

Allergenspezifische Immuntherapie der Pollenallergie

# Kausale Therapie nach Diagnostik mit rekombinanten Allergenen

**Die Desensibilisierung oder spezifische Immuntherapie stellt neben der Allergenkenz die einzige kausale Therapie IgE-vermittelter Allergien dar und sollte gerade bei Pollenallergien einen hohen Stellenwert einnehmen. Die Bestimmung der IgE-Serumspiegel für rekombinante Allergene ermöglicht es, die für eine spezifische Immuntherapie (SIT) geeigneten Patienten zu bestimmen.**

Die Therapie bei pollenbedingten Rhinokonjunktividen und Asthma besteht – da eine Allergenkenz schwer durchführbar ist – in einer evidenzbasierten Pharmakotherapie und – bei entsprechender Indikation – einer allergenspezifischen Immuntherapie (ASIT) (Synonyme: Desensibilisierung, Hyposensibilisierung, Allergie-Impfung). Die SIT sollte in Kombination mit einer saisonalen medikamentösen Behandlung durchgeführt werden, um dem Ziel Symptombefreiheit, soweit medizinisch möglich, nahe zu kommen. Langfristig führt sie per Saldo zu Kosteneinsparung (1, 2). Trotzdem will es scheinen, dass in der Therapiestrategie bei Ärzten und vielen Allergie-Patienten die SIT zunehmend an Boden verliert (3).

## Die Behandlung mittels Desensibilisierung ist mehr als 100 Jahre alt

Die Desensibilisierung wurde 1911 durch Leonard Noon und John Freeman (UK) erfolgreich für die Behandlung der Graspollenallergien eingesetzt. Die Forscher – sie sprachen damals von einer «prophylactic inoculation against hay fever» bzw. von einer «vaccination against hay fever» – führten diese Behandlung zum ersten Mal systematisch durch und legten besonderen Wert auf den Nachweis ihrer therapeutischen Erfolge (4, 5). Die Wirksamkeit der Pollendesensibilisierung, damals mit wässrigen Extrakten, wurde 1954 ebenfalls durch zwei Engländer, A. William Frankland und R. Augustin, mit der ersten Doppelblindstudie endgültig bestätigt (6). Ein entscheidender Durchbruch in der Praxis der SIT bedeutete die Einführung der mit Pyridin-extrahierten und an Aluminiumhydroxyd adsorbierten Allergene (sogenannte Halbdetpotextrakte), welche die Verabreichung des Pollenextraktes nur alle vierzehn Tage ermöglichten (7).

## Neue Form von Immuntherapie: Kurzzeit-Immuntherapie mit Allergoiden und sublinguale Immuntherapie

Es folgte in der Mitte der Siebziger Jahre die Entwicklung von Präparaten für eine Kurzzeit-Immuntherapie mit chemisch modifizierten Allergenen (sogenannte Allergoide mit reduzierter Allergenaktivität) und mit L-Tyrosin als Depotträger als Alternative zu Aluminiumhydroxyd (8). Seither wiesen umfangreiche Erfahrungsberichte und sorgfältige, placebokontrollierte Studien die Wirksamkeit der subkutanen



Prof. em. Dr. med. Brunello Wüthrich  
Zollikerberg

ASIT mit Halbdetpot- oder Depot-Allergoiden nach. Es wird an dieser Stelle auf eine Übersicht der verschiedenen Studien und der immunologischen Mechanismen der SIT verzichtet, da hier die praktische Durchführung derselben im Vordergrund steht. Diesbezüglich sei auf aktuelle Metaanalysen (9–11) und ein Positionspapier der Europäischen Akademie für Allergie und klinische Immunologie (12) verwiesen. Neuerdings konnte sich auch die sublinguale Immuntherapie (SLIT) auf Grund zahlreicher neuer Studien auf dem Niveau der evidence-based medicine etablieren (13–15).

## Diagnostik der Pollenallergien im Hinblick auf die ASIT – Kreuzreaktivitäten berücksichtigen!

Diagnostisch gibt es bei Pollenallergien selten Probleme, da aufgrund des Beschwerden-Kalenders und der Kenntnis der sogenannten Leitpollen sich bereits anamnestisch die auslösenden Pollen gut ermitteln lassen. Demnach unterscheidet man eine Frühjahrs-Pollinose (Hasel, Erle, Birke und Esche) von Januar / Februar bis März / April (Abb. 1) von einer Frühsommer-Pollinose (vor allem Gräser- und Getreidepollen) (Abb. 2) und, bei uns weniger von Bedeutung, einer Spätsommer-Pollinose (Beifuss, Glaskraut [*Parietaria officinalis*] im Südtessin und Genf, hier auch unter Umständen Traubenkraut [*Ambrosia artemisiifolia*] (Abb. 3).

Im Hinblick auf eine SIT, die in den Spätherbst/Wintermonaten einzuleiten ist, ist heute eine allergologische Abklärung nicht nur mittels Hauttests, sondern auch serologisch mit IgE-Titer-Bestimmung auf einzelne rekombinante Pollenallergene indiziert, wobei vermehrt Kreuzreaktionen zu berücksichtigen sind.

Eine Kreuzallergie besteht einerseits zwischen verschiedenen Pollenarten innerhalb einer botanischen Familie, andererseits zu Nahrungsmittelallergenen, die zur gleichen Proteinfamilie wie das Pollenallergen gehören. Eine Kreuzallergie ist somit immer die Folge einer bereits vorhandenen Sensibilisierung. Beispiele für die Kreuzreaktivität innerhalb einer botanischen Familie sind die Buchengewächse (*Fagales*) (Erlen-, Hasel-, Birken-, Eichen- und Buchenpollen) oder die Gräser (*Gramineae*) (verschiedene Gras- und Roggenpollen) und die Ölbaumgewächse (*Oleaceae*) (Eschen-, Oliven-, Liguster-, Fliederpollen). Im Falle einer Eschenpollen-Allergie können beispielsweise bei Ferientaufenthalten in Mittelmeerländern auch allergische Symptome durch Kontakt mit Olivenpollen entstehen.

## Charakterisierung der Pollenallergene

Es ist gelungen, die wichtigsten Allergene der Baum-, Gräser- und Unkrautpollen – Pollen sind Allergenträger –, welche für allergische Reaktionen und für die Kreuzreaktivität verantwortlich sind, zu charakterisieren und ein rekombinantes Allergenrepertoire zu erstellen (16–19). Allergene sind gewöhnlich Proteine oder Glykoproteine mit einer Masse zwischen 5 und 60 kDa, wobei die meisten 20 bis 40 kDa aufweisen. Möglicherweise spielt die Funktion, wie z. B. eine enzymatische Aktivität eines Proteins, für die Allergenität und die Induktion einer allergischen Entzündung eine entscheidende Rolle. Für Allergene, die exakt analysiert wurden, d.h. deren Aminosäuresequenz vollständig oder weitgehend bekannt ist, hat das WHO/IUIS-Nomenklatur-Subcommittee eine spezielle Nomenklatur vorgeschrieben. Die Bezeichnung eines solchen Allergens besteht aus den ersten drei Buchstaben des Genus, dem ersten Buchstaben der Spezies und einer Nummerierung mit arabischen Ziffern in der Reihenfolge ihrer Charakterisierung, z. B. Bet v 1 (von *Betula verrucosa*) oder Phl p 5 (von *Phleum pratense*) für das Hauptallergen der Birken- bzw. der Lieschgraspollen. Die Pollenextrakte, in der Anwendung sowohl zur Diagnostik als auch zur SIT, enthalten Allergene, die verschiedene biochemische Familien von Allergenen pflanzlichen Ursprungs darstellen und teilweise auch nicht klinisch relevante Proteine. Entsprechend ihrer Häufigkeit im Nachweis von IgE-Antikörpern beim Menschen werden die allergenen Proteine bei einer Prävalenz ab 50% als Majorallergene, und bei einer Prävalenz von unter 10% als Minorallergene, bezeichnet. Für das weitere Verständnis seien hier die wichtigsten Proteinfamilien in den Pflanzen beschrieben, welche für allergische Reaktionen und für die Kreuzreaktivität verantwortlich sind.

## Proteinfamilien

### Pathogenesis related Proteine (PR-P):

Darunter versteht man Proteine, deren Expression in der Regel nach einem Virus-, Bakterien-, oder Pilzbefall, aber auch bei kritischen Umweltbedingungen (Hitze, Trockenheit, Kälte, Umweltverschmutzung etc.) in Wirtspflanzen induziert wird. PR-10 Proteine (16–18 kDa) gelten als «Abwehrenzyme», «Stress-» bzw. «Abwehrproteine», welche u. a. nach Lyse der Pilzzellwände durch  $\beta$ -1,3-Glucanasen und Chitinasen das Pilzwachstum hemmen.

Ein Beispiel ist das PR-10 Protein Bet v 1, Majorallergen von Birkenpollen, welches wegen hoher Sequenzhomologie für eine klinische Kreuzreaktion des Birkenpollenallergikers mit Hasel, Erle und anderen Pollen der Fagales-Familie verantwortlich ist.

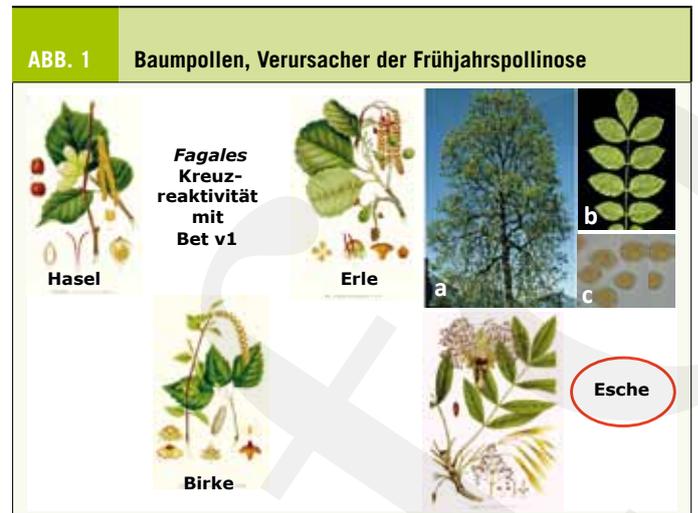
### Profiline:

Kleine Proteine, die zentrale Aufgaben bei der Signalübertragung innerhalb der Pflanzenzelle ausüben. Ihre wichtige biologische Funktion bringt es mit sich, dass sich ihre Aminosäuresequenz und Struktur im Laufe der Evolution nur wenig verändert hat. Profilin (12 u. 16 kDa) sind hoch kreuzreaktive Allergene und kommen in vielen, miteinander nicht verwandten Pflanzen vor. Profilin-sensibilisierte Patienten können auf verschiedenste Allergenquellen (Birke, Gräser, Kräuter, diverse Nahrungsmittel) positiv reagieren.

Profilin von Birken- oder Lieschgraspollen (Bet v 2, Phl p 12) sind Minorallergene und verantwortlich für v. a. in der Diagnostik störende Kreuzreaktionen gegenüber vielen Pollenpflanzen und auch pflanzlichen Nahrungsmitteln.

### Lipid Transfer Proteine (LTP):

Die nicht-spezifischen LTP der PR-Familie 14 (9 und 10 kDa) befinden sich in den äusseren Strukturen der Pflanzenorgane und ermöglichen den Transport von Lipiden über die Membranen und tragen in einigen Pflanzen zur Abwehr von Pilz- und Bakterienbefall bei. Es sind ther-



mo- und magensaftstabile Allergene, die für systemische Reaktionen, auch auf Nahrungsmittel (Obst und Gemüse) vorwiegend in den Mittelmeerländern verantwortlich sind. In vielen Pflanzen wurden nicht spezifische LTP mit allergener Aktivität nachgewiesen: Pollen von Beifuss und beifussblättrigem Traubenkraut (*Ambrosia artemisiifolia*), Olivenbaum (*Olea europea*), Haselnuss (*Corylus avellana*), usw.

### Calcium-bindende Proteine (CaBP):

Diese Allergene (auch Calmomoduline genannt) werden nur in Pollen, aber nicht in anderen Bestandteilen der Pflanzen (z. B. Blätter, Samen) produziert. Entsprechend wird ein Patient, der exklusiv gegen ein Ca-bindendes Protein sensibilisiert ist, in der Diagnostik mit Allergenextrakten positive Resultate mit verschiedenen Pollen von Gräsern, Bäumen und Kräutern zeigen. rBet v 4 und Phl p 7, CaBP aus Birken- und Lieschgraspollen, sind Minorallergene und für Kreuzreaktionen gegenüber vielen Pflanzen verantwortlich.

TAB. 1 Vorgehen bei Indikation einer Immuntherapie bei Frühjahrspollinose			
Patient mit bestätigter Birkenpollen-Allergie (Prick-Test und serologisch (t3))			
IgE-Titerbestimmung für spezifische rekombinante Allergene			
rBet v1 (t215) (Leitallergene)		rBet v2, rBet v4 (t221) (Nebenallergene)	
rBet v1	<b>POSITIV</b>	<b>POSITIV</b>	<b>negativ</b>
rBet v2, rBet v4	<b>negativ</b>	<b>POSITIV</b>	<b>POSITIV</b>
Indikation für eine ASIT	<b>hoch</b>	<b>mittel</b>	<b>niedrig</b>

Quelle: Wüthrich mod. nach Valenta R. 2002

TAB. 2 Vorgehen bei Indikation einer Immuntherapie bei Gräserpollinose			
Patient mit bestätigter Gräserpollen-Allergie (Prick-Test und serologisch (g6))			
IgE-Titerbestimmung für spezifische rekombinante Allergene			
rPhl, rPhl p5 (g213) (Leitallergene)		rPhl, p7, rPhl p12 (g214) (Nebenallergene)	
rPhl p1, rPhl p5 (g213)	<b>POSITIV</b>	<b>POSITIV</b>	<b>negativ</b>
rPhl p7, rPhl p12 (g214)	<b>negativ</b>	<b>POSITIV</b>	<b>POSITIV</b>
Indikation für eine ASIT	<b>hoch</b>	<b>mittel</b>	<b>niedrig</b>

### Die Erfolgsaussichten der SIT sind stark mit der Sensibilisierung gegenüber Majorallergenen verbunden

Wenn der Patient für die Majorallergene sensibilisiert ist, sind das die besten Voraussetzungen für eine erfolgreiche SIT, da die Extrakte heute vor allem bezgl. Gehalt an Majorallergenen standardisiert sind. Die Erfolgchancen einer SIT sind hingegen limitiert, wenn nur spezifische IgE-Antikörper auf die Nebenallergene nachweisbar sind. Denn kommerzielle Allergenextrakte zur Immuntherapie sind bezüglich ihres Gehalts an Profilinen oder Ca-bindenden Allergenen nicht standardisiert. Bei Allergien gegen verschiedene Allergenquellen haben Patienten mit einer Co-Sensibilisierung gegen mehrere Hauptallergene bessere Erfolgsaussichten für eine Therapie als Patienten mit einer Sensibilisierung gegen kreuzreaktive Allergene (19).

Majorallergene in Pollen von Birken (Bet v 1), Eschen (Ole e 1), Lieschgras (Phl p 1, Beta-Expansin aus der Grasallergen-Gruppe 1), Phl p 5 (eine Ribonuklease aus der Grasallergen-Gruppe 5), Beifuss (Art v 1, PR-12 Protein, Defensin) oder Ambrosia (Amb a 1, eine Pektat-Lyase) induzieren genuine, Spezies-spezifische Sensibilisierungen; bei negativem Ergebnis ist eine Allergie weitgehend ausgeschlossen.

Somit wird empfohlen, nach der Erhebung der Allergianamnese und der Durchführung von Pricktests mit den verdächtigen Pollen, bei einer **Frühjahrspollinose**, nebst spezifischen IgE-Titern von Birkenpollen (t3, CAP®, Phadia) auch von rBet v 1 (t215) und von rBet v4/rBet v 12 (t221) zu bestimmen. Sind nur spezifische IgE-Antikörper gegen die Nebenallergene Profilin (rBet v 2) und Ca-bindendes Protein (rBet v 4) nachweisbar, ist die Wahrscheinlichkeit gross, dass die SIT nicht erfolgreich ist. Weist der Patient jedoch spez. IgE-Antikörper auf das Majorallergen rBet v 1 auf, stehen die Chancen hoch für eine erfolgreiche SIT (Tab. 1). Wegen der hohen Kreuzreaktivität der Pollen innerhalb der Fagales genügt in der Regel eine SIT mit nur einem Birkenpollenextrakt. Da aber Eschen nicht zu den Birkengewächsen gehören, sollte diese Pollenart, und zwar von *Fraxinus excelsior* und nicht von *Fraxinus americana* (20), immer getestet werden. Serologisch kann *Fraxinus excelsior* (t25) oder nOle e 1 (t224), ein Trypsin-Inhibitor-Protein, das Hauptallergen von Olivenpollen mit weitgehender Kreuzreaktivität mit Eschenpollen bestimmt werden. Bei deutlich positivem Resultat (> CAP-Klasse 2) sollte Esche im SIT-Extrakt mitberücksichtigt werden.

Bei einer **Gras-/Getreidepollenallergie** genügt es – wegen der hohen Kreuzreaktivität innerhalb der Grasfamilie (*Poaceae*, früher *Gramineae*) – die Allergene von Lieschgras (*Phleum pratense*) rPhl p 1/ rPhl p 5b (g215) und rPhl p 7/rPhl p 12 (g214) zu bestimmen. Sind nur spez. IgE-Antikörper gegen die Nebenallergene Ca-bindendes Protein (rPhl p 7) und Profilin (rPhl p 12) nachweisbar, sind

die Aussichten auf eine erfolgreiche Behandlung gering. Weist der Patient jedoch spez. IgE-Antikörper auf die Majorallergene (hier rPhl p1 + rPhl p 5b) auf, kann ein gutes Ansprechen auf die SIT erwartet werden (Tab. 2). Bei einer **Spätsommer-Pollinose** sollten nebst den Gräsern, Beifuss und unter Umständen Traubenkraut berücksichtigt werden und entsprechend die Allergene nArt v 1 (w231) aus Beifuss und nAmb a 1 (w230) aus beifussblättriger Ambrosia untersucht werden. Eine Sensibilisierung auf Beifuss besteht bei ca. 7% der Schweizer Bevölkerung, wie neueste Daten aus der SAPALDIA-2-Studie belegen (21). Interessant ist, dass eine Sensibilisierung meist mehrere Jahre vor Auftreten klinischer Symptome erfolgt (22). Die allermeisten dieser Patienten zeigen aufgrund der hohen Kreuzreaktivität positive ImmunoCAP®-Befunde sowohl für Beifuss als auch für Traubenkraut. Erst die Bestimmung artspezifischer Allergene wie Art v 1 resp. Amb a 1 erlaubt die Abgrenzung der blossen Kreuzreaktivität von der eigentlichen Allergie auf beide Pollenarten (22). Im Süd-Tessin sollte zusätzlich noch Glaskraut (*Parietaria giudeica*) (w21) bestimmt werden.

#### Prof. em. Dr. med. Brunello Wüthrich

Facharzt FMH für Allergologie und Immunologie, Dermatologie  
Im Ahorn 18, 8125 Zollikerberg  
bs.wuethrich@bluewin.ch

**Interessenskonflikte:** Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Aktualisierter Zweitabdruck aus «der informierte arzt» 10/2011

### Take-Home Message

- ◆ Nach mehr als 100-jähriger Praxis ist die Wirksamkeit der allergenspezifischen Immuntherapie (ASIT), besonders bei Pollenallergien, als die einzige kausale Therapie, unbestritten.
- ◆ Die ASIT ist auch zur Prävention (Etagenwechsel, Polysensibilisierung) geeignet. Sie führt per Saldo auch zu Kosteneinsparung.
- ◆ Voraussetzungen für eine erfolgreiche ASIT ist der vorgängige Nachweis einer IgE-vermittelten Allergie gegen die Majorallergene der entsprechenden Pollen unter Berücksichtigung von Kreuzreaktivitäten. Bei einer Frühjahrspollinose (Hasel, Erle, Birke) genügt in der Regel eine ASIT nur mit einem Birkenpollenextrakt. Da aber Eschen nicht zu den Birkengewächsen gehören, sollte diese Pollenart immer getestet und bei klaren Ergebnissen mitbehandelt werden. Wegen der hohen Kreuzreaktivität innerhalb der Grasfamilie genügt es, nur gegen Lieschgras, allenfalls gegen maximal 3–5 Grasarten zu behandeln.

**Literatur:**

1. Müller U, de Weck AL, Bodmer R et al. Good Allergy Practice. Une prise de position de la Commission de spécialité de la Société Suisse d'Allergologie et d'Immunologie. *Bull Med Suisses* 2000;81(41):2332-9
2. Märten P, Lobermeyer K. Krankheitskosten-Studie und Kosten-Nutzen-Analyse der spezifischen Immuntherapie bei Asthma. Neuste Ergebnisse einer I+G Suisse-Studie für Gesamtdeutschland. *Allergo J* 2001;10:341-7
3. Warner JO. A century of immunotherapy (Editorial). *Pediatric Allergy and Immunology* 2008;19:569-70
4. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911/i: 1572-3
5. Freeman J. Further observations on the treatment of hay-fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* 1911;ii:8141
6. 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. *Lancet* i/1954:1055-7
7. Fuchs AM, Strauss MB. The clinical evaluation and the preparation and standardization of suspensions of a new water-insoluble ragweed pollen complex. *J Allergy* 1959;30:66
8. Wheeler AW, Jenkins PM, Moran DM. Chemical modification of crude timothy grass extract. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1976;50:709-28
9. Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;111:263-8
10. 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;102:22-8
11. Calderon M et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: From meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1):30-8
12. Calderón M, CardonaV, Demoly P on behalf of the EAACI 100 Years of Immunotherapy Experts Panel. One hundred years of allergen immunotherapy European Academy of Allergy and Clinical Immunology celebration: review of unanswered questions. *Allergy* 2012; 67: 462-76.
13. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60:4-12
14. Penagos M, Compalati E, Tarantini F et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2006; 97:141-8
15. Di Bona D, Plaia A, Scafidi V et al. Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 126 : 558-66
16. Valenta R, Vrtala S, Ebner C. et al. Diagnosis of grass pollen allergy with recombinant timothy grass (Phleum pratense) Pollen Allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1992;97:287-94
17. Valenta, R, Vrtala, S, Laffler, S et al. Recombinant allergens. *Allergy* 998;53:552-61
18. Schmid-Grendelmeier P, Holzmann D, Mimly M et al. Native Art v 1 and recombinant Art v 1 are able to induce humoral and T cell-mediated in vitro and in vivo responses in mugwort allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1328-36
19. Valenta R, Lidholm J, Niederberger V et al. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD&CRIT). *Clin Exp Allergy* 1999;29:896-904
20. Wüthrich B. Esche ist nicht Esche. *Allergologie* 2006;29:231-5
21. Ackermann-Liebrich U, Schindler C, Frei P et al. Sensitisation to Ambrosia in Switzerland: a public health threat on the wait. *Swiss Med Wkly*. 2009;139: 70-5. doi: smw-12489.
22. Tosi A, Wüthrich B, Bonini M, Pietragalla-Köhler B. Time Lag between Ambrosia Sensitization and Ambrosia Allergy. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13253