

Was ist relevant für die Praxis?

# Spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) mit Allergenen

L. Klimek, I. Hansen

Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden  
(Direktor: Prof. Dr. L. Klimek)

Die Hyposensibilisierung oder spezifische Immuntherapie (SIT) ist neben der Allergenkenz die einzige kausale Behandlungsmöglichkeit von Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis. Bei ihrer klassischen Form wird ein Allergenextrakt repetitiv in ansteigenden Dosen subkutan injiziert. Die Wirksamkeit dieser Therapieoption ist belegt, der Wirkmechanismus ist allerdings immer noch nicht in allen Einzelheiten bekannt. Für die Entwicklung, Aufrechterhaltung und Auslösung einer Soforttypallergie spielen T-Lymphozyten – insbesondere solche des  $T_{H2}$ -Typs, die unter anderem Interleukin(IL)-4 und IL-5 in hohem Maße produzieren – eine große Rolle. Nach heutigem Verständnis veranlasst die spezifische Immuntherapie eine Umorientierung der allergeninduzierten Lymphokinproduktion zu einem durch  $T_{H1}$  dominierten Zytokinprofil. Da das Mengenverhältnis von IL-4 und seinem Regulator Interferon gamma ( $IFN-\gamma$ ) das Ausmaß der IgE-Synthese durch B-Zellen steuert, hat diese Modifikation eine verminderte IgE-Produktion zur Folge.  $IFN-\gamma$  inhibiert zusätzlich die Differenzierung von  $T_{H2}$ -Zellen aus Vorläuferzellen. Dadurch wiederum stehen weniger  $T_{H2}$ -Zellen zur Verfügung, um die Produktion von IgE-Antikörpern durch B-Zellen zu stimulieren und um die Differenzierung von Mastzellen und Basophilen sowie die Anlockung, Differenzierung und Aktivierung von Eosinophilen zu gewährleisten. Die Effektivität der spezifischen Immuntherapie hängt von dem spezifischen Allergen, der Qualität und der Gesamtdosis der verabreichten Allergenextrakte und dem Applikationsschema ab.

Die spezifische Hyposensibilisierungsbehandlung oder spezifische Immuntherapie (SIT) durch subkutane Injektion ansteigender Dosen des relevanten Allergens geht auf Noon im Jahre 1911 zurück (18). Neben der Allergenkenz ist diese Option die einzige kausale Therapie allergischer Erkrankungen.

## ■ Verschiebung des $T_{H1}$ -/ $T_{H2}$ -Verhältnisses

Bis heute sind die immunologischen Wirkmechanismen dieser Be-

handlung nicht ausreichend bekannt. Ein wichtiger Mechanismus scheint jedoch in einer Wirkung auf T-Lymphozyten zu bestehen (13, 23, 24). Entsprechend ihrer Zytokinproduktion werden die so genannten  $CD4^+$ -T-Helferzellen in zwei Gruppen eingeteilt:

- $T_{H1}$ -Zellen produzieren unter anderem Interferon( $IFN$ )- $\gamma$ , Tumornekrose-Faktor( $TNF$ )- $\alpha$  und Interleukin(IL)-2
- $T_{H2}$ -Zellen produzieren unter anderem IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 und IL-13 (12).

Immunantworten, die überwiegend durch eine Stimulation der  $T_{H2}$ -Zellen getragen werden, führen zu einer hohen allergenspezifischen IgE-Produktion der B-Lymphozyten und zu weiteren charakteristischen Merkmalen allergischer Immunreaktionen. Neben der individuellen Disposition des Patienten und Umwelteinflüssen spielen offensichtlich die verabreichte Allergenmenge und die Art der Allergenexposition eine Rolle. Kleine Allergenmengen, die wiederholt über das Epithel des Respirationstraktes und der Haut verabreicht werden, können vorzugsweise allergische Reaktionen vom Soforttyp auslösen (2, 17, 26).

Das Grundprinzip der klassischen Hyposensibilisierung mit subkutanen Allergeninjektionen ist daher die Applikation möglichst großer Allergenmengen. Dies beeinflusst die Immunantwort auf unterschiedlichen Ebenen. So kommt es – laut den Ergebnissen immunologischer Studien – unter einer subkutanen Hyposensibilisierungsbehandlung relativ rasch zu einer Verschiebung des Verhältnisses von  $T_{H1}$  und  $T_{H2}$  zugunsten der  $T_{H1}$ -Antwort (2, 28). Ob  $T_{H2}$ -Zellen dabei umorientiert (Richtung  $T_{H0}$  oder  $T_{H1}$ ) oder funktionell inhibiert werden, ist noch nicht klar. Experimentell lassen sich unter dem Einfluss hoher Aller-

gendosen beide Effekte erzeugen. So reduziert sich die allergenspezifische IgE-Produktion langfristig (5, 7), außerdem werden die so genannten Effektorzellen – wie Mastzellen, basophile und eosinophile Granulozyten – beeinflusst (15, 25, 32).

**Therapeutische Effektivität erwiesen**

Die therapeutische Effektivität der spezifischen Immuntherapie mit subkutanen Injektionen von Allergenen oder Allergoiden haben inzwischen zahlreiche klinische Studien belegt (9, 19, 20). In jüngster Zeit gilt dies auch für die Wirksamkeit verkürzter Therapieprotokolle (14, 33). Allerdings bleibt zu untersuchen, für welchen Zeitraum diese günstigen Effekte anhalten. Die Reduktion des Medikamentenverbrauchs und die Steigerung der Leistungsfähigkeit bzw. die Verringerung von Fehlzeiten macht die Hyposensibilisierung auch unter ökonomischen Gesichtspunkten zu einer wirtschaftlichen Behandlungsform (4).

**Verschiedene Therapieschemata**

Die häufigste Form der Immuntherapie für saisonale Allergene ist die präseasonale Hyposensibilisierung. Dabei beginnt die Behandlung nach Ende der Allergiesaison mit der Aufbaubehandlung. Man startet mit der geringsten vorgesehenen und für den individuellen Patienten geeigneten Allergenmenge, die dann in wöchentlichen Abständen gesteigert wird. Ist die individuelle Erhaltungsdosis erreicht, wird sie bis zum Einsetzen des Pollenflugs beibehalten. Dann wird die Behandlung unterbrochen und im nächsten Jahr nach Ende der Allergiesaison mit einer Aufbaubehandlung erneut eingeleitet.

Bei der perennialen Hyposensibilisierung wird dagegen nach initialer Aufbaubehandlung die Dosis bei Beginn des Pollenflugs stark reduziert fortgesetzt (kosaisonaler Anteil). Nach Ende der Pollensaison wird die Dosis dann erneut langsam auf die Erhaltungsdosis gesteigert – immer individuell auf den einzelnen Patienten abgestimmt. Dies hat den Vorteil, dass man nicht in jedem Jahr erneut bei „Null“ anfangen muss,

sondern bereits von dem Niveau ausgehen kann, das während der Allergiesaison vertragen wurde. Insgesamt ergibt sich so eine höhere kumulativ verabreichte Allergendosis und eventuell ein besserer Therapieerfolg. Nachteilig ist, dass auch während der Saison Injektionen erforderlich sind (was teilweise durch eine geringere Anzahl notwendiger Injektionen beim Dosisaufbau nach Abschluss der Saison ausgeglichen wird). Zudem verlangt die Steuerung dieser Therapie auch während der Saison mit wechselnder natürlicher Allergenexposition mehr Erfahrung.

In der Regel erfolgt die subkutane präseasonale oder perenniale Immuntherapie über drei Jahre. Zeigt sich nach dem ersten bzw. zweiten Jahr kein Therapieerfolg, ist die Indikation insbesondere bezüglich der klinischen Relevanz der ausgewählten Allergene erneut zu überprüfen. Im Einzelfall kann auch länger therapiert werden, was vor allem für Insektengiftallergien empfohlen wird (29). Die Hyposensibilisierung kann

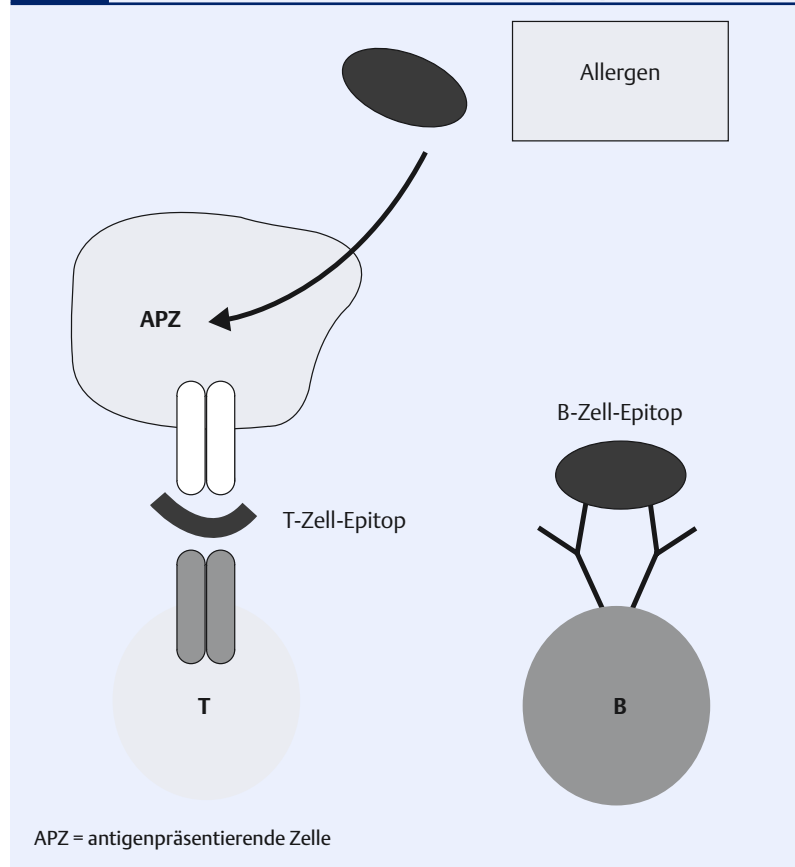
natürlich mit den gleichen oder auch anderen Allergenen wiederholt werden, wenn der Therapieerfolg nachlässt und die Indikationsstellung entsprechend erfolgt ist.

Die gleichzeitige Applikation der üblichen symptomatischen antiallergischen Pharmaka beeinträchtigt die Wirkung der spezifischen Immuntherapie nicht. Die Medikamente können jedoch die Reaktionslage des Patienten auf Allergeninjektionen beeinflussen. Wichtig ist dies insbesondere bei einer Reduktion der Pharmakotherapie.

**Mukosale Immuntherapie**

Lokale Applikationsformen der Immuntherapie sind in den angelsächsischen Ländern nahezu unbekannt, da im Jahre 1940 eine US-amerikanische Multizenterstudie bei Erwachsenen keinen überzeugenden Wirksamkeitsnachweis erbrachte (6). In Kontinental-Europa wurden jedoch mukosale Immuntherapien – vor allem bei Kindern – weiterhin eingesetzt.

**Abb. 1 Die Immunologie der T- und B-Zell-Epitope**



Heute ist erwiesen, dass Makromoleküle (z.B. Proteine) in immunologisch wirksamer Form durch die intakte Mukosa hindurch resorbiert werden können (31). Sie treffen dort auf dendritische Zellen, die eine Prozessierung und Antigenpräsentation durchführen. Nach der Antigenadhäsion und -prozessierung wandern die Zellen zum regionären afferenten Lymphknoten, in dessen parakortikaler Region die T-Zell-Präsentation stattfindet (16).

Das Prinzip der oralen Immuntherapie beruht auf dem Konzept, das Schleimhaut-Immunsystem („mucosa-associated lymphatic tissue“, MALT) in Richtung einer Toleranzinduktion zu beeinflussen (30). Neben der oralen Immuntherapie, bei der das Allergen unmittelbar geschluckt wird, erlangen auch die sublinguale Immuntherapie oder eine sublingual/oral kombinierte Immuntherapie klinische Bedeutung (11).

Die sublinguale Form der allergenspezifischen Immuntherapie (SLIT) ist meist gut wirksam und verträglich, wenn auch nur einige wenige Therapieschemata die strengen Richtlinien der „European Academy

of Allergology and Clinical Immunology“ (EAACI) und der „World Health Organisation“ (WHO) erfüllten (1, 3, 10, 21, 27). In Bezug auf die Verträglichkeit weisen sämtliche Studienergebnisse auf einen möglichen Vorteil der SLIT gegenüber der klassischen subkutanen Immuntherapie hin: Bis heute wurde weltweit noch keine schwere systemische Nebenreaktion bekannt. Bevor jedoch eine breite Anwendung dieser Therapieform propagiert werden kann, sind weitere qualitativ einwandfreie klinische Studien insbesondere mit Kindern durchzuführen.

Die orale Immuntherapie kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden.

### Modifikationen der klassischen Hyposensibilisierungstherapie Peptidtherapie

Eines der Hauptprobleme bei der klassischen Hyposensibilisierungstherapie besteht in dem Auftreten von Nebenwirkungen. Diese sind üblicherweise als klassische Soforttypreaktionen charakterisiert, die sich entweder lokal oder in man-

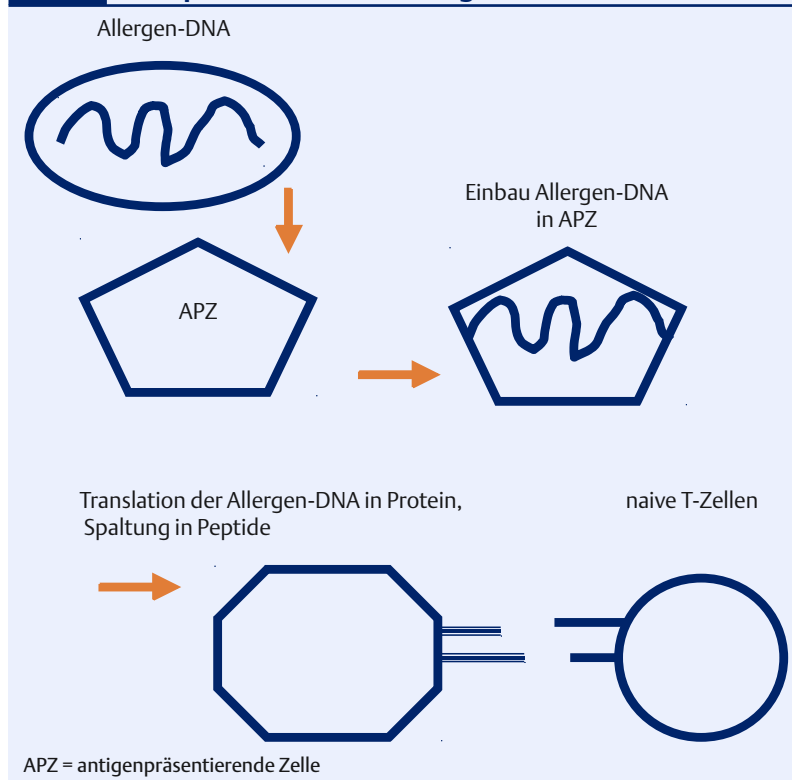
chen Fällen auch generalisiert manifestieren. Ihre Ursache liegt im Wesentlichen in der biochemischen Struktur der Allergene, die für die Therapie eingesetzt werden.

Verwendet werden meist native Allergenextrakte, entweder als wässrige Lösungen oder nach chemischer Modifikation administriert. Entscheidend ist hierbei, dass die Allergene als großmolekulare Komplexe vorliegen und die IgE-Bindungsstellen nach wie vor an ihrer Oberfläche tragen. Für die Erkennung der Allergene durch IgE-Antikörper sind definierte dreidimensionale Strukturen der Allergene verantwortlich, die mastzellständig an IgE-Antikörper binden. Über eine Kreuzvernetzung mehrerer IgE-Antikörper induzieren sie so die Degranulation der Effektorzellen und lösen die Soforttypreaktion aus.

Um diesen ungewünschten Mechanismus zu umgehen und die Effektivität der Hyposensibilisierung zu erhöhen, ist man der Frage nachgegangen, ob eine modifizierte Immuntherapie nicht derart gestaltet sein könnte, dass sie einerseits die therapeutische Effektivität behält (also die T-Zellfunktionen nachhaltig beeinflusst), andererseits aber nicht mehr über die Nebenwirkungen verfügt. Die T-Zellfunktionen werden insbesondere über die Allergenpräsentation durch antigenpräsentierende Zellen reguliert. Diese wiederum phagozytieren die Allergene, degradieren sie und transportieren kleine Fragmente der Allergene (Peptide) auf ihre Oberfläche, wobei sie dort an Histokompatibilitätsantigene der Klasse 2 (MHC-Klasse II) gebunden sind. Dieser MHC-Peptidkomplex wird nun vom T-Zellrezeptor erkannt. Damit verwandelt sich eine ruhende T-Zelle in eine Effektorzelle. Die auf MHC-Molekülen präsentierten Peptide werden daher auch als T-Zell-Epitope bezeichnet.

Ziel der modifizierten Hyposensibilisierungstherapie ist nun, nicht mit dem Gesamtallergen zu therapieren, sondern nur noch die Fraktionen des Allergens zu administrieren, welche T-Zell-Epitopcharakter haben. Eine solche Peptidtherapie wurde zuerst für das Katzenallergen Fel d 1 in Tier-

**Abb. 2** Prinzip der DNA-Vakzinierung



modellen evaluiert. Mäuse, die zunächst mit dem Gesamtallergen sensibilisiert wurden, konnten durch die Gabe des Major-Epitops – bestehend aus etwa 50 Aminosäuren des Fel d 1 Moleküls – wieder desensibilisiert werden. Gekennzeichnet war dieser Effekt durch eine erniedrigte T-Zell-Aktivierung mit verminderter IL-2-Produktion und Immunglobulin-Synthese.

Doch um eine solche Peptidtherapie aus dem experimentellen Stadium in die klinische Realität zu überführen, müssen eine Reihe von Voraussetzungen erfüllt sein: Zunächst gilt es, diejenigen Portionen des Allergens zu charakterisieren, die auch beim Allergiker als T-Zell-Epitope fungieren. Hierbei beginnt bereits die erste Schwierigkeit: Zwar konnten verschiedene Laboratorien solche Epitope für unterschiedliche Allergene kartieren. Es existieren in der Tat so genannte Major-Epitope, also Peptide, welche die T-Zellen der meisten Allergiker erkennen. Es gibt aber auch eine Reihe von Minor-Epitopen, die zwar ebenfalls immunogen sind (also die T-Zellantwort induzieren können), aber nur bei einer geringeren Population der Allergiker von klinischer Bedeutung sind. Bis heute ist nicht klar, ob die Therapie mit einem Major-Epitop ausreicht, die Sensibilisierung gegen das gesamte Allergen auch im Menschen zu unterdrücken, oder ob es nicht vielmehr notwendig ist, die Patienten mit einem Peptid-Cocktail zu behandeln.

Obwohl die ersten klinischen Studien mit solchen Katzenallergenpeptiden einen klinischen Erfolg zeigten, stellten sich bei den Patienten Nebenwirkungen ein, die in ihrer klinischen Ausprägung und den zugrunde liegenden Pathomechanismen grundsätzlich von den oben beschriebenen Nebenwirkungen der konventionellen Hyposensibilisierungstherapie unterscheiden sind. Patienten, die mit Peptiden behandelt worden sind, entwickelten Nebenwirkungen nicht vom Sofort- sondern vom verzögerten Typ. Es kam zu lokalen Rötungen und Schwellungen am Ort der Allergenapplikation bis hin zu Asthmaanfällen mit lang dauernder Bronchoobstruktion.

Hierbei handelt es sich um eine (ungewollte) Stimulation allergenspezifischer T-Zellen, in dem Sinne, dass die verabreichten Major-Epitope eben von den vorhandenen allergenreaktiven T-Zellen erkannt wurden und dieser Erkennungsprozess die Aktivierung der vorhandenen proallergischen T-Zellen induzierte. Im Grunde genommen belegen diese Nebenwirkungen das Konzept der verzögerten Soforttypreaktion, die hiermit eindeutig als T-Zell-abhängige Aktivierung von immunologischen Effektorzellen identifiziert werden konnte.

Die molekularbiologischen Fortschritte, die zur Aufklärung der Aminosäuresequenzen und Epitop-Charakterisierung der Allergene beitragen, haben auch noch eine andere wichtige Information liefern können: Das Vorkommen von so genannten Allergen-Isoformen. Diese leicht modifizierten Allergene unterscheiden sich in manchen Fällen nur in einer Aminosäure (Punktmutation) von der Allergen„ur“form, wie beispielsweise bei der Birkenpollenallergie (Isoformen des Birkenpollen-Allergens Bet v).

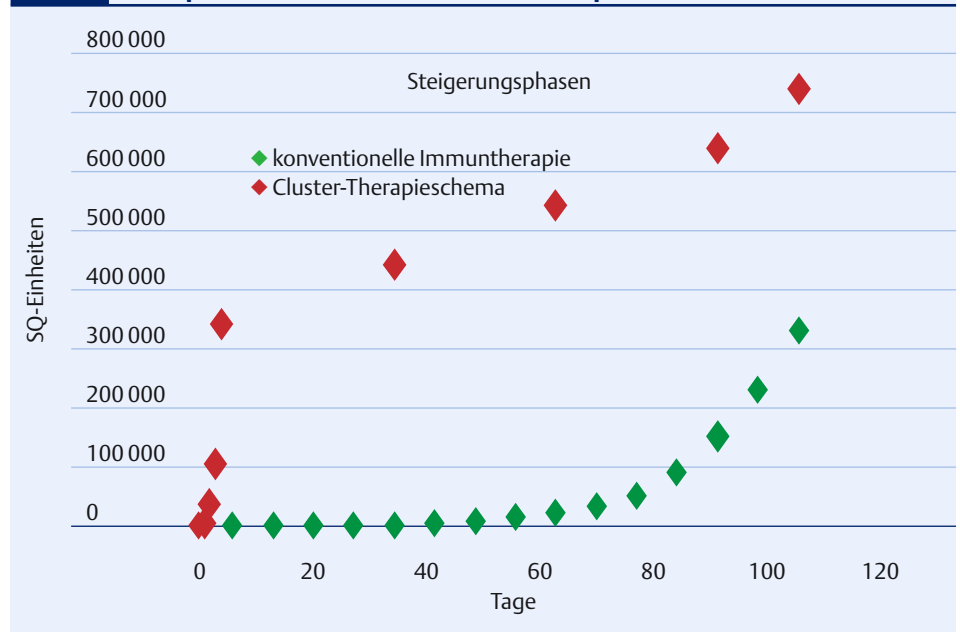
Solche Isoformen können natürlich auch künstlich im Labor erzeugt werden. Das Ziel ist hierbei, Isoformen zu synthetisieren, die zwar noch von T-Zellen erkannt werden, diese

aber nicht mehr aktivieren, sondern deaktivieren. In der Zellkultur war dies bereits möglich. Die therapeutische Verabreichung solcher Isoformen könnte also dazu beitragen, die Nebenwirkungsrate deutlich zu reduzieren. Denn dann müssten keine B-Zell-Epitope mehr injiziert werden, andererseits könnte die Effektivität deutlich gesteigert werden. Allerdings bleibt offen, ob eine solche Therapie auch unter In-vivo-Bedingungen die entsprechenden Resultate zeigt.

**Gentherapeutische Hyposensibilisierung**

Die Aufklärung der Aminosäuresequenz und der sie kodierenden DNA-Sequenzen lässt auch eine andere Form der Hyposensibilisierung möglich erscheinen. So ist es möglich, DNA-Sequenzen in entsprechende Zielzellen einzuschleusen – und zwar so effektiv, dass diese Zielzellen die DNA inkorporieren, ablesen und die darin enthaltenen Informationen in funktionstüchtige Proteine translatieren. Ein solches Vorgehen wäre auch grundsätzlich für DNA-Sequenzen von Allergenen vorstellbar. Der Weg der Einschleusung könnte mittels DNA-Injektionen erfolgen, die dann von allergenpräsentierenden Zellen aufgenommen werden. Anschließend beginnen diese, die Allergene selbst zu synthetisieren. Diese müssten

**Abb. 3** Therapieschema bei einer Cluster-Therapie



**Tab. 1** Behandlung von anaphylaktoiden Reaktionen nach Hyposensibilisierungsbehandlung

**allgemeine Maßnahmen**

Beim Auftreten allergischer Reaktionen sind folgende allgemeine Maßnahmen durchzuführen:

- sofortige Unterbrechung der Allergenzufuhr
- Staubbinde proximal zur Injektionsstelle zur Unterbrechung des venösen Abflusses und des arteriellen Einstroms
- gegebenenfalls subkutane Um- und Unterspritzung der Injektionsstelle mit 0,1–0,2 mg Adrenalin in ausreichendem Volumen

**zusätzlich bei Allgemeinreaktionen**

- Sauerstoffzufuhr
- großlumigen i.v.-Zugang legen
- Flach- oder Trendelenburg-Lagerung des Patienten (Ausnahme: Lungenödem)
- weitere Beobachtung des Patienten

**Reaktion**

**Behandlung**

**Lokalreaktion (Stadium 0)**

übermäßige Schwellung / Rötung der Injektionsstelle

allgemeine Maßnahmen (s.o.)

zusätzlich (je nach Schweregrad)

- Kühlen!
- Antihistaminikagabe (evtl. oral)

**leichte Allgemeinreaktion (Stadium 1)**

allgemeine Hautrötung, Urtikaria, Pruritus (insbesondere an den Handtellern und Fußsohlen), Schleimhautreaktionen (z.B. Nase, Konjunktiven); Allgemeinreaktionen (z.B. Unruhe, Kopfschmerz)

allgemeine Maßnahmen (s.o.)

zusätzlich

- Blutdruck und Pulskontrolle
- Gabe eines H<sub>1</sub>-Antihistaminikums und eines H<sub>2</sub>-Antihistaminikums (z.B. Dimetindenmaleat 8 mg und Cimetidin 400 mg, jeweils i.v.) und eines Kortikosteroids (50–125 mg Prednisolon oder Äquivalente i.v.)

**ausgeprägte Allgemeinreaktion (Stadium 2)**

Kreislaufdysregulation (Blutdruck-, Pulsveränderung); Atemnot (leichte Dyspnoe, beginnender Bronchospasmus); Stuhl- bzw. Urindrang; Angstgefühl

**bei pulmonaler Reaktion**

- Inhalation eines Betasympathomimetikums oder Adrenalin
- bei Progredienz: Adrenalin 1 mg/10 ml (0,1 mg/min. i.v.)

**bei kardiovaskulärer Reaktion**

- Ringer-Laktat-Lösung ≥ 500 ml i.v.

**weiterhin wie bei Stadium 1, aber**

- 250–500 mg eines Kortikosteroids i.v.

**starke Allgemeinreaktion (Stadium 3)**

sehr selten, aber unter Umständen innerhalb von Sekunden nach der Injektion: Schock (schwere Hypotension, Blässe); Bronchospasmus mit bedrohlicher Dyspnoe; Bewusstseins-trübung oder -verlust, gegebenenfalls mit Stuhl- bzw. Urinabgang

**bei pulmonaler Reaktion**

- wie bei Stadium 2, bei unzureichendem Therapieeffekt zusätzlich Theophyllin initial 5 mg/kg Körpergewicht i.v.

**bei kardiovaskulärer Reaktion zusätzlich**

- Ringer-Laktat-Lösung ≥ 2 000 ml i.v.
- Kolloide (z.B. HES 200 000, bis zu 2 000 ml i.v.)
- Adrenalin 1 mg/10 ml (0,1 mg/min. i.v.) oder Dopamin 2,5–5 mg/70 kg/min i.v.
- bei Progredienz nach etwa 1 mg Adrenalin:
  1. Noradrenalin 0,05–1 mg/min
  2. H<sub>1</sub>-Antagonist+ H<sub>2</sub>-Antagonist i.v. (Dosis s. Stadium 1)

**anschließend**

- 1 000 mg Prednisolon oder Äquivalente i.v.

**vitales Organversagen (Stadium 4)**

manifestes Versagen der Vitalfunktionen (Atem- / Kreislaufstillstand)

- Reanimation (Intubation, Beatmung, externe Herzdruckmassage)
- Adrenalin (+ Dopamin + Noradrenalin)
- weitere Volumensubstitution

Die Dosierungsempfehlungen gelten für Erwachsene. Bei Kindern müssen die Dosierungen dem Körpergewicht entsprechend angepasst werden!

**Nach anaphylaktoiden Reaktionen sind unter Umständen Dosisreduktionen des Allergenextrakts für die weitere Hyposensibilisierung erforderlich. Bitte vergleichen Sie hierzu die Angaben in Tabelle 2: Weiteres Vorgehen nach Nebenreaktionen!**

nach (14); ergänzt nach Tryba et al.: Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen, *Allergo J* 1994; 3: 211–224

dann den T-Zellen dargeboten werden. Hierbei – so hofft man – wird eine antiallergische T-Zellantwort ( $T_{H1}$ -Antwort) mit einem allergenprotektiven Charakter induziert.

In tierexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass derartig gengeimpfte Mäuse vor einer Sensibilisierung geschützt sind. Aber auch hier ist man natürlich noch weit davon entfernt, eine solche Therapie für die Patienten zugänglich zu machen. Es gibt eine Reihe von Problemen, die einer intensiven Bearbeitung bedürfen:

- Welche Zellen nehmen die injizierte DNA auf? Sind es nur die allergenpräsentierenden Zellen oder auch andere?
- Wie stabil wird die DNA in die Zielzellen inkorporiert, und wie lange produzieren derartig transgenierte Zielzellen die Allergene?
- Führt die DNA-Injektion mit daraus resultierender Allergenproduktion und Peptidpräsentation immer zur Induktion einer anti-allergischen Immunantwort oder könnte es auch sein, dass eine proallergische Immunantwort mit einer IL-4- und IL-5-Produktion das Resultat eines solchen therapeutischen Manövers wäre?
- Reicht eine einmalige DNA-Injektion oder müssen mehrere Injektionen in nachfolgenden Abständen durchgeführt werden?

Trotz dieser Fragen ist die Attraktivität eines solchen Konzeptes nicht zu unterschätzen, da hiermit kosten-

sparend große Kollektive und insbesondere Risikopersonen vor einer Allergie geschützt werden könnten.

### Wissenschaftlicher Fortschritt praktisch umgesetzt

Für die praktische Durchführung der spezifischen Immuntherapie existieren verschiedene Empfehlungen. Grundsätzlich wurden alle der aufgezeigten Schemata auf der Basis empirischer Erfahrungen entwickelt. Welches das „optimale“ Durchführungsschema für die SIT ist, ist bis dato nicht bekannt. Dennoch haben sich bestimmte Empfehlungen aufgrund besonders günstiger Ergebnisse in kontrollierten Studien weitgehend durchgesetzt und werden daher heute als „Standardschemata“ bezeichnet. Nach Angaben eines Expertenforums der WHO besteht das Standardschema der Hyposensibilisierung aus einer Dosissteigerungsphase und einer Erhaltungsphase mit einer individuellen Erhaltungsdosis. Diese Einschätzung stimmt mit den in Europa und USA geltenden Empfehlungen überein.

In der Praxis besteht ein Hauptproblem der spezifischen Immuntherapie in der Therapietreue der Patienten während der zeitintensiven Dosissteigerungsphase. Aus beruflichen und/oder privaten Gründen können oder wollen zahlreiche Patienten eine derart aufwändige Behandlung nicht durchführen lassen. Daher wurde seit langem nach verkürzten Schemata gesucht. Doch auch wenn schon vor geraumer Zeit über Cluster- und Rush-Therapie-

schemata mit Inhalationsallergenen berichtet wurde, haben sich diese in der Praxis bislang nicht durchsetzen können. Zurückzuführen ist dies wohl in erster Linie darauf, dass in einigen früheren Studien vermehrt Nebenwirkungen beobachtet wurden. Das war jedoch immer dann der Fall, wenn entweder wässrige Lösungen verwendet wurden oder die Abstände zwischen den Behandlungstagen zum Teil mehr als drei Wochen betragen.

Die Cluster-SIT entstand aus dem Wunsch, die Anzahl der Patientenbesuche möglichst gering zu halten – bei einer gleichzeitig möglichst hohen Anzahl verabreichter Injektionen und somit einer möglichst hohen Gesamtallergendosis mit entsprechender Wirksamkeit. Folgerichtig bestand die Cluster-SIT im Wesentlichen aus einer Injektionsserie von etwa zwei bis drei Injektionen je Besuchstag. Der Abstand zwischen den einzelnen Injektionen sollte mindestens 30 Minuten betragen. Die Dosierung folgt hierbei einem festgelegten Dosissteigerungsschema.

Ursprünglich wurde empfohlen, hierauf eine etwa dreiwöchige Pause folgen zu lassen. Mehrere Studien erprobten beispielsweise ein Konzept, bei dem elf Injektionen in fünf Besuchen mit dreiwöchigen Behandlungsintervallen verabreicht wurden. Hierbei trat jedoch eine relativ hohe Zahl von Nebenwirkungen auf. Eine mögliche Ursache – die allerdings weder durch klinische noch durch experimentelle Daten

**Tab. 2** Weiteres Vorgehen nach Nebenreaktionen

Nebenreaktion	weiteres Vorgehen	
Stadium 0		
Durchmesser der Schwellung		
Kinder	Erwachsene	
< 5 cm	< 8 cm	Wiederholung der letzten Dosis
5–7 cm	8–12 cm	Dosisreduktion 1 Schritt im Dosierungsschema
7–12 cm	12–20 cm	Dosisreduktion 2 Schritte im Dosierungsschema
12–17 cm	> 20 cm	Dosisreduktion 3 Schritte im Dosierungsschema
> 17 cm		
Stadium 1	Dosisreduktion 2–3 Schritte im Dosierungsschema, langsamere Dosissteigerung	
Stadium 2	Dosisreduktion 3–5 Schritte im Dosierungsschema, langsamere Dosissteigerung	
Stadium 3 und 4	Eignung des Patienten für eine spezifische Immuntherapie generell überprüfen. Im Falle einer Weiterbehandlung sicherheitshalber wieder mit Fl. 1 beginnen!	
<i>nach (14)</i>		

### Ins Netz gegangen

<http://www.cat.at/pollen/>

Ob deutschland- oder europaweit – unter dieser Internetadresse können Sie sich direkt über die aktuelle Situation des Pollenflugs informieren. Je nach Wunsch gibt es eine grobe Übersicht, Sie können sich aber auch die Pollenflugvorhersage einzelner Länder ansehen. Wenn Sie eine Reise planen, können Sie hier nachschlagen, in welchem Gebiet mit welchen Pollen zu rechnen ist, pro Pollentyp finden sich drei Karten pro Monat.

<http://www.aeda.de>

Den Ärzteverband deutscher Allergologen (ADA) e.V. findet man unter dieser Internetadresse. Neben frei zugänglichen Informationen rund um den Verband (Vorstand, Regionalgruppen, Arbeitsgruppen, Qualitätssicherung oder Veranstaltungen) bietet der ADA für seine Mitglieder verschiedene Online-Foren – hier reichen die Themen von der Allergiediagnostik und -therapie bis hin zu Abrechnungsfragen oder zur Berufspolitik. Mitglieder können aber auch eine Info-Datenbank nutzen, in der neben einer Literaturrecherche zum Beispiel auch eine Allergie-Informationsdatenbank zur Verfügung steht.

<http://www.schimmelpilz.de/>

Schimmelpilze bilden in Wohnräumen eine zunehmende Allergienquelle. Diese Homepage bietet nicht nur aktuelle Informationen für Betroffene. Hier finden sich neben Basisinformationen zu Schimmelpilzen und zu Schimmelpilzallergien auch Adressen von Dienstleistern („Hilfe vor Ort“), die bei speziellen Problemen behilflich sein können. Für den schnelleren Überblick sind diese in die Kategorien „Bauen, Sanieren, Restaurieren“, „Sachverständige“, „Rechtsberatung“ und „Gesundheit“ unterteilt. Eine zusätzliche Link-Sammlung bietet aber sicherlich auch für Spezialisten noch den einen oder anderen neuen Hinweis.

<http://www.dermis.net/cgi-bin/atopiefrage/erster.asp>

In nur fünf bis sechs Minuten lässt sich der Erlanger Atopie-Fragebogen ausfüllen. Hier kann jeder seinen persönlichen „Atopie-Score“ berechnen lassen. Die Auswertung erhält man sofort nach dem Ausfüllen zugeschickt. Die Daten werden für eine Studie anonym gespeichert und vertraulich behandelt.

gestützt wird – ist, dass eventuell eine Akkumulation der Depot-Allergene auftreten könne, die zu einer verstärkten Allergenexposition und somit zu verstärkten unerwünschten Wirkungen führen würde.

Daher wurden vor kurzem Studien durchgeführt, bei denen eine spezifische Immuntherapie nach dem Cluster-Schema mit Depot-Präparaten und kürzeren Behandlungsintervallen erfolgte (8, 22, 34). Bei einer großen Untersuchung an 657 Patienten war die Nebenwirkungsrate für das Cluster-Schema mit Inhalationsallergenen extrem gering und signifikant niedriger als bei einer vergleichend durchgeführten Therapie mit wässrigen Extrakten (34).

Die Dosissteigerung erfolgte hierbei innerhalb von nur zwei bis vier Tagen. Offensichtlich ist daher im Gegensatz zu früheren Annahmen gerade die Cluster-SIT mit Depot-Präparaten sicherer als mit wässrigen Extrakten. Die Ergebnisse weiterer Studien unterstützen diese Hypothese: So wurden kürzlich die Daten von 247 Patienten hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen des Cluster-Therapieschemas in der Dosissteigerungsphase analysiert. In diesem Fall erhielten die Patienten zwei bis drei Injektionen je Behandlungstag in wöchentlichen Abständen (Abb. 3). Insgesamt waren 89 systemische Reaktionen (entsprechend 1,96% aller Injektionen) zu verzeichnen. Art und Anzahl der unerwünschten Reaktionen bei dem verwendeten Cluster-SIT-Schema entsprachen dem üblichen Rahmen.

Für die Patienten existiert somit eine mögliche Alternative zu herkömmlichen Therapieoptionen. Der große Vorteil der Cluster-SIT ist der geringe Zeitaufwand, da bereits innerhalb von zwei bis vier Behandlungstagen die ansonsten sehr zeitaufwändige Dosissteigerungsphase durchgeführt werden kann. Das Verfahren eignet sich daher insbesondere für Patienten, die aufgrund beruflicher oder privater Einschränkungen eine Hyposensibilisierung ablehnen müssten. Die Cluster-SIT wird bislang nur in wenigen spezialisierten Zentren angeboten. Auskünfte erteilen die Autoren gern auf Rückfrage.

### Current Standard and New Approaches? – Specific Immunotherapy in Allergic Rhinoconjunctivitis

*Specific immunotherapy (SIT) of allergic disorders involves application of gradually increasing doses of extracts of the material to which the individual is sensitive. SIT represents the only specific treatment that can be offered to allergic patients besides allergen avoidance. SIT has been widely used in pollen allergic rhinitis, and the clinical efficacy has been demonstrated in several controlled clinical trials. The underlying mechanism of this treatment is still not understood. Previous studies have focussed on changes in serum antibodies, including blunting of seasonal rises in specific IgE and increase in specific IgG antibodies, especially of the IgG4 isotype. Recent studies suggested an effect on T lymphocytes, leading to a switch from a predominant Th2 response (IL-4, IL-5) to a Th1 response (IFN- $\gamma$ ). The switch of cytokine profile to a predominant IFN- $\gamma$  response results in inhibition of IL-4 dependent IgE production, reinforced by a decrease in the production of IL-4 by Th2 cells. SIT was shown to be an effective treatment modality in allergic rhinoconjunctivitis. It decreased symptoms, medication intake, reactivity in specific nasal and conjunctival provocation tests, inflammatory markers and might induce a switch from a predominant Th2 cell profile to a Th1 profile. Efficacy of SIT is dependent on the allergen the individual patient is sensitive to, the quality and total amount of allergen applied, and the SIT schedule.*

### Key Words

*specific immunotherapy – allergic rhinoconjunctivitis*

### Literatur bei den Verfassern / bei der Redaktion

### Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. Ludger Klimek  
Zentrum für Rhinologie und Allergologie  
Schöne Aussicht 38  
65193 Wiesbaden