

Jahrgang 15

Nr. 16

28. August 1993

Hyposensibilisierung bei respiratorischen Allergien (N. Gallmann) 61

IgE-vermittelte respiratorische Allergien können mit Injektionen steigender Dosen spezifischer Allergene behandelt werden. Am besten ist die Wirksamkeit bei Heuschnupfen dokumentiert. Bei anderen Allergien (Hausstaubmilben, Haustiere) sind die Resultate weniger eindeutig. Anaphylaktische Reaktionen sind nicht restlos auszuschliessen. Allgemein empfiehlt es sich, die Indikation zur Hyposensibilisierung zurückhaltend zu stellen.

Übersicht

Hyposensibilisierung bei respiratorischen Allergien

N. Gallmann

Manuskript durchgesehen von A. Bircher, B.S. Polla und B. Wüthrich

Die Behandlung respiratorischer Allergien mit Injektionen steigender Dosen spezifischer Antigene ist ein Verfahren, das sich auch heute noch *nicht auf einen internationalen Konsens stützen* kann. Der vorliegende Artikel kann aus Platzgründen viele Aspekte der Hyposensibilisierung nur summarisch darstellen. Das Hauptgewicht liegt auf der Analyse einiger wichtiger Studien und auf der Abwägung möglicher Risiken des Verfahrens.

Grundlagen der Hyposensibilisierung

Die Hyposensibilisierung, die auch als Desensibilisierung oder Immuntherapie bezeichnet wird, soll durch Injektion spezifischer Antigene Symptome und Reaktionsbereitschaft bei sensibilisierten Individuen reduzieren. Sie kommt nur bei einer durch Immunglobuline E (IgE) vermittelten Überempfindlichkeit zur Anwendung. Bei Bienen- und Wespengift-Allergie ist ihr Nutzen heute weltweit anerkannt und soll hier nicht weiter erläutert werden.¹ Bei den respiratorischen Allergien stehen die *polleninduzierten* Formen der *Rhinokonjunktivitis* und des *Asthma bronchiale* im Vordergrund des Interesses, da diese Erkrankungen rund 10% der Schweizer Bevölkerung betreffen.

Die *Wirkungsweise* einer Hyposensibilisierung ist auch nach Jahrzehnten klinischer Anwendung noch unbestimmt. Die Rolle eines Anstiegs von sogenannt «blockie-

renden» IgG wird heute als unsicher bezeichnet. Dagegen scheint eine Unterdrückung der Basophilen-Reaktivität wichtig zu sein.² Unter den aktuellen Theorien zum Wirkungsmechanismus können ferner die Beeinflussung der Eosinophilen-Aktivität und eine Veränderung bestimmter Lymphozyten-Populationen und Interleukine erwähnt werden. Unter dem Einfluss von Allergenextrakten ist ein Anstieg eines besonderen Eosinophilen-Proteins (ECP) zu beobachten.³ Ein allgemein anerkannter «Marker», der den Therapieerfolg messen liesse, ist aber nicht bekannt.

Voraussetzungen

Vor der Durchführung einer Hyposensibilisierung muss die *Diagnose* der IgE-vermittelten Allergie gesichert werden. Neben Anamnese und Klinik sind dabei in erster Linie Hautteste sowie serologische Untersuchungen von Bedeutung: Der Nachweis der an die Hautmastzellen gebundenen, spezifischen IgE erfolgt mittels *Hauttesten*. Diese werden durch Applikation der Testallergene in standardisierte Punktionen («Pricktest»), oberflächliche Skarifikationen («Scratchtest») oder durch intradermale Injektion ausgeführt. Hautteste können zu systemischen Reaktionen führen; auf eine korrekte Durchführung mit standardisierten Allergenen ist deshalb genau zu achten. Prickteste sind spezifischer, Intradermalteste empfindlicher.

Für den Nachweis von im Plasma zirkulierenden, spezifischen IgE wird der «Radioallergosorbent Test» (RAST) oder der «Enzyme-linked Immunosorbent Assay» (ELISA) verwendet.

Bleiben nach der Durchführung dieser Untersuchungen noch Zweifel an der Relevanz der Sensibilisierung, so können *Provokationsteste* vorgenommen werden, die über die Reaktionsbereitschaft von Konjunktiven, Nasenschleimhaut oder Bronchien informieren. Provokationsteste sind jedoch nicht gefahrlos und sollten deshalb nur bei eindeutiger Notwendigkeit angewandt werden.

Allergenpräparate

In der Praxis werden heute in erster Linie sogenannte *Halbdepotextrakte* verwendet, bei denen das Allergen an Aluminiumhydroxid adsorbiert ist.⁴ In der Schweiz erhältliche Halbdepotextrakte heissen Alavac-P[®], Alutard SQ[®], Novo-Helisen Depot[®], Pangramin-Depot[®] und Staller-gènes-Pasteur retard[®].

Durch chemische Modifikation kann die Verträglichkeit der Allergene bei unveränderter Immunogenität verbessert werden.⁴ Solche sogenannten *Allergoide* sind in der Schweiz unter den Namen Allergovit[®] und Polvac[®] erhältlich. Besonders für die Schnell-Hyposensibilisierung («Rushverfahren») werden *wässrige* Allergenextrakte verwendet. Diese gelangen aber wegen ihrer erhöhten Risiken fast nur in spezialisierten Zentren zur Anwendung.

Leider existiert bisher *keine allgemein akzeptierte Einheit*, welche die immunogene Aktivität der Allergenpräparate umschreiben würde. Für Nicht-Eingeweihte ist es praktisch hoffnungslos, sich zwischen PNU («Protein Nitrogen Units»), BU («Biological Units»), SQ («Standard Quality») und vielen weiteren Pseudostandards auszukennen und auch Fachleute beklagen die Verwirrung.⁴

Durchführung

Die Hyposensibilisierung kann nach verschiedenen Schemen erfolgen. Häufig wird empfohlen, anfänglich jede Woche eine oder zwei Allergen-Injektionen vorzunehmen und die Dosis allmählich bis zu einem vorbestimmten Maximum oder bis zur höchsten noch verträglichen Dosis zu steigern. Letztere unterscheidet sich von einem Individuum zum anderen recht erheblich. Diese initiale Phase dauert mit Halbdepot-Extrakten drei bis vier Monate, mit Allergoiden nur etwa drei bis vier Wochen. Nach Erreichen der individuellen Höchstdosis wird das Injektionsintervall auf zwei bis vier Wochen verlängert.

Die Injektion (streng subkutan!) hat durch den Arzt oder die Ärztin zu erfolgen. Nach den in der Schweiz gültigen Richtlinien ist nach jeder Injektion eine Beobachtungszeit von 30 Minuten (in der Klinik oder in der Praxis) unerlässlich. Besonders in dieser Zeit muss eventuell mit einer anaphylaktischen Reaktion, die lebensbedrohlichen Charakter annehmen kann, gerechnet werden. Notfallmedikamente müssen jederzeit greifbar und ihre Anwendung dem anwesenden Fachpersonal vertraut sein.

Allgemein ist eine sorgfältige Beachtung der *individuellen Verträglichkeit* wie auch die Beachtung allfälliger Kontraindikationen (Tabelle 1) unerlässlich. Tritt eine starke lokale oder eine allgemeine Reaktion auf, so muss die nächste Dosis reduziert werden. Nach Unterbrüchen der Hyposensibilisierung (z.B. wegen eines fieberhaften Infektes) ist bei Wiederaufnahme der Behandlung ebenfalls eine Dosisreduktion notwendig.

Bei *polleninduzierten Allergien* soll die initiale Phase der Hyposensibilisierung vor der entsprechenden Pollensaison abgeschlossen sein; während des Pollenflugs («kosaisonal») wird die Allergendosis stark reduziert (z.B. ein Zehntel der vorher erreichten Dosis einmal monatlich).

Tabelle 1: Kontraindikationen einer Hyposensibilisierung

-
- Schwere Allgemeinerkrankung
 - Irreversible Veränderungen der Atemorgane (z.B. Emphysem, Bronchiektasen)
 - Chronisches Asthma bronchiale, bei dem das Erstsekundenvolumen trotz adäquater Therapie unter 70% bleibt
 - Schwere Formen von atopischer Dermatitis
 - Behandlung mit Betablockern, anderen antiadrenergen Medikamenten oder ACE-Hemmern
 - Beginn während Schwangerschaft
 - Kinder unter 5 Jahren
-

Zur optimalen *Dauer* der Hyposensibilisierung liegen keine sicheren Daten vor. In der Regel wird eine Behandlung während mindestens drei Jahren empfohlen.

Klinische Studien

Im Laufe der Jahre sind recht viele Studien mit den verschiedensten Varianten der Hyposensibilisierung durchgeführt worden. Die Untersuchungen, in denen die Methode doppelblind gegen Placebo getestet wurde, sind jedoch nicht besonders zahlreich. Die objektive Beurteilung wird auch durch die Vielfalt der Präparate und Verfahrensdetails erschwert. Einige neuere Studien können jedoch als repräsentativ für die zurzeit in der Schweiz angewandten Techniken angesehen werden.

Heuschnupfen

Die polleninduzierte Rhinitis wird oft von Konjunktivitis und nicht selten auch von leichtem Asthma begleitet. In allen Studien, die bei Heuschnupfenkranken durchgeführt wurden, hatten viele Personen mindestens zeitweise auch Augensymptome oder bronchiale Beschwerden.

Eine Doppelblindstudie umfasste 40 Patienten mit nachgewiesener Allergie auf Wiesenlieschgras (*Phleum pratense*) und schwerer allergischer Rhinitis, die nur ungenügend auf eine Behandlung mit Antihistaminika, lokal applizierte Steroide und Cromoglicinsäure (z.B. Lomusol[®]) angesprochen hatten. Biologisch standardisiertes *aluminiumadsorbiertes Graspollenextrakt* (*Phleum pratense*) wurde gegen Placebo getestet. Vor der Pollensaison erhielten alle Patienten zweimal wöchentlich eine Injektion, während der Saison nur noch eine (in der Dosis reduzierte) Injektion monatlich. Bei den mit Allergenextrakt behandelten Personen ergab sich eine signifikante Reduktion der Heuschnupfen-Symptome (verstopfte, rinnende Nase; juckende, tränende Augen) und eine ebenfalls signifikante Verminderung des Arzneimittelbedarfs (Antihistaminika, Cromoglicinsäure).⁵

Für eine andere, 10 Monate dauernde Doppelblindstudie waren aus einer Gruppe von 200 Personen mit Graspollen-Allergie, Heuschnupfen und Asthma 15 ausgewählt worden, die *nur* auf Graspollen empfindlich waren. Acht erhielten eine Mischung von *wässrigen Pollenextrakten*

von drei Grasarten, die anderen Placeboinjektionen. Mit Pollenextrakt Behandelte hatten im Vergleich mit der Placebogruppe während der Pollensaison insgesamt signifikant weniger Symptome. Provokationsteste ergaben jedoch zwischen den beiden Gruppen keine nennenswerten Unterschiede der bronchialen Reaktion auf die Allergene. Auch in bezug auf die IgE-Spiegel fanden sich keine signifikanten Unterschiede.⁶

In einer Doppelblindstudie bei 42 Personen mit allergischer Rhinokonjunktivitis und/oder Asthma wurden *verschiedene Varianten eines gemischten Gräserpollen-Extrakts* mit Placebo verglichen. Der Effekt der Hyposensibilisierung wurde anhand des Symptomverlaufes und der Aufzeichnung symptomfreier Tage und des Medikamentenverbrauchs erfasst. Es zeigte sich, dass der speziell hochgereinigte Extrakt («Allergoid mit hohem Molekulargewicht») wirksamer als der nicht-fraktionierte Extrakt war. In bezug auf die Rhinitis-Symptome war der nicht-fraktionierte Extrakt nicht signifikant wirksamer als die Placeboinjektion.⁷

Mit *Baumpollen* sind ebenfalls mehrere (allerdings nicht Placebo-kontrollierte) Studien durchgeführt worden, die einen Nutzen der Hyposensibilisierung vermuten lassen.^{3,8} Nur wenige Studien berichten über die *Dauer der Auswirkungen* einer Hyposensibilisierung. Gemäss einer Nachuntersuchung bei 32 behandelten Personen sind sechs Jahre nach Abschluss einer Hyposensibilisierung noch vorteilhafte Effekte nachzuweisen.⁹

Hausstaubmilben-Allergie

Hausstaubmilben (*Dermatophagoides pteronyssinus*) sind die wichtigste Ursache von respiratorischen Allergien, die *das ganze Jahr durch* anhalten. Asthmatische Beschwerden stehen dabei meistens im Vordergrund.

In einer Doppelblindstudie wurde die Wirkung von tyrosinadsorbiertem Hausstaubmilbenextrakt während 12 Monaten gegen Placebo getestet: 27 Kinder erhielten den Extrakt, 24 Placebo. Gemäss der Einschätzung der Kinder und ihrer Eltern ergab sich mit den Allergeninjektionen eine gegenüber Placebo signifikante Senkung der Asthma- und Rhinitis-Symptome. Die Zahl der Kinder, die während des Studienjahres mit Bronchodilatoren oder Cromoglicinsäure aufhören konnten, war in der aktiv behandelten Gruppe deutlich grösser als in der Placebogruppe. Bronchiale Provokationsteste ergaben zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede in der Sofortreaktion auf das Allergen. Dagegen hatte rund die Hälfte der während eines Jahres aktiv Behandelten keine Spätreaktion (nach vier bis acht Stunden) mehr.¹⁰

Eine in gleicher Weise, mit dem gleichen Antigenpräparat durchgeführte Doppelblindstudie bei 45 *Erwachsenen* mit Hausstaubmilben-Allergie ergab dagegen ein völlig *negatives* Resultat. Insbesondere fand sich keine signifikante Abnahme der respiratorischen Symptome.¹¹

Katzen- und Hundeallergie

Bei 20 Kindern und 21 Erwachsenen, die eine Allergie auf Katzen- oder Hundepithelien mit *Asthma bronchiale* hat-

ten, wurde während eines Jahres eine Doppelblindstudie durchgeführt. Die Kinder wurden mit standardisierten wässrigen Extrakten (oder Placeboinjektionen) im Rushverfahren behandelt, die Erwachsenen erhielten ein Depotextrakt oder Placebo. Bei der subjektiven Beurteilung der Symptome durch die Patienten ergab sich ein verhältnismässig kleiner Unterschied zwischen den beiden Gruppen: etwa die Hälfte der aktiv Behandelten und knapp ein Drittel der mit Placebo Behandelten hatten weniger Symptome bei Tierkontakt. Bei den Provokationstesten fand sich ein tierspezifischer Unterschied: Die mit Katzenallergenen behandelte Gruppe tolerierte nach einem Jahr eine 11 mal höhere Allergenkonzentration als zu Beginn der Studie. Bei Personen, die mit Hundeallergenen oder mit Placebo behandelt worden waren, zeigte sich kein Unterschied.¹²

Unerwünschte Wirkungen

Das grösste Risiko einer Hyposensibilisierung ist die systemische allergische Reaktion, die zu schweren Bronchospasmen und einem anaphylaktischen Schock mit Todesfolge führen kann.

Die häufigsten *Ursachen* solcher Reaktionen sind:

- Allergen-Überdosierung (Verwechslungen, zu rasche Steigerung der Dosis, Kumulation, zu geringe oder keine Dosisreduktion bei vorausgehender lokaler Reaktion, zusätzliche Exposition während der Pollensaison)
- Änderung der Empfindlichkeit der Behandelten (Änderung der begleitenden antiallergischen Medikamente, Auftreten von akuten fieberhaften Erkrankungen oder von Infektionen)
- Versehentliche intravasale Injektion.

In den USA sind zwischen 1945 und 1984 46 Todesfälle im Zusammenhang mit einer Hyposensibilisierung registriert worden. Eine Analyse von 30 dieser Todesfälle zeigt, dass 6 davon bei Hauttesten (meistens Intrakutantesten) auftraten und 24 Folgen der Behandlung selbst waren.¹³ Gemäss Daten aus Grossbritannien sind schwere Komplikationen von der Art der verwendeten Allergene abhängig: von 14 auswertbaren Todesfällen waren 7 bei mit Hausstaubmilbenextrakten, nur 2 bei Pollenextrakten und 5 bei verschiedenen Allergenen aufgetreten.¹⁴ Bei *Asthmatikern* sind unerwünschte Wirkungen häufiger.

Weniger dramatische Reaktionen – leichte Symptome seitens der Nase oder der Bronchien, leichter Blutdruckabfall, Angioödem – sind sehr viel häufiger. Gemäss einer neueren Übersicht tritt beim üblichen Verfahren mit nicht-modifizierten Allergenen durchschnittlich bei 13% der Patienten im Laufe der Therapie mindestens *eine* leichte systemische Reaktion auf. Bei Verwendung von Allergoiden beträgt die Inzidenz systemischer Reaktionen 8%, bei der Schnell-Hyposensibilisierung 21%. Asthmatiker und Personen mit Betablockertherapie sind häufiger von systemischen Reaktionen betroffen. Wird die Schnell-Hyposensibilisierung von einer intensiven antiallergischen Medikation (Kortikosteroide, Antihistaminika) begleitet, so werden weniger systemische Reaktionen beobachtet.¹⁵

Tabelle 2: Wünschenswerte Voraussetzungen für eine Hyposensibilisierung.¹⁹

- Eindeutiger Nachweis einer IgE-abhängigen Erkrankung, bei der Allergene eine wichtige Rolle spielen
- Allergenexposition unvermeidlich
- Pharmakotherapie ungenügend oder mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden
- Erhältlichkeit von geeigneten Allergenextrakten
- Limitiertes Spektrum der nachweisbaren Allergien
- Kooperationswilligkeit der zu behandelnden Person
- Fehlen von Kontraindikationen

Versuch einer Bilanz

Es ist nicht gerade einfach, aus den vorliegenden Daten eindeutige Schlüsse auf den Wert der Hyposensibilisierung bei respiratorischen Allergien zu ziehen. Offensichtlich sind die Argumente *für* oder *gegen* die Allergentherapie bestimmter Atemwegs-Erkrankungen auch für Fachleute Anlass zu grossen Divergenzen. Anders liesse sich nicht erklären, dass im gleichen Jahr (1993) höchst unterschiedliche Empfehlungen publiziert worden sind.^{2,16,17}

Für eine Hyposensibilisierung sprechen die folgenden Überlegungen: Bei *Heuschnupfen* (polleninduzierter Rhinitis) ist die Wirksamkeit recht gut dokumentiert und stellt eine Behandlung dar, die sich eindeutig gegen die Ursache der Allergie richtet. Wenn sie erfolgreich ist, hält ihre Wirkung oft jahrelang an. Es gibt zudem Anhaltspunkte, dass eine Hyposensibilisierung bei Pollenrhinitis die Entwicklung eines Asthma bronchiale aufzuhalten vermag.⁴ Bei allergischem *Asthma im Kindesalter* ist nach einzelnen Studien langfristig viel häufiger mit Beschwerdefreiheit zu rechnen, wenn eine Hyposensibilisierung durchgeführt worden ist.¹⁸ Bei sorgfältiger Auslese scheinen auch Personen mit Hausstaubmilben- oder Tierepithelienallergie von einer Hyposensibilisierung zu profitieren.⁴ Allgemein sind die Erfolgchancen dieser Therapie bei Kindern und jungen Leuten besser als bei älteren. Auch die reichlich vorhandenen *positiven Erfahrungen der Fachleute* lassen sich als Argument für einen Einsatz der Hyposensibilisierung anführen; dabei darf aber die unspezifische Rolle des Therapierituals nicht ausser acht gelassen werden.

Gegen eine Hyposensibilisierung können die folgenden Feststellungen genannt werden: Die wissenschaftliche Basis dieser Methode ist auch heute noch recht schmal. Mit Ausnahme der polleninduzierten Rhinokonjunktivitis (und der Hymenopterengift-Allergie) ist *keine andere Indikation wirklich gesichert*.¹⁶ Die Hyposensibilisierung führt zwar oft zu einer Abnahme, aber selten zum vollständigen Verschwinden der Symptome. Studien, in denen die Langzeitresultate einer Hyposensibilisierung mit denjenigen einer konsequenten medikamentösen Therapie verglichen würden, liegen nicht vor. Solche Daten wären auch deshalb wünschenswert, weil die Hyposensibilisierung ein

aufwendiges und vergleichsweise teures Verfahren darstellt. Störend ist auch das Fehlen einer allgemein anerkannten Einheit für die Aktivität der Allergenextrakte. Schliesslich ist anzumerken, dass auch bei sorgfältiger Durchführung der Therapie das Risiko einer *lebensbedrohlichen Allgemeinreaktion* nicht völlig ausgeschlossen werden kann. Es ist schwer zu verstehen, warum nach der Allergeninjektion in Grossbritannien eine Beobachtungszeit von 60 Minuten,¹⁶ im übrigen Europa aber von nur 30 Minuten für adäquat erachtet wird.⁴

Die von einer internationalen Allergologen-Gruppe ausgearbeiteten Kriterien für eine Hyposensibilisierung (siehe Tabelle 2) ermöglichen allen Ärzten, Vorentscheide über die Indikation dieses Verfahrens zu treffen. Es ist sicher richtig, diese Kriterien genau zu beachten. Im Einzelfall erfolgt der definitive Entscheid in der Regel in Zusammenarbeit mit einem Facharzt oder einer Fachärztin für Allergologie.

Literatur

- 1 Müller U. *pharma-kritik* 1985; 7: 25-8
- 2 Wüthrich B. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1993; 82: 529-33
- 3 Rak S et al. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 470-80
- 4 Wüthrich B. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1993; 82: 534-9
- 5 Varney VA et al. *Br Med J* 1991; 302: 265-9
- 6 Ortolani C et al. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 283-90
- 7 Bousquet J et al. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 546-56
- 8 Nüchel Petersen B et al. *Allergy* 1988; 43: 353-62
- 9 Mosbech H, Østerballe O. *Allergy* 1988; 43: 523-9
- 10 Warner JO et al. *Lancet* 1978; 2: 912-5
- 11 Gaddie J et al. *Br Med J* 1976; 2: 561-2
- 12 Sundin B et al. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 478-87
- 13 Lockey RF et al. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 660-7
- 14 Committee on Safety of Medicines. *Br Med J* 1986; 293: 948
- 15 Stewart GE, Lockey RF. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 567-78
- 16 British Society for Allergy and Clinical Immunology Working Party on Allergen Immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1993; 23 (Suppl 3)
- 17 Malling HJ, Weeke B. *Allergy* 1993; 48: S14
- 18 Johnstone DE, Dutton A. *Pediatrics* 1968; 42: 793-802
- 19 Report of a WHO/IUIS Working Group. *Allergy* 1989; 44: 369-79

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Nicole Gallmann, Zwinglistrasse 6, CH-9000 St.Gallen
Dr. A. Bircher, Allergieabteilung, Dermatologische Universitätsklinik, Kantonsspital, CH-4031 Basel
Dr. B.S. Polla, Unité d'allergologie, Division d'immunologie et d'allergologie, Département de médecine, Hôpital Cantonal Universitaire, CH-1211 Genève 14
Prof. Dr. B. Wüthrich, Allergiestation, Dermatologische Klinik, Universitätsspital, CH-8091 Zürich

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Katharina Tobler
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 92.- (Studierende Fr. 46.-),
Zweijahresabonnement Fr. 154.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18
© 1993 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.