

Die aktuelle SIT-Leitlinie

Neue Standards für die Immuntherapie

Im Allergo Journal ist kürzlich die neue S2k-Leitlinie zur spezifischen Immuntherapie (SIT) erschienen [Pfaar O et al. Allergo J Int 2014;23: 282–319]. Was ist neu? Was wird empfohlen? Die Leitlinienautoren Prof. Dr. Oliver Pfaar und PD Dr. Jörg Kleine-Tebbe geben Auskunft.



„Im Namen aller 27 Autoren und der 14 beteiligten Fachgesellschaften und Berufsverbände können wir versichern, dass sich derzeit weltweit in der Literatur keine vergleichbare Leitlinie findet.“

PD Dr. Jörg Kleine-Tebbe (links)

Allergie- u. Asthma-Zentrum Westend, Berlin

Prof. Dr. Oliver Pfaar

Zentrum für Rhinologie und Allergologie Wiesbaden und HNO-Universitätsklinikum Mannheim

Messlatte für zukünftige Untersuchungen von Allergenpräparaten zur SIT dienen. Durch die seit einigen Jahren in Kraft getretenen Guidelines der EMA sind die Rahmenbedingungen zur Entwicklung neuer Allergenprodukte und zur klinischen Dokumentation ihrer Wirksamkeit und Sicherheit besser abgesteckt. Die S2k-Leitlinie vermittelt das und noch viel mehr: Schließlich gelten die europäischen regulatorischen Neuerungen, Allergenpräparate konsequent als Arzneimittel zu definieren, als Motor der aktuellen Entwicklungen zur SIT.

? Wofür liegt eine gute Evidenz vor?

Pfaar: In der Literatur findet sich viel Evidenz zur präparatespezifischen Wirksamkeit und Sicherheit für beide Applikationsformen der SIT. Allerdings liegen zur Frage der Langzeitwirksamkeit und der sekundärpräventiven Effekte der SIT noch zu wenige Studienergebnisse vor. Gerade die Vorbeugung der Asthmaentwicklung und weniger Neusensibilisierungen sind ja wichtige Gründe, warum wir die SIT unseren Patienten empfehlen. Entsprechende Untersuchungen brauchen Zeit: Drei Jahre konsequente Therapie und dann wenigsten zwei Jahre zur Nachbeobachtung – das sind echte Herausforderungen für die Allergienhersteller, die Studienzentren und die Ausdauer der Probanden. Auch zur abschließenden Beurteilung von relativen und absoluten Kontraindikationen bei der SIT brauchen wir einfach noch mehr Daten. Dazu werden sicher zukünftige Studien mit größeren Fallzahlen beitragen.

? Wie wird die aktuelle Studienlage in der Leitlinie dargestellt?

Pfaar: Zum einen wird in Kapitel 4 systematisch auf die Wirksamkeit der subkutanen

Immuntherapie, kurz SCIT, und der sublingualen Immuntherapie, kurz SLIT, eingegangen – der Erfolg der SIT wird abhängig von der allergischen Erkrankung, der Applikationsform und jeweiligen Allergenquelle differenziert dargestellt. Zum anderen wurden eine Reihe von Online-Übersichtstabellen ergänzt, die Einzelpräparate nach folgenden Kriterien listen: 1. Wirksamkeit nach Qualitätskriterien, die nach den Vorgaben der World Allergy Organization, kurz WAO, modifiziert sind, 2. Zulassungsstatus in Deutschland und 3. Nennung der berücksichtigten Studien mit zusätzlichen Erläuterungen, beispielsweise zur Auswertung, und 4. Genehmigungsstatus zur Durchführung von klinischen Studien (Auszug aus der europäischen Datenbank www.clinicaltrials.eu). Diese Tabellen werden zukünftig vom Autorenteam halbjährlich aktualisiert, da sich die Evidenz der SIT durch die klinische Entwicklung im Rahmen der TAV kontinuierlich und dynamisch weiterentwickelt. Zu finden sind sämtliche Tabellen über entsprechende Links unter: www.dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-sit.

Kleine-Tebbe: Als ausschließliche Entscheidungsgrundlage zur Verordnungs- oder Erstattungsfähigkeit sind die Tabellen allerdings nicht geeignet, da die Zulassungskriterien der Behörden im Detail anders ausfallen und die meisten SIT-Präparate sich bereits im klinischen Entwicklungsprozess im Rahmen der TAV befinden. Es wird daher sicher interessant, die jeweils aktualisierten Informationen in dieser Tabelle in den nächsten Jahren zu verfolgen.

Pfaar: Die Autoren der SIT-Leitlinie sind davon überzeugt, dass diese Transparenz zur Beurteilung von verschiedenen SIT-Präparaten im Zeitalter der evidenzbasierten Medizin angemessen ist und letzten Endes unseren allergischen Patienten zugutekommt. Eine bessere Dokumentation der klinischen Wirksamkeit wird die SIT als besonderes Behandlungsprinzip der Allergologie stärken. Nur so können wir zukünftig auch andere Fachgruppen und kritische Stimmen von ihrem Nutzen überzeugen.

? Finden sich in der Leitlinie auch praktische Empfehlungen?

Kleine-Tebbe: Selbstverständlich war den Leitlinienautoren die praktische Anwendbarkeit besonders wichtig! Das beginnt schon bei der Diagnostik! Die österreichischen Kollegen haben zu Recht die Rolle der molekularen Allergologie in der neuen Leitlinie betont: Bei multiplen Pollensensibilisierungen z. B. im Hauttest können die Reaktionen auf IgE gegen Panallergene – Profilin und/oder Polcalcin – beruhen, die in allen Pollen enthalten sind. Dadurch geht die analytische Spezifität der Pollenextrakte verloren. Baum-, Gräser- und Kräuterpollen-Sensibilisierungen lassen sich dann mit Extrakten im Haut- oder IgE-Test nicht mehr differenzieren. Hier hilft die Bestimmung des spezifischen IgE gegen genuine, charakteristische Majorallergene weiter: Bet v 1 als Sensibilisierungsmarker für die typischen Frühblüher, Ole e 1 für die Esche, Phl p 1 und Phl p 5 für die Gräser, Art v 1 für Beifuß und Amb a 1 für Ambrosia. Zugegeben, Sensibilisierungen gegen Profilin betreffen nur 10–15% und gegen Polcalcin nur 5% der Pollenallergiker. Häufig handelt es sich um primäre Gräserpollenallergiker, deren IgE-Repertoire sich mittlerweile auf die Panallergene ausgedehnt hat. Hier sollte der Allergologe nicht gleich das Handtuch werfen, wenn der Patient auf sämtliche Pollenextrakte reagiert – eine differenzierte Diagnostik macht in Einzelfällen wirklich Sinn. Leider haben noch viele Ärzte Berührungängste vor der molekularen Allergologie und orientieren sich ausschließlich an der Klinik des Patienten bei der Extraktauswahl – vom Vorgehen letztlich auch nicht verkehrt.

Pfaar: Die Durchführung der SIT wird im Kapitel 6 sehr ausführlich behandelt. Hier finden sich konkrete, alltagstaugliche Empfehlungen. Dazu gehören auch die Therapieinformationsblätter, die mit der Hilfe von Fachanwälten formuliert worden sind und als Downloads über die DGAKI- oder AWMF-Websites (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-004.html) erhältlich sind. Meiner Meinung nach sind zudem das Kapitel 8 zur Sicherheit, den Risikofaktoren und unerwünschten Wirkungen und Kapitel 9 zur Notfalltherapie von außerordentlicher Bedeutung für die tägliche Praxis der SIT. Hier werden viele Situationen aus der Routine aufgegriffen und Empfehlungen klar formuliert: Ob das den Umgang mit Begleiterkrankungen, Impfungen, unerwünschten Lokalreaktionen oder selteneren systemi-

schen Reaktionen betrifft, die Leitlinie liefert Antworten auf viele praktische Fragen.

Kleine-Tebbe: Zusätzlich verfügen wir seit letztem Jahr über eine aktualisierte Leitlinie zur Anaphylaxie, die ausführlich das Vorgehen bei systemischen Reaktionen illustriert. An dieser hat sich die SIT-Leitlinie selbstverständlich orientiert, aber die spezifischen Besonderheiten im Rahmen der SIT besonders pointiert.

Pfaar: Neu ist übrigens die Gradeinteilung von systemischen Reaktionen nach Injektionen zur SCIT und – extrem selten – nach Anwendung der SLIT. Diese kürzlich von der WAO mit dem Ziel einer internationalen Harmonisierung vorgeschlagene Klassifikation wird auch in der SIT-Leitlinie als Standard empfohlen und die Dokumentation von unerwünschten Reaktionen zukünftig besser vergleichbar machen.

Kleine-Tebbe: Daher auch unsere Empfehlung: Benutzen Sie unbedingt diese Einteilung, um unerwünschte generalisierte Reaktionen zu klassifizieren! Eine ähnliche Einteilung gibt es auch für gesteigerte Lokalreaktionen im Rahmen der SLIT. Auch hier stammt das Original von der WAO.

? Wie restriktiv wird in der Leitlinie eine SIT trotz Kontraindikationen bewertet?

Pfaar: In Kapitel 5 werden die Indikation zur SIT sowie die Kontraindikationen ausführlich beschrieben. Allerdings kann im begründeten Einzelfall trotz relativer Kontraindikationen eine SIT infrage kommen – hier ist allerdings gut aufzuklären und individuell zu dokumentieren. Für das Kapitel 5.2., SIT trotz Kontraindikationen, wurde die aktuelle Literatur sorgfältig gesichtet, um für bestimmte Bedingungen oder Erkrankungen Empfehlungen vorzulegen. So ist eine SIT bei einer medikamentös gut eingestellten Hashimoto-Thyreoiditis denkbar. Auch die rheumatoide Arthritis, der Diabetes mellitus Typ 1 und die autoentzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn fallen nicht unter die Kontraindikationen. Dies gilt auch für eine unter erfolgreicher antiretroviraler Therapie gut kontrollierten und stabilen HIV-Infektion mit negativer HIV-Replikation und normwertigen CD4-Zahlen. Auf der Grundlage der aktuellen Literatur sehen wir keinen Grund, diesen Patienten die SIT vorzuenthalten.

Kleine-Tebbe: Das unkontrollierte Asthma gilt – gemäß der GINA-Klassifikation von

2007 – als Kontraindikation. Trostpflaster für Pneumologen, die auch teilkontrollierte Asthmapatienten hyposensibilisieren wollen: Im Einzelfall kann sich ja der behandelnde Arzt nach sorgfältigem Abwägen von Nutzen und Risiken über eine Kontraindikation hinwegsetzen – sie gelten definitionsgemäß als relativ. Auf jeden Fall sollten die Fachinformationen zum vorgesehenen Präparat berücksichtigt werden. Sie wiegen im Zweifelsfall mehr als eine Kann-Empfehlung der Leitlinie!

? Welchen Stellenwert wird die neue Leitlinie national und international haben?

Pfaar: Im Namen aller 27 Autoren und der 14 beteiligten Fachgesellschaften und Berufsverbände können wir versichern, dass sich derzeit weltweit in der Literatur keine vergleichbare Leitlinie findet. Nirgendwo werden die unterschiedlichen Aspekte der SIT so detailliert beschrieben und zusätzlich wichtige Hinweise für die tägliche praktische Anwendung der SIT gegeben. So hat diese Leitlinie schon jetzt einen besonderen Stellenwert für unser Fach, das deutsch-österreichisch-schweizerische Gemeinschaftswerk setzt einen neuen, eigenen Benchmark.

Kleine-Tebbe: Die Leitlinie ist übrigens zeitgleich in deutscher und englischer Sprache erschienen, daher wird sie auch international mehr Beachtung als früher finden (kostenloser Download unter: <http://link.springer.com/article/10.1007/s40629-014-0032-2>).

Pfaar: Seit der Online-Publikation ist die Leitlinie viermal häufiger heruntergeladen worden als der zweitplatzierte Artikel des Allergo Journal International auf springerlink. Darüber hinaus wurde die Leitlinie im ersten Quartal 2015 zunehmend in der internationalen Literatur zitiert. Auch als Vorsitzender der Immunotherapy-Interest Group des Europäischen Allergologenverbandes EAACI kann ich jetzt schon sagen, dass die Resonanz anderer internationaler SIT-Experten auf unsere Arbeit übereinstimmend sehr positiv ist. Das wird die Verbreitung der aktualisierten SIT-Leitlinie zusätzlich erleichtern, denn jetzt ist ihre erfolgreiche Implementierung im deutschsprachigen Raum wichtig.

! Vielen Dank für das Gespräch.

Das Interview führte Sebastian Lux.