

Warum scheitern Studien zur Immuntherapie?

Trotz vielversprechender Vorergebnisse bringen Studien zur Hyposensibilisierung in der Phase III zuweilen nicht die erhofften Ergebnisse. In einem Review wurden Gründe für unerwartete Resultate beleuchtet.

Warum klinische Studien zur Hyposensibilisierung manchmal überraschende Ergebnisse liefern, hat Roy van Wijk (Rotterdam) beleuchtet. Oft fehlt schlicht eine ausreichende Probandenzahl, Studienabbrecher werden nicht beschrieben oder es hapert an der Randomisierung. In 33 % der SCIT-Studien und in 27 % der SLIT-Studien wurde eine Poweranalyse vermisst.

Als wichtigen Grund für einen negativen Studienausgang sieht van Wijk eine zu geringe biologische Aktivität der Testsubstanz oder eine zu niedrige Applikationsfrequenz. Zwischen den Produkten verschiedener Hersteller bestünden große Konzentrationsunterschiede, auch Modifikationen oder neue Wege der Allergenverabreichung erschweren es, Studienergebnisse zu vergleichen. Gleichzeitig spielen für die Beurteilung der Therapieeffekte die ausreichende natürliche Allergenexposition eine Rolle. In einer Saison mit geringer Graspollenkonzentration etwa könnten keine aussagekräftigen Resultate zur Wirksam-

keit einer allergenspezifischen Immuntherapie (AIT) erwartet werden.

Bei der Probandenauswahl sei sicherzustellen, dass nur Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Rhinitis eingeschlossen würden. Ein wichtiges Kriterium für die Qualität einer Studie sei auch die präzise Definition sinnvoller primärer und sekundärer Endpunkte. Würden die falschen Endpunkte gewählt, könne dies schnell zu einem negativen Studienergebnis führen, das die tatsächliche Effizienz der Testsubstanz nicht abbilde, so Wijk. Derzeit wird ein kombinierter Symptom- und Medikationsscore (CSMS) für den standardisierten Endpunkt bei Rhinitispatienten in Immuntherapiestudien empfohlen.

Problematisch seien zudem ausgeprägte Placeboeffekte, die auch im Rahmen erfolgreicher Immuntherapiestudien eher die Regel seien, so Wijk.

Nicht zuletzt kann ein verändertes Studiendesign dahinterstecken, wenn Ergebnisse in der Phase III von denen der Phase II abweichen, da sie dann

nicht mehr vollständig vergleichbar sind.
Dr. Christine Starostzik

van Wijk RG. Positive and negative AIT trials: What makes the difference? *Allergo J Int* 2018; 27:167–72

Kommentar

Roy Gerth van Wijk, ehemaliger Präsident der EAACI, ist ein ausgewiesener Experte auf dem Gebiet der Immuntherapie. Daher ist es ein Genuss zu lesen, was ein „alter Hase“ darüber zu sagen hat, was alles bei der Planung und Durchführung von klinischen Studien zur Wirksamkeit der AIT schiefgehen kann.

Der Artikel ist Teil einer Beitragsreihe, die aus Vorträgen entstanden ist, die am 15. Paul Ehrlich-Seminar in Bad Homburg gehalten wurden, und eine Pflichtlektüre für alle, die sich mit klinischen AIT-Studien befassen. Wir empfehlen hierzu auch die ausgezeichneten Arbeiten zur Placebowirkung der AIT und zur sublingualen versus oralen Immuntherapie bei Erdnussallergie (siehe unten).



Prof. Dr. Thilo Jakob
Direktor der Klinik für Dermatologie und Allergologie
Universitätsklinikum
Gießen u. Marburg,
Standort Gießen

Placeboeffekt in der Immuntherapie ist abhängig von der Applikation

Wie überall in der Medizin gibt es auch in der Immuntherapie von Allergien Placeboeffekte. Wie stark sie ausfallen, hängt offenbar von der Art der Verabreichung ab.

Es sind vor allem die randomisierten, verblindeten klinischen Studien, die es ermöglichen, eventuelle Placeboeffekte zu quantifizieren. Gerade die Verblindung aber ist in Studien mit Immuntherapie gegen Allergene schwierig. Werden die Allergene zum Aufbau einer Immuntoleranz injiziert, hat das lokale und womöglich systemische Reaktionen zur Folge. Bleiben solche Effekte in der Kontrollgruppe aus, kann allein schon das Erleben oder Nichterleben solcher Ne-

benwirkungen die Symptomwahrnehmung und die Berichte der Patienten darüber erheblich beeinflussen. Ähnliches gilt für die sublinguale Immuntherapie. Hier sind Lokalreaktionen außerordentlich häufig.

In einem Beitrag zu diesem Thema betonen Anthony Frew (Brighton) und Oliver Pfaar (Mannheim), dass trotz dieser Vorbehalte klinische Untersuchungen dennoch klare Differenzen zwischen den Verum- und Kontrollgruppen aus-

weisen. So hätten in einer Studie mit Kindern zur allergischen Rhinitis 85 % derjenigen, die eine sublinguale Immuntherapie erhalten hatten, Symptomlinderungen von mehr als 30 % erfahren. Ähnlich gebessert zeigten sich die Beschwerden aber auch bei rund 50 % der Kinder in der Placebogruppe. Interessanterweise gab es zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede in der Bedarfsmedikation. Mit der Zeit schlich sich der Placeboeffekt aus und war laut Frew und Pfaar nach zwei Jahren verschwunden.

Für die subkutane Immuntherapie sind Placeboeffekte in Größenordnungen zwischen 6 % und 52 % beschrieben. Hier ist freilich anzumerken, dass manchen Placebolösungen bis auf das Allergen alles enthielten, was auch die Verumlösung enthielt – also womöglich