch nahezu unmöglich machen, solche Ergebnisse heutzutage noch zu erhalten. Es ist offen, ob es erlaubt sein wird, mit so genannten Surrogat-Markern, zum Beispiel

bestimmten blockierenden Antikörpern, über eine biologische Äquivalenz bei vergleichbaren Allergenpräparaten auf lange Studien zu verzichten.

Effektivität der SCIT bei Kindern

Trotz der langjährigen Anwendung der subkutanen Immuntherapie bei Kindern bleibt die Evaluation der klinischen Effektivität weiterhin umstritten, besonders weil es nur wenige randomisierte, doppel-blind placebo-kontrollierte Studien mit hohen methodischen Standards gibt, bei denen nur Kinder einbezogen wurden. Metaanalysen nur für SCIT-Studien bei Kindern sind kaum verlässlich und haben nur indikative Bedeutung, weil die Zahl der einbezogenen Kinder in den Studien zumeist sehr gering ist, die verwendeten Allergene und damit die Erkrankung unterschiedlich und die Methodik der Studien qualitativ sehr variabel ist.

Damit bleibt die Möglichkeit, einzelne Studien zu evaluieren. Esther Röder aus Holland kommt in ihrem Übersichtsartikel zu der Einschätzung, dass man nach den modernen Kriterien für klinische Studien von einer variablen Evidenz der SCIT bei Kindern sprechen muss. Schließt man allerdings alle Jugendlichen, die in fünf größeren Studien für Erwachsene mit behandelt und in der Metaanalyse von Calderon aus dem Jahre 2007 einbezogen waren, in die Analyse ein, kann man erkennen, dass in der Altersgruppe zwischen 14 und 18 Jahren von einer eindeutigen Effektstärke der SCIT auszugehen ist. Eine erst kürzlich publizierte Studie von Zielen et al. zur Behandlung von Kindern mit Asthma bedingt durch Milbenallergie zeigt ebenfalls einen eindeutigen Behandlungserfolg der SCIT, in diesem Fall mit einem Allergoidpräparat [5].

Effektivität der SLIT bei Kindern

Trotz häufiger Verschreibung der SLIT in Deutschland war jahrelang davon auszugehen, dass klinische Evidenz für diese Anwendungsform bei Kindern nicht existiert. Damit wurde die Behandlung auch

nicht empfohlen. Bezüglich der Studien verweise ich hier ebenfalls auf Esther Röders und unseren Review.

Der Wendepunkt kam mit der Einführung der Allergentabletten für die sublinguale Applikation. Mittlerweile liegen für Kinder drei größere Studien vor, die für eine prä- und ko-saisonale Behandlung von mit Graspollenallergie assoziiertem Heuschnupfen eine Verbesserung der Symptome und des Medikamentenverbrauchs von jeweils 25–30 und 35–40 Prozent gegenüber Placebo aufweisen. Zwei der Studien haben bekanntermaßen zur Neuzulassung von zwei Allergentabletten (Grazax® [7] und Oralair® [8]) auch bei Kindern auf dem europäischen Markt geführt. Die dritte Studie wurde in den USA durchgeführt und dient der Zulassung von Grazax® auf dem dortigen Markt [9]. Bei fast identischem Design bestätigt sie die Daten aus der ersten europäischen Studie. Alle drei Studien sind bereits publiziert. Bisher nur auf dem europäischen Allergiekongress in Warschau 2009 und London 2010 wurden die Daten einer Studie mit einer Birkenallergentablette (Stallergenes) zur Therapie des Heuschnupfens vorgestellt, allerdings bisher nicht für Kinder. ALK-Abelló präsentierte Ergebnisse zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Asthmapatienten mit einer Milbentablette, bei der der Verbrauch von inhalativen Kortikosteroiden in der Hochdosisgruppe signifikant reduziert werden konnte.

Zur Langzeitwirkung der SLIT sind zurzeit für die beiden Graspollen-Allergentabletten Ergebnisse nur bei Erwachsenen bekannt. Außerdem sind bisher nur für Grazax® Daten zur Effektivität zwei Jahre nach Absetzen der SLIT veröffentlicht worden [10]. Dabei zeigt sich, dass die Effektivität für diese Zeit anhält, auch wenn eine leichte Abschwächung gegenüber der Placebo-Gruppe zu beobachten ist. Bei Kindern sind Daten zur Langzeitwirkung im Moment nicht zu erwarten. Es bleibt lediglich der Vergleich von vermeintlichen Surrogat-Markern, in diesem Fall der immunologischen Effekte wie der IgE-blockierenden Faktoren und der IgG₄-Antikörper-Anstiege bei den behandelten Erwachsenen und Kindern im ersten

Behandlungsjahr. Hierbei kann man ähnliche Verläufe beobachten, die eine vergleichbare Langzeitwirkung in der pädiatrischen Gruppe vermuten lassen.

Die pädiatrischen Gesellschaften sind mit der Empfehlung der SLIT weiterhin sehr zurückhaltend und haben sich in der Leitlinie zur SIT aus 2009 bisher nur zu einer vorsichtigen Stellungnahme entschließen können. Man sieht die subkutane Anwendung immer noch als die Therapie der ersten Wahl und stimmt der sublingualen Anwendung nur zu, wenn eine SCIT nicht in Frage kommt und die Effektivität der jeweiligen Allergenmischung/-tablette in verlässlichen klinischen Studien belegt ist. Das Fehlen von Ergebnissen

aus Langzeitstudien mit pädiatrischen Kollektiven bleibt ein wesentlicher Mangel bei der zurückhaltenden Indikationsempfehlung.

Das sich entwickelnde Immunsystem bei Kindern

Von der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik ist bekannt, dass sich zahlreiche Medikamente im kindlichen Körper anders als bei Erwachsenen verhalten. Für die Wirkung von Allergenen bei Kindern wurde dies noch nie wissenschaftlich überprüft. Nicht einmal bei Erwachsenen gibt es verlässliche Daten zur Resorption, dem Metabolismus und

zur Sekretion von Allergenen. Man geht davon aus, dass Allergene wie Fremdproteine wirken, je nach Applikationsort entweder über die Schleimhäute oder das subkutane Gewebe in den Körper gelangen und dann zunächst von Antigen-präsentierenden Zellen aufgenommen und prozessiert werden oder direkt über die afferenten Lymphbahnen in die nächstliegenden Lymphknoten oder die Milz abtransportiert werden. Dort führen Allergene dann wie Fremdartigene zur Aktivierung einer adaptiven Immunantwort, d. h. zur Aktivierung von T- und B-Zellen. Eine adäquate Immunantwort bei Kindern ist also vom Entwicklungsstatus eben dieser Zellen und ihrer Re-

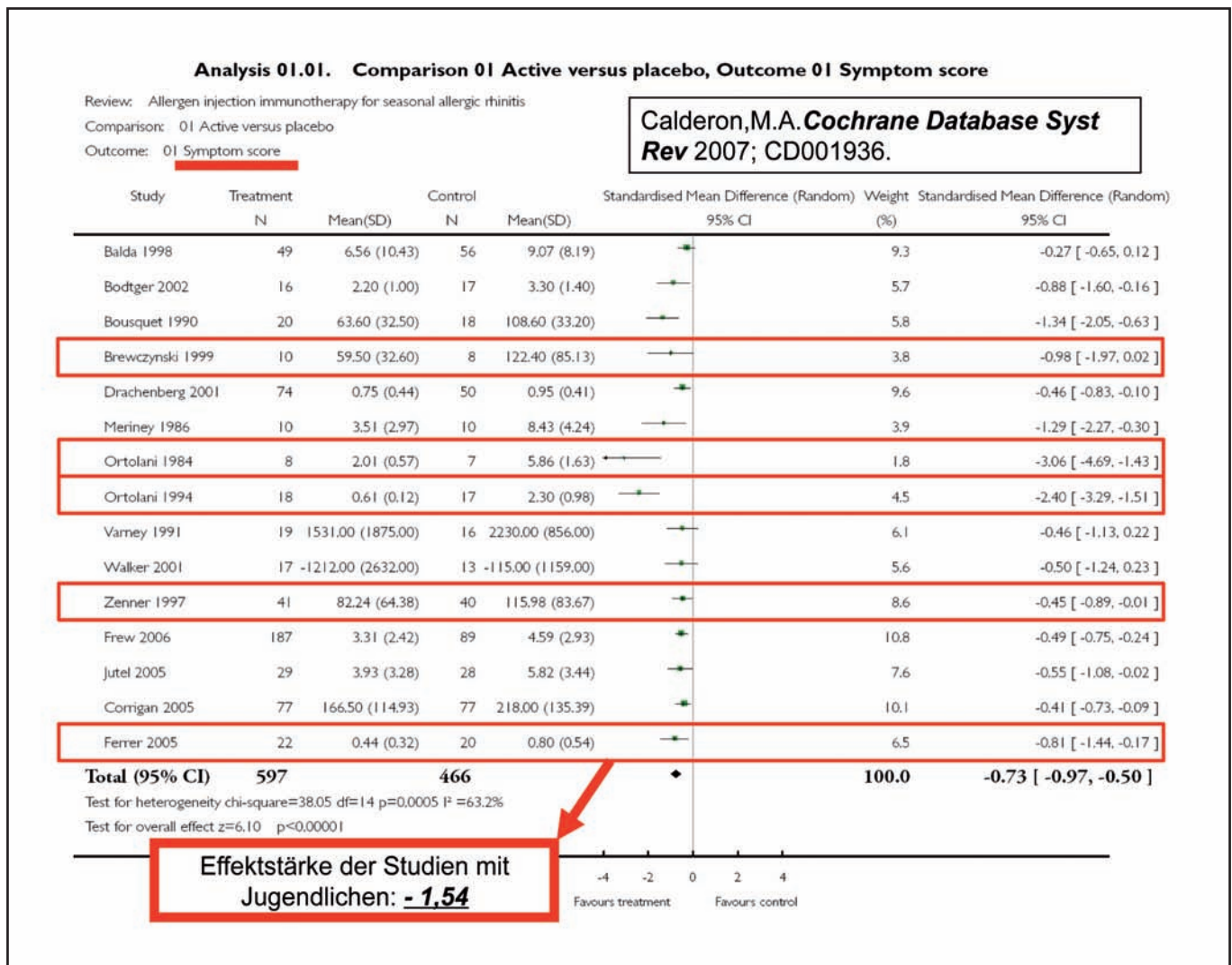


Abb. 3: Mittlere Effektstärke der klinischen Studien zur subkutanen Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis, bei denen Jugendliche zwischen 14 und 18 Jahren einbezogen waren [6].

Nebenwirkungen und Compliance

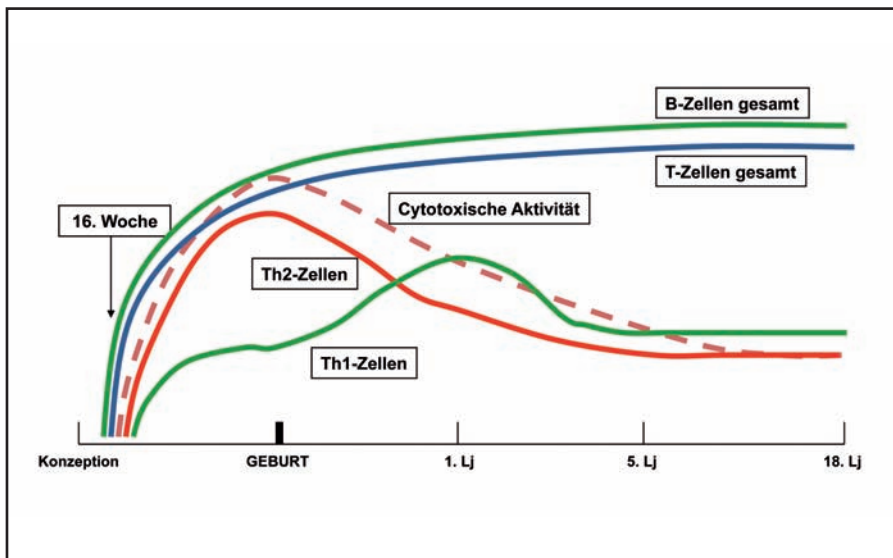


Abb. 4: Frequenz und Aktivität verschiedener T- und B-Zellpopulationen von der Konzeption bis zur Geburt und zum 18. Lebensjahr [11].

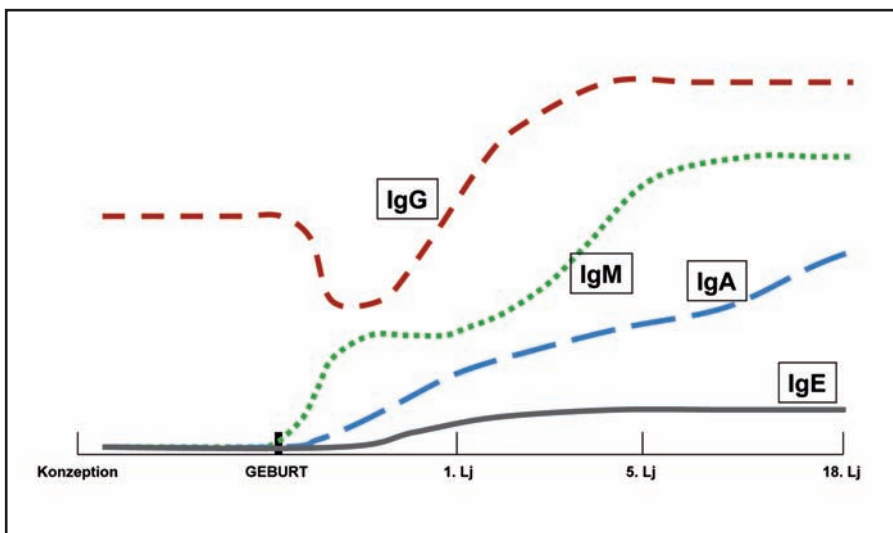


Abb. 5: Durchschnittliche Titer der verschiedenen Antikörper-Isoformen von der Konzeption bis zur Geburt und zum 18. Lebensjahr [11].

aktionsfähigkeit abhängig. Kinder scheinen bei der natürlichen Exposition gegenüber Allergenen sensibler zu reagieren. Wahrscheinlich ist dies lediglich ein Dosisseffekt, zumal Kinder bei gleicher natürlicher Exposition üblicherweise relativ gesehen eine höhere Konzentration von Allergenen bezogen auf ihr Körpergewicht und ihre Körperoberfläche erhalten. Dies konnte bei der Anwendung einer Grasallergentablette bei einem Vergleich älterer mit jüngeren Kindern belegt werden, wobei letztere in der unbe-

handelten Gruppe schon durch die natürliche Exposition IgE-blockierende Faktoren entwickelten.

Soweit Daten zur Entwicklung des kindlichen Immunsystems existieren, scheinen Kinder schon im Alter von fünf Jahren ein Repertoire an T-, B- und Antigen-präsentierenden Zellen aufzuweisen, das dem eines Erwachsenen bereits sehr ähnelt (Abb. 4). Es steht demnach zu erwarten, dass Kinder mit fünf Jahren auf die spezifische Immuntherapie vergleichbar zu einem Erwachsenen reagieren.

Zu den Zeiten, als man begann, die SIT in größerem Umfang durchzuführen, glaubte man, dass Kinder mehr Nebenwirkungen als Erwachsene entwickeln würden. Dies ist in den wenigen verlässlichen Studien wissenschaftlich nie belegt worden. Bezogen auf die subkutane Anwendung muss man bei Kindern wie Erwachsenen mit dem Auftreten der systemischen Reaktionen und der Anaphylaxie bereits in den ersten 30 Minuten nach Injektion rechnen. Insgesamt ist das Risiko von systemischen Reaktionen bei Kindern nicht sehr gut dokumentiert. Für alle gilt, dass die allermeisten Todesfälle mit ärztlichem Versagen und Fehlern bei der Dosierung zusammenhängen. Außerdem ist bekannt, dass systemische Reaktionen vor allem im Zusammenhang von schwerem Asthma bronchiale, erhöhter natürlicher Allergenexposition während der Injektion und Begleiterscheinungen wie schweren Infektionen und stattgehabten Impfungen auftreten. Unerfahrenheit des behandelnden Arztes ist ein weiterer Risikofaktor.

Einer der Gründe für die Entwicklung von sublingualen Anwendungen war die Erwartung von weniger gefährlichen Nebenwirkungen und das Fehlen von Anaphylaxie. Diese Erwartungen haben sich bisher bestätigt. Wichtig ist es allerdings, zur Kenntnis zu nehmen, dass bei einem Patienten, der bei der subkutanen Anwendung eine schwere systemische Reaktion mit Asthma bronchiale beobachtet, das Risiko für eine ähnliche Reaktion bei der sublingualen Anwendung genauso groß ist. Dies führte die europäischen Behörden zu der Warnung, dass die sublinguale Anwendung nicht als Ersatz bei solchen Patienten zu verwenden ist.

Zur Compliance bei Kindern, insbesondere bei der sublingualen Anwendung, die ja nach erstmaliger Anwendung in der Praxis dann weiter zu Hause durchgeführt werden kann, liegen keine verlässlichen Daten, sondern nur persönliche Erfahrungsberichte vor. Da für die sublinguale wie für die subkutane Anwendung immer noch eine dreijährige Behandlung

empfohlen wird und nur dabei eine wirk-same Behandlung zu erwarten ist, hat die vertrauensvolle Bindung des Patienten an den Spezialisten bei der SLIT eine besonde-re Bedeutung für den Erfolg der Thera-pie. Ohne eine ausführliche Aufklärung, bei der die immerhin bei 40 Prozent der Patienten auftretenden, möglicherwei-se unangenehmen lokalen Nebenwirkun-gen offen angesprochen werden und sich der Patient sowie die Eltern über die Dauer der Behandlung im Klaren werden, kann nicht mit einer verlässlichen Anwen-dung gerechnet werden.

Prävention von Polysensibilisierung und Asthma

In wenigen Studien wurde eine sekun-där präventive Wirkung der subkutanen Immuntherapie bei Kindern mit aller-gischer Rhinokonjunktivitis für Polysen-sibilisierung und Asthmaentwicklung ge-funden. Auch wenn diese Ergebnisse wis-senschaftlich immer noch umstritten sind, haben sich die Beobachtungen als wich-tige zusätzliche Indikation bei Kindern durchgesetzt. Bisher wurden keine neu-en Daten zu diesem Thema präsentiert.

Erst kürzlich wurde eine große pro-spektive multinationale Studie in Euro-

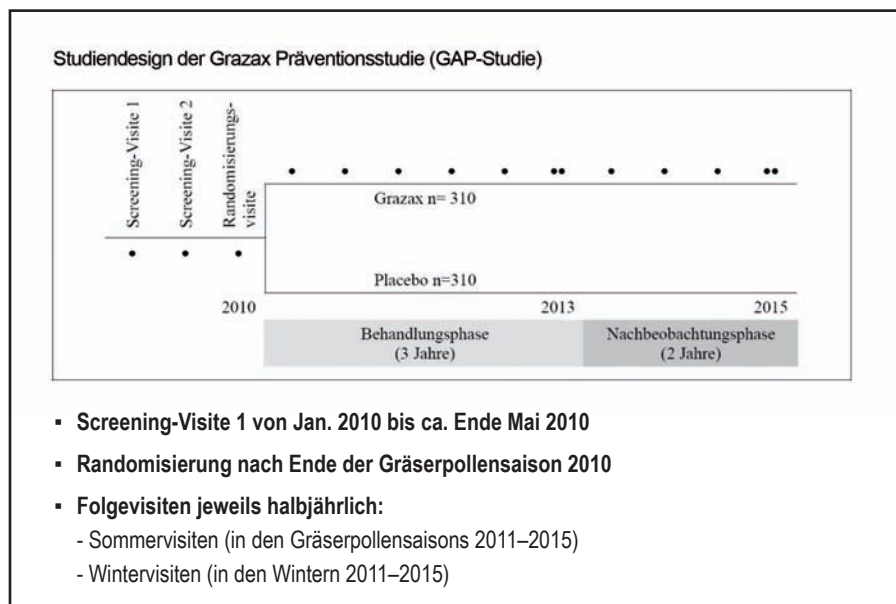
pa begonnen, in der Kinder mit aller-gischer Rhinokonjunktivitis für drei Jah-re im doppel-blinden, randomisierten De-sign mit einer Allergentablette behandelt werden. Es soll überprüft werden, ob die Inzidenz von Asthma bronchiale als End-punkt durch die Therapie reduziert wer-den kann. Außerdem sollen die Kinder weitere zwei Jahre nach Therapieende hinsichtlich der Entwicklung der Asth-mainzidenz beobachtet werden. Primär konnten ca. 800 Kinder in die Studie ein-geschlossen werden, sodass mit einer verlässlichen Antwort auf die Frage der sekundären Prävention durch eine SLIT zu rechnen ist. Das Ende der Studie wird 2015 erwartet.

Zusammenfassung

Seit 100 Jahren hat sich die spezifische Immuntherapie weltweit, besonders aber in Europa und den USA als die einzige Option zur immunmodulierenden Be-handlung bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale und selten bei Nahrungsmittelallergie auch im Kindesalter etabliert. Obwohl die klinische Evidenz für die traditionelle subkutane Anwendung und für die moder-nere sublinguale Anwendung bei Kindern

noch intensiv diskutiert wird, weisen jün-gere Untersuchungen mit ausreichend gestützten, randomisierten und kontrol-lierten Studien insbesondere für inhalati-ve Allergene wie Graspollen und Milben auf eine definierte Indikation hin. Weitere klinische Studien mit hoher Qualität sind erforderlich, um zu verstehen, ob SCIT und SLIT äquivalent sind und ob die se-kundäre Prävention von Asthma bronchi-ale bei Kindern mit Heuschnupfen durch die SIT tatsächlich erreicht werden kann. Risikofaktoren für das Auftreten von sys-temischen Nebenwirkungen bei beiden Formen der Behandlung müssen identifi-ziert und Strategien zur Verbesserung der Compliance entwickelt werden, um die Effektivität der SIT zu erhöhen. Schließ-lich wäre es sehr wünschenswert, dia-gnostische Marker zu haben, um die Pa-tienten, die von der SIT am besten profi-tieren, frühzeitig zu entdecken.

*Prof. Dr. med. Albrecht Bufe
Experimentelle Pneumologie
Ruhr-Universität Bochum
Bergmannsheil Universitätsklinik
Bürkle-de-la-Camp Platz 1
44789 Bochum
E-Mail: albrecht.bufe@rub.de
www.ruhr-uni-bochum.de/homeexpneu*



- Screening-Visite 1 von Jan. 2010 bis ca. Ende Mai 2010
- Randomisierung nach Ende der Gräserpollensaison 2010
- Folgevisiten jeweils halbjährlich:
 - Sommervisiten (in den Gräserpollensaisons 2011–2015)
 - Winter-visiten (in den Wintern 2011–2015)

Abb. 6: Studiendesign der Grazax®-Asthma-Präventionsstudie als doppel-blind placebo-kontrollierte, randomisierte Studie über fünf Jahre in Europa. Drei Jahre lang erfolgt die Behandlung, anschließend folgt eine Nachbeobachtungsphase.

Literatur

[1] Akdis M, Akdis CA: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 780–789.

[2] Martinez-Gomez JM, Johansen P, Erdmann I, Senti G, Cramer R, Kundig TM: Intralymphatic Injections as a New Administration Route for Allergen-Specific Immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150: 59–65.

[3] Bufe A, Roberts G: Specific immunotherapy in children. *Clin Exp Allergy* in press (2011).

[4] Kleine-Tebbe J, Bufe A, Ebner C, Eigenmann P, Friedrichs F, Fuchs T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp M, Lässig W, Merk H, Niggemann B, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Sitter H, Virchow JC, Wagenmann M, Wedi B, Worm M, Hering T, Koch A, Lenders H, Musken H, Schnitzer S, Stuck BA, Voigtmann I, Wehrmann W, Kaul S, Luther B, Schwalfenberg A: Specific immunotherapy (hyposensitization) for IgE-mediated allergic diseases. *Allergologie* 2010; 33: 3–40.

[5] Zielen S, Kardos P, Madonini E: Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in child-

ren with asthma: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 942–49.

[6] Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S: Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2007).

[7] Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, Knecht R, Stephan V, Tholstrup B, Weisshaar C, Kaiser F: Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 167–173.

[8] Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halcken S, Montagut A, de Beaumont O, Le Gall M: Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 160–166.

[9] Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP: Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 64–71.

[10] Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, Andersen JS, Riis B,

Dahl R: Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 131–138.

[11] Holt PG: Fetal and Neonatal Immunology and the Mucosal Immune System. In: *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology*. A. Cantani, editor. Springer Verlag GmbH 2007, 221–268.

[12] Blümchen K, Ulbricht H, Staden U et al.: Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 83–91.

Die wissenschaftlichen Arbeitsgruppen der GPA im Porträt

Die WAG Spezifische Immuntherapie

Die wissenschaftliche Arbeitsgruppe Spezifische Immuntherapie wurde im Januar 2007 im Rahmen der jährlichen Wintertagung der GPA in Höhenried gegründet und trifft sich in der Regel zweimal pro Jahr. Zum Sprecher wurde vor drei Jahren Albrecht Bufe, zum Stellvertreter Peter Eberle gewählt. Beide sind erst jüngstens als Sprecher bestätigt worden.

Die Hauptaufgabe ihrer Tätigkeit sieht die WAG in der wissenschaftlichen Aufarbeitung der spezifischen Immuntherapie hinsichtlich Grundlagenforschung, Sichtung von Studien, Marktbeobachtung und aktueller Praxis der Durchführung der SIT in Deutschland und Europa mit besonderem Schwerpunkt auf beobachtete lokale und systemische Nebenwirkungen.

Die große Anzahl von aktuellen Studien auf dem Gebiet der SIT wird im Rahmen der Arbeitsgruppe gesichtet und wenn möglich gewertet. Es wird diskutiert, welche Studien in Zukunft vorrangig durchgeführt werden sollten und welche Fragestellungen beantwortet werden müssen. Hier steht zum Beispiel die Forderung der WAG nach Durchführung einer Vergleichsstudie SCIT/SLIT an vorderer Stelle.

Alle Produkte, die für die Durchführung der spezifischen Immuntherapie

im deutschsprachigen Raum angeboten werden, sollen von der WAG registriert und nach vergleichenden Kriterien beurteilt werden. Die Arbeitsgruppe setzt sich für eine möglichst große Transparenz dieser Daten ein. Ziel ist es, Kriterien zu entwickeln, die den allergologisch tätigen Kinderärzten konkrete Hilfestellungen bei der Durchführung der spezifischen Immuntherapie in der Praxis geben.

Als eine wesentliche Aufgabe sieht die WAG Spezifische Immuntherapie die Vorbereitung und Mitarbeit in der Erstellung bzw. Aktualisierung der Leitlinie „Spezifische Immuntherapie“. Von zentraler Bedeutung ist es, die Inhalte der Leitlinie als geltende Standards zu kommunizieren. Neue wissenschaftliche Daten und Studien machen es erforderlich, die Leitlinienarbeit kontinuierlich voranzutreiben.

Seit drei Jahren engagiert sich die WAG Spezifische Immuntherapie in zwei wissenschaftlichen Projekten:

Albrecht Bufe, Peter Eberle und Nikolaus Schwerk haben federführend zusammen mit der WAG ein Studienprotokoll zu „Unerwünschten Reaktionen im Rahmen der spezifischen Immuntherapie (SCIT) in der täglichen Praxis bei Kindern und Jugendlichen“ erarbeitet. Mit dieser Studie sollen lokale

und systemische unerwünschte Nebenwirkungen erfasst werden, die bei einer vom Arzt nach den klassischen Kriterien indizierten subkutanen spezifischen Immuntherapie auftreten. Inzidenz, Korrelation zum Alter des Patienten, Risikofaktoren sowie Assoziationen zwischen Allergenen, Allergenenmengen und verwendeten Adjuvantien sind nur einige Fragestellungen, die in dieser Studie beantwortet werden sollen. Nach einer Testphase wird damit gerechnet, dass die Studie ab Herbst 2011 in mindestens 25 Studienzentren durchgeführt werden kann. Die Studiendaten werden im Wesentlichen online erfasst. Damit soll zusätzlich eine Basis geschaffen werden, langfristig eine firmenunabhängige Routinedokumentation von Nebenwirkungen bei der SIT zu ermöglichen. Finanziell wird die Studie von der nappa, der WAPPA und der AGPAS unterstützt.

Als zweites wissenschaftliches Projekt wurde die Studie „Gräser Dschungel“ vom PädNetzS (federführend Martina Millner-Uhlemann) ins Leben gerufen. Von der WAG und der GPA zentral unterstützt, ist die Studie im vergangenen Jahr angelaufen. Diese „Vergleichsstudie mit fünf verschiedenen Hyposensibilisierungsextrakten“ soll im Rahmen einer Anwendungsbeobach-

tung Daten zur Wirksamkeit, Praktikabilität und Verträglichkeit von verschiedenen, in Deutschland häufig verordneten Immuntherapeutika liefern. Die eingesetzten Präparate stammen von den Firmen HAL, ALK-Abelló, Novartis, Allergopharma und Bencard. Die Studie wird ebenfalls online geführt, die teilnehmenden Patienten loggen sich per Passwort ein und erstellen so ein elektronisches Beschwerdentagebuch.

Weitere Projekte der WAG Spezifische Immuntherapie sollen folgen. Als zentrale Aufgabe sieht sie die Kommunikation mit anderen wissenschaftlichen Arbeitsgruppen, wissenschaftlichen Fach- und Berufsverbänden, mit den in Praxis und Klinik allergologisch tätigen Kollegen und nicht zuletzt mit der interessierten Öffentlichkeit. Erst jüngstens trug die WAG zu einer Presseerklärung der GPA zum Jubiläum „100 Jahre Spe-

zifische Immuntherapie bei Kindern“ bei.

Die Koordinatoren der WAG Spezifische Immuntherapie:

*Prof. Dr. Albrecht Bufe, Bochum
E-Mail: albrecht.bufe@rub.de*

*Dr. Peter Eberle, Kassel
E-Mail: Dr.Peter-Eberle@gmx.net*

Asthma bronchiale in der Adoleszenz: Was entscheidet über Persistenz, Remission oder Rekurrenz?

Christian Vogelberg, Universitätskinderklinik Dresden

Eltern, deren Kinder an Asthma bronchiale erkrankt sind, stellen häufig die Frage, ob sich die Erkrankung in der Pubertät vielleicht auswächst, und wenn so, ob man irgendetwas dazu beitragen könne. Betrachtet man die Angaben in der Literatur zum Thema „Asthmaremission“, so findet man eine weite Spanne zwischen 14 und 75 Prozent, je nach untersuchter Studiengruppe. Hierfür können unterschiedliche Ursachen verantwortlich sein: einerseits beispielsweise ein Fehlen einer einheitlichen Definition für „Asthmaremission“, andererseits die Verschiedenartigkeit der einzelnen untersuchten Kohorten. Um die elterlichen Fragen beantworten zu können, wäre es ideal, eine Art des typischen Patientenprofils zu kennen, das auf eine Entwicklung in die eine oder andere Richtung weist. Verschie-

dene Faktoren könnten hierfür relevant sein (Tab. 1).

Zusammenhang zwischen Schweregrad und Persistenz

Bislang wurden nur wenige Untersuchungen veröffentlicht, in denen Kohorten über einen längeren Zeitraum systematisch verfolgt wurden und in denen nach Einflussfaktoren auf den Verlauf des Asthma bronchiale gesucht wurde. So zeigten unlängst die „SOLAR-I- und -II-Studien“ (Studie zu beruflichen Allergierisiken), die an der Münchner und Dresdner ISAAC-II-Kohorte durchgeführt wurden, eine Remission von 36 Prozent, eine Persistenz von 23 Prozent und eine Rekurrenz von 9 Prozent [17].

Die „Melbourne Asthma Study“, die sich

Einflussfaktoren für den klinischen Verlauf eines Asthma bronchiale

- Unterschiedliche genetische Empfänglichkeit
- Beeinflussung durch eine frühzeitige Diagnosestellung
- Beeinflussung durch eine frühzeitige Therapieeinleitung
- Kritisches Zeitfenster während der frühen Kindheit
- Ausmaß und Art der allergischen Sensibilisierung
- Schwere der Erkrankung
- Geschlecht des Patienten

Tab. 1