

Allergen-Immuntherapie

Feintuning der Allergene

Pollenallergie ist nicht gleich Pollenallergie – und nicht jeder Allergiker reagiert auf die gleichen Epitope. Bei manchen Patienten lohnt es sich, etwas genauer auf die Symptomatik zu schauen, um den optimalen Extrakt für die Allergen-Immuntherapie auszuwählen.

Die Gräserpollenallergie zählt in Europa zu den häufigsten Allergien. Besondere Bedeutung kommt dabei den Gräsern aus der Familie der Süßgräser (Poaceae) zu und hier steht das Wiesenlieschgras (Phleum pratense) im Vordergrund, das als Marker für die Gräserpollenallergie verwendet wird. Wie Prof. Dr. Randolf Brehler von der Klinik für Hautkrankheiten am Universitätsklinikum Münster (D) beim Update Dermatologie 2025 berichtete, sei dieses Allergen mittlerweile gut charakterisiert worden: Bekannt sind 13 allergene Komponenten, von denen Phl p 7 (Polcalcin) und Phl p 12 (Profilin) als Panallergene gelten.

In einer Schweizer Untersuchung wurden molekulare Sensibilisierungsprofile von 4814 Patienten bestimmt (1). Von 2481 Patienten lagen auch die Anamnese und der Pricktest vor. Bei 2746 Patienten wurde spezifisches IgE gegen mindestens ein Aeroallergen und bei 1963 Patienten spezifisches IgE gegen mindestens eine Gräserpollenkomponente nachgewiesen. Von den Sensibilisierungen gegen Gräserpollen handelte es sich bei 23,1% um Monosensibilisierungen; bei diesen war nach Phl p 1 mit 12,5% das bisher unterschätzte Allergen Phl p 4 mit 7,9% das häufigste für Monosensibilisierungen verantwortliche Allergen. Die meisten Patienten wiesen Polysensibilisierungen gegen mehrere Allergene auf. Insgesamt fanden die Forscher 92 unterschiedliche Sensibilisierungsprofile. «Das heisst: Gräserpollenallergie ist im Sensibilisierungsprofil wirklich heterogen», betonte Prof. Brehler. Als wichtigste Allergenkomponenten erwiesen sich Phl p 1 mit 86%, Phl p 5 mit 65% und Phl p 4 mit 62% nachgewiesenen Sensibilisierungen. Gegen andere, ebenfalls als Majorallergene geltende Komponenten, wie Phl p 2 (48%) und Phl p 6 (44%), waren dagegen deutlich weniger Sensibilisierungen nachweisbar.

Zulassungserweiterung: HDM-SLIT bei Kindern

Als aktuell publizierte Studie zur sublingualen Immuntherapie (SLIT) bei Kindern mit einer Allergie gegen Hausstaubmilben (house dust mite, HDM) ging Prof. Brehler auf die Studie MT-12 ein (3), die zu einer Zulassungserweiterung einer HDM-Tablette (12 SQ-HDM) im pädiatrischen Bereich geführt hatte. 1458 Kinder (Alter 5–11 Jahre) erhielten randomisiert entweder die HDM-Tablette oder ein Placebo. Der primäre Zielparame- ter war ein kombinierter Rhinitis-Symptom-Medikations-Score (TCRS) nach 44–49 Wochen; dieser Parameter konnte in dieser Zeit mit der HDM-SLIT hochsignifikant ($p < 0,0001$) um 22,3% gegenüber Placebo verbessert werden. Alle Parameter der Rhinitis wurden gebessert. Ein signifikanter Therapieeffekt war bereits acht Wochen nach Behandlungsbeginn nachweisbar (3).

Von der Therapie profitierten Kinder mit und ohne Asthma, mit Mono- wie auch mit Polysensibilisierung. Zudem zeigten Kinder mit Asthma unter der Verum-Therapie einen Trend zu weniger Asthmasymptomen, weniger SABA (short-acting beta agonist)-Verbrauch, mehr SABA-freien Tagen und weniger Tagen mit nächtlichem Erwachen aufgrund von Asthmabeschwerden (3).

Die oft geäußerte These, dass die Immuntherapie bei Kindern besser wirke als bei Erwachsenen, sieht Prof. Brehler durch diese Daten aber nicht bestätigt. In Studien bei Jugendlichen und Erwachsenen seien ähnliche Reduktionen in den Symptomen-Scores gefunden worden. Sein Fazit: «Immuntherapie wirkt in jedem Lebensalter, und bei Erwachsenen nicht schlechter als bei Kindern. Immuntherapie wirkt eigentlich immer, wenn die entsprechende Indikation gegeben ist.»

Falsch-negative Pricktests bei Phl-p-4-Sensibilisierung

Wie Prof. Brehler weiter ausführte, sei gerade Phl p 4 in der Vergangenheit nicht ausreichend gewürdigt worden. Bei näherer Betrachtung der gegen Phl p 4 monosensibilisierten Patienten hatten nur 18% einen positiven Pricktest mit Gräserpollenextrakt, während für die anderen Sensibilisierungsprofile diese Rate bei 82–98% lag. Durch den Pricktest wurden also viele der gegen Phl p 4 sensibilisierten Patienten fehldiagnostiziert. Bei Betrachtung der Sensibilisierungsprofile und der von den Patienten berichteten klinischen Beschwerden fiel auf, dass die gegen Phl p 4 sensibilisierten Patienten häufiger als bei anderen Sensibilisierungsprofilen eine saisonale Urtikaria als Manifestation ihrer Gräserpollenallergie aufwiesen. Man könne davon ausgehen, dass diese in der Diagnostik unterschätzte Komponente wohl auch in Therapieextrakten unterdosiert sein könnte, warnte Prof. Brehler, was mit einem schlechteren Ansprechen auf die Allergen-Immuntherapie (AIT) verbunden sein könnte. Dies sei allerdings bisher nicht untersucht worden. Die Empfehlung

von Prof. Brehler: Bei einem klinisch typischen Gräserpollenallergiker, bei dem der Pricktest negativ ist, kann es sich lohnen zu prüfen, ob vielleicht Phl p 4 das verantwortliche Allergen sein könnte. Antikörper gegen Phl p 4 sind mit kommerziellen Tests bestimmbar und sollten in diesen Fällen die Diagnostik ergänzen.

Was wirkt besser – nur Birke oder ein Baumpollen-Mix?

Aus bereits vorliegenden Studien ist bekannt, dass die AIT mit Birkenpollenextrakt auch auf die Symptomatik der Haselpollen-, Erlenpollen- und Eichenpollenallergien wirkt. Bisher wurde allerdings nicht in randomisierten Studien untersucht, ob ein Mix-Extrakt aus Birken-, Hasel- und Erlenpollen effektiver wäre.

Die Kreuzwirksamkeit der Birkenpollen-AIT geht darauf zurück, dass es sich bei Bet v 1 (Birke), Cor a 1 (Hasel) und Aln g 1 (Erle) allesamt um homologe PR10(pathogenesis-related 10)-Proteine handelt. Die Allergene besitzen daher eine hochgradige Ähnlichkeit. Das heisst: Wenn ein Hersteller die Extrakte von Birke, Erle und Hasel auf dem Markt hat, braucht er nur für eines dieser Allergene eine Studie machen und darf dann auf das andere Produkt extrapolieren – in der Wirksamkeit und auch in der Qualität. Es wird angenommen, dass meist primär eine Sensibilisierung gegen Birkenpollenallergene entsteht und die Reaktion auf andere Baumpollen die Folge einer Kreuzreaktivität ist. In Abhängigkeit von der Exposition wäre aber auch eine primäre Sensibilisierung gegen Hasel- oder Erlenpollenallergene denkbar, gab Prof. Brehler zu bedenken. Gerade für das Majorallergen für Erlenpollen Aln g 1 wurde gezeigt, dass es auch eigene Epitope besitzt, die auf Bet v 1 nicht vorhanden sind, so Prof. Brehler weiter: «Das ist wirklich wichtig und könnte klinisch bedeutsam sein.»

Real-World-Studie: Hinweise auf Vorteile des Kombinations-Extrakts

In einer aktuell publizierten Real-World-Studie wurde der Langzeiteffekt eines reinen Birkenpollen-SLIT(sublingual immunotherapy)-Extrakts mit der Wirksamkeit eines kombinierten SLIT-Extrakts aus Birken-, Erlen- und Haselpollen sowie zur rein symptomatischen Therapie verglichen (2). Beide Extrakte stammten vom selben Hersteller und waren mit 300 IR/ml gleich dosiert. In der deutschen Datenbank wurden insgesamt 8167 Patienten mit allergischer Rhinitis (AR) und/oder mildem bis moderatem Asthma im Alter von ≥ 5 Jahren identifiziert. Die AIT wurde mindestens in zwei aufeinanderfolgenden Jahren durchgeführt. 311 Patienten erhielten den Birkenpollenextrakt und 493 den kombinierten Extrakt, die rein symptomatisch behandelte Kontrollgruppe bestand aus 44835 Patienten. Als primäre Endpunkte wurden die Progression der AR, eine Asthmaprogression und das Neuauftreten eines Asthmas ermittelt. Dazu wurden der Verbrauch antisymptomatischer Medikamente sowie die erstmalige Verordnung von Asthmamedikamenten während der AIT sowie eines Follow-ups von 2–6 Jahren ausgewertet.

In der Auswertung zeigte sich in der Verordnung der AR-Medikation in der Follow-up-Phase kein wesentlicher Unterschied zwischen dem kombinierten Extrakt mit einer Reduktion der AR-Medikation um 32,5% und dem reinen Birkenpollenextrakt mit 33,0% gegenüber der Kontrollgruppe. Dagegen schnitten in der Auswertung der Asthmadikation im Follow-up diejenigen Patienten, welche die Kombi-SLIT erhalten hatten, mit einer Reduktion um 45,6% besser ab als diejenigen, die mit der reinen Birken-SLIT behandelt worden waren (Reduktion um 31,8%). Ein Vorteil für die Mix-SLIT fand sich auch in der Häufigkeit der Entwicklung eines Asthmas (2). Wenn auch eine randomisierte Studie bislang ausstehe, so seien dies doch «Daten, die einem zu denken geben können», betonte Prof. Brehler und empfahl: Wenn bereits sehr früh im Jahr, also im Februar oder März, eine ausgeprägte Symptomatik besteht, dann sollte man überlegen, doch eher den Mix-Extrakt zur AIT zu nehmen. □

Adela Žatecky

Quelle: Update Dermatologie 2025, 14./15. November, Mainz (D)

Referenzen:

- 1 Frey P et al.: Uncovering the Distinct Role of Phleum p 4 in Grass Pollen Allergy: Sensitization Patterns in 1963 Swiss Patients. *Int J Mol Sci.* 2025;26(12):5616. doi:10.3390/IJMS26125616
- 2 Zielen S et al.: Long-term impact of a birch/alder/hazel or birch-only liquid sublingual immunotherapy on birch-family pollen respiratory allergy: A real-world study. *Allergol Int.* 2025;74(4):572-578. doi:10.1016/j.alit.2025.02.002
- 3 Schuster A et al.: Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet (12 SQ-HDM) in children with allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis with or without asthma (MT-12): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;48:101136. doi:10.1016/J.LANEPE.2024.101136