



Beurteilung von klinischen Endpunkten in Allergie-Immuntherapie-Dosisfindungsstudien am Beispiel einer randomisierten, 5-armigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit einem Milbenallergoid bei allergischer Rhinokonjunktivitis

Autor: Annette Sperl
Institut / Klinik: Hals-Nasen-Ohren-Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. K. Hörmann

Die vorliegende Promotionsschrift stellt zunächst die Inhalte und Ergebnisse einer Studie vor, in der verschiedene Dosierungen des Allergoid-Extraktes PURETHAL® Mites zur subkutanen allergenspezifischen Immuntherapie für die Behandlung von Patienten mit Hausstaubmilben-assoziiertes allergischer Rhinokonjunktivitis untersucht wurden. Das Ziel dieser Studie (EudraCT-Nummer 2011-000393-61) war die Ermittlung der in Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit optimalen Dosis von PURETHAL® Mites. Hierzu wurde die Wirkung unterschiedlicher Allergoid-Dosierungen bei Patienten mit Hausstaubmilben-assoziiertes allergischer Rhinokonjunktivitis mittels eines titrierten nasalen Provokationstests untersucht und beurteilt. Auf der Grundlage dieser Studie werden anschließend die Vor- und Nachteile verschiedener Endpunkte und Bewertungsmethoden zur Beurteilung von Ergebnissen aus Studien zur Allergie-Immuntherapie kritisch untersucht.

Insgesamt wurden 290 erwachsene Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis (148 Frauen, 142 Männer) mit bestätigter Hausstaubmilbenallergie und einem positiven titrierten nasalen Provokationstest eingeschlossen. Die randomisierten Patienten erhielten über einen Zeitraum von 12 Monaten subkutan entweder Placebo oder Milbenallergoid in einer Konzentration von 6.667, 20.000, 50.000 oder 100.000 AUeq/ml. Nach einer wöchentlichen Aufdosierungsphase folgte die Erhaltungsphase, in der die Patienten das Prüfpräparat in monatlichen Abständen erhielten. Primärer Endpunkt der Studie war die klinische Reaktion auf den titrierten nasalen Provokationstest nach 12-monatiger Behandlung. Die sekundären Endpunkte umfassten die Reaktion auf den titrierten nasalen Provokationstest nach 6 Monaten, Messungen des Peak Nasal Inspiratory Flow, Symptom- und Medikations-Scores über einen Zeitraum von 8 Wochen am Behandlungsende, Serum-Immunglobuline sowie eine Sicherheitsanalyse.

Während nach 6-monatiger Behandlung noch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden konnten, war nach 12 Monaten in den Dosisgruppen mit Konzentrationen ab 20.000 AUeq/ml und höher eine statistisch signifikante Verbesserung der Dosisantwort im titrierten nasalen Provokationstest zu beobachten. Spezifisches Serum-IgG- und -IgG4 war dosisabhängig angestiegen. Dabei zeigten Konzentrationen von ≥ 20.000 AUeq/ml sowohl immunologische Effekte als auch klinische Wirksamkeit im titrierten nasalen Provokationstest. In der höchsten Dosisgruppe wurden vergleichsweise mehr therapiebedingte Nebenwirkungen beobachtet als in den niedrigeren Dosisgruppen.

In der vorgestellten placebokontrollierten Dosisfindungsstudie mit einem subkutanen Milbenallergoid zur Behandlung der Hausstaubmilben-assoziiertes allergischen Rhinokonjunktivitis favorisiert das Nutzen-Risiko-Verhältnis die Konzentrationen von 20.000 AUeq/ml und 50.000 AUeq/ml für die klinische Weiterentwicklung.

Am Beispiel der vorgestellten Studie zeigt sich, dass zum aktuellen Zeitpunkt eine direkte Vergleichbarkeit von Studien zur Allergie-Immuntherapie hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit aufgrund uneinheitlicher Studienkonzepte nur bis zu einem gewissen Grad möglich ist. Für eine bessere Vergleichbarkeit ist eine Standardisierung künftiger Studiendesigns notwendig. Durch die sukzessive Entwicklung darauf abzielender europäischer Leitlinien durch Expertengremien wurde dieser Harmonisierungsprozess bereits in Gang gesetzt.