

Wirksamkeit von Präparaten mit nicht modifizierten Allergenen zur sublingualen Applikation – Evidenzbewertung anhand klinischer Studien ^[1]

Hintergrund

- Die spezifische Immuntherapie (SIT), unter anderem mittels sublingualer Immuntherapie (SLIT), stellt bei IgE-vermittelten Atemwegsallergien eine wichtige Behandlungsoption dar. Therapeutische Effekte sind die Symptomverminderung und die Beeinflussung des Immunsystems mit daraus resultierenden günstigen Auswirkungen auf den Erkrankungsverlauf.
- Aufgrund ethischer und ökonomischer Überlegungen sollte die Präparate-Auswahl bei der SLIT evidenzbasiert erfolgen. Darauf weist auch die deutschsprachige S2-Leitlinie zur SIT hin.
- Derzeit steht jedoch für Deutschland keine Übersicht entsprechender Wirksamkeitsnachweise der aktuell erhältlichen SLIT-Präparate zur Verfügung.

Studienziel

- Das Studienziel bestand in einer Überprüfung der dokumentierten klinischen Wirksamkeit für die in Deutschland erhältlichen SLIT-Präparate mittels eines systematischen Reviews (Beantwortung folgender Frage: "Für welche derzeit in Deutschland erhältlichen SLIT-Präparate mit nicht modifizierten Allergenen aus den relevanten Allergengruppen Gräser, Bäume, Hausstaubmilben liegen randomisierte DBPC-Studien vor, in denen eine Wirksamkeit entsprechend den Kriterien der WAO [World Allergy Organization] bzw. EMA [European Medicines Agency] nachgewiesen wurde?").

Methoden

- Art der Literaturrecherche: Suche nach randomisierten doppelblinden, plazebokontrollierten Wirksamkeitsstudien ("double-blind placebo-controlled effectiveness trials" bzw. DBPC-Studien als Goldstandard für Wirksamkeitsstudien zur SIT), die sich auf in Deutschland erhältliche SLIT-Präparate mit nativen Extrakten aus verschiedenen Allergengruppen (Gräser-, Baumpollen-, Hausstaubmilbenallergene) beziehen.
- Anschließend erfolgte eine Beurteilung der Wirksamkeitsevidenz anhand der kombinierten Kriterien der WAO bzw. EMA (vgl. Tabelle 1).
- Nach der WAO kann ein Prüfpräparat dann als wirksam eingestuft werden, wenn die Differenz zwischen Verum und Plazebo bezüglich Symptom- und Medikations-Scores (oder deren Kombination) mindestens 20% beträgt und statistisch signifikant ist ($p < 0,05$).

Ergebnisse

- In den systematischen Review konnten 23 Studien eingeschlossen werden, die den genannten Einschlusskriterien entsprachen, davon 16 Studien zu Gräserallergenen, eine Studie zu Baumpollenallergenen und 6 Untersuchungen zu Hausstaubmilbenallergenen (Einschluß in Publikationsrecherche bis 18.10.2011).
- Bezüglich der Studien mit Gräserallergenen erfüllten 4 SLIT-Präparate die Wirksamkeitskriterien:
 - Für 2 SLIT-Präparate in Tablettenform fanden sich 8 positiv bewertete Studien bei Kindern und Erwachsenen (Grazax[®] und Oralair[®]); beide SLIT-Präparate sind sowohl für die Behandlung von Kindern ab 5 Jahren und Jugendlichen als auch für die Therapie von Erwachsenen zugelassen; vgl. Tabelle 2).
 - Bei einem weiteren als positiv eingestuften Präparat (Staloral[®] Gräser) erfolgte die Anwendung sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen.
 - Die Anwendung des vierten Präparats (AllerSlit[®] forte) wurde ausschließlich bei Erwachsenen untersucht.
- Bezüglich der Baumpollenzubereitungen fand sich für 1 SLIT-Präparat (Staloral[®] Birke) ein Wirksamkeitsnachweis entsprechend der festgelegten Kriterien.
- In Hinblick auf die Hausstaubmilbenallergene waren lediglich statistisch signifikante Veränderungen der Symptom-Scores feststellbar.

a) Einschlusskriterien basierend auf WAO / EMA-Empfehlungen
- randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie (DBPC-Studie, die bei natürlicher Allergenexposition stattfand)
- Indikation allergische Atemwegserkrankungen (Rhinitis / Rhinokonjunktivitis und / oder allergisches Asthma)
- Einsatz von standardisierten Allergenextrakten mit Angabe der Standardisierungseinheit und der applizierten Dosis
- Wirksamkeitsparameter verfügbar für Symptom-Score, Medikations-Score bzw. Anzahl symptomfreier Tage ohne Bedarfsmedikamente (primärer oder sekundärer Endpunkt)
- Nachweis der statistischen Signifikanz
b) Zusätzliche Einschlusskriterien basierend auf der spezifischen Fragestellung des vorliegenden Reviews
- Allergene müssen in Deutschland häufig vorkommen (Gräser, Bäume (Birke, Erle, Hasel) Hausstaubmilben)
- Studie wurde mit Extrakten durchgeführt, die in vergleichbarer Standardisierung und / oder Allergenkonzentration und in etwa vergleichbaren Dosierungsschemata in kommerziell in Deutschland erhältlichen SLIT-Präparaten verwendet werden

Tabelle 1: Einschlusskriterien von DBPC-SLIT-Studien für die Wirksamkeitsanalyse (zweite Selektionsstufe)

Präparat	Hersteller	Gräser	Milben	Birke / Baumpollen
Allerbio sublingual forte	Themocare	0	0	0
Grazax [®]	ALK-Abelló	5	X	X
Infectosit Gräser (AllerSlit [®] forte Gräser)	Infectopharm (Allergopharma)	1	X	X
Novo-Helisen [®] oral	Allergopharma	X	0	X
Oralair [®]	Stallergenes	3	X	X
Oralvac [®] Compact	Bencard	0	0	0
SLITone Plus [®] / SLIT [®] one Gräser	ALK-Abelló	0	0	0
Staloral [®]	Stallergenes	1	0	1
Sublivac [®] FIX	HAL Allergie	0	0	0
Sulgen [®]	Roxall	0	0	0
TOL SL [®] / TOL SL [®] plus	Leti / Novartis	0	0	0

X: Präparat wird mit diesem Allergen in Deutschland nicht angeboten. Anzahl Studien fettgedruckt: Präparat ist mit diesem Allergen in Deutschland zugelassen. Die Recherche zu diesem Review wurde am 18.10.2011 beendet. Seit November 2011 sind aufgrund der Therapieallergene-Verordnung die Präparate Igevac[®] und Novo-Helisen[®] oral Gräser und Birke nicht mehr erhältlich. Die Präparate waren zunächst in die Auswertung einbezogen, werden aber in der Tabelle aus Aktualitätsgründen nicht mehr aufgeführt. In 2012 ist AllerSlit[®] forte Gräser unter dem Namen Infectosit Gräser im Handel.

Tabelle 2: In Deutschland erhältliche SLIT-Präparate mit nicht modifizierten Allergenen: Anzahl von Studien mit positivem Wirksamkeitsnachweis entsprechend den WAO/EMA-Wirksamkeitskriterien

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

- In Deutschland sind insgesamt 12 SLIT-Präparate erhältlich. Für 8 Zubereitungen fanden sich keine DBPC-Studien mit einem Wirksamkeitsnachweis entsprechend WAO bzw. EMA.**
- Von den 11 mit positiver Bewertung selektierten Studien konnten 8 den beiden Gräser-SLIT-Präparaten Grazax[®] und Oralair[®] zugeordnet werden, was die sehr gute und hochwertige Wirksamkeitsevidenz dieser beiden Präparate belegt.**
- Im Bäumesegment ist eine Wirkung gemäß der definierten Kriterien nur für das Produkt Staloral[®] Birke belegt, welches zugleich auch das derzeit einzige in der BRD zugelassene Bäume SLIT-Präparat ist.**

[1] Bachert C. Wirksamkeit von Präparaten mit nicht modifizierten Allergenen zur sublingualen Applikation – Evidenzbewertung anhand klinischer Studien. Allergologie 2012, 35(2):59.74