

## Standards für SIT-Studien

## EAACI empfiehlt einheitliche Endpunkte

Es gibt eine Vielzahl an Parametern, mit denen die Wirksamkeit einer spezifischen Immuntherapie (SIT) bei allergischer Rhinokonjunktivitis (ARC) gemessen wird. In einem aktuellen Positionspapier empfiehlt die European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) nun eine Vereinheitlichung. Zu alten und neuen Endpunkten befragten wir Prof. Dr. Oliver Pfaar, Vorsitzender der Immunotherapy Interest Group der EAACI und korrespondierender Hauptautor des Positionspapiers.



„Es ist höchste Zeit, eine gemeinsame Sprache zu definieren!“

Prof. Dr. Oliver Pfaar

Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Universitäts-HNO-Klinik Mannheim

**?** Der Nutzen der SIT ist durch Studien gut belegt. Was hat die EAACI dazu bewogen, jetzt Empfehlungen für die Standardisierung der Endpunkte auszusprechen?

**Pfaar:** In der Tat findet sich in der Literatur eine hohe Evidenz für die klinische Wirksamkeit der SIT, also der allergenspezifischen Immuntherapie, auf der Grundlage von klinischen Studien, die teilweise sogar nach den aktuellen Standards der EMA konzipiert und durchgeführt worden sind. Wenn man jedoch profunder in studienspezifische Methoden der Auswertung und Darstellung von Ergebnissen einsteigt, wie ich dies im Rahmen des neuen WAO-Positionspapiers zur SLIT und als Koordinator der Aktualisierung der SIT-S2-Leitlinie getan habe, dann zeigt sich, dass wir in einem zentralen Punkt – der wirklichen Vergleichbarkeit von klinischen Erfolgsparametern, die den Analysen der Studien zugrunde liegen – noch nicht so weit sind, wie wir gerne wären: Da es vonseiten der Zulassungsbehörden wie der EMA oder den wissenschaftlichen Fachgesellschaften bislang keine detaillierten Definitionen und Vorgaben gab, findet sich in den

SIT-Studien ein hoher Grad an Heterogenität der gewählten Parameter bzw. Endpunkte. Das gilt insbesondere für die Definition des primären Zielparameters, ein kombinierter Tages-Score aus Symptomen und Medikationseinnahme. Die SIT ist jetzt 103 Jahre alt, da wird es wirklich Zeit, eine gemeinsame Sprache zu definieren, um den Erfolg einer SIT in einer Studie überhaupt zu belegen. Das Ziel der EAACI-Task Force war es daher, eine Harmonisierung der klinischen Endpunkte in zukünftigen Studien zu erreichen.

**?** Die FDA und auch die EMA haben schon vor einigen Jahren Vorgaben für die Endpunkte von Studien zur spezifischen Immuntherapie formuliert ...

**Pfaar:** Das ist richtig. Beide Regulatoren fordern in ihren jeweiligen Guidelines, dass z. B. für den primären Endpunkt Symptome und antiallergische Bedarfsmedikation beurteilt werden, am besten in einem kombinierten Score. Allerdings lassen FDA und EMA im Detail offen, wie Symptome und Medikation gegeneinander zu gewichten sind und wie die verschiedenen Medikamentenklassen hierbei überhaupt zu bewerten sind. Ferner werden mögliche Sekundärparameter wie z. B. validierte Fragebögen zur Lebensqualität, „well-days“ oder Allergen-Provokationstest vorgeschlagen, eine spezifische Bewertung der Parameter findet sich aber nicht. Daher haben wir unser Positionspapier in neun Kapitel oder Domänen aufgeteilt und in jedem Kapitel eine entsprechende Übersicht zu dem jeweiligen Parameter gegeben. Daran schließen sich eine Auflistung der methodenspezifischen Vor- und Nachteile sowie unsere Empfehlungen an.

**?** Wie sieht die Empfehlung der EAACI für den primären Endpunkt aus?

**Pfaar:** Der von uns empfohlene Symptom-Score erfasst vier nasale und zwei konjunktivale Symptome. Diese Definition und die Terminologie der Einzelsymptome erfolgte in Zusammenarbeit mit der EFA, der European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Association der EAACI. Die sechs Tages-Symptome werden jeweils mit 0 bis 3 Punkten bewertet, wobei die maximale Summe 18 Punkte beträgt. Dividiert durch 6 ergibt sich daraus der dSS, der Daily Symptom Score, zwischen 0 und 3 Punkten. In Studien zu ganzjährigen, beispielsweise durch Hausstaubmilben ausgelösten, allergischen Beschwerden empfehlen wir, nur die vier nasalen Symptome zu berücksichtigen.

Der daily Medication Score, kurz dMS, orientiert sich am stufenweisen Konzept der WAO-Task Force Gruppe von 2007. Bei leichten Beschwerden empfehlen wir topische und/oder orale nicht sedierende Antihistaminika. Stufe 1 entspricht dabei 1 Punkt. Reichen diese zur Symptomlinderung nicht mehr, kommen zudem intranasale Glukokortikoide, Stufe 2 = 2 Punkte, zum Einsatz. Ist auch hiermit keine ausreichende Beschwerdebesserung zu erreichen, werden zusätzlich orale Glukokortikoide eingesetzt – Stufe 3 = 3 Punkte. Der dMS liegt also ebenfalls zwischen 0 und 3 Punkten. Der Combined Symptom and Medication Score, der CSMS, ist dann die Summe aus dSS und dMS und liegt zwischen 0 und 6 Punkten.

Der von unserer EAACI-Task-Force als primärer Endpunkt vorgeschlagene CSMS erscheint uns als ein praktikabler Weg, die Vorgaben der EMA zu erfüllen, nach welchen ein primärer Endpunkt in SIT-Studien „beides reflektiert, den Schweregrad der Symptome sowie den Bedarf an antiallergischer Medikation“. Als nächstes sollte sich nun die klinische Validierung dieses primären Endpunktes anschließen.

**?** Sie haben neben den genannten Parametern weitere sekundäre Endpunkte analysiert. Welche wichtigen Ergebnisse gab es hier?

**Pfaar:** Wie bereits erwähnt, ist beispielsweise der RQLQ, der Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, ein wichtiger sekundärer Endpunkt. Die Fragebögen dazu sind in verschiedenen Varianten umfangreich validiert worden und finden sich regelmäßig in SIT-Studien. Trotzdem hat sich kürzlich in einer großen holländischen SIT-Studie an Kindern und Jugendlichen gezeigt, dass der RQLQ in einigen Domänen nicht so robust ist, wie alle glaubten. Und er hat den Nachteil, dass die Beurteilung retrospektiv abgegeben wird und somit auch immer durch einen gewissen „Recall-Bias“ beeinflusst wird. Ein neuerer Rhinitis Control-Fragebogen ist auch relativ gut validiert, dasselbe gilt für die visualisierte Analog-Scala (VAS) zur Einstufung der Rhinitis-Beschwerden insgesamt.

Sicherlich ein wichtiger klinischer Parameter ist zudem die Allergenprovokation. Sie wird von der EMA als primärer Endpunkt für Dosisfindungs- und Proof-of-Concept-Studien empfohlen. Für die nasale Provokation, kurz NPT, haben wir in Deutschland ein Positionspapier der DGAKI, das ist sicher international vorbildlich. Die konjunktivale Provokation, kurz CPT, ist ebenfalls leicht durchzuführen, eine Validierung steht derzeit noch aus.

Von besonderem wissenschaftlichen Interesse sind die Allergen-Expositionskammern, welche eine gute Standardisierung der Allergenexposition und Reproduzierbarkeit der Symptome ermöglichen. Allerdings sind auch in diesem Bereich noch viele offene Fragen zu klären, so z. B. inwieweit die überschwellige Provokation unter Standardbedingungen tatsächlich die natürliche Situation z. B. während der Pollensaison repräsentiert.

**? Wie sind Sie bei der Konsensusbildung vorgegangen?**

**Pfaar:** Zunächst hat die EAACI die jeweiligen Experten der europäischen Länder für das Task-Force-Board vorgeschlagen, um die Länder paritätisch am Konsensusprozess zu beteiligen. Bei einem ersten Task-Force-Treffen haben wir dann die neun Domains verschiedenen Arbeitsgruppen zugeordnet und mit der Sichtung der aktuellen Literatur begonnen. Bei zwei weiteren Treffen haben wir Endpunkt für Endpunkt diskutiert und die entsprechenden Empfehlungen ausgearbeitet. In einem letzten Schritt wurde das Ergebnis unserer Arbeit dem Executive

**Neuer primärer Endpunkt für Studien**

In einem aktuellen Positionspapier der EAACI werden Vor- und Nachteile von neun verschiedenen Endpunkten zur spezifischen Immuntherapie bei allergischer Rhinokonjunktivitis (ARC) bewertet und daraus Empfehlungen abgeleitet [Pfaar O et al. Allergy 2014;69:854–67]. Die wichtigste Empfehlung betrifft einen neuen primären Endpunkt, der zukünftig in allen randomisierten kontrollierten Studien Verwendung finden soll. In dem Endpunkt, dem Combined Symptom and Medication Score (CSMS), werden ARC-Symptome und die Verwendung von antiallergischen Medikamenten gleich stark gewichtet (vgl. **Tab. 1**). Bei Pollenallergien werden sechs Symptome an Nase und Augen erfasst, bei ganzjährigen Allergien nur nasale Symptome (die Gesamtpunktzahl bei den Symptomen wird dann durch vier dividiert).

**Tabelle 1**

**Symptom- und Medikations-Score**

Symptom-Score		Punkte
nasale Symptome	juckende Nase	0–3*
	Niesreiz	0–3*
	laufende Nase	0–3*
	verstopfte Nase	0–3*
konjunktivale Symptome	juckende/gerötete Augen	0–3*
	tränenende Augen	0–3*
<b>(Total) daily Symptom Score (dSS)</b>		0–3
<b>Medikations-Score</b>		
orale und/oder topische (Augen, Nase) nicht sedierende H1-Antihistaminika		1
intranasale Glukokortikoide mit/ohne H1-Antihistaminika		2
orale Glukokortikoide mit/ohne intranasalen Glukokortikoiden, mit/ohne H1-Antihistaminika		3
<b>(Total) daily Medication Score (dMS)</b>		0–3
<b>Combined Symptom and Medication Score (CSMS) = dSS + dMS</b>		0–6

\*0 = keine Beschwerden; 1 = leichte Beschwerden (eindeutig vorhanden, aber kaum wahrgenommen); 2 = mittlere Beschwerden (lästig, aber erträglich); 3 = starke Beschwerden (schwer zu ertragen, stören Tagesaktivitäten/Schlaf)

Committee der EAACI zur Freigabe vorgelegt. Für mich als Koordinator war dieser formal sehr strukturierte Prozess eine unheimlich positive Erfahrung: Weil das gesamte Experten-Panel die Idee von Anfang an sehr konstruktiv unterstützt hat, konnten wir innerhalb von zwei Jahren nach Beginn der Arbeit das Positionspapier publizieren.

**? Welche Schritte stehen jetzt an?**

**Pfaar:** Die Immunotherapy Interest Group, kurz IT IG, der EAACI hat in den letzten zwei Jahren zahlreiche weitere Task-Force-Projekte initiiert. Einen guten Überblick erhält man auf der Website der EAACI unter „Sections/IGs“. So sichtet z. B. das Task-Force-Projekt CONSIT derzeit die tatsächliche Evidenz zu relativen und absoluten Kontraindikationen der SIT. Ein anderes Projekt der IT IG untersucht prospektiv die tatsächliche Adhärenz der SIT unter Praxisbedingungen in 80 europäischen Zentren. Auf dem diesjährigen Kongress der EAACI in Kopenhagen haben wir drei neue Task-Force-Projekte initiiert, so

z. B. zu Biomarkern bei der SIT oder Definitionen von Schwellenwerten der Allergen-Expositionen in Studien. Viele offene Fragen der SIT gilt es also noch zu adressieren.

**? Und wie steht es mit dem von der EAACI empfohlenen kombinierten primären Endpunkt: Wird er in zukünftigen Studien angewendet werden?**

**Pfaar:** Die Empfehlungen sind von einem 16-köpfigen Team von ausgewiesenen Experten auf dem Gebiet der SIT erarbeitet worden. In meinen Augen sind die Firmen gut beraten, sich an unseren Empfehlungen zu orientieren. Ich gehe davon aus, dass die Empfehlungen auch auf regulatorischer Seite, also beim Paul-Ehrlich-Institut und der EMA, Beachtung finden werden. Die ersten Reaktionen zumindest waren durchweg positiv.

*! Vielen Dank für das Gespräch.*

Das Interview führte Dr. Beate Schumacher.