

Specific immunotherapy (SIT) in the treatment of allergic rhinitis

Abstract

Scientific background

Allergic rhinitis (AR) exhibits a prevalence of approx. 20% in Germany and causes enormous costs in the health care system. Specific immunotherapy (SIT) is considered to be the only potentially causal therapy for AR and mainly administered by two routes, subcutaneous (SCIT) and sublinguale (SLIT). SIT promises a reduction of symptoms and the need for medication in patients with AR.

Research questions

The question arises, to what extent is SIT effective and cost effective in the treatment of AR and which ethical-social and legal aspects have to be considered regarding its application.

Methods

The literature search was accomplished in the electronic data bases MEDLINE, EMBASE etc. in February 2008. The medical evaluation was based on systematic reviews of blinded, randomised controlled studies (RCT). The economic evaluation included health-economic studies on the basis of RCT. Additionally, it was also searched for publications explicitly addressing ethical-social and legal aspects of the use of SIT.

Results

Medical evaluation

Two reviews on SCIT and three on SLIT were included in the medical evaluation. For the evaluation of SIT with grass pollen results for short and medium-term effects are considered from several studies, for SIT with other seasonal allergens (e. g. tree pollen) and with house dust mite allergens from clearly fewer studies and for SIT with other perennial allergens only from a few. The reviews report a significant reduction of the symptom and medication score in favour of SCIT with seasonal allergens and recognise the effectiveness at least for grass pollen allergens. Also for other seasonal allergens SCIT is appraised as effective. The reviews about SLIT determine a significant reduction of the symptom and the medication score in favour of SLIT vs. placebo in short and medium term follow-up in evaluations across all allergens. The subgroup analyses show a significant reduction of the symptom and medication score only in favour of SLIT with seasonal allergens.

Health economic evaluation

Four publications about two health economic studies are identified, one of these publications on Alutard-SQ[®] injections (SCIT) and three on GRAZAX[®] tablets (SLIT). The studies provide more (on Alutard-SQ[®]) or less (on GRAZAX[®]) robust information, but no evidence on cost effectiveness of these SIT administration forms in patients with AR.

Anja Hagen¹
Vitali Gorennoi¹
Matthias P.
Schönermark¹

1 Institute for Epidemiology,
Public Medicine and
Healthcare Systems
Research, Hannover Medical
School, Hannover, Germany

Discussion

The topic of the report is very broad, so that the evidence is summarised using systematic reviews. In particular the statistic heterogeneity of the studies found in the reviews considerably limits the strength of the findings. The included health economic studies show different methodical flaws, the largest potential bias is the projection of the magnitude of the medium-term clinical effects on the time period of nine years.

Conclusions

The effectiveness of SIT in patients with AR is not equally proven for all SIT administration forms and allergens. For SCIT and SLIT with grass pollen allergens short and medium-term effectiveness can be regarded as proven. These therapy forms should be used if the indication is appropriate and if no contraindications are present. Also SCIT and SLIT with other seasonal allergens such as tree pollen allergens can be an effective treatment option, but used with a certain restraint due to insufficient data especially in the case of SLIT. For SIT with house dust mite allergens and further perennial allergens no consistent proof of effectiveness are to be determined from the available information. Further research addressing non-grass pollen-associated SIT, allergen and manufacturer specific evaluations as well as asthma prevention is needed. Due to the lack of evidence the use of SIT can not be seen proven as cost effective. To provide such evidence further health economic studies with a long term follow-up are needed. The informed consent of the patients is an important ethical requirement within the use of SIT.

Keywords: immunotherapy, desensitization, immunologic, rhinitis, allergic, perennial, rhinitis, allergic, seasonal, review

Summary

1. Scientific background

Allergic rhinitis (AR), also called allergic cold, is defined as an inflammation of the mucosa of the nose and the upper airways due to substances capable of causing allergies (allergens). The AR is a common, world-wide and apparently increasing disease with a prevalence of approx. 20% in Germany. The patients suffer from bothering symptoms, like blocked, itchy or running nose and a large percentage of these patients is impaired in their daily activity and productivity. The disease occurs frequently already in infancy, whereby about each tenth child is affected. There are some indications, that an untreated AR leads to allergic asthma. The AR and its co-morbidity cause enormous costs in the health care system. The expenditures for AR in the ambulatory sector are estimated to be DM 75 million in 1996. There are most of all the direct costs caused by medications. The Federal Statistical Office quotes DM 350 million for antiallergics in 1996, which amount to approx. 75% of the total expenditures for AR. Also the indirect costs, caused by inability to work because of AR are substantial with an amount of DM 29 million in 1996. The total costs of AR (direct and indirect costs) are quoted at DM 467 million in 1996. In 2000 the costs for the German health care system are

estimated to be approx. Euros 240 million. The specific immunotherapy (SIT) is considered as the only potentially causal therapy. The goal of SIT is the clinical tolerance against the specific allergens which can be attained by the administration of gradually rising doses of the specific allergen. How far and in which indications the two administration forms of SIT, subcutaneous specific immunotherapy (SCIT) and sublingual specific immunotherapy (SLIT), are effective and/or cost effective, is unclear.

2. Research questions

Medical evaluation

Regarding the medical evaluation the following questions are to be answered:

1. What is the quantity of information on the medical effectiveness of the different forms of SIT in the treatment of AR?
2. Which administration forms of the SIT are effective with which indications? How are the medical effectiveness and complication rates of the different forms of SIT to be estimated?

Health economic evaluation

In the economic part the following questions are addressed:

1. What is the quantity of information on the cost effectiveness of the different forms of SIT in the treatment of AR?
2. How is the cost effectiveness of the application of different forms of SIT in the treatment of AR?

Ethical, social and legal evaluation

With respect to the ethical, social and legal evaluation the following question is to be answered: Which specific ethical, social and legal implications are to be considered in the application of different forms of SIT in the treatment of AR?

3. Methods

The literature search is conducted in February 2008 in the medical electronic data bases MEDLINE, EMBASE, SciSearch, BIOSIS, ETHMED, INAHTA, NHS CRD DARE, NHS-EED, SOMED, Cochrane DATA base. The search is limited to the years starting from 2003 as well as to the languages German and English. The evaluation of the literature takes place in three steps (title, summaries, full text). Two independent reviewers are involved in the selection of the relevant publications.

Medical evaluation

Due to the large amount of existing information, the medical evaluation is conducted with systematic reviews based on randomised controlled trials (RCT) with their main focus on the treatment of AR. Abstracts, expert statements, narrative reviews, systematic reviews not based on RCT, systematic reviews without separate evaluation of patients with AR and asthma as well as single studies are excluded.

Health economic evaluation

In the health economic evaluation only systematic reviews of health economic analyses or primary health economic studies on the basis of RCT comparing SIT with placebo, symptomatic therapy and/or different SIT medicines among themselves are included in the evaluation. In the description and evaluation of the relevant economic studies the following aspects are considered: study design, medical and health economic assumptions, methodical aspects of conducting the study, medical and health economic results. The incremental cost effectiveness relationship (ICER) per quality-set year of life (QALY) is deemed to be the most important health economic parameter in the studies.

Ethic, social and legal evaluation

The literature search looked for publications with explicit consideration of ethical, social and legal aspects of the use of SIT. Since the literature search of the German Agency for Health Technology Assessment of the German Institute for Medical Documentation and Information (DAHTA of the DIMDI) does not result in a hit, the literature of the manual search was screened for ethical, social and legal aspects of SIT and included if applicable.

4. Results

Medical evaluation

Summary of the results on SCIT

The reviews consider short term and medium term effects of SCIT with grass pollen compared with placebo from several studies, of SCIT with other seasonal allergens or house dust mite allergens from clearly fewer studies and of SCIT with other perennial allergens only from particular studies. Both reviews refer to a significant effectiveness of SCIT with seasonal allergens regarding the reduction of the symptom score and medication score. In particular for the grass pollen allergy the evidence is regarded as well-proven. Also for tree pollen allergens the SCIT is considered effective, even though on a somewhat worse data base. In the context of the included studies no deaths are observed after SCIT, however severe systemic adverse events (UE) occur rarely and local UE frequently. The reviews are not able to make a statement about long term effects and the effectiveness in children due to the lack of includable studies.

Summary of the results on SLIT

For the comparison of SLIT vs. placebo, all three reviews determine a significant reduction of the symptom score and the medication score for SLIT in the short term and in the medium term follow-up in evaluations across all allergens. The performed subgroup analyses provide an inconsistent picture. One review shows significant results for SLIT in the evaluation across all allergens in adults, but not in children (the original work assumed that the data situation is not sufficient). The subgroup analysis of seasonal vs. perennial allergens shows a significant reduction of the symptom and medication score only in the comparison of seasonal allergens vs. placebo. In the comparison of SLIT with perennial allergens vs. placebo the reduction in favour of SLIT is not significant. The subgroup analyses of the later review only on SLIT in children indicates a significant effectiveness for SLIT with seasonal allergens, but not for SLIT with house dust mite allergens. Another review of five studies reports a significant reduction of the symptom score and medication score for SLIT with grass and birch pollen allergens, as well as a significant reduction of the symptom score for SLIT with house dust mite allergens. From the three

studies included in the review which are conducted in children (one on grass pollen, birch pollen or house dust mite allergens, all Alk-Abelló products), only the study on SLIT with house dust mite allergens shows a significant reduction of the symptom score. In the context of the studies included in the review no deaths or cases of severe systemic UE occur, but frequently local UE like itching and swelling of the mouth mucosa occur.

Health economic evaluation

The information about the cost effectiveness of the use of SIT in patients with AR is small. Four publications about two health economic studies are identified, one of these publications on Alutard-SQ[®] injections (SCIT) and three on GRAZAX[®] tablets (SLIT). The cost effectiveness of the use of different forms of SIT in patients with AR can not to be considered as proven from the up-to-date data. The studies provide more (on Alutard-SQ[®]) or less (on GRAZAX[®]) robust information, but not the evidence on cost effectiveness of the use of the SIT in patients with AR. A dominance can be supposed for Alutard-SQ[®] and a cost effectiveness for GRAZAX[®] comparing with placebo after nine years. The cost effectiveness of other SIT medications is not determined so far.

Ethic, social and legal evaluation

In the conducted literature search, publications with explicit consideration of ethical-social and legal aspects of the application of different SIT forms were searched. Since the search of the DAHTA does not results in hits, the identified aspects found in the manual search are only discussed.

5. Discussion

Medical evaluation

The topic of the current report is very broad in scope, so that the evidence is summarised from the identified systematic reviews. A potential problem of the inclusion of systematic reviews is the missing cover of search periods and therefore the risk that relevant studies are not included in the evaluation. In the present case the systematic reviews are likely to cover the literature on SCIT continuously until 2003 for all allergens and for seasonal allergens until 2006. For SLIT the covered period is until 2006 for seasonal and perennial allergens as well as for applications in adults and children. All three reviews on SIT with an information synthesis in form of a meta analysis show a large statistic heterogeneity of the studies. This clearly limits the validity of the statements. A division in manufacturers and products in order to be able to make evidence-based medical decisions is not carried out, even though requested by the medical societies. Also the questions about the optimal dose and duration of the treatment remain open to a large extent. It is often regarded as a substantial advantage of SLIT that serious

UE arise clearly less frequently compared to SCIT. Despite the very small to missing occurrence of serious UE arising with the administration of SLIT, mild local UE such as swelling and itching of the mouth mucosa arise frequently. It is to be considered that the SLIT in contrast with SCIT will be administered at home without medical monitoring and therefore it might be that UE will not be treated immediately. SLIT is an application form particularly attractive in the treatment of children, since it works without "syringes" and can be administered at home. Nevertheless, the proof of effectiveness for SLIT in children is not consistent and in particular for SLIT with non-grass pollen allergens convincing studies in children are missing. A special review particularly of the data on SLIT in children including all new published studies is demanded in the guidelines of the German Society for Allergology and clinical Immunology and also recommended by the authors of the present overall review. The prevention of asthma and new sensitisations in patients with AR is a substantial goal of SLIT. However, the reviews included in the current HTA-report cannot supply reliable information about the preventive effect of SLIT, since no appropriate studies can be included. From the included reviews only two studies with a direct comparison between SCIT and SLIT can be identified, but both studies have substantial methodical flaws. Therefore further studies with direct comparison of the two application forms, which are planned and conducted according the recommendations of the World Allergy Organization Taskforce, appear urgently needed.

Health economic evaluation

The included health economic studies show different methodical flaws. The largest potential bias is the projection of the magnitude of the medium term clinical effects on the time period of nine years. This projection is justified by the authors of the study with the results of clinical studies; some of these studies have a lower evidence level or do not provide a quantitative effect estimate. A completely equal clinical effect of the medication after nine years is hardly to be expected.

Ethic, social and legal evaluation

Since the literature search does not result in publications with explicit consideration of ethical-social and legal aspects, the ethical aspects of the application of SIT are only discussed. The current medical evaluation implies that SIT can be associated with substantial side effects. Therefore the informed consent of the patient is important and is to be documented accordingly. In contrast to the certified SIT-proprietary medical products, the quality, effectiveness and safety of individual prescriptions is not proven in the same way. Hence from an ethical-legal point of view proprietary medical products should be given preference, if the sensitisation spectrum of the patients permits it.

6. Conclusions

The effectiveness of SIT in AR is not proven equally for all SIT forms and allergens. For SCIT and SLIT with grass pollen allergens the short and medium term effectiveness can be regarded as proven. These therapy forms should be used in appropriate indications and if no contraindications are present. Also SCIT and SLIT with other seasonal allergens such as tree pollen allergens can be an effective treatment option, but with a certain restraint because of poorer data; in particular on SLIT. For both SCIT and SLIT with house dust mite allergens and other allergens, no consistent proofs of effectiveness are to be determined from the available information. The effectiveness of SIT with these allergens should be examined further before widespread usage. Since the available information from the systematic reviews enable a broad but rather surveying report, further detail-oriented analyses are recommended. The authors state a substantial need for further research particularly in the field of non-grass pollen-associated SIT, allergen and manufacturer-specific evaluations as well as a more detail-oriented examination of the effectiveness of SIT in children, particularly in terms of asthma prevention. For SIT with house dust mite allergens, a current review on the basis of primary studies is recommended. The question about the optimal dose and duration of treatment should be further examined in particular for SLIT. Due to the lack of evidence the use of SIT can not be seen as cost effective in patients with AR. To provide such evidence, further health economic studies, especially with reliable long term follow-up data, are needed. Furthermore, the cost effectiveness of the SIT medication which is not examined in previous studies should also be investigated. Since the SIT can be

associated with substantial side effects, the informed consent of the patient is important and should be documented accordingly. Due to better examination of their quality, effectiveness, and safety, certified proprietary SIT products should be preferred, if the sensitisation spectrum of the patients permits it.

Corresponding author:

Anja Hagen, MD, MPH
Institute for Epidemiology, Public Medicine and Healthcare Systems Research, Hannover Medical School,
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Germany, Phone:
+49 (0)511-532-9344
hagen.anja@mh-hannover.de

Please cite as

Hagen A, Gorenou V, Schönermark MP. Specific immunotherapy (SIT) in the treatment of allergic rhinitis. *GMS Health Technol Assess.* 2010;6:Doc01.
DOI: 10.3205/hta000079, URN: urn:nbn:de:0183-hta0000795

This article is freely available from

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2010-6/hta000079.shtml>

Published: 2010-03-16

The complete HTA Report in German language can be found online at: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta254_bericht_de.pdf

Copyright

©2010 Hagen et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You are free: to Share – to copy, distribute and transmit the work, provided the original author and source are credited.

Spezifische Immuntherapie (SIT) zur Behandlung der allergischen Rhinitis

Zusammenfassung

Wissenschaftlicher Hintergrund

Die allergische Rhinitis (AR) weist in Deutschland eine Prävalenz von ca. 20% auf und verursacht enorme Kosten im Gesundheitswesen. Die spezifische Immuntherapie (SIT) gilt als einzige potenziell kausale Therapie der AR und wird überwiegend in zwei Formen, subkutan (SCIT) und sublingual (SLIT), eingesetzt. Die SIT verspricht Verminderung der Symptome und Medikamentenanwendung bei AR.

Fragestellung

Es stellt sich die Frage, inwieweit die SIT bei der Behandlung der AR wirksam und kostenwirksam ist sowie welche ethisch-sozialen und juristischen Aspekte bei der Anwendung zu beachten sind.

Methodik

Die Literaturrecherche wird im Februar 2008 in den elektronischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE etc. durchgeführt. Die medizinische Bewertung erfolgt anhand von systematischen Übersichten auf der Basis verblindeter, randomisierter kontrollierter Studien (RCT). Bei der ökonomischen Bewertung werden primäre gesundheitsökonomische Studien auf Basis von RCT einbezogen. Des Weiteren wird nach Publikationen mit expliziter Betrachtung von ethisch-sozialen und juristischen Aspekten der Anwendung von SIT gesucht.

Ergebnisse

Es werden zwei Übersichten zu SCIT und drei zu SLIT einbezogen. Zur SIT mit Gräserpollen werden Ergebnisse für kurz- und mittelfristige Effekte aus mehreren Studien betrachtet, zur SIT mit anderen saisonalen Allergenen (z. B. Baumpollen) und mit Hausstaubmilbenallergenen aus deutlich weniger Studien und zur SIT mit anderen ganzjährigen Allergenen nur aus einzelnen.

Die Übersichten berichten von einer signifikanten Reduktion des Symptom- und Medikationsscores zugunsten SCIT mit saisonalen Allergenen und sehen die Wirksamkeit zumindest für Gräserpollenallergene als belegt an. Auch für weitere saisonale Allergene wird die SCIT als wirksam eingeschätzt. Die Übersichten zu SLIT stellen eine signifikante Reduktion des Symptom- als auch des Medikationsscores zugunsten SLIT vs. Placebo im kurz- und mittelfristigen Follow-up bei Auswertungen über alle Allergene hinweg fest. Die Subgruppenanalysen zeigen eine signifikante Reduktion des Symptom- und Medikationsscores nur zugunsten SLIT mit saisonalen Allergenen.

Es werden vier Publikationen zu zwei gesundheitsökonomischen Studien identifiziert, davon eine zu Alutard-SQ[®]-Injektionslösung (SCIT) und drei zu GRAZAX[®]-Tabletten (SLIT). Die Studien liefern relativ robuste (zu Alutard-SQ[®]) oder weniger robuste (zu GRAZAX[®]) Hinweise, aber keine Nachweise, auf eine Kosten-Wirksamkeit dieser SIT-Präparate bei AR.

Anja Hagen¹
Vitali Gorennoi¹
Matthias P.
Schönermark¹

¹ Institut für Epidemiologie,
Sozialmedizin und
Gesundheitssystemforschung,
Medizinische Hochschule
Hannover, Hannover,
Deutschland

Diskussion

Das Thema des Berichts ist sehr breit, so dass die Evidenz aus systematischen Übersichten zusammengefasst wird. Insbesondere die in den Übersichtsarbeiten nachgewiesene statistische Heterogenität der Studien schränkt die Belastbarkeit der Aussagen deutlich ein. Die einbezogenen gesundheitsökonomischen Studien weisen verschiedene methodische Mängel auf, das größte Verzerrungspotenzial stellt die Projizierung der Stärke der mittelfristigen klinischen Effekte für den Zeitraum von neun Jahren dar.

Schlussfolgerungen

Die Wirksamkeit der SIT bei AR ist nicht für alle SIT-Formen und Allergene gleichermaßen belegt. Für die SCIT und SLIT mit Gräserpollenallergenen kann die kurz- und mittelfristige Wirksamkeit als belegt angesehen werden. Diese Therapieformen sollen bei entsprechenden Indikationen und wenn keine Kontraindikationen vorliegen, angewendet werden. Auch die SCIT und SLIT mit anderen saisonalen Allergenen wie Baumpollenallergenen können eine wirksame Behandlungsoption sein, allerdings wegen schlechter Datenlage insbesondere bei der SLIT mit gewisser Zurückhaltung. Für die SIT mit Hausstaubmilbenallergenen und weiteren Allergenen sind aus den vorliegenden Informationen keine konsistenten Wirksamkeitsnachweise zu ermitteln. Forschungsbedarf besteht zu der nicht-gräserpollenassoziierten SIT, allergen- und herstellerspezifischen Bewertungen sowie insbesondere im Bezug auf die Asthmaprävention. Die Kosten-Wirksamkeit der SIT kann wegen fehlender Nachweise nicht als belegt angesehen werden. Zum entsprechenden Nachweis sollen weitere gesundheitsökonomische Studien mit langfristigen Follow-up durchgeführt werden. Die informierte Einwilligung der Patienten ist eine wichtige ethische Voraussetzung beim Einsatz der SIT.

Schlüsselwörter: spezifische Immuntherapie, Immuntherapie, allergische Rhinitis, Hyposensibilisierung, Desensibilisierung, systematische Übersicht

Kurzfassung

1. Wissenschaftlicher Hintergrund

Bei der allergischen Rhinitis (AR, auch allergischer Schnupfen genannt) handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung der Nasenschleimhaut und der oberen Luftwege durch allergieauslösende Stoffe (Allergene). Die AR ist eine häufige und weltweit offensichtlich zunehmende Erkrankung mit einer Prävalenz von ca. 20% in Deutschland. Die Patienten leiden unter lästigen Symptomen, wie verstopfter, juckender oder laufender Nase und sind zu einem hohen Prozentsatz in ihrer täglichen Aktivität und Leistungsfähigkeit beeinträchtigt. Die Erkrankung tritt häufig schon im Kindesalter auf, wobei etwa jedes zehnte Kind betroffen ist. Es gibt Hinweise, dass eine unbehandelte Rhinitis häufig über den sog. Etagenwechsel in allergisches Asthma übergeht. Die AR und ihre Komorbiditäten (Begleiterkrankungen) verursachen enorme Kosten im Gesundheitswesen. Die

Ausgaben der ambulanten Versorgung für die AR 1996 werden auf 75 Mio. DM geschätzt. Es sind vor allem die direkten Kosten durch Medikamente. Hierbei gibt das Statistische Bundesamt 1996 Kosten in Höhe von 350 Mio. DM für Antiallergika an, was ca. 75% der Gesamtausgaben für AR ausmacht. Bei den indirekten Kosten sind die Kosten durch Arbeitsunfähigkeit erheblich, 29 Mio. DM für 1996. Die Gesamtkosten der AR (direkte und indirekte Kosten) werden 1996 insgesamt in Höhe von 467 Mio. DM angegeben. 2000 werden die Kosten im Gesundheitswesen für Deutschland auf ca. 240 Mio. Euro geschätzt.

Die spezifische Immuntherapie (SIT) gilt als die einzige potenziell kausale Therapie. Ziel der SIT ist es, durch die Verabreichung allmählich ansteigender Dosen des allergiebezogenen Allergenextrakts, eine klinische Toleranz gegen die jeweiligen Allergene zu erreichen. Inwieweit die beiden Formen der SIT, die subkutane spezifische Immuntherapie (SCIT) und die sublinguale spezifische Immuntherapie (SLIT) bei der Vielzahl an möglichen Indikationen wirksam bzw. kostenwirksam sind, ist unklar.

2. Fragestellung

Medizinische Bewertung

Die medizinische Bewertung soll folgende Fragen beantworten:

1. Wie ist die Informationslage zur medizinischen Wirksamkeit des Einsatzes von verschiedenen Formen der SIT bei AR?
2. Welche Formen der SIT sind bei welchen Indikationen wirksam? Wie sind medizinische Wirksamkeit und Komplikationsraten der verschiedenen Formen der SIT einzuschätzen?

Gesundheitsökonomische Bewertung

Im ökonomischen Teil werden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Wie ist die Informationslage zur Kosten-Effektivität des Einsatzes von verschiedenen Formen der SIT bei AR?
2. Wie gestaltet sich die Kosten-Wirksamkeit des Einsatzes verschiedener Formen der SIT bei AR?

Ethisch-soziale und juristische Bewertung

Die ethisch-soziale und juristische Bewertung soll folgende Frage beantworten:

Welche spezifischen ethisch-sozialen und juristischen Implikationen sind beim Einsatz verschiedener Formen der SIT bei AR zu beachten?

3. Methodik

Die Literaturrecherche wird im Februar 2008 in den medizinischen elektronischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, SciSearch, BIOSIS, ETHMED, INAHTA, NHS-CRD-DARE, NHS-EED, SOMED, und der Cochrane Database durchgeführt. Die Recherchestrategie ist auf die Jahre ab 2003 beschränkt sowie auf die Sprachen Deutsch und Englisch. Die Bewertung der Literaturstellen erfolgt in drei Schritten (Titel, Zusammenfassungen, Volltext). Zwei unabhängige Reviewer sind an der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Medizinische Bewertung

Die medizinische Bewertung erfolgt aufgrund der Vielzahl an vorhandener Information anhand von systematischen Übersichten auf der Basis verblindeter, randomisierter kontrollierter Studien (RCT) deren Hauptfokus auf der Behandlung der AR liegt. Zusammenfassungen (engl. abstracts), Expertenstatements, nicht systematische Übersichtsarbeiten, systematische Übersichtsarbeiten nicht auf der Basis von verblindeten RCT, systematische Übersichtsarbeiten ohne getrennte Auswertung von AR- und Asthmastudien sowie Einzelstudien werden ausgeschlossen.

Gesundheitsökonomische Bewertung

Beim Einschluss gesundheitsökonomischer Publikationen werden ausschließlich systematische Übersichten von gesundheitsökonomischen Analysen oder primäre gesundheitsökonomische Studien auf Basis von RCT zum Vergleich von SIT mit Placebo, symptomatischer Therapie bzw. von verschiedenen SIT-Medikamenten untereinander in die Bewertung einbezogen.

Bei der Beschreibung und Bewertung der relevanten ökonomischen Studien werden folgende Aspekte berücksichtigt: Studiendesign, medizinische und gesundheitsökonomische Annahmen, methodische Aspekte der Studiendurchführung, medizinische und gesundheitsökonomische Ergebnisse. Als wichtigster gesundheitsökonomischer Parameter gilt das inkrementelle Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis (IKER) pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY) in den Studien.

Ethisch-soziale und juristische Bewertung

Bei der Literaturrecherche wird nach Publikationen mit expliziter Betrachtung von ethisch-sozialen und juristischen Aspekten der Anwendung von SIT gesucht. Da die Literaturrecherche der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) keine Treffer ergibt, wird die zusätzlich verwendete Literatur der Handsuche ebenfalls auf ethisch-soziale sowie juristische Aspekte der SIT gescreent und ggf. einbezogen.

4. Ergebnisse

Medizinische Bewertung

Zusammenfassung der Ergebnisse zu SCIT

Zur SCIT mit Gräserpollen im Vergleich zu Placebo werden in den Übersichten Ergebnisse für kurz- und mittelfristige Effekte aus mehreren Studien betrachtet, zur SCIT mit anderen saisonalen Allergenen und mit Hausstaubmilbenallergenen aus deutlich weniger Studien und zur SCIT mit anderen ganzjährigen Allergenen nur aus einzelnen. Beide Übersichtsarbeiten sprechen von einer signifikanten Wirksamkeit hinsichtlich Reduktion des Symptomscores und des Medikationsscores für SCIT mit saisonalen Allergenen. Insbesondere für die Gräserpollenallergie wird die Evidenz als gut belegt angesehen. Auch für Baumpollenallergene wird die SCIT als wirksam eingeschätzt, wenn auch auf etwas schlechterer Datenbasis.

Im Rahmen der eingeschlossenen Studien werden keine Todesfälle nach SCIT beobachtet, allerdings treten selten systemische unerwünschte Ereignisse (UE) schweren Ausmaßes und gehäuft lokale UE auf. Die Übersichten machen aufgrund fehlender einschließbarer Studien keine Aussagen zu langfristigen Effekten und zur Wirksamkeit speziell bei Kindern.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu SLIT

Für den Vergleich von SLIT vs. Placebo stellen alle drei Übersichtsarbeiten eine signifikante Reduktion des Symptomscores als auch des Medikationsscores für SLIT im kurz- und im mittelfristigen Follow-up fest bei Auswertungen über alle Allergene fest. Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen ergibt sich ein uneinheitliches Bild. Eine Übersicht zeigt zwar signifikante Wirksamkeitsergebnisse für SLIT bei gemeinsamer Auswertung aller Allergene bei Erwachsenen, nicht aber bei Kindern (in der Originalarbeit wird vermutet, dass die Datenlage nicht ausreichend ist). Bei der Subgruppenanalyse saisonale vs. ganzjährige Allergene findet sich eine signifikante Reduktion des Symptom- und Medikationsscores nur beim Vergleich von saisonalen Allergenen vs. Placebo, beim Vergleich SLIT mit ganzjährigen Allergenen vs. Placebo ist die Reduktion zugunsten SLIT nicht signifikant. Die spätere Übersichtsarbeit nur zu SLIT bei Kindern gibt in den Subgruppenanalysen eine signifikante Wirksamkeit für eine SLIT mit saisonalen Allergenen, nicht aber für eine SLIT mit Hausstaubmilbenallergenen an.

Eine weitere Übersicht von fünf Studien berichtet eine signifikante Reduktion des Symptomscores und Medikationsscores für SLIT mit Gräserpollen-, Birkenpollenallergenen sowie eine signifikante Reduktion des Symptomscores bei SLIT mit Hausstaubmilbenallergenen. Bei den drei in der Arbeit eingeschlossenen Studien zu Kindern (jeweils eine zu Gräserpollen-, Birkenpollen- und Hausstaubmilbenallergenen, alles ALK-Abelló-Produkte) zeigt nur die Studie zu SLIT mit Hausstaubmilbenallergenen eine signifikante Reduktion des Symptomscores.

Im Rahmen der in die Übersichtsarbeiten eingeschlossenen Studien zeigen sich keine Todesfälle oder Fälle von schweren systemischen UE, allerdings häufiger geringfügige lokale UE, insbesondere Jucken und Schwellung der Mundschleimhaut.

Gesundheitsökonomische Bewertung

Die Informationslage zur Kosten-Wirksamkeit des Einsatzes von verschiedenen Formen der SIT bei AR ist gering. Es werden vier Publikationen zu zwei gesundheitsökonomischen Studien identifiziert, davon eine zu Alutard-SQ[®]-Injektionslösung (SCIT) und drei zu GRAZAX[®]-Tabletten (SLIT).

Die Kosten-Wirksamkeit des Einsatzes verschiedener Formen der SIT bei AR ist aus heutiger Sachlage als nicht nachgewiesen zu betrachten. Es gibt relativ robuste (zu Alutard-SQ[®]) oder weniger robuste (zu GRAZAX[®]) Hinweise auf eine Kosten-Wirksamkeit des Einsatzes der SIT bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis. Bei Alutard-SQ[®] kann eine Dominanz und bei GRAZAX[®] eine Kosten-Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo nach neun Jahren vermutet werden. Die Kosten-Wirksamkeit anderer SIT-Medikamente ist bislang nicht ermittelt.

Ethisch-soziale und juristische Bewertung

Bei der durchgeführten Literaturrecherche wird nach Publikationen mit expliziter Betrachtung von ethisch-sozialen und juristischen Aspekten der Anwendung verschiedener SIT-Formen gesucht. Da die Recherche der DAHTA keine Treffer ergibt, werden die bei der Handsuche identifizierten Aspekte lediglich diskutiert.

5. Diskussion

Medizinische Bewertung

Das Thema des vorliegenden Berichts ist sehr breit angelegt, so dass die Evidenz aus den identifizierten systematischen Übersichten zusammengefasst wird. Ein Problem der Einbeziehung von systematischen Übersichten liegt in der fehlenden Abdeckung von Suchzeiträumen und damit verbunden besteht die Gefahr, dass relevante Studien nicht in die Bewertung einbezogen sind. Im vorliegenden Fall dürften die systematischen Übersichten zu SCIT die Literatur durchgängig den Zeitraum bis 2003 für alle Allergene, für die saisonalen Allergene bis 2006 abdecken. Für SLIT ist der Zeitraum bis 2006 sowohl für saisonale als auch ganzjährige Allergene sowohl für die Anwendung an Erwachsenen als auch an Kinder abgedeckt.

In allen drei Übersichtsarbeiten zu SIT mit einer Informationssynthese in Form einer Metaanalyse zeigt sich insgesamt eine große statistische Heterogenität der Studien. Dies schränkt die Belastbarkeit der Aussagen deutlich ein.

Eine Unterteilung nach Herstellern und Produkten wird nicht vorgenommen, wird aber u. a. von den Fachgesellschaften gefordert, um evidenzbasierte medizinische Entscheidungen treffen zu können.

Ebenso bleibt die Frage nach der optimalen Dosis und Behandlungsdauer weitgehend offen.

Als wesentlicher Vorteil der SLIT wird angeführt, dass schwerwiegende UE im Vergleich zur SCIT deutlich seltener auftreten. Trotz des sehr geringen bis fehlenden Auftretens von schwerwiegenden UE treten bei der Verabreichung von SLIT offensichtlich häufig leichte lokale UE wie Schwellung und Jucken im Bereich der Mundschleimhaut auf. Es ist allerdings zu bedenken, dass die Anwendung der SLIT im Gegensatz zur SCIT im häuslichen Umfeld ohne ärztliche Überwachung erfolgt und deshalb möglicherweise UE nicht sofort behandelt werden.

Die SLIT ist eine besonders für die Behandlung von Kindern attraktive Applikationsform, da sie ohne „Spritzen“ auskommt und zu Hause durchgeführt werden kann. Gerade für Kinder sind die Wirksamkeitsnachweise bei SLIT allerdings nicht konsistent und insbesondere für SLIT mit Nicht-Gräserpollenallergenen fehlen aussagekräftige Studien an Kindern. Eine Überprüfung der Datenlage zu SLIT speziell bei Kindern unter Einbeziehung aller neuen publizierten Studien im Rahmen einer separaten Forschungsarbeit wird in der Leitlinie der Deutschen Ge-

sellschaft für Allergologie und Immunologie gefordert und von den Autoren der vorliegenden Gesamtübersicht empfohlen.

Die Prävention von Asthma und Neusensibilisierungen bei Patienten mit AR ist ein wesentliches Ziel der SLIT. Die in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Übersichten liefern jedoch keine verlässlichen Informationen über den präventiven Effekt der SLIT, da keine entsprechenden Studien einbezogen werden können.

Aus den einbezogenen Übersichten lassen sich nur zwei Studien identifizieren, die einen direkten Vergleich zwischen SCIT und SLIT vornehmen, aber beide methodische Mängel aufweisen. Deshalb scheinen weitere Studien zum direkten Vergleich der beiden Applikationsformen, die den Empfehlungen der World Allergy Organization Taskforce gemäß geplant und durchgeführt werden, dringend erforderlich.

Gesundheitsökonomische Bewertung

Die einbezogenen gesundheitsökonomischen Studien weisen verschiedene methodische Mängel auf. Das größte Verzerrungspotenzial stellt die Projizierung der klinischen Effekte für den Zeitraum von neun Jahren dar. Diese Projizierung wird von den Studienautoren nur mit den Ergebnissen klinischer Studien begründet, die zum Teil eine niedrigere Evidenzebene aufweisen und keine quantitativen Effektschätzer liefern. Ein exakt gleich bleibender klinischer Effekt der Medikamente nach neun Jahren ist kaum zu erwarten.

Ethisch-soziale und juristische Bewertung

Es kann bei der Literaturrecherche keine relevante Publikation primär zu ethischen Aspekten identifiziert werden, deswegen werden ethische Aspekte beim Einsatz von SIT bei AR nur diskutiert. Die vorliegende medizinische Bewertung ergibt, dass die SIT mit nennenswerten Nebenwirkungen verbunden sein kann. Deshalb ist eine informierte Einwilligung des Patienten wichtig und soll entsprechend dokumentiert werden.

Da bei Individualrezepturen im Gegensatz zu den zugelassenen SIT-Fertigarzneimitteln die Qualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht in gleicher Weise überprüft wird, ist aus ethisch-juristischer Sicht den zugelassenen Fertigarzneimitteln der Vorzug zu geben, wenn es das Sensibilisierungsspektrum des Patienten zulässt.

6. Schlussfolgerungen

Die Wirksamkeit der SIT bei AR ist nicht für alle SIT-Formen und Allergene gleichermaßen belegt. Für die SCIT und SLIT mit Gräserpollenallergenen kann die kurz- und mittelfristige Wirksamkeit als belegt angesehen werden. Diese Therapieformen sollen bei entsprechenden Indikationen und wenn keine Kontraindikationen vorliegen, angewendet werden. Die SCIT oder die SLIT mit anderen saisonalen Allergenen wie Baumpollenallergenen kann eine wirksame Behandlungsoption sein, allerdings wegen

schlechter Datenlage insbesondere bei der SLIT mit gewisser Zurückhaltung. Sowohl für die SCIT als auch für die SLIT mit Hausstaubmilbenallergenen und anderen Allergenen sind aus den vorliegenden Informationen keine konsistenten Nachweise der Wirksamkeit zu ermitteln. Die Wirksamkeit von SIT mit diesen Allergenen soll vor verbreitetem Einsatz genauer untersucht werden.

Da die vorliegenden Informationen aus den systematischen Übersichten zwar einen breiten aber eher überblickenden Bericht ermöglichen, sind weitere detailorientierte Analysen zu empfehlen. Die Autoren sehen erheblichen Forschungsbedarf vor allem im Bereich der nicht-gräserpollenassozierten SIT, allergen- und herstellerepezifischen Bewertungen sowie einer detailorientierteren Wirksamkeitsprüfung der SIT bei Kindern, insbesondere in Bezug auf die Asthmaprävention. Für die SIT mit Hausstaubmilbenallergenen ist die Erstellung einer aktuellen allergenbezogenen Übersicht auf Basis von Primärstudien sinnvoll. Die Frage nach der optimalen Dosis und Behandlungsdauer sollte insbesondere für die SLIT weiter untersucht werden.

Die Kosten-Wirksamkeit des Einsatzes der SIT bei Patienten mit AR kann wegen fehlender Nachweise nicht als belegt angesehen werden. Der Hinweis auf eine Kosten-Wirksamkeit von Alutard-SQ® und von GRAZAX® soll in weiteren gesundheitsökonomischen Studien, insbesondere mit zuverlässigen langfristigen Follow-up-Daten, bestätigt werden. Ferner sollte die Kosten-Wirksamkeit der noch nicht untersuchten SIT-Präparate zu SIT bestimmt werden. Da die SIT mit nennenswerten Nebenwirkungen verbunden sein kann, ist eine informierte Einwilligung des Patienten wichtig und soll entsprechend dokumentiert werden. Zugelassenen Fertigarzneimitteln ist wegen der besseren Überprüfung der Qualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber Individualrezepturen der Vorzug zu geben, wenn es das Sensibilisierungsspektrum des Patienten zulässt.

Korrespondenzadresse:

Anja Hagen, MD, MPH
Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland, Tel.: +49 (0)511-532-9344
hagen.anja@mh-hannover.de

Bitte zitieren als

Hagen A, Gorennoi V, Schönermark MP. Specific immunotherapy (SIT) in the treatment of allergic rhinitis. *GMS Health Technol Assess.* 2010;6:Doc01.
DOI: 10.3205/hta000079, URN: urn:nbn:de:0183-hta0000795

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2010-6/hta000079.shtml>

Veröffentlicht: 16.03.2010

*Der vollständige HTA-Bericht in deutscher Sprache steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:
http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta254_bericht_de.pdf*

Copyright

©2010 Hagen et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.