

01. Mai 2017

Allergenspezifische Immuntherapie

Mai 2017

Die allergenspezifische Immuntherapie ist derzeit die einzige krankheitsmodifizierende Behandlungsmöglichkeit bei Allergie gegen Inhalationsallergene. Hohe Allergendosen induzieren regulatorische T-Zellen und drängen die Immunantwort in Richtung dauerhafter Toleranz gegenüber individuellen Allergenen. Infrage kommt die Therapie immer dann, wenn verursachende Allergene nicht gemieden werden können, oder die Meidung nicht ausreichend ist. In klinischen Studien wurde für verschiedene Allergenpräparate die Wirksamkeit der subkutanen Immuntherapie belegt; die Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie ist insbesondere mit Gräserpollenpräparaten dokumentiert.

Abkürzungen

SIT	spezifische Immuntherapie
SCIT	spezifische subkutane Immuntherapie
SLIT	spezifische sublinguale Immuntherapie
TAV	Therapieallergenverordnung
Th2 Zellen	T Helfer 2 Zellen
Der p 1	Dermatophagoides pteronyssinus
IL-4	Interleukin 4
IL-5	Interleukin 5

Gefordert wird heute der Wirksamkeitsnachweis für jedes einzelne Allergenpräparat. Untersuchungen zum Vergleich der Wirksamkeit unterschiedlicher Allergenpräparate liegen nicht vor. Derzeit obliegt es dem Anwender, klinische Studien zu bewerten und das optimale Präparat auszuwählen. Für Präparate, die nach den aktuellen Bestimmungen der Therapieallergenverordnung (TAV) neu zugelassen wurden, ist die Wirksamkeit durch Studien im Rahmen des Zulassungsprogramms garantiert. Nach den aktuellen Empfehlungen soll die Therapie konsequent über zumindest drei Jahre durchgeführt werden; nach aktuellen Daten brechen aber eher mehr als 50% der Patienten die Behandlung vorher ab. Die Erhöhung der Therapie-Adhärenz ist eine wesentliche Herausforderung im Praxisalltag.

Die Zunahme von Allergien gegen ubiquitäre Aeroallergene in den letzten Jahrzehnten ist dokumentiert. In Deutschland leiden ca. 25% der Bevölkerung unter allergischer Rhinokonjunktivitis und 5% unter allergischem Asthma.

Auch wenn die allergische Rhinokonjunktivitis keine lebensbedrohliche Erkrankung darstellt, schränkt sie die **Lebensqualität** der Betroffenen erheblich ein, was dem Gesundheitssystem direkte **Behandlungskosten** und der Gesellschaft indirekte Kosten durch **Arbeitsunfähigkeitszeiten** und durch eine **verminderte Leistungsfähigkeit** in Schule und Beruf verursacht (1).

Dennoch werden Allergien in großem Umfang bagatellisiert und oft mehr als Belästigung denn als Erkrankung deklariert (2). Eine Allergie als Ursache für Beschwerden wird oft nicht in Betracht gezogen, andererseits suchen viele Patienten trotz des Wissens um ihre Allergie keinen Arzt auf (1). Laut einer aktuellen Forsa Befragung (3) geben 58% der Allergiker an, ihre Allergie selbst oder durch nicht verschreibungspflichtige Medikamente oder Allergenmeidung zu therapieren. 28% der befragten Allergiker erhielten eine spezifische Immuntherapie (SIT), mit deren Ergebnis 70% zufrieden waren.

Allergische Erkrankungen zeigen im Laufe des Lebens oft eine **Verschlechterungstendenz**; auf der einen Seite dehnt sich das Sensibilisierungsspektrum aus (Entstehung von Allergien gegen eine zunehmende Zahl inhalativer Allergene), auf der anderen Seite manifestiert sich die Erkrankung an verschiedenen Organsystemen im Sinne eines Etagenwechsels. Fortgeschrittene Erkrankungen sind schwerer therapierbar und mit höheren Behandlungskosten verbunden. So liegen die jährlichen Gesamtkosten für leichtes Asthma bei ~1.670 € und für schweres Asthma bei ~6.008 € (5). Ein wesentliches Ziel der Allergiebehandlung liegt in der **Verhinderung der Krankheitsprogression**. Dieses Ziel kann derzeit einzig mit der **SIT** als krankheitsmodifizierender Behandlung erreicht werden.

Therapie allergischer Erkrankungen des Atemtraktes

Antihistaminika stehen zur Therapie der allergischen Rhinokonjunktivitis zur Verfügung, topische und systemische Kortikosteroide wie auch Leukotrienrezeptorantagonisten können sowohl bei allergischer Rhinitis als auch bei allergischem Asthma eingesetzt werden. Die genannten Medikamente wirken aber nur symptomatisch und sind nicht kurativ.

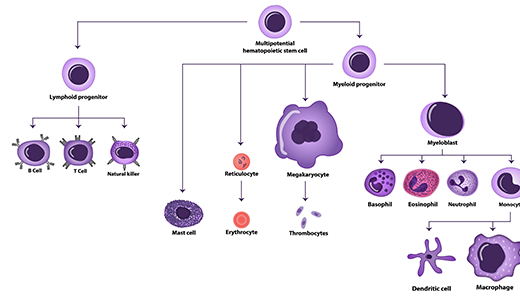
Bei Vergleich der Wirksamkeit der symptomatischen Therapie mit der SCIT ist Letztere bereits im ersten Jahr nach der Therapieeinleitung überlegen (5). Darüber hinaus gewährleistet die SIT die dauerhafte Beeinflussung der allergischen Erkrankung, durch gezielte Beeinflussung des Immunsystems in Richtung spezifischer, dauerhafter Toleranz gegenüber individuellen Allergenen.

Seit Beginn des SIT vor gut 100 Jahren wurde die spezifische Immuntherapie konsequent weiterentwickelt, sodass heute immer besser charakterisierte und standardisierte Extrakte zur subkutanen und auch sublingualen Anwendung zur Verfügung stehen.

Wirkungsweise der spezifischen Immuntherapie

Bis vor einigen Jahren wurde als wesentliches Wirkmodell einer SIT die Induktion „blockierender“ IgG-Antikörper postuliert. Heute wird das Modell einer **Regulation der allergenspezifischen Immunantwort durch regulatorische und andere T-Zellen** favorisiert. Abhängig von der Allergendosis entwickelt das Immunsystem entweder Toleranz oder Überempfindlichkeit im Sinne einer Sensibilisierung.

Abb. 1: Hämatopoese inkl. am Allergiegeschehen beteiligte T-Zellen, Mastzellen, eosinophile Granulozyten



Niedrige Allergenmengen aktivieren Th2-Zellen, die über Interleukin IL-5 Eosinophile stimulieren und über IL-4 und IL-13 die Umwandlung von B-Zellen in IgE-Antikörper-produzierende Plasmazellen induzieren. Unter hohen Allergendosen, z.B. im Rahmen einer SIT, werden allergenspezifische regulatorische T-Zellen induziert, die eine Th1-dominierte Immunantwort auslösen und zur Synthese spezifischer IgG4-Antikörper führen. Nach einer SIT können solche Antikörper als IgE-Bindung-blockierender Faktor über Jahre im Serum von Patienten nachgewiesen werden. Der exakte Wirkmechanismus der SIT ist allerdings noch nicht abschließend aufgeklärt (6,7).

Dosisabhängigkeit der immunologischen Wirkung – Definition einer optimalen therapeutischen Dosis

Die klinische Wirksamkeit der SIT hängt von der verabreichten Dosis ab. In vielen klinischen Studien zeigte sich eine Dosis-Wirkungsbeziehung der SIT.

Für einen Milbenextrakt konnte gezeigt werden, dass während der Erhaltungsphase mit einer Allergenmenge, die 7µg Der p 1 pro Injektion enthielt, ein guter klinischer Effekt zu erzielen war; mit 21µg Der p 1 pro Injektion war der Effekt nicht deutlich zu steigern, es traten aber mehr unerwünschte Nebenwirkungen auf. Eine Dosis von 0,7µg Der p 1 pro Injektion hatte keinen über das Placeboniveau hinausgehenden Effekt (8).

In einer sublingualen Studie mit einem Gräserpollenextrakt lag die Wirkung einer täglichen Allergenmenge, die ~8µg Gruppe-5-Allergene enthielt im Bereich von Placebo; der maximale Effekt wurde mit der 3-fachen Menge (25 µg täglich) erreicht, die Steigerung auf die insgesamt 5-fache Menge (42µg täglich) hatte keinen zusätzlichen Nutzen (9).

Diese Untersuchungen legen nahe, dass sich **optimale Allergendosierungen sowohl für die subkutane als auch für die sublinguale Immuntherapie** definieren lassen; die klinische Wirksamkeit der Therapie bis zu dieser Dosierung ist mit einer steigenden Wirksamkeit verbunden, durch Steigerung über diese Dosis hinaus kann der klinische Effekt nicht weiter verbessert werden.

Quantifizierung von Allergenen zu Immuntherapie

Methoden zur Quantifizierung von Allergenen in Allergenextrakten haben heute eine zentrale Bedeutung für die Charakterisierung und Standardisierung von SIT-Präparaten. Prinzipiell bestehen Allergenextrakte aus einer Mischung von Proteinen, Glykoproteinen, Lektinen, DNA, Pigmenten, usw. Das Immunsystem interagiert nur mit wenigen Allergenen, die dann als **Major-Allergene** bezeichnet werden, wenn mehr als 50% der gegen das Allergenextrakt sensibilisierten Patienten auf dieses Protein reagieren und als **Minor-Allergen**, wenn weniger als 50% auf das Allergen sensibilisiert sind.

Die Aktivität von Allergenextrakten wurde früher ausschließlich in firmenspezifischen Einheiten angegeben; mit dem Ziel vereinheitlichter Verfahren wird heute die Konzentrationsangabe von Major-Allergenen gefordert. Spielt nur ein Major-Allergen in einem Extrakt einer Allergenquelle eine Rolle, beispielsweise Bet v 1 für die Birkenpollenallergie, ist dies relativ einfach. Problematischer wird die Charakterisierung von Extrakten, in denen **verschiedene Proteine**

als Major-Allergene fungieren. In Wiesenlieschgraspollenextrakten sind dies beispielsweise Phl p 1, Phl p 2, Phl p 4, und Phl p 5. Die homologen Allergene anderer Gräser und Getreide tragen entsprechende Bezeichnungen; gesprochen wird daher korrekterweise von z.B. Gruppe 5 Allergenen der Gräserpollen als einem entscheidenden Allergen dieser Allergenquelle. Weiter kompliziert wird die Quantifizierung einzelner Proteine dadurch, dass Allergene in der Natur in unterschiedlichen **Isoformen** vorkommen. Trotz nur geringer Unterschiede zwischen den Proteinen können sie sich in der biologischen Aktivität deutlich unterscheiden. Dies kann Einfluss auf die Wirksamkeit der SIT haben und auf die Quantifizierung der Proteine mittels immunologischer Nachweisverfahren. In Immunoassays verwendete Antikörper reagieren unterschiedlich stark mit verschiedenen Isoformen und beeinflussen somit die gemessene Allergenkonzentration.

Eine vergleichende Aussage über die Konzentration von Major-Allergenen in Extrakten ist damit nur möglich, wenn über die Nachweismethode Einigkeit besteht und Referenz-Allergene festgelegt sind. Das europäische CREATE Projekt beschäftigt sich mit der Standardisierung der Analyseverfahren von Allergenen in Extrakten (10).

Die von Herstellern derzeit angegebenen Allergenkonzentrationen reichen zur alleinigen Bewertung von Allergenextrakten nicht aus, sodass auch bei optimaler Charakterisierung und Standardisierung auf den Nachweis der Wirksamkeit eines jeden Allergenextrakts in einer entsprechenden klinischen Studie nicht verzichtet werden kann.

Anforderungen an Allergenextrakte für die SIT

Aktuell wird die Charakterisierung von Allergenextrakten in einer Technischen Leitlinie reglementiert (11). Die Überprüfung der klinischen Wirksamkeit von Allergenextrakten ist in der klinischen Leitlinie geregelt (12).

In Deutschland wurden auf Grund des § 35 Abs. 1 Nr. 2 und Abs. 2 sowie des § 80 Abs. 1 Nr. 1 und 2 des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes auf die Therapieallergene ausgedehnt, die für einzelne Personen aufgrund einer Rezeptur aus vorgefertigten Gebinden hergestellt werden und eines der folgenden Allergene enthalten: Spezies aus der Familie Poaceae außer *Poa mays* (Süßgräser außer Mais), *Betula sp.* (Arten der Gattung Birke), *Alnus sp.* (Arten der Gattung Erle), *Corylus sp.* (Arten der Gattung Hasel), *Dermatophagoides sp.* (Arten der Gattung Hausstaubmilbe), Bienengift und Wespengift. Für Allergene aus anderen Quellen ist eine staatliche Chargenprüfung verpflichtend. Die am 7. November 2008 in Kraft getretene TAV hat den deutschen Markt für Therapieallergene erheblich verändert. Nach Angaben des PEI waren früher mehr als 6000 verschiedene Allergenmischungen als Individualrezepturen erhältlich, von denen der größte Teil jetzt vom Markt verschwunden ist.

Auf dem Markt befinden sich jetzt zugelassene oder im Zulassungsverfahren befindliche Präparate. Das Niveau heutiger Zulassungsstudien entspricht im Wesentlichen den Anforderungen, die für andere Arzneimittel gelten. Im Einzelnen werden für die rechtliche Zulassung Daten zur Produktqualität, zur Dosis-Wirkungs-Beziehung, zur Wirksamkeit während der Therapie und zu Langzeiteffekten gefordert und zwar bei Erwachsenen und Kindern. Insbesondere die Forderung, mehrjährige doppelblinde, placebokontrollierte Studien an Kindern durchzuführen, wird wegen der ethischen Problematik der Placebobehandlung kontrovers diskutiert. Doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien über eine Dauer von 3 bis 5 Jahren erscheinen in Anbetracht der bereits gezeigten sekundärpräventiven Effekte kaum vertretbar.

Bewertung des klinischen Effektes in SIT-Studien

Infolge des Inkrafttretens der TAV werden zunehmend Ergebnisse großer Studien zur Wirksamkeit der SIT mit Allergenextrakten publiziert. Die in früheren Studien nachgewiesenen klinischen Effekte sind mit den Ergebnissen neuerer Studien nicht vergleichbar. Früher wurden in der Regel Daten aus der per Protokoll Population (PP) verwertet, während heute eine Intention-to-treat (ITT) Auswertung als Standard gilt, in die die Daten aller Patienten eingehen, die in die Studie aufgenommen wurden. Während in älteren Studien damit eher der tatsächliche Effekt

einer optimal durchgeführten Immuntherapie gemessen worden ist, zeigen die moderneren Studien eher die Wirksamkeit einer Therapie unter realen Praxisbedingungen, und schließen z.B. auch Patienten mit einer mangelhaften Adhärenz ein.

Bei der Bewertung klinischer Studien ist im Weiteren anzumerken, dass Mediane oder Mittelwerte des Zielparameters angegeben werden, was ebenfalls erhebliche Unterschiede im Studienergebnis begründen kann. Der früher geforderte mindestens 30 prozentige Unterschied im Symptom- und Medikationsscore zwischen Verum- und Placebogruppe dürfte unter den jetzigen Auswertungskriterien kaum mehr erreicht werden. Die Ergebnisse aktueller Studien dürfen damit nicht falsch interpretiert werden; in Erwartungen an die Wirksamkeit müssen die Auswertungsmodalitäten einbezogen werden.

Auswahl von Allergenprodukten

Eine grundsätzliche Empfehlung zur Bevorzugung von Allergenextrakten einzelner Hersteller kann nicht gegeben werden. Die Ergebnisse klinischer Studien mit unterschiedlichen Produkten sind nicht direkt miteinander vergleichbar. Es wird daher auch in der [aktuellen Leitlinie](#) (13) empfohlen, die Wirksamkeit von Allergenpräparaten einzelnen und unabhängig von der Art der Applikationsart (z.B. subkutan oder sublingual) zu beurteilen. Die Auswahl der relevanten Allergene soll laut Leitlinien grundsätzlich von einem Facharzt vorgenommen werden, der über die allergologische Weiterbildung in seinem Kerngebiet oder die Zusatzweiterbildung Allergologie verfügt. Gefordert wird die Verwendung von qualitativ hochwertigen Allergenextrakten mit gesichertem Wirksamkeitsnachweis.

Aufgrund der Studienlage besteht die höchste Evidenz für die Wirksamkeit der SIT derzeit für die subkutane und sublinguale Behandlung mit verschiedenen Gräserpollenextrakten. Auch sublingual zu verabreichende Gräserpollentabletten wurden aufgrund der Studienlage für Erwachsene und Kinder (ab 5 Jahren) offiziell zugelassen. Publiziert sind Langzeitergebnisse, die einen anhaltenden Effekt nach Ende der Behandlung mit einzelnen sublingualen Präparaten bei Erwachsenen dokumentieren (14,15).

Die sublinguale Therapie mit diesen Extrakten kann aktuell auch bei Kindern regulär durchgeführt werden. Die Zurückhaltung der pädiatrischen Fachgesellschaften wird dadurch begründet, dass es unter der SLIT, insbesondere zu Therapiebeginn, ausgesprochen häufig zu lokalen Nebenwirkungen kommt, die Zweifel an einer langfristigen Therapieadhärenz begründen. Nicht ausreichend geprüft sind bislang die Wirksamkeit der SLIT bei allergischem Asthma, der asthmapräventive Effekt und die präventive Wirkung bezüglich der Entwicklung von Neusensibilisierungen. **Die Studienlage für die SLIT mit anderen Allergenen wird in Deutschland von den Fachgesellschaften überwiegend als nicht ausreichend angesehen.** Zu beachten ist aber, dass dennoch einzelne Extrakte aus anderen Allergenquellen den Status eines Fertigarzneimittels erlangt haben. Der aktuelle Zulassungsstatus der einzelnen Allergenpräparate ist auf der Seite des Paul Ehrlich Instituts im Internet abrufbar (16).

Derzeit obliegt dem Arzt die Bewertung der Studien für unterschiedliche Präparate; zukünftig werden alle neu zugelassenen Allergenextrakte, die der TAV unterliegen, in ausreichenden, vom PEI geprüften Studien ihre Wirksamkeit bewiesen haben. Während der Übergangsphase (bis 2017) sind jedoch auch weiterhin Allergenextrakte auf dem Markt, deren Wirksamkeit aufgrund fehlender Studien überhaupt nicht abgeschätzt werden kann.

Indikationen für die SIT

In der deutschen Leitlinie (13) wird formuliert, dass eine Indikation zur SIT dann besteht, wenn das verursachende Allergen nicht gemieden werden kann, oder die Meidung nicht ausreichend wirksam ist.

Andere Voraussetzungen sind:

- Sensibilisierung gegen ein Aeroallergen und Nachweis der klinischen Relevanz; für perenniale Allergene ist meist eine spezifische Provokation (nasal, konjunktival, ggf. bronchial) unabdingbar.
- Die Wirkung der SIT muss für die zu behandelnde Erkrankung belegt sein; dies ist in der Regel aufgrund der Studienlage für die allergische Rhinokonjunktivitis und für das allergische Asthma der Fall.
- Verfügbar sein muss ein geeigneter Allergenextrakt; gefordert wird der Wirksamkeitsnachweis in einer klinischen Studie. Wie weiter oben dargestellt wird die Auswahl hier künftig leichter werden, da für alle neu zugelassenen Präparate entsprechende Studien vorgeschrieben sind.
- Voraussetzung für eine erfolgreiche SIT ist die Bereitschaft des Patienten, die Therapie über einen Zeitraum von 3 Jahren regelmäßig durchzuführen.

Als Faustregel kann die Immuntherapie empfohlen werden, wenn Symptome bereits seit mindestens zwei Jahren bestehen und Allergenkarrenz nicht möglich oder nicht ausreichend ist. Die früher gültige Altersgrenze von 5-50 Jahren hat ihre Gültigkeit verloren; bei der Entscheidung zu einer SIT bei Kindern muss die anzunehmende individuelle Compliance Berücksichtigung finden. In hohem Lebensalter spielen die Kontraindikationen der SIT eine zunehmend wichtige Rolle.

Die **Kontraindikationen der SIT** lassen sich insbesondere aus dem potentiellen Gefährdungspotenzial der Therapie ableiten:

- Teil- oder unkontrolliertes Asthma mit einer FEV1 < 70% des Sollwertes trotz adäquater Therapie
- Schwere Autoimmunerkrankungen und Immundefizienz
- Maligne neoplastische Erkrankungen mit aktuellem Krankheitswert
- Betablocker (auch als Augentropfen) sind nach der Leitlinie nur für die SCIT eine Kontraindikation, nicht aber für die SLIT. Zu beachten ist, dass bei verschiedenen sublingualen Hochdosispräparaten laut Beipackzettel Beta-Blocker aber unter den Kontraindikationen genannt werden.

Prinzipiell muss immer zwischen dem Nutzen und einer möglichen Gefährdung der Gesundheit des Patienten durch die Therapie abgewogen werden. Unter juristischen Aspekten sollten die Formulierungen im Beipackzettel strikt beachtet werden.

Erfolgsprädiktoren der SIT

Als besonders erfolgreich gilt die SIT bei Patienten mit Monosensibilisierung, bei denen die Erkrankung noch nicht lange besteht. Unter diesem Gesichtspunkt ist die Therapie damit insbesondere bei Kindern und Jugendlichen in Erwägung zu ziehen. Aber auch bei Patienten mit moderater bis schwerer Symptomatik, die zu 50-80% polysensibilisiert sind, ist die Wirksamkeit belegt (17).

Laut Leitlinie kann mit bis zu 3 Allergenextrakten gleichzeitig therapiert werden (13); die Auswahl richtet sich nach Ausprägung der Symptomatik, Beschwerdezeitraum, Einschränkung der Lebensqualität und Meidbarkeit der einzelnen Allergene. Zumindest 2 Allergene können am gleichen Tag verabreicht werden, wobei die Leitlinie einen Abstand von 15 Minuten zwischen den Injektionen vorschlägt, nach Beipackzettel werden in der Regel 30 Minuten empfohlen.

Eine sichere Vorhersage über das Ansprechen auf die SIT ist nicht möglich. In der Diskussion steht die Analyse von IgE-Antikörpern gegen Allergenkomponenten zur Prädiktion der Wirksamkeit. Dabei wird die Behandlung empfohlen, wenn eine Sensibilisierung insbesondere gegen Major-Allergene nachgewiesen werden kann (18,19). In prospektiven Studien ist das Konzept aber nicht ausreichend belegt.

Durchführung der SIT

Empfehlungen zur SIT sind in nationalen und internationalen Leitlinien publiziert. Sie stützen sich auf klinische Studien und publizierte Metaanalysen (13, 20-23).

Für die spezifische Immuntherapie mit Aeroallergenen werden überwiegend Allergene in Depotform verwendet. Als Allergenträger dient meist Aluminium, gelegentlich Tyrosin. Der Allergenträger dient einerseits zur Verzögerung der Allergenfreisetzung, für Aluminium sind auch immunologische Effekte beschrieben.

Prinzipiell können für die SCIT native Allergene oder Allergoide verwendet werden. Allergoide sind in ihrer dreidimensionalen Struktur modifizierte Moleküle bzw. Allergenmultimere. Ziel der Modifikation ist die Reduktion IgE bindender Epitope (in der Regel Konformationsepitope) bei Erhalt der T-Zell Epitope (in der Regel sequenzielle Epitope). Klinische Studien zur Wirksamkeit von Allergoiden liegen für Extrakte von Gräserpollen (24-26), Baumpollen (27) und Milben (28) vor.

Die gute Verträglichkeit von Allergoiden begründet die kurze Aufdosierungsphase; die Erhaltungsdosis kann bei manchen Präparaten bereits am ersten Tag der Therapie erreicht werden. Aufdosierungsschemata für native Allergene sind in der Regel deutlich länger und benötigen bei klassischer Therapie bis zu drei Monate.

Je nach Präparat können Therapien ganzjährig oder prä-saisonal durchgeführt werden, einzelne Allergoide sind für beide Therapieschemata zugelassen. Ein verwertbarer Vergleich der Wirksamkeit zwischen den unterschiedlichen Therapieschemata ist nicht publiziert.

Die **Nebenwirkungen der SCIT** umfassen insbesondere allergische Reaktionen bis zur schwerwiegenden Anaphylaxie. Die Injektion muss prinzipiell durch den Arzt erfolgen, Erfahrungen in der Behandlung allergischer Allgemeinreaktionen sind Voraussetzung. Offizielle Statistiken über schwere Reaktionen sind nicht publiziert, es ist aber bekannt, dass auch in den letzten Jahren tödliche Anaphylaxien aufgetreten sind.

Die sublinguale Immuntherapie wird entweder ganzjährig oder prä/co-saisonal durchgeführt. Die erste Gabe erfolgt insbesondere bei Hochdosispräparaten unter ärztlicher Überwachung. Im Weiteren wird die Behandlung vom Patienten selbst durchgeführt. Bei dieser Therapieform ist darauf zu achten, dass die Mundschleimhaut intakt ist. Bei Vorliegen von Aphthen oder Verletzungen können Nebenwirkungen verstärkt auftreten. Nach Zahnextraktion oder Zahnfleischbehandlungen muss eine Therapiepause eingelegt werden. Die Therapie sollte nicht unmittelbar nach dem Zähneputzen erfolgen, im Anschluss kann der Mund- und Rachenraum gespült werden.

Zur Abschwächung lokaler Reaktionen, die Gerade bei Verwendung von Hochdosispräparaten zu Beginn der Therapie häufig sind, ist in den ersten Wochen die Vorbehandlung mit oralen Antihistaminika hilfreich. Im Vergleich zur SCIT sind leichte Nebenwirkungen häufiger, schwerwiegende Nebenwirkungen aber seltener. Tödliche Nebenwirkungen sind nach unserem Kenntnisstand bei dieser Therapieform bislang nicht berichtet worden.

Unabhängig von der Art der Applikation sollte die SIT über einen Zeitraum von zumindest drei Jahren durchgeführt werden.Für die SCIT konnte gezeigt werden, dass eine wesentliche Verlängerung statistisch gesehen keinen Zusatznutzen zeigt (29).

In einer retrospektiven Untersuchung hielt der Effekt nach einer 4-jährigen SLIT mit Milbenallergenen länger an als nach 3-jähriger Therapie. Ein fünftes Behandlungsjahr erbrachte keinen weiteren Benefit für die Patienten (30).

Idealer Zeitpunkt für den Beginn einer SIT

In der Vergangenheit wurde empfohlen, die SIT mit Pollenextrakten früh genug vor der Allergensaison zu beginnen, so dass die Erhaltungsdosis vor Beginn des Beschwerdezeitraums erreicht wird. Zugrunde liegt das möglicherweise erhöhte Risiko für Nebenwirkungen bei Steigerung der Allergendosis innerhalb der Beschwerdesaison. Auf der anderen Seite garantiert nur eine ausreichend lange Behandlung einen signifikanten Therapieeffekt in der dem Therapiestart folgenden Pollensaison. Klinische Studien, in denen untersucht wurde, wie lang eine SCIT vor der Pollensaison begonnen werden muss, um einen signifikanten Effekt in der ersten Pollensaison zu erzielen, liegen allerdings nicht vor. Für die SLIT mit Gräserpollen Tabletten gewährleistete der Beginn der Behandlung 8 Wochen vor Saisonbeginn eine relevante Wirksamkeit in der folgenden Pollensaison

(31,32).

Adjuvantien

Der Zusatz von Adjuvantien zielt auf eine Verstärkung der immunologischen Wirkung, durch Modulation der allergenspezifischen T-Zell Antwort in Richtung Toleranz ab. Unter dieser Prämisse ist auf dem deutschen Markt ein Präparat mit MPL als Adjuvans erhältlich. Die postulierte verstärkte immunologische Wirksamkeit durch das bakterielle Molekül ist wegen fehlender Wirksamkeitsstudien im Vergleich zu dem Allergenextrakt ohne das entsprechende Adjuvans aber nicht abzuschätzen. Die Verwendung anderer Moleküle als Adjuvantien befindet sich derzeit in der klinischen Prüfung.

Rekombinante Allergene

Die Major Allergene der wichtigsten inhalativen Allergenquellen sind bekannt und können heute rekombinant hergestellt werden. Für die SIT kann damit das Problem der Standardisierung elegant gelöst werden, da solche Proteine in großen Mengen und immer gleich bleibender Qualität produziert werden können. Die Dosis kann exakt in µg angegeben werden.

Erste klinische Studien, in denen rekombinante Gräserpollen-, Birkenpollen- und Katzenallergen-Proteine im Rahmen der spezifischen Immuntherapie verabreicht wurden, sind publiziert.

Die SIT mit einer Mischung aus 5 rekombinanten Gräserpollenproteinen (10µg Phl p 1, 5µg Phl p2, 10µg Phl p 5a, 10µg Phl p 5b, 5µg Phl p 6) führte im Vergleich zu Placebo zu einer Senkung des Symptom / Medikationsscores um 38,5% und belegt als „Proof of concept“ Studie die prinzipielle Wirksamkeit dieses Proteinmixes (33).

Die Wirksamkeit der SIT mit rekombinatem und natürlichem Bet v 1 (je 15 µg) wurde im Vergleich zu einem nativen Birkenpollenextrakt, das ebenfalls 15 µg Bet v 1 enthielt, belegt. Signifikante Unterschiede in der Wirksamkeit der drei Präparate fanden sich nicht (34).

In Analogie zur Herstellung von Allergoiden kann auch die dreidimensionale Struktur rekombinanter Proteine verändert werden. Getestet wurde ein modifiziertes Bet v 1 Molekül (Faltungsvariante) hinsichtlich klinischer Wirksamkeit und Verträglichkeit. Die extrem hohe Dosis von 80 µg dieses Proteins erwies sich als klinisch wirksam und gut verträglich (35).

Die Verwendung von Peptiden, die die notwendigen T-Zell Epitop beinhalten, verspricht ebenfalls eine nebenwirkungsarme Therapie, wenn IgE-bindenden Epitope, die für Nebenwirkungen verantwortlich sind, eliminiert werden. Dieser Ansatz hat zur Behandlung von Patienten mit Katzenallergie Anwendung gefunden (36).

Applikationswege

Sowohl subkutane wie auch sublinguale Applikation von Allergenextrakten ist etabliert. Schon lange existieren Studien über nasale Allergengabe, die jedoch wegen nicht unerheblicher nasaler Nebenwirkungen nicht empfohlen werden kann.

Experimentelle Alternativen sind die in den letzten Jahren beschriebene intralymphatische und epikutane Allergenapplikation. Der intralymphatischen SIT liegt die Annahme zu Grunde, dass injizierte Allergene von allergenpräsentierenden Zellen in Lymphknoten transportiert werden und dort mit dem Immunsystem interagieren. In einer Proof of concept Studie war die dreimalige Gabe einer sehr geringen Allergenmenge in einen Leistenlymphknoten erfolgreich (37).

Von der gleichen Arbeitsgruppe wurde auch über die epikutane Applikation relativ hoher Allergenmengen berichtet, die ebenfalls eine immunologische Wirksamkeit aufwies (38). Ob Allergenpräparate zur intralymphatischen oder epikutanen Applikation zukünftig Marktreife erreichen werden, ist derzeit nicht abschätzbar.

Abschließende Betrachtungen

Die subkutane und sublinguale Immuntherapie sind heutzutage die einzigen Behandlungsmöglichkeiten, die die Beschwerden und den Verlauf allergischer Erkrankungen dauerhaft beeinflussen können. Vor dem Hintergrund des therapeutischen Potenzials der SIT und deren tatsächlicher Anwendung besteht in Deutschland eine **Unterversorgung allergischer Patienten**. Die Bagatellisierung allergischer Erkrankungen ist problematisch und könnte vor dem Hintergrund des Wissens um eine mögliche Krankheitschronifizierung und Ausweitung des Allergenspektrums und der betroffenen Organsysteme zu schwerer betroffenen Patientenpopulationen führen. Daher ist eine adäquate Diagnostik und zielgerichtete Therapie zu fordern. Insbesondere monosensibilisierten **Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis**, bei denen ein klarer Bezug zwischen Allergenexposition und Krankheitssymptomen besteht, sollte die SIT als Standardtherapie angeboten werden. Aber auch für polysensibilisierte Patienten mit langer Krankheitsgeschichte ist diese Form der Therapie die einzige Behandlungsmöglichkeit mit Aussicht auf einen dauerhaften Erfolg.

Bei der Auswahl von Allergenextrakten sollten Präparate bevorzugt werden, deren Wirksamkeit und Sicherheit in methodisch adäquaten klinischen Studien belegt worden ist. Die Therapie TAV wird die Auswahl geeigneter Präparate in Zukunft vereinfachen, da für neu zugelassene Präparate ein entsprechendes Studienprogramm Voraussetzung ist.

Eine erfolgreiche Immuntherapie setzt eine ausreichend lange Behandlung (über in der Regel drei Jahre) voraus. Nach aktuellen Erhebungen erhalten aber weniger als 50% der Patienten, die eine SIT beginnen, die Behandlung tatsächlich über einen Zeitraum von drei Jahren. Zukünftig müssen daher auch Maßnahmen entwickelt werden, die die Compliance bzw. die Adhärenz der Patienten an die SIT steigern. Recall Systeme können in dieser Hinsicht neben der notwendigen intensiven Aufklärung der Patienten über Durchführung und Ziele dieser aufwändigen Therapie hilfreich sein.

Prof. Dr. med. Ludger Klimek

Zentrum für Rhinologie und Allergologie Wiesbaden

An den Quellen 10
65183 Wiesbaden

Tel: 0611 / 308 6080
Fax: 0611 / 308 608 255
E-Mail: ludger.klimek@allergiezentrum.org

Literatur:

- (1) Ring J, Bachert C; Bauer C P, Czech W[Ed.] Weißbuch Allergie in Deutschland. Urban & Vogel 2009, ISBN-13: 9783899352450
- (2) Maurer M, Zuberbier T. Undertreatment of rhinitis symptoms in Europe: findings from a cross-sectional questionnaire survey. *Allergy* 2007; 62: 1057-63
- (3) FORSA Umfrage 2012, www.derma.de/fileadmin/ingang/FORSA_Allergien.de
- (4) Schulenburg, Graf J. bis M. von der; Greiner, W.; Molitor, S.; Kielhorn, A. [1996]: Kosten der Asthmatherapie nach Schweregrad: Eine empirische Untersuchung. In: *Medizinische Klinik* 91, S. 670 bis 676
- (5) Matricardi PM, Kuna P, Panetta V, Wahn U, Narkus A. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:791-79
- (6) Fujita H, Soyka MB, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy.* 2012;2:2
- (7) James LK, Shamji MH, Walker SM, Wilson DR, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Kimber I, Till SJ, Durham SR. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:509-516
- (8) Haugaard L, Dahl R, Jacobsen L. A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: *Clinical*

efficacy and side effects. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 709-22

- (9) Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A, André C, de Beaumont O, Melac M. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec;120(6):1338-45
- (10) Chapman MD, Ferreira F, Villalba M, Cromwell O, Bryan D, Becker WM, Fernández-Rivas M, Durham S, Vieths S, van Ree R; CREATE consortium. The European Union CREATE project: a model for international standardization of allergy diagnostics and vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Nov;122(5):882-889
- (11) GUIDELINE ON ALLERGEN PRODUCTS: PRODUCTION AND QUALITY ISSUES des COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003333.pdf
- (12) GUIDELINE ON THE CLINICAL DEVELOPMENT OF PRODUCTS FOR SPECIFIC IMMUNOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES des COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP). http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003605.pdf
- (13) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI). Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J* 2009; 18: 508-37 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/061-004_S2_Die_spezifische_Immuntherapie__Hyposensibilisierung__mit_Allergenen_09-2009_09-2014_01.pdf
- (14) Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, Wurtzen PA, Andersen JS, Tholstrup B, Riis B, Dahl R. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: Confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;129(3):717-725.
- (15) Ott H, Sieber J, Brehler R, Fölster-Holst R, Kapp A, Klimek L, Pfaar O, Merk H.: Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. *Allergy*. 2009;64:1394-401
- (16) http://www.pei.de/cfn_236/nn_154892/DE/Arzneimittel/allergene/therapieallergene/therapieallergene-node.html?__nnn=true
- (17) Calderón MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P.. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: Looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:924-34
- (18) Valenta R, Laffer S, Vrtala S, Grönlund H, Elfman L, Sperr WR, Valent P, Ferreira F, Mayer P, Liehl E, Heiss S, Steiner R, Eichler HG, Susani M, Kraft D. Recombinant allergens. Steps on the way to diagnosis and therapy of type I allergy. *Adv Exp Med Biol*. 1996;409:185-96.
- (19) Schmid-Grendelmeier P. Recombinant allergens. For routine use or still only science? *Hautarzt* 2010;61:946-53
- (20) Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD001936. DOI: 10.1002/14651858.CD001936
- (21) Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;(12):CD002893
- (22) Canonica GW, Bousquet J, Casale T, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy*. 2009 Dec; 64 Suppl 91:1-59.
- (23) Walker SM, Durham SR, Till SJ, Roberts G, Corrigan CJ, Leech SC, Krishna MT, Rajakulasingham RK, Williams A, Chantrell J, Dixon L, Frew AJ, Nasser SM, British Society for Allergy and Clinical Immunology; Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1177-200.
- (24) Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A; Study Group. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy*. 2005;60:801-7.
- (25) DuBuske LM, Frew AJ, Horak F, Keith PK, Corrigan CJ, Aberer W, Holdich T, von Weikersthal-Drachenberg KJ. Ultrashort-specific immunotherapy successfully treats seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32:239-47.
- (26) Pfaar O, Urry Z, Robinson DS, Sager A, Richards D, Hawrylowicz CM, Bräutigam M, Klimek L. A randomized placebo-controlled trial of rush preseasonal depigmented polymerized grass pollen immunotherapy. *Allergy*. 2012 Feb;67(2):272-9.
- (27) Pfaar O, Robinson DS, Sager A, Emuzyte R. Immunotherapy with depigmented-polymerized mixed tree pollen extract: a clinical trial and responder analysis. *Allergy*. 2010;65:1614-21
- (28) Zielen S, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):942-9. J.-C. Riechelmann H et al, *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:104-9.
- (29) Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, Till SJ, Hamid QA, Nouri-Aria KT. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468-75
- (30) Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:969-75
- (31) Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 ;117:802-9
- (32) Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P, Devillier P, Montagut A, Mélac M, Galvain S, Jean-Alphonse S, Van Overtvelt L, Moingeon P, Le Gall M. Early onset of action of a 5-grass-pollen 300-IR sublingual immunotherapy tablet evaluated in an allergen challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:471-7
- (33) Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*

2005;116:608-13

(34) Pauli G, Larsen TH, Rak S, Horak F, Pastorello E, Valenta R, Purohit A, Arvidsson M, Kavina A, Schroeder JW, Mothes N, Spitzauer S, Montagut A, Galvain S, Melac M, André C, Poulsen LK, Malling HJ. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 ;122:951-60.

(35) Kettner J, et al. *Allergy* 2007;62[S83]:262

(36) Worm M, Lee HH, Kleine-Tebbe J, Hafner RP, Laidler P, Healey D, Buhot C, Verhoef A, Maillère B, Kay AB, Larché M. Development and preliminary clinical evaluation of a peptide immunotherapy vaccine for cat allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:89-97, 97.e1-14.

(37) Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, Diaz MI, Markus R, McCormack SJ, Simard JJ, Wüthrich B, Cramer R, Graf N, Johansen P, Kündig TM. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:17908-12.

(38) Senti G, von Moos S, Tay F, Graf N, Sonderegger T, Johansen P, Kündig TM. Epicutaneous allergen-specific immunotherapy ameliorates grass pollen-induced rhinoconjunctivitis: A double-blind, placebo-controlled dose escalation study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:128-35