

100 Jahre spezifische Immuntherapie

Eine Erfolgsgeschichte trotz anfangs falscher Hypothesen

Die Allergologen feiern dieses Jahr das 100-jährige Bestehen der allergenspezifischen Desensibilisierung zur kausalen Behandlung allergischer Erkrankungen. Seit ihrer Einführung 1911 hat sich daran nichts Wesentliches verändert. Es ist eine Erfolgsgeschichte, die jedoch mit einer falschen Annahme begann.

BRUNELLO WÜTHRICH

Die Einführung der sogenannten Desensibilisierungstherapie 1911 durch die Engländer Leonard Noon (1878–1913) (*Abbildung 1*) und John Freeman (1877–1962) (*Abbildung 2*) im St. Mary's Krankenhaus in London beruhte eigentlich auf einer falschen Annahme. Die allergisch bedingte Genese des Heufiebers gehörte noch nicht zum Allgemeingut der ärztlichen Erkenntnis, obwohl bereits damals wesentliche Befunde dafür sprachen. So hatte der englische, homöopathisch arbeitende Arzt Charles Harrison Blackley (1820–1900) in seiner Monografie «Experimental researches on the causes



Abbildung 1: Leonard Noon (1878–1913) in seinem Labor



Abbildung 2: John Freeman (1877–1962)

and nature of catharrus aestivus (hay-fever or hay-asthma)» (London, 1873) als erster nachgewiesen, dass Graspollen die Ursache des «Sommerkatarrhs» waren. Die Entdeckung des Phänomens der Anaphylaxie erfolgte 1902 durch Charles Richet (1850–1935) und Paul Portier (1866–1962), und schon 1906 formulierte der Wiener Pädiater Freiherr Clemens von Priquet (1874–1929) die Lehre von der «Allergie» (anders reagieren).

Noon und Freeman gingen hingegen von der These des Toxincharakters des Polleneiweisses aus und fassten das Heufieber als Ausdruck einer «Pollengiftidiosynkrasie» auf. Sie bezogen sich auf die Versuche des Hygienikers William Philipp Dunbar (1863–1922) in Hamburg, welcher versucht hatte, bei Heufieberkranken mithilfe eines sogenannten «Antitoxins», des sogenannten «Pollantins», die schädliche Pollentoxinwirkung zu neutralisieren. Trotz der Tatsache, dass ein Grossteil der Menschen sich gegenüber dem von ihm postulierten «Pollentoxin» indifferent verhielt, glaubte er an eine nur bei Heufieberkranken in Zellen oder im Plasma gebildete Substanz, die das «Pollentoxin» aktivieren würde. Für seine therapeutischen Versuche bediente sich Dunbar gewisser Sera von Kaninchen, Kühen und Pferden, die durch Injektion von Pollenextrakten angeblich mit Antitoxinen angereichert worden waren und subkutan verabreicht wurden. Noon versuchte, die, wie er meinte, passive Impfung mit «Pollantin» durch eine aktive Immunisierung mit seinem Pollenextrakt zu ersetzen. Noon beschrieb in seiner Arbeit in der «Lancet»-Ausgabe vom 10. Juni 1911 (*Tabelle*) detailliert sein Vorgehen. Mittels Hauttestverfahrens prüfte er gemeinsam mit Freeman die Empfindlichkeit des einzelnen Patienten mit Extrakten genau standardisierter niedrig dosierter Pollenausschwemmungen und konnte so die Dosis bestimmen – wir sprechen heute von Schwellenwert –, mit der die Desensibilisierung begonnen werden musste. Die Forscher, welche die spezifische Hyposensibilisierung – sie sprachen allerdings von einer «prophylactic inoculation against hay fever» beziehungsweise von einer «vaccination against hay fever» – zum ersten Mal systematisch durchführten, legten besonderen Wert auf den Nachweis ihrer therapeutischen Erfolge. Zur Überprüfung zogen sie wiederum den Hauttest heran, der immer dann negativ ausfiel, wenn die Hyposensibilisierung erfolgreich war. Die Testung der Empfindlichkeit des Patienten im Verlauf dieser Desensibilisierung erfolgte auch durch die konjunktivale Pollenprovokation (Ophthalmotest), welche eine deutliche Abschwächung bis Aufhebung der Schleimhautreaktivität nach gelungener Hyposensibilisierung demonstrierte. Bei 75 Prozent der Patienten konnte eine Besserung der Symptome dokumentiert werden. Noon verstarb 1913 an einer schweren Tuberkulose. 1914 konnte Freeman die guten Ergebnisse bestätigen, sodass sich dieses Verfahren in der Praxis durchsetzte. Es war auch Freeman, der 1930 das Verfahren der Rush-Desensibilisierung eingeführt hat, ein Verfahren, das heute vor allem bei der SIT (spezifische Immuntherapie) mit Bienen- und Wespengiften routinemässig erfolgt (*Tabelle*).

Tabelle:

Meilensteine der spezifischen Immuntherapie

1911–1914	<p>Erste Berichte über subkutane «Desensibilisierung» mit wässrigen Pollenextrakten und Erfolgskontrolle mittels Hauttitration und Ophthalmotest: Noon L: Prophylactic inoculation against hay fever. <i>Lancet</i> 1911; I: 1572–1573. Freeman J: Further observations on the treatment of hay fever by Hypodermic inoculations of pollen vaccine. <i>Lancet</i> 1911; II: 8141. Freeman J: Further observations on the treatment of hay fever. <i>Lancet</i> 1914; II: 1178.</p>
1930	<p>Einführung der Rush-(Schnell-)Desensibilisierung: Freeman J: Rush inoculation with special reference to hay-fever treatment. <i>Lancet</i> 1930; I: 744.</p>
1954	<p>Erste doppelblinde, plazebokontrollierte Studie zur SIT: Frankland AW, Augustin R: Prophylaxis of summer hay fever and asthma: a controlled trial comparing crude grass-pollen extracts with the isolated main protein component. <i>Lancet</i> 1954; I: 1055–1057.</p>
1959	<p>Erste Studie mit Semidepot-Präparaten (Allergenextrakte an Aluminiumhydroxyd adsorbiert): Fuchs AM, Strauss MB: The clinical evaluation and the preparation and standardization of suspensions of a new water-insoluble ragweed pollen complex. <i>J Allergy</i> 1959; 30: 66.</p>

Doppelblindstudien bestätigten den Erfolg

Die Wirksamkeit der Pollendesensibilisierung wurde 1954, ebenfalls von zwei Engländern, A. William Frankland und R. Augustin, mit der ersten Doppelblindstudie endgültig bestätigt. Sie erzielten bei 94 Prozent der spezifisch desensibilisierten Pollenasthmatiker positive Resultate, während in der Kontrollgruppe nur in 30 Prozent der Fälle Erfolge zu verzeichnen waren.

Zahlreiche Studien bestätigten in der Folge, dass die Desensibilisierung (Synonyme: Hyposensibilisierung, allergenspezifische Immuntherapie) die einzige etablierte Therapieform ist, die bei Pollenallergien nicht nur die Symptome bekämpft, sondern ursächlich wirkt. Sie ist die einzige immunmodulierende Behandlung, die Einfluss auf den natürlichen Verlauf allergischer Erkrankungen nehmen kann und einen Langzeiteffekt aufweist. Durch sie kann die Empfindlichkeit des Patienten gegenüber Allergenen reduziert und ein sogenannter Etagenwechsel (Übergang von der allergischen Rhinitis zum allergischen Asthma) verhindert werden. Es kann von einem 50- bis 70-prozentigen Rückgang der Symptome und einem 80-prozentigen Rückgang des Medikamentenverbrauchs ausgegangen werden (Übersicht siehe [1]).

«Shot doctors» am USZ

Hans Stork (1910–1983) gründete 1948 als frischgebackener Privatdozent – er hielt seine Antrittsvorlesung zum Thema «Bedeutung der Allergie im Krankheitsgeschehen» (2) – an der Dermatologischen Universitätsklinik unter Guido Miescher eine Allergiestation mit Sprechstunden für Patienten mit Allergien der Atemwege (Rhinitis pollinosa et allergica, Asthma bronchiale, Anaphylaxien, Nahrungsmittelallergien, Insektenstichallergien usw.). Stork hatte sich in den Nachkriegsjahren in verschiedenen Allergiezentren in den USA mit der Allergielehre beschäftigt und sich mit den dortigen Praktiken der «desensitisation therapy» auseinandergesetzt. Zur Diagnostik und Therapie wurden aus den USA wässrige Allergenextrakte (Hollister-Stier Lab, Spokane) importiert.

Als ich 1968 als junger Assistenzarzt auf der Allergiestation tätig war, wurden Pollenallergiker einem umfangreichen Pricktest und, bei negativem Befund, einer intrakutanen Testung unterzogen. Alle testpositiven Pollen wurden zur «Desensibilisierung» in einem Mischextrakt berücksichtigt, welcher unter Umständen mehr als 40 (!) Pollenarten enthielt, inklusive Ahorn, Weide, Jasmin, Flieder, Robinie, Linde, Segge und andere mehr. Die Anfangsdosierung betrug 1:100 Milliarden der Stammlösung, gesteigert wurde mit dreimal wöchentlichen subkutanen Injektionen über drei bis fünf Monate bis zur Erhaltungsdosis von 0,2 ml 1:100 000, welche alle zwei bis vier Wochen über drei bis vier Jahre appliziert wurden. Nicht zu Unrecht wurden damals die Allergologen als «shot doctors» bezeichnet.

Die Wende: Halbdepotextrakte, Leitpollen und Desensibilisierung bis zur Höchstdosis

Einen entscheidenden Durchbruch in der Praxis der Desensibilisierungstherapie bedeutete die Einführung der mit Pyridin extrahierten und an Aluminiumhydroxid adsorbierten Allergene (sog. Halbdepotextrakte), welche die Verabreichung des Impfstoffs nur alle 14 Tage ermöglichten. Die Originalextrakte der Marke Allpyral® wurden mit einer beschränkten Auswahl von Allergenen (Nordbäume-Mischung aus Hasel-, Erlen- und Birkenpollen, Grasmischung und Beifuss u.a.) um 1965 in der Schweiz eingeführt.

Die ersten Ergebnisse der Pollendesensibilisierung wurden 1967 von F. Wortmann, Basler Allergieklinik, und 1968 von Hans Stork und mir am USZ publiziert (3, 4). Die Standardisierung der Allergene erfolgte anhand des Proteingehalts in PNU (proteins nitrogen units). Ausgehend von 20 bis 50 PNU wurde bis zur Maximaldosis von 10 000 PNU gesteigert. Diese Allergenkonzentration war viel höher als bei der «homöopathischen» Desensibilisierung mit wässrigen Extrakten. Die Schlussfolgerungen der beiden Schweizer Studien lauteten, dass die Behandlung mit Halbdepot-Pollenextrakten eine wirksame Desensibilisierungsmethode darstellt (Erfolgsrate im ersten Jahr 65–70%, in den nachfolgenden Jahren 75–85%) und wegen der kleineren Anzahl an Injektionen einen grossen Fortschritt für Arzt und Patienten bedeutete.

Nachfolgestudien haben auch die immunologische Wirksamkeit der Behandlung nachgewiesen (1). Diese Methode, heute als spezifische Immuntherapie (SIT) bezeichnet, löste die langwierige und mit vielen Nebenwirkungen behaftete Desensibilisierung mit wässrigen Extrakten ab und berücksichtigte in der Desensibilisierungslösung nur die klinisch wirksamen Pollen von Birke, Haselnuss, Erle (später kam Esche hinzu [5]), Gräsern und Beifuss. Wir konnten die Nachhaltigkeit dieser Methode, auch bezüglich des Pollenasthmas, nachweisen (6).

Der Begriff «Leitpollen» etablierte sich (Abbildung 3). So gehören die Frühblüher Hasel, Erle und Birke zur Familie der Fagales (wie auch unter anderem Buche und Eiche) und weisen aufgrund des Hauptallergens der Birkenpollen Bet v 1 eine hohe Kreuzreaktivität untereinander auf. Zur spezifischen Immuntherapie einer Frühjahrspollinose wird deshalb heute empfohlen, nur einen Birkenpollenextrakt zu berücksichtigen. Gräser wie der Roggen haben über die Hauptallergene Phl p 1 und 5 des Lieschgrases (*Phleum pratense*) ebenfalls

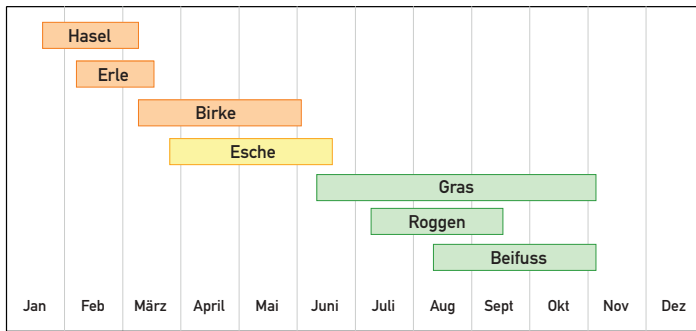


Abbildung 3: Leitpollen

eine hohe Kreuzreaktivität untereinander, sodass gegen Roggenpollen nicht mehr desensibilisiert werden muss. Es genügt ein Extrakt mit ein bis drei Grasarten. Eschenpollen haben eine hohe Kreuzreaktivität mit Oliven- und Fliederpollen. Da Letztere aber keine Windbestäuber sind, müssen sie nicht im Extrakt zur SIT enthalten sein. Das Hauptallergen der Olivenpollen Ole e 1 kann jedoch in vitro als Marker für eine Eschenpollensensibilisierung beziehungsweise -allergie verwendet werden. Im Tessin müssen zusätzlich zu den genannten Leitpollen noch das Glaskraut (Parietaria) und Ambrosia (Ragweed) berücksichtigt werden.

Mit geringen Modifikationen ist die SIT mit Halbdepotextrakten noch heute die Immuntherapie der Wahl, wie es auch eine kürzlich erschienene Metaanalyse bestätigte (7). Über

den aktuellen Stand der SIT, die nunmehr auf einer In-vitro-Diagnostik mit rekombinanten Pollenallergenen beruht, sei auf eine frühere Arbeit in ARS MEDICI verwiesen (1). ❖

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Brunello Wüthrich

Prof. em. für Dermatologie unter spezieller Berücksichtigung der Allergologie

8125 Zollikerberg

E-Mail: bs.wuethrich@bluewin.ch

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Wüthrich B: Aktuelle Aspekte der spezifischen Immuntherapie (SIT). *Ars Medici* 2010; 2: 58–63.
2. Storck H: Bedeutung der Allergie im Krankheitsgeschehen. *Schweiz Rundschau Med [PRAXIS]* 1948, Nr. 32.
3. Wortmann F: Ergebnisse der Pollendesensibilisierungen mit alum-präzipitierten Pyridinextrakten (Allpyral). *Schw Med Wschr* 1967; 97: 489.
4. Wüthrich B, Storck H: Desensibilisierungsergebnisse bei Pollenallergikern mit Allpyral und mit wässrigen Extrakten. *Schw Med Wschr* 1968; 98: 653.
5. Schmid-Grendelmeier P, Peters A, Wahl R, Wüthrich B: Zur Bedeutung der Eschenpollenallergie. *Allergologie* 1994; 17: 535–542.
6. Wüthrich B, Günthard HP: Spätergebnisse der Hyposensibilisierungstherapie der Pollinosis – Nachkontrolle von 328 Fällen 2 bis 5 Jahre nach Abschluss der Spritzenkur mit wässrigen oder Semidepot-Allergenextrakten. *Schweiz Med Wschr* 1974; 104: 713–717.
7. Compalati E, Penagos M, Tarantini F et al.: Specific immunotherapy for respiratory allergy: state of the art according to current meta-analyses. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102: 22–28.

Quellennachweis für den historischen Teil:

Schadewaldt H: *Geschichte der Allergie in vier Bänden*. Dustri-Verlag, Dr. Karl Feistle, München-Deissenhofen 1980 (Band 1 und 2), 1981 (Band 3), 1983 (Band 4).