

# SUBLINGUALE ALLERGEN-IMMUNTHERAPIE BEI GRÄSER- ODER BAUMPOLLENALLERGIE

---

**Prof. Dr. med. Oliver Pfaar**

Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Sektion Rhinologie und Allergologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Philipps-Universität Marburg

**VNR: 2760909013385970019 | Gültigkeit: 29.02.2024 – 28.02.2025**

## 1 EINLEITUNG

Weltweit leiden zahlreiche Menschen an Allergien, davon Schätzungen zufolge allein 500 Millionen an allergischer Rhinitis (AR) [Bousquet *et al.* 2008]. Vor allem in westlichen Ländern wird eine steigende Allergieprävalenz berichtet. Allerdings scheint sich die Prävalenz in einigen Industrieländern auf hohem Niveau zu stabilisieren [von Mutius 2016].

In Deutschland ist etwa ein Viertel der Bevölkerung von einer Allergie betroffen und schätzungsweise doppelt so viele Menschen weisen eine Sensibilisierung gegen häufige Umweltallergene auf [Ring 2019]. Sensibilisierungen sind Voraussetzung für die klinische Manifestation einer allergischen Reaktion, allerdings kommt es nicht grundsätzlich bei jeder Sensibilisierung auch zum Auftreten allergischer Symptome [Ring 2019]. Oftmals manifestieren sich Allergien bereits im Kindesalter. So betrifft die AR beispielweise ca. 5 % der Kinder unter vier Jahren. Nach einem Anstieg im Schulalter sind Adoleszente und junge Erwachsene zu schätzungsweise 20 % betroffen [von Mutius 2016].

Allergische Erkrankungen führen zu erheblichen Beeinträchtigungen der Aktivitäten (z. B. Schulausfall und Arbeitsunfähigkeit) und stellen eine große ökonomische Belastung dar, die allein in Deutschland mit schätzungsweise 5 – 10 Milliarden Euro jährlich zu beziffern ist [von Mutius 2016].

Neben der AR stellen die allergische Rhinokonjunktivitis (ARC) und das allergische *Asthma bronchiale* (AA) weitere durch Inhalationsallergene verursachte allergische Erkrankungen dar. Gemeinsam ist den Patienten die genetische Disposition, auf eigentlich harmlose Substanzen aus der Umwelt überempfindlich zu reagieren, sowie der Nachweis von spezifischen IgE-(Immunglobulin-E-)Antikörpern [von Mutius 2016, Weidinger *et al.* 2016]. Zu den führenden Inhalationsallergenen zählen Allergene aus Gräser- oder Baumpollen [Pfaar *et al.* 2019b]. In Europa sind 38 % der Allergiker mit inhalativen Allergien auf Gräser sensibilisiert, 24 % auf Birke [Heinzerling *et al.* 2009]. In ca. 80 – 90 % der Fälle sind diese Sensibilisierungen auch klinisch relevant [Burbach *et al.* 2009].

Symptomatische Therapien lindern die Beschwerden allergischer Erkrankungen zwar vorübergehend, können aber häufig keine ausreichende Symptomkontrolle erzielen. Auch die Allergenkarenz ist in vielen Fällen, insbesondere während der Pollensaison, nicht ausreichend bzw. dauerhaft möglich. Als einzige Behandlung, die kausal den natürlichen Verlauf allergischer Erkrankungen günstig beeinflussen kann, kommt die Allergen-Immuntherapie (AIT) infrage [Pfaar *et al.* 2021a].

Diese Fortbildung gibt einen Überblick zum Krankheitsbild von Gräser- oder Baumpollenallergien und zur Behandlung mittels sublingualer AIT, die die Patienten eigenständig – mit regelmäßigen ärztlichen Kontrollen – zu Hause durchführen können.

Da der Fokus der vorliegenden CME auf der Allergen-Immuntherapie liegt, sind darüber hinausgehende Maßnahmen nicht Gegenstand dieser Fortbildung. Dennoch sollte erwähnt werden, dass auch symptomlindernde medikamentöse Therapien in Betracht gezogen werden sollten.

## 2 KRANKHEITSBILD

Inhalative Allergien und ihre Krankheitsbilder AR, ARC und AA entstehen durch die Inhalation von Allergenen (u. a. aus verschiedenen Gräser- oder Baumpollen), wodurch eine Immunreaktion ausgelöst wird. Die inhalative Allergie äußert sich zunächst häufig als AR oder ARC, bei unbehandelter oder unzureichend kontrollierter Allergie kann es zu einem sogenannten Etagenwechsel mit AA als Folge kommen. So ist beispielsweise das Asthmarisiko bei erwachsenen Patienten mit AR um den Faktor 3,2 im Vergleich zu Gesunden erhöht. Asthma gilt als wichtige atopische Komorbidität der AR und tritt bei 32 % der Patienten im Kindesalter und 16 % der Erwachsenen auf [Bachert und Klimek 2019].

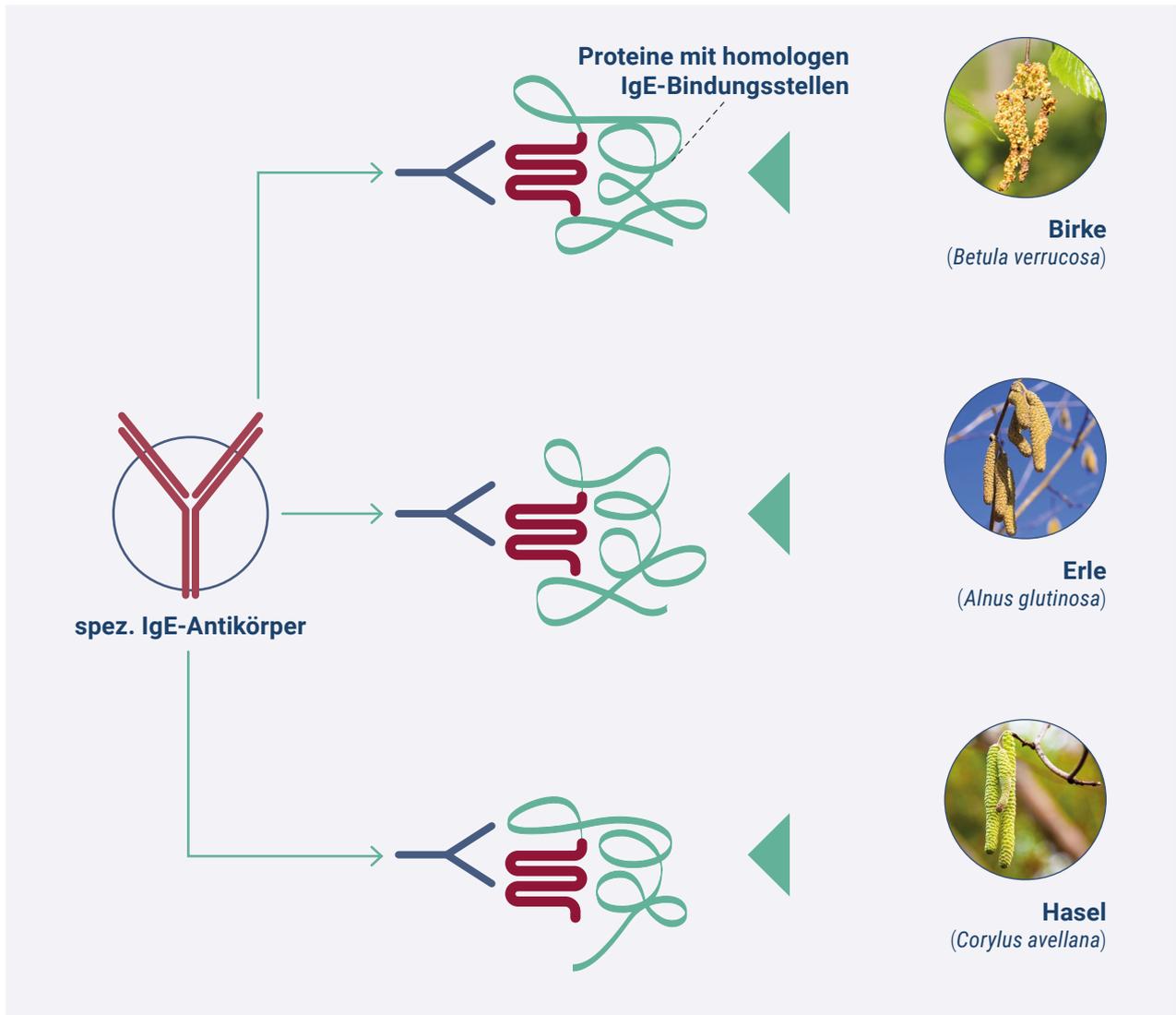
Die Allergenbelastung der Patienten kann insbesondere in der Pollensaison sehr hoch und eine Allergenkarenz im Alltag schwer umsetzbar sein. Zudem sind auch Allergien gegen mehrere Allergene mit zeitversetztem saisonalem Auftreten möglich. Dadurch sind die Betroffenen über viele Monate im Jahr Allergenen ausgesetzt. Weiterhin können immunologische (IgE-vermittelte) und klinische Kreuzreaktionen – insbesondere innerhalb der Birken-homologen Gruppe der Frühblüher, die u. a. Birke, Erle, Hainbuche, Hasel,

Eiche und Buche umfasst – auftreten (Abbildung 1) [Kleine-Tebbe *et al.* 2019].

Folglich leiden Birkenpollenallergiker mit entsprechenden Kreuzreaktionen auf strukturähnliche Allergene nicht nur während der Birkenpollensaison unter allergischen Beschwerden, sondern zusätzlich in der Pollenflugsaison anderer Frühblüher, beispielsweise Erle oder Hasel. Dadurch kann die Pollenflugsaison von November bis Juli reichen.

Klimatische Veränderungen, die mit globaler Erwärmung und Kohlendioxid- sowie Ozonanstieg, UV-Strahlung und Luftschadstoffen einhergehen, dürften zukünftig dazu beitragen, dass die (Baum-) Pollensaison und folglich die Pollenbelastung für Allergiker immer länger und intensiver wird [Barnes 2018, Buters *et al.* 2019].

Zudem steigt die Frequenz von Pollen-Nahrungsmittel-Allergien (PFAS bzw. orales Allergiesyndrom), bei denen zusätzlich gastrointestinale Symptome und anaphylaktische Reaktionen auftreten können. PFAS betreffen etwa 47 – 70 % der Pollenallergiker [Muluk *et al.* 2018].



**Abbildung 1:** Übersicht über die Vertreter der homologen Gruppe der frühblühenden Bäume, die besonders häufig Allergien auslösen. Schematische Darstellung von kreuzreaktiven Frühblüher-Allergenen mit Bindung des IgE-Antikörpers. IgE: Immunglobulin E

**SYMPTOMATIK**

**Allergische Rhinitis (AR)/allergische Rhinokonjunktivitis (ARC)**

Infolge einer Schleimhautirritation kommt es bei der AR zu Niesreiz, Rhinorrhoe, nasaler Obstruktion, Juckreiz, Riechstörung und Kopfschmerzen. Auch die Ohrtrumpete und das Mittelohr, der Rachen, die Nasennebenhöhlen sowie der Tracheobronchialtrakt können betroffen sein

[Heppt und Heppt 2016a]. Bei der ARC tritt neben einer allergischen Entzündung der Nasenschleimhaut eine Erkrankung der Bindehaut und der Augenlider auf.

Oftmals bestehen starke Beeinträchtigungen der Lebensqualität durch begleitende Schlafstörungen, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen und eingeschränkte Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz [Bachert und Klimek 2019, Heppt und Heppt 2016a].

### Allergisches Asthma bronchiale (AA)

Die Symptomatik des AA ist mit einer anfallsartigen Atemnot als Reaktion auf den auslösenden Reiz/das Allergen verbunden und umfasst zudem pfeifende Atemgeräusche, bronchiale Hyperreagibilität, verlängerte Expiration sowie trockenen oder obstruktiven Husten. Oftmals ist nächtlicher Husten das erste Anzeichen eines sich entwickelnden Asthmas. Die Lungenfunktion ist im symptomfreien Intervall ge-

gebenenfalls normal, meist tritt bei den Betroffenen eine (teil-)reversible obstruktive Ventilationsstörung auf [Hamelmann *et al.* 2019].

Durch AA entstehen enorme Beeinträchtigungen im Alltag und in der Lebensqualität, oftmals schon im Kindesalter. Nicht selten geht die Erkrankung mit einer Minderung der Schulleistungen und der Produktivität im Beruf einher [GINA Report 2021].

## 3 DIAGNOSE

### 3.1 ANAMNESE

Bei der Diagnose von Gräser- oder Baumpollenallergien kommt der Anamnese eine große Rolle zu: Neben der Erfassung einer möglichen erblichen Prädisposition ist die Eingrenzung der Allergieauslöser das Ziel. Zudem sollte erfasst werden, ob die Symptomatik einer Saisonalität unterliegt, da dies bereits ein Hinweis auf eine Immunreaktion gegenüber saisonalen Allergenen sein kann.

Provokationstests wird die Reaktion des Körpers auf bestimmte Allergene getestet. Hauttests dienen dabei dem indirekten Nachweis von IgE (Sensibilisierung). Im Rahmen von Bluttests kann die Menge nachweisbarer IgE-Antikörper bestimmt werden. Provokationstests dienen der Erfassung der klinischen Relevanz. Sie kommen zum Einsatz, wenn die Reaktion im Hauttest nicht mit der klinischen Symptomatik korreliert. Pollenallergien lassen sich meist bereits zuverlässig durch die Anamnese und den Hauttest nachweisen, während bei perennialen Allergien häufiger eine Divergenz zwischen Haut- und Bluttestergebnissen sowie der Klinik auftritt [Heppt und Heppt 2016b, Pfaar *et al.* 2014a].

### 3.2 DIAGNOSTISCHE TESTVERFAHREN

Die wichtigsten *In-vitro*- und *In-vivo*-Verfahren für die Diagnostik sind Hauttests (z. B. Pricktest), Bluttests sowie Provokationstests (Abbildung 2). Bei Haut- und

Ein Algorithmus zur Allergiediagnose ist in Abbildung 3 zusammengefasst [Pfaar *et al.* 2019b, Trautmann und Kleine-Tebbe 2017].

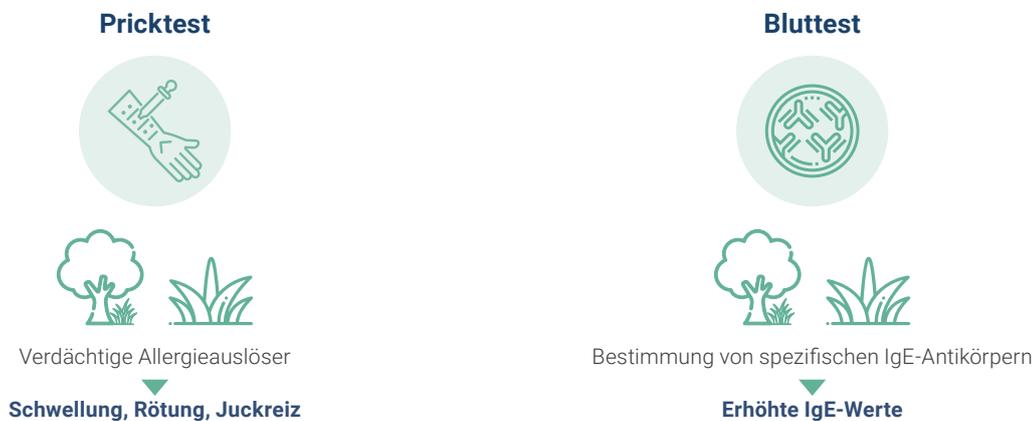
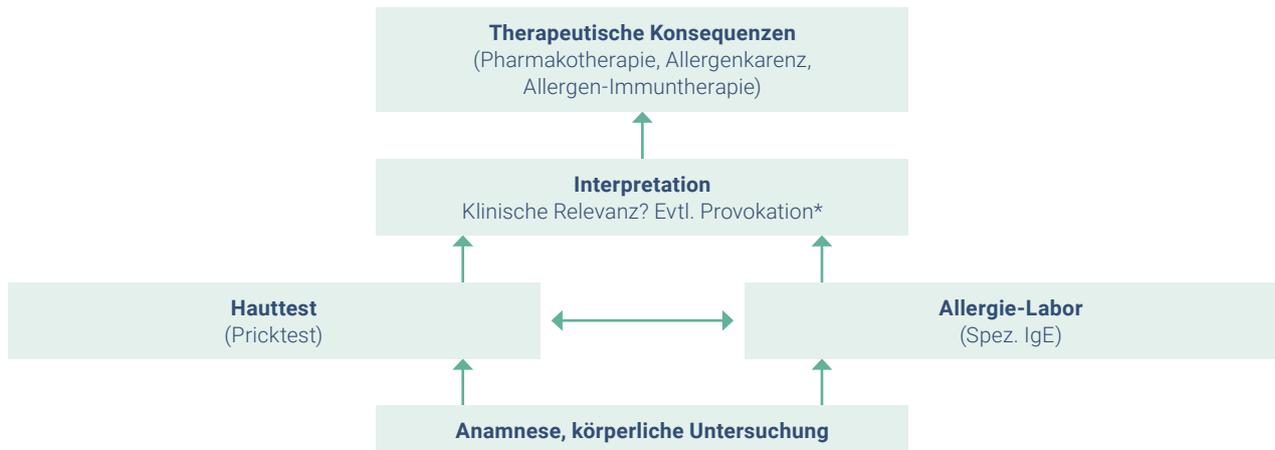


Abbildung 2: Testverfahren für die Allergiediagnose. IgE: Immunglobulin E



**Abbildung 3:** Algorithmus zur Allergiediagnose und zu möglichen therapeutischen Konsequenzen; modifiziert nach [Pfaar *et al.* 2019b, Trautmann und Kleine-Tebbe 2017]. IgE: Immunglobulin E

\*Bei Divergenz zwischen Haut-/Bluttestergebnissen und der Klinik

## 4 ALLERGEN-IMMUNTHERAPIE (AIT)

Im Rahmen einer AIT werden den Patienten wiederholt die jeweiligen Allergene verabreicht, gegen welche sie allergisch sind. Dies kann entweder subkutan (SCIT) oder über die Mundschleimhaut (SLIT) erfolgen [Jutel *et al.* 2015].

Eine Indikation zur AIT besteht bei Patienten mit AR/ARC bzw. AA, bei denen eine allergenspezifische IgE-vermittelte Sensibilisierung gegen klinisch relevante Allergene sowie eine entsprechende Symptomatik vorliegen und eine Allergenkarrenz nicht ausreichend möglich ist [Muraro *et al.* 2018, Pfaar *et al.* 2014a, Roberts *et al.* 2018]. Die AIT sollte dabei möglichst früh nach der Allergiediagnose in Erwägung gezogen werden, um Komorbiditäten und einen Etagenwechsel einschließlich der Entstehung eines AA zu vermeiden. Die AIT kann auch bei Patienten indiziert sein, die unter rein symptomatischen Standardtherapien Nebenwirkungen haben oder von den Langzeit- und Präventiveffekten der AIT profitieren möchten [Pfaar *et al.* 2020, Roberts *et al.* 2018].

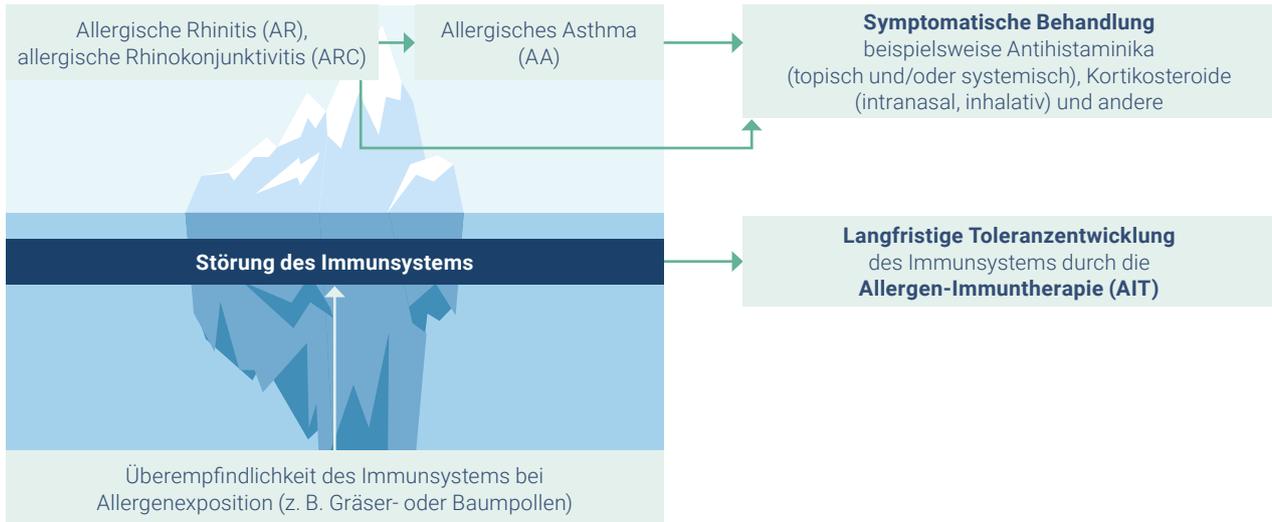
Die AIT ist eine kausale, immunmodulierende Therapie, bei der durch die Gabe von Allergenextrakten spezifische blockierende Antikörper, toleranzinduzierende Zellen und Botenstoffe aktiviert werden, die eine weitere Verstärkung der allergeninduzierten Immunantwort

verhindern, die spezifische Immunantwort blockieren sowie die Entzündungsreaktion im Gewebe dämpfen [Jutel *et al.* 2015, Pfaar *et al.* 2014a, Roberts *et al.* 2018]. Sie ist die einzige Behandlungsform, die – neben der oftmals schwer umzusetzenden Allergenkarrenz – kausal den natürlichen Verlauf allergischer Erkrankungen günstig beeinflussen kann.

Klinische Studien belegen die Wirksamkeit der AIT auch noch Jahre nach Beendigung der Therapie. So zeigen die Langzeitdaten der PAT-(*Preventive-Allergy-Treatment*-)Studie anhaltende klinische Effekte sowie eine Asthma-Prävention bei Kindern mit ARC bis zu sieben Jahre nach der Behandlung mit einer subkutanen AIT (SCIT) [Jacobsen *et al.* 2007]. In einer weiteren Kinderstudie reduzierte die AIT signifikant das Risiko für das Auftreten von Asthmasymptomen während der Studie und in der zweijährigen Nachbeobachtungsphase mit der sublingualen AIT (SLIT) [Valovirta *et al.* 2018]. Auch gemäß einer großen retrospektiven Kohortenstudie kann eine AIT bei Patienten mit AR die Progression zum AA verhindern bzw. das Progressionsrisiko signifikant senken. Dabei war der präventive Effekt für eine AIT über drei oder mehr Jahre größer verglichen mit einer Therapiedauer von weniger als drei Jahren [Schmitt *et al.* 2015]. Retrospektiv erhobene *Real-World*-Daten aus einer

Verschreibungsdatenbank ergaben zudem eine langsamere AR-Progression, ein selteneres Auftreten von Asthma sowie eine verlangsamt Asthmaprogression unter AIT mit Sublingualtabletten [Zielen *et al.* 2018].

Eine AIT zielt somit nicht nur auf die Symptome, sondern vor allem auch auf die Ursache von Allergien ab, indem sie die immunologische Progression von der AR/ARC zum AA oder Neusensibilisierungen durch eine Immuntoleranz gegenüber dem Allergen verhindern kann (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Gegenüberstellung von Allergen-Immuntherapie und symptomatischer Therapie bei inhalativen allergischen Erkrankungen.

Die Reduktion von Neusensibilisierungen und ein vermindertes Asthmarisiko gelten als wichtige Gründe, den Therapiebeginn im Kindes- und Jugendalter möglichst früh zu wählen. Dabei ist es ratsam, solche Präparate zu berücksichtigen, für die entsprechende Effekte in Kinderstudien gezeigt worden sind [Pfaar *et al.* 2014a, Roberts *et al.* 2018].

Übertragung der Wirksamkeit von Einzelpräparaten auf alle Präparate einer Applikationsform abzusehen [Pfaar *et al.* 2014a, Roberts *et al.* 2018].

Gemäß S2k-Leitlinie zur AIT ist diese auf längere Dauer betrachtet im Vergleich zur Pharmakotherapie bei AR und allergischem Asthma deutlich kosteneffektiver. Hierfür ist allerdings die Adhärenz der Patienten von großer Bedeutung, ebenso wie die produktspezifische Wirksamkeit [Pfaar *et al.* 2014a]. Verschiedene Metaanalysen belegen die Wirksamkeit der AIT für bestimmte Allergene und Altersgruppen [Dhmi *et al.* 2017a, Dhmi *et al.* 2017b]. Allerdings ist die Aussagekraft von Metaanalysen begrenzt, da sich die einbezogenen Studien hinsichtlich ihres Designs und der Ergebnisse stark unterscheiden und teilweise von geringer Qualität sind. Vielmehr sollte eine produktspezifische Bewertung erfolgen. Dabei ist von einer verallgemeinernden

Ein wichtiges Qualitätskriterium bei der Wahl einer AIT ist der Zulassungsstatus. Gemäß der 2008 erlassenen Therapieallergene-Verordnung (TAV) bedürfen Präparate, die häufige Allergene enthalten (z. B. Gräser- und Baumpollen sowie Hausstaubmilben), der Zulassung gemäß dem Arzneimittelgesetz (AMG). Die zuvor als Individualrezeptur vertriebenen Allergenpräparate müssen sich nachträglich einem Zulassungsverfahren unterziehen, neue Allergenpräparate können erst nach erfolgter Zulassung auf den Markt gebracht werden (bereits vor Erlass der TAV zugelassene Allergenpräparate behalten ihren Status) [TAV 2008]. Im Zulassungsverfahren erfolgt die Überprüfung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit [Pfaar *et al.* 2014a]. Zu beachten ist, dass auch die Präparate, die sich derzeit in einem laufenden Zulassungsverfahren im Rahmen der TAV-Übergangsfrist befinden, bis zur Entscheidung über die Zulassung verkehrsfähig sind. Zugelassene Allergenpräparate mit

dokumentierter Wirksamkeit und Sicherheit (oder gemäß der TAV verkehrsfähige Präparate, für die bereits in klinischen Studien ein entsprechender Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweis erbracht wurde) sollten bevorzugt eingesetzt werden [Pfaar *et al.* 2014a]. Auch der GKV-Spitzenverband (GKV-SV) und die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) empfehlen in der Arzneimittel-Rahmenvorgabe erstmals für das Jahr 2021 und nun erneut für das Jahr 2022 den Einsatz von zugelassenen Therapieallergenen bei Neueinstellungen, sofern zugelassene Therapieallergene in gleicher Darreichungsform verfügbar sind [GKV-SV- und KBV-Rahmenvorgaben 2021; GKV-SV- und KBV-Rahmenvorgaben 2022].

Die AIT ist in Form der SLIT sowie der SCIT verfügbar:

- Sublinguale Immuntherapie (SLIT):
  - Allergen-Tabletten (Lyophilisat oder Presstablette)
  - Allergen-Tropfen
- Subkutane Immuntherapie (SCIT) mit Injektionen

Die SLIT bietet den Vorteil, dass diese sublingual in Form von Allergen-Tabletten oder -Tropfen erfolgen kann und somit im Gegensatz zur SCIT ohne Injektionen auskommt. Zudem erfordert die sublinguale Therapie mit Allergen-Tabletten keine Kühlung der Präparate und die Einnahme ist jederzeit flexibel möglich. Die Ersteinnahme erfolgt unter ärztlicher Aufsicht, anschließend sind durch das *Home Treatment* nach ausführlicher Schulung und intensiver Information des Patienten weniger Praxisbesuche notwendig, wodurch die Patienten unabhängiger sind und ihre Therapie flexibler in den Alltag integrieren können. Die sublinguale Form der AIT zeigt im Hinblick auf anaphylaktische und andere schwere systemische Reaktionen ein besseres Sicherheitsprofil als die SCIT [Pfaar *et al.* 2014a]. Wichtig ist, die Vor- und Nachteile aller verfügbaren Darreichungsformen mit dem Patienten zu besprechen, um die für ihn am besten geeignete Form zu wählen.

Diese Fortbildung beschränkt sich auf sublinguale Allergenpräparate, da für diese aktuellere und umfangreichere Studiendaten zur Verfügung stehen.

## 5 THERAPIE VON GRÄSER- ODER BAUMPOLLENALLERGIEN MITTELS SUBLINGUALER AIT

Die sublinguale AIT bietet Patienten mit Pollen-induzierter AR/ARC eine kausale Therapie, deren Wirksamkeit und Sicherheit durch zahlreiche Studien belegt ist. Die Wirksamkeit einer AIT kann anhand von Symptom-scores, Medikamentenscores sowie kombinierten Symptom-Medikamentenscores und anderen Verfahren (z. B. visuelle Analogskala, VAS) gemessen werden [Pfaar *et al.* 2014a]. Eine standardisierte und global harmonisierte Methode für die Bewertung der klinischen Wirksamkeit einer AIT stellt der von der Europäischen Akademie für Allergologie und Klinische Immunologie (EAACI) harmonisierte kombinierte Symptom-Medikamentenscore (CSMS) dar [Pfaar *et al.* 2014b].

Bei den im Folgenden beschriebenen Präparaten zur sublingualen AIT von Gräser- oder Baumpollenallergien handelt es sich um Therapien, die vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zugelassen sind und für die Studiendaten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen [Horn *et al.* 2021]. Sublinguale AIT mit Allergenen ohne ent-

sprechende Studiendaten und Zulassung werden aus Qualitätsgründen im Rahmen dieser Fortbildung nicht thematisiert. Die genannten Studiendaten in den folgenden Abschnitten beziehen sich ausschließlich auf die innerhalb der Studien untersuchten und vom PEI zugelassenen standardisierten Allergene, daher lassen sich aus dieser Fortbildung keine Empfehlungen oder Schlussfolgerungen bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit anderer nicht zugelassener Allergene derselben Therapieform ableiten. Für die Beurteilung der Wirksamkeit dieser Produkte zur AIT liegen aktuell nicht ausreichend publizierte Daten vor. Für die sublinguale AIT von Gräser- oder Baumpollenallergien stehen drei Allergenpräparate als Allergen-Tabletten, von denen zwei auf Basis von Daten aus Kinderstudien im Jahr 2009 auch die Zulassung für Kinder ab fünf Jahren erhielten, sowie zwei Allergenpräparate als sublinguale Tropfen zur Verfügung (Tabelle 1) [Gelbe Liste 2020]. Alle Präparate enthalten als Wirkstoff native Allergene.

**Tabelle 1:** Übersicht über die Allergenpräparate mit PEI-Zulassung zur sublingualen AIT bei Patienten mit Gräser- oder Baumpollenallergien (laut Fach- und Gebrauchsinformationen [Gelbe Liste 2020] und „Zugelassene Therapieallergene“ [https://www.pei.de; Stand Juni 2022]).

	Allergene	Anwendungsgebiete	Zulassung für Erwachsene (≥ 18 Jahren)	Zulassung für Kinder (≥ 5 Jahren)
<b>Allergen-Tabletten</b>				
SQ Gräser-Tablette (Lyophilisat <sup>#</sup> zur sublingualen Anwendung*)  *einzige zugelassene Therapie zur krankheitsmodifizierenden Verbesserung der Gräserpolleninduzierten AR und ARC	Gräserpollen vom Wiesenlieschgras  	• bei Patienten mit symptomatischer AR/ARC und nachgewiesener allergenspezifischer Sensibilisierung (Pricktest oder Nachweis von spezifischem IgE)	• seit 2006	• seit 2009
300-IR-5-Gräserpollen-Prestablette	Gräserpollen-Allergenextrakt aus: Wiesenknäuelgras, gewöhnlichem Ruchgras, deutschem Weidelgras, Wiesenrispengras und Wiesenlieschgras  	• bei Patienten mit klinisch relevanter AR (mit und ohne ARC) und diagnostischer Bestätigung durch Pricktest und/oder Nachweis von spezifischem IgE	• seit 2008	• seit 2009
SQ Frühblüher-Tablette (Lyophilisat <sup>#</sup> zur sublingualen Anwendung)	Allergenextrakt aus Birkenpollen  	• bei Patienten mit anhaltenden Symptomen und dem Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber einem Mitglied der Birken-homologen Gruppe (Pricktest und/oder Nachweis von spezifischem IgE)	• seit 2019	–
<b>Sublinguale Tropfen</b>				
Oromukosale 300-IR-Birkenpollen (Sublingual-Tropfen)	Allergenextrakt aus: (1) Birkenpollen (2) Mischung aus Pollen von Birke, Schwarzerle und Haselstrauch  	• bei Patienten mit symptomatischer saisonaler AR/ARC	• seit 2005	–
Sublingualer Hochdosis-Birkenpollenextrakt (40.000 AUN/ml)  (Oromukosale Tropfen)	Allergenextrakt aus: (1) Birkenpollen (2) Mischung aus Pollen von Birke, Erle und Hasel  	• bei Patienten mit symptomatischer saisonaler AR/ARC und nachgewiesener allergenspezifischer Sensibilisierung	• seit 2018	–

<sup>#</sup>Orodispersible Darreichungsform, die mittels Gefriertrocknung (Lyophilisation) hergestellt wird und schnell über die Mundschleimhaut resorbiert werden kann

AA: allergisches Asthma; AIT: Allergen-Immuntherapie; AR: allergische Rhinitis; ARC: allergische Rhinokonjunktivitis; AUN: native Allergie-Einheiten; IR: *Index of Reactivity*, Reaktivitätsindex; SQ: Methode zur Standardisierung in Bezug auf die biologische Gesamaktivität, den Majorallergengehalt und die Komplexität des Allergenextraktes; IgE: Immunglobulin E; PEI: Paul-Ehrlich-Institut

## 5.1 GRÄSERPOLLEN

### 5.1.1 SQ Gräser-Tablette (Lyophilisat zur sublingualen Anwendung)

Die SQ Gräser-Tablette enthält einen standardisierten Allergenextrakt aus Wiesenlieschgras (*Phleum pratense*) und ist als einzige AIT explizit zur krankheitsmodifizierenden Verbesserung der Gräserpollen-induzierten AR und ARC zugelassen. Die Allergen-Tablette ist für Erwachsene und für Kinder ab fünf Jahren mit klinisch relevanten Symptomen sowie positivem Pricktest und/oder Nachweis von spezifischem IgE zugelassen. Die Einnahme erfolgt täglich über drei Jahre.

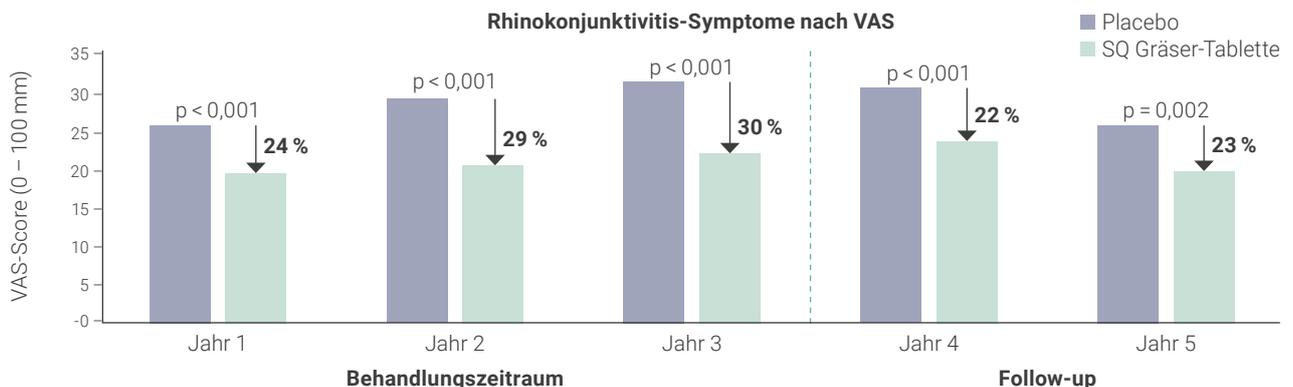
Die Wirksamkeit und die Sicherheit der Allergen-Tablette wurde in einer Vielzahl von Studien mit erwachsenen und pädiatrischen Patienten nachgewiesen [Blaiss *et al.* 2011, Bufe *et al.* 2009, Dahl *et al.* 2006b, Dahl *et al.* 2006a, Durham *et al.* 2006, Maloney *et al.* 2014, Nelson *et al.* 2011, Valovirta *et al.* 2018].

Im ersten Behandlungsjahr gingen die Rhinokonjunktivitis-Symptome um 30 % und die Einnahme symptomatischer Medikamente um 38 % zurück [Dahl *et al.* 2006b].

Ebenso belegen Studiendaten für diese Allergen-Tablette eine nachhaltige ARC-Symptomkontrolle auch zwei Jahre nach einer dreijährigen Therapie im Sinne eines anhaltenden Therapieeffekts (anhaltende Wirksamkeit nach Abschluss der eigentlichen Therapie, „Disease-Modifying Effect“ [European Medicines Agency 2008]) bei erwachsenen Patienten [Durham *et al.* 2012] sowie bei Kindern (Abbildung 5) [Valovirta *et al.* 2018].

In der ersten großen randomisierten, placebokontrollierten Studie zur Asthma-Prävention durch die AIT gab es zwar keinen Effekt auf die Zeit bis zur Diagnose von Asthma nach im Protokoll festgelegten Kriterien (primärer Endpunkt), die Behandlung mit der SQ Gräser-Tablette reduzierte jedoch das Risiko, Asthma-Symptome zu haben oder Asthma-Medikation zu gebrauchen. Der Behandlungseffekt nahm mit der Zeit zu und war sowohl in der Gräserpollen-Saison im Sommer als auch im Winter erkennbar [Valovirta *et al.* 2018]. In einer weiteren placebokontrollierten Kinderstudie mit insgesamt 253 Kindern im Alter zwischen fünf und 16 Jahren wurde neben einer Reduktion des ARC-Symptomscores und des ARC-Medikamentenscores auch eine Reduktion des Asthma-Symptomscores bei einer Subgruppe von Kindern mit Asthma im Median um 64 % über die gesamte Pollensaison und um 81 % in der Hauptsaison ( $\geq 30$  Pollenkörner/ $m^3$  Luft) gegenüber der Placebogruppe beobachtet [Bufe *et al.* 2009].

Zwei Jahre nach der Behandlung mit der SQ Gräser-Tablette hatten Kinder einen niedrigeren Spiegel des spezifischen IgE gegen Gräserpollen, ein niedrigeres Gesamt-IgE und höhere Gräserpollen-spezifische IgG4-Spiegel als in der Placebogruppe [Valovirta *et al.* 2018]. Eine Studie, die speziell die Sicherheit der AIT mit der Allergen-Tablette bei Kindern und Jugendlichen zwischen fünf und zwölf Jahren untersuchte, konnte zudem zeigen, dass die Behandlung im Allgemeinen gut vertragen wurde. Es wurden überwiegend leichte, vorübergehende Lokalreaktionen – meist sofort nach der Einnahme – beobachtet, die nur wenige Minuten bis zu etwa eine Stunde anhielten und dazu tendierten, nach 1 – 16 Tagen abzuklingen [Ibanez *et al.* 2007].



**Abbildung 5:** Nachhaltige Symptomreduktion auch zwei Jahre nach Therapieende mit der SQ Gräser-Tablette aus Wiesenlieschgras bei Kindern; modifiziert nach [Valovirta *et al.* 2018].

Studiendaten zufolge führte auch ein Therapiebeginn innerhalb der Gräserpollensaison zu signifikanten immunologischen Effekten bei erwachsenen Patienten (durchschnittlich neunwöchige Behandlungsdauer), vergleichbar mit denjenigen bei präseasonalem Start, und einem vergleichbaren Sicherheitsprofil [Reich *et al.* 2011].

Eine zusammengefasste Datenanalyse aus sechs randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien mit insgesamt 2.363 Patienten zeigte, dass der Therapieerfolg der SQ Gräser-Tablette hochgradig von der Pollenexposition abhängig ist: Bei höherer Pollenbelastung wurde ein größerer Therapieeffekt gemessen. Die Autoren stellten fest, dass die durchschnittliche Gräserpollen-Belastung während der ersten 20 Tage der Saison ein guter Prädiktor für den kombinierten Symptom- und Medikationsscore als Wirksamkeitsendpunkt in Studien mit der SQ Gräser-Tablette ist. Bei der Interpretation einzelner klinischer Studien oder beim Vergleich verschiedener Studien bzw. Saisons sollte dieser Zusammenhang daher berücksichtigt werden [Durham *et al.* 2014].

### 5.1.2 300-IR-5-Gräserpollen-Prestablette

Die 300-IR-Prestablette (IR: *Index of Reactivity*, Reaktivitätsindex) mit standardisierten 5-Gräserpollen-Allergenextrakten aus Wiesenknäuelgras, gewöhnlichem Ruchgras, deutschem Weidelgras, Wiesenrispengras und Wiesenlieschgras ist für die Behandlung der durch Gräserpollen ausgelösten, klinisch relevanten AR mit oder ohne ARC bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (ab fünf Jahren) zugelassen, sofern eine diagnostische Bestätigung durch einen Pricktest und/oder der Nachweis von spezifischem IgE vorliegt.

Der Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit der SLIT erfolgte in mehreren Studien [Cox *et al.* 2012, Didier *et al.* 2007, Didier *et al.* 2011, Wahn *et al.* 2009]. In den

beiden placebokontrollierten Zulassungsstudien, in die 628 erwachsene Patienten [Didier *et al.* 2007] und 278 Kinder zwischen fünf und zwölf Jahren [Wahn *et al.* 2009] mit saisonbedingter, Gräserpollen-induzierter AR und/oder ARC eingeschlossen wurden, verbesserte sich der durchschnittliche tägliche Gesamtscore der Rhinokonjunktivitis-Symptome unter der SLIT um 27 % ( $p = 0,0001$ ) bei den Erwachsenen und um 28 % ( $p = 0,001$ ) bei den Kindern gegenüber Placebo [Didier *et al.* 2007, Wahn *et al.* 2009].

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten fünfjährigen Phase-III-Studie (N = 633) erfolgte eine AIT über drei Saisons (jeweils zwei oder vier Monate vor sowie während der Graspollen-Saison) mit anschließender zweijähriger Nachbeobachtungsphase. Unter der AIT reduzierte sich der durchschnittliche adjustierte Symptomsscore (*Average Adjusted Symptom Score*, AAdSS) in Saison 3 bei Erwachsenen mit Pollen-induzierter ARC um 36,0 % bzw. 34,5 % bei zwei- bzw. viermonatiger vor- und co-saisonaler Behandlung im Vergleich zur Placebogruppe (jeweils  $p < 0,0001$ ) [Didier *et al.* 2011]. Didier *et al.* beschreiben zudem gepoolte Wirksamkeitsdaten von Patientensubgruppen klinischer Studien, stratifiziert nach dem Sensibilisierungsstatus (mono- oder polysensibilisiert) sowie dem Vorhandensein von leichtem Asthma und weiteren Parametern (Alter, Geschlecht, Grad der Pollenbelastung) [Didier *et al.* 2014]. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit der 300-IR-5-Gräserpollen-Prestablette gegenüber Placebo in den untersuchten Subgruppen (Abbildung 6).

Die Ersteinnahme dieser Prestablette erfolgt unter ärztlicher Aufsicht mit 100 IR am ersten Behandlungstag, gefolgt von 200 IR am zweiten und 300 IR als Erhaltungsdosis ab dem dritten Behandlungstag im *Home Treatment*.

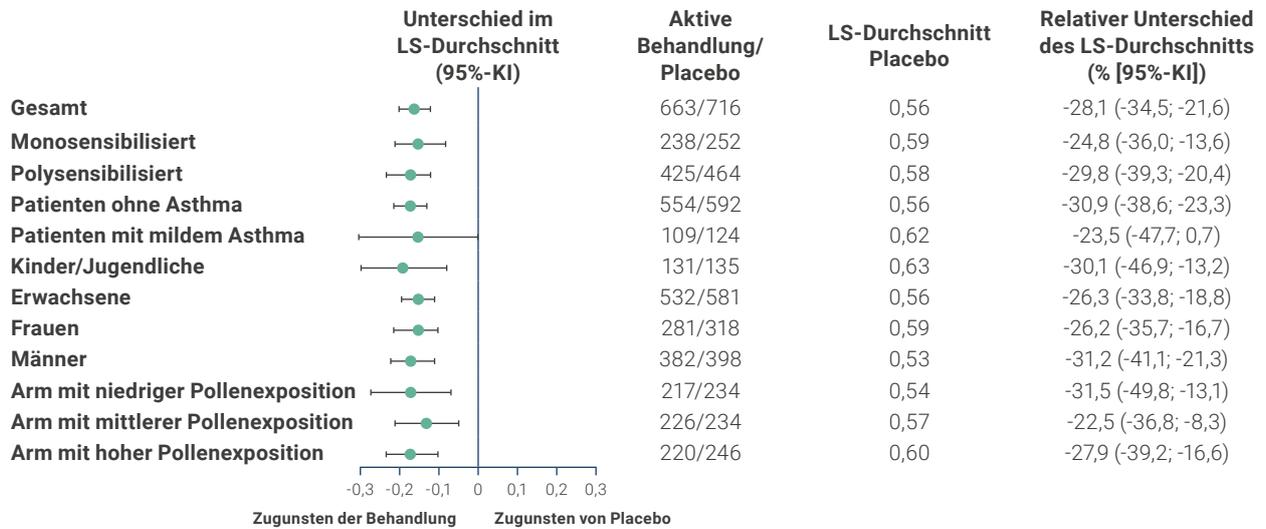


Abbildung 6: Gepoolte Wirksamkeitsanalyse der sublingualen 300-IR-5-Gräserpollen-Prestablette: täglicher kombinierter Score; modifiziert nach [Didier et al. 2014].

KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares

## 5.2 BAUMPOLLEN

### 5.2.1 SQ Frühblüher-Tablette (Lyophilisat zur sublingualen Anwendung)

Die SQ Frühblüher-Tablette (standardisierter Allergenextrakt aus Birkenpollen) ist als erste Allergen-Tablette für die sublinguale AIT bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer AR und/oder ARC, die durch die Bäume der Birken-homologen Gruppe induziert wird, zugelassen worden. Die Anwendung ist indiziert bei Patienten mit anhaltenden Symptomen trotz symptomlindernder Arzneimittel und dem Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber einem Mitglied der Birken-homologen Gruppe (Pricktest und/oder spezifisches IgE).

Die Wirksamkeit und die Sicherheit der Allergen-Tablette wurden in mehreren randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studien der Phase II und III nachgewiesen [Biedermann et al. 2019, Couroux et al. 2019, Mäkelä et al. 2018]. Im Rahmen der Phase-III-Studie, in die insgesamt 634 Erwachsene und Jugendliche ( $\geq 12$  Jahren) eingeschlossen wurden, ergab sich unter Anwendung der Allergen-Tablette eine signifikante Reduktion der Symptome und des Medikamentenverbrauchs im Vergleich zu Placebo [Biedermann et al. 2019]. Zudem blieb die Wirksamkeit über die gesamte Frühblüher-Pollensaison (Birke, Erle, Hasel) nachweisbar (Abbildung 7) [Biedermann et al. 2019].

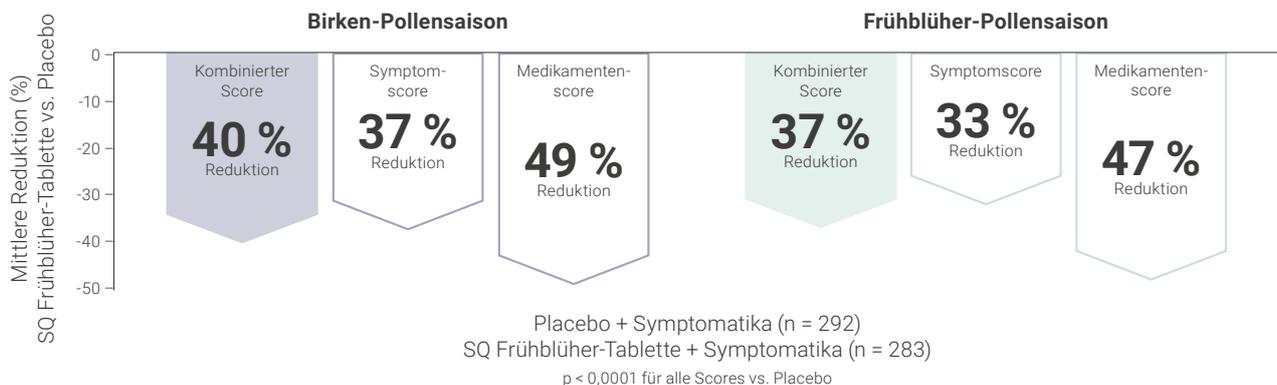


Abbildung 7: Klinische Wirksamkeit der SQ Frühblüher-Tablette über die gesamte Frühblüher-Pollensaison; modifiziert nach [Biedermann et al. 2019].

In einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie mit insgesamt 219 Patienten mit bestätigter moderater bis schwerer, durch Pollenallergene der Birken-homologen Gruppe induzierter ARC (mit oder ohne AA) wurde die SQ Frühblüher-Tablette im Vergleich zu Placebo eingesetzt. In der Studie wurden die ARC-Symptome sowohl nach Birkenpollen- als auch Eichenpollenexposition mittels entsprechender Allergen-Expositions-kammerversuche untersucht [Pfaar *et al.* 2021b, Pfaar *et al.* 2017]. Es zeigte sich, dass die ARC-Symptome bei Exposition gegenüber Birkenpollen (-25 %,  $p = 0,02$ ) und Eichenpollen (-24 %,  $p = 0,03$ ) in ähnlichem Maße gemildert waren [Couroux *et al.* 2019].

Beide Studien zeigen, dass sich das Konzept der Kreuzallergenität in der Behandlung von Patienten anwenden lässt und ein Birken-Präparat über die gesamte Frühblühersaison Wirksamkeit zeigt.

### 5.2.2 Oromukosale 300-IR-Birkenpollen-Sublingual-Tropfen

Die oromukosalen 300-IR-Birkenpollen-Sublingual-Tropfen mit Allergenextrakt aus (1) Birkenpollen bzw. (2) einer Mischung aus Pollen von Birke, Schwarzerle und Haselstrauch verfügen über eine Zulassung zur AIT bei erwachsenen Patienten mit saisonaler AR/ARC und entsprechender Allergie. Die Wirksamkeit und Sicherheit dieser SLIT wurden in klinischen Studien nachgewiesen [Khinchi *et al.* 2004, Klimek *et al.* 2014, Worm *et al.* 2014].

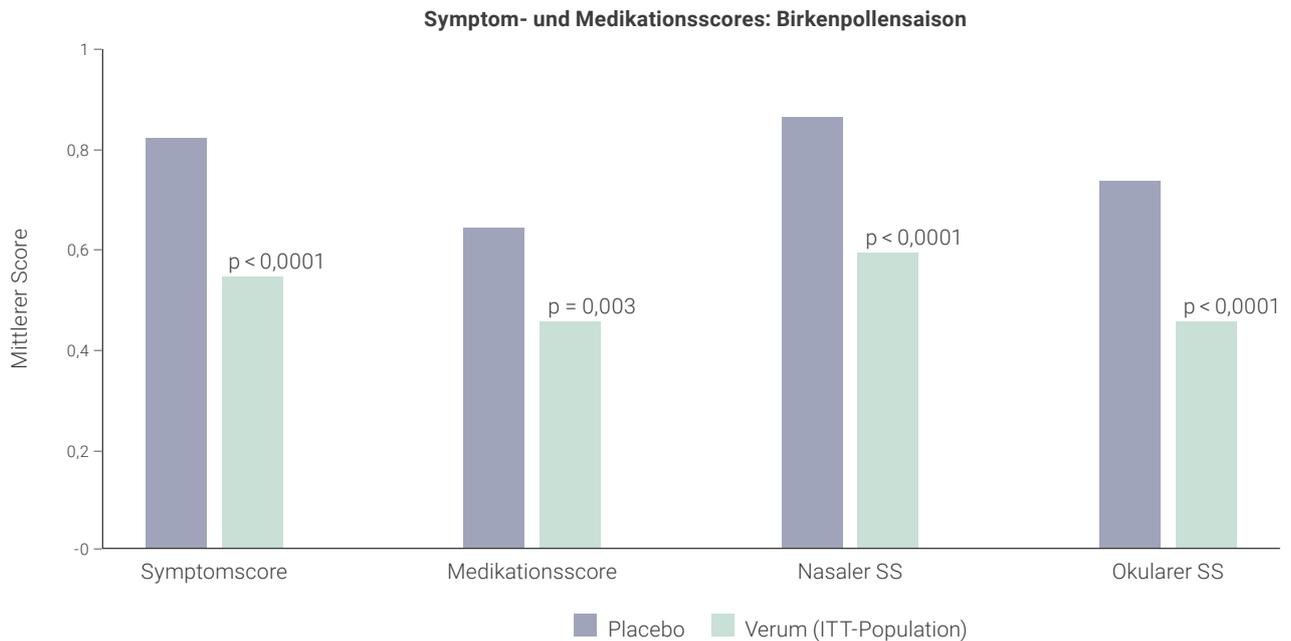
In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie wurden 574 erwachsene Patienten mit ARC in die Studienarme randomisiert: 284 Patienten erhielten die aktive SLIT und 290 Patienten Placebo. Die Therapie wurde vier Monate vor der Pollensaison begonnen und in der anschließenden sowie über eine zweite Saison

fortgesetzt. In der zweiten Pollensaison wurde eine signifikante Reduktion des Symptomscores in der SLIT-Gruppe gegenüber Placebo beobachtet ( $p < 0,0001$ ), verbunden mit einer relativen Reduktion von 31 % unter der aktiven Therapie [Worm *et al.* 2014].

### 5.2.3 Sublingualer Hochdosis-Birkenpollenextrakt (40.000 native Allergie-Einheiten/ml) – oromukosale Tropfen

Der Hochdosis-Birkenpollenextrakt mit Allergenextrakt aus (1) Birkenpollen bzw. (2) einer Mischung aus Pollen von Birke, Erle und Hasel ist zur sublingualen AIT bei erwachsenen Patienten mit saisonaler AR/ARC und entsprechender Allergie sowie nachgewiesener allergenspezifischer Sensibilisierung (positiver Hautpricktest und/oder Nachweis von spezifischem IgE) zugelassen worden. Die Wirksamkeit und die Sicherheit dieser SLIT bei Birkenpollenallergie sind durch Studiendaten belegt [Pfaar *et al.* 2019a, Pfaar *et al.* 2016].

In die randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie wurden 406 erwachsene Birkenpollenallergiker eingeschlossen, die unter mittelschwerer bis schwerer AR/ARC mit oder ohne kontrolliertem AA litten. Die Behandlung mit den oromukosalen Tropfen bzw. Placebo begann 3 – 6 Monate vor dem erwarteten Start der Birkenpollensaison und wurde während der Saison fortgeführt. Belegt werden konnte eine signifikante Reduktion des durchschnittlichen kombinierten Symptom- und Medikationsscores von 32 % unter der SLIT gegenüber Placebo ( $p < 0,0001$ ). Während der Pollensaison zeigte sich zudem eine signifikante Reduktion bei verschiedenen Unterkategorien des kombinierten Symptom- und Medikamentenscores in der Verumgruppe gegenüber Placebo (Abbildung 8) [Pfaar *et al.* 2019a].



**Abbildung 8:** Wirksamkeit des sublingualen Hochdosis-Birkenpollenextrakts; modifiziert nach [Pfaar *et al.* 2019a].

ITT: *Intention To Treat*; SS: Symptomscore

## 6 FAZIT

Patienten mit Gräser- oder Baumpollenallergien erlangen häufig keine oder nur eine unzureichende Symptomkontrolle durch symptomatische medikamentöse Therapien. Zudem ist eine Allergenkarenz während der Pollenflugsaison oftmals nicht umfangreich umsetzbar. Die sublinguale AIT ermöglicht eine kausale Therapie für Patienten mit Gräser- und/oder Baumpollenallergie mit dem Ziel der Toleranzinduktion. Als immunologische Wirkung sind die

Bildung spezifischer blockierender Antikörper sowie toleranzinduzierender Zellen und Botenstoffe identifiziert worden, wodurch eine weitere Verstärkung der allergeninduzierten Immunantwort verhindert und die Entzündungsreaktion im Gewebe gedämpft werden kann. Für die sublinguale AIT bei Pollenallergie sind mittlerweile verschiedene standardisierte Allergenpräparate auf der Basis eines umfangreichen klinischen Entwicklungsprogramms zugelassen.

## 7 LITERATUR

- Bachert C**, Klimek L. Allergien der oberen Atemwege. In: Klimek L, Vogelberg C, Werfel TH (Hrsg.), Weißbuch Allergie in Deutschland. 4. Auflage, Springer Medizin Verlag GmbH. 2019.
- Barnes CS**. Impact of climate change on pollen and respiratory disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(11):59.
- Biedermann T**, et al. The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):1058 – 66 e6.
- Blaiss M**, et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):64 – 71, e1 – 4.
- Bousquet J**, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8 – 160.
- Bufe A**, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(1):167 – 73 e7.
- Burbach GJ**, et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy*. 2009;64(10):1507 – 15.
- Buters J**, et al. Allergien und Umwelteinflüsse. In: Klimek L, Vogelberg C, Werfel TH (Hrsg.), Weißbuch Allergie in Deutschland. 4. Auflage, Springer Medizin Verlag GmbH. 2019.
- Couroux P**, et al. A birch sublingual allergy immunotherapy tablet reduces rhinoconjunctivitis symptoms when exposed to birch and oak and induces IgG4 to allergens from all trees in the birch homologous group. *Allergy*. 2019;74(2):361 – 9.
- Cox LS**, et al. Clinical efficacy of 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in a US study: the importance of allergen-specific serum IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1327 – 34 e1.
- Dahl R**, et al. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2006a;61(2):185 – 90.
- Dahl R**, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006b;118(2):434 – 40.
- Dhami S**, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017a;72(12):1825 – 48.
- Dhami S**, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017b;72(11):1597 – 631.
- Didier A**, et al. 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;120(6):1338 – 45.
- Didier A**, et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):559 – 66.
- Didier A**, et al. Five-grass-pollen sublingual immunotherapy tablet for the treatment of grass-pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: 5 years of experience. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(10):1309 – 24.
- Durham SR**, et al. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4):802 – 9.
- Durham SR**, et al. 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;129(3):717 – 25 e5.
- Durham SR**, et al. Magnitude of efficacy measurements in grass allergy immunotherapy trials is highly dependent on pollen exposure. *Allergy*. 2014;69(5):617 – 23.
- European Medicines Agency (EMA)**. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. 2008. Doc. Ref. CHMP/EWP/18504/2006; abgerufen am 27.09.2022.
- Gelbe Liste**. Verschreibungspflicht von Arzneimitteln und Erstattungsfähigkeit durch die Gesetzliche Krankenversicherung. Inkl. 91. Ergänzungslieferung 2020. AVOXA - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH (Verlag) 978-3-7741-9914-9 (ISBN). 2020.
- GINA Report**. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2021. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org); abgerufen am 07.07.2021.
- GKV-SV- und KBV-Rahmenvorgaben**. GKV Spitzenverband, Kassenärztliche Bundesvereinigung; Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 6 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2021; S. 5; abgerufen am 10.11.2020.
- GKV-SV- und KBV-Rahmenvorgaben**. GKV Spitzenverband, Kassenärztliche Bundesvereinigung; Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 6 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2022; S. 5; abgerufen am 05.01.2022.
- Hamelmann E**, et al. Allergisches Asthma bronchiale. In: Klimek L, Vogelberg C, Werfel TH (Hrsg.), Weißbuch Allergie in Deutschland. 4. Auflage, Springer Medizin Verlag GmbH. 2019.
- Heinzerling LM**, et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy*. 2009;64(10):1498 – 506.
- Heppt W**, Heppt M. Allergische Erkrankungen in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. In: Biedermann T, Heppt W, Renz H, et al. (Hrsg.), Allergologie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2016a.
- Heppt W**, Heppt M. Nasaler und konjunktivaler Provokationstest. In: Biedermann T, Heppt W, Renz H, et al. (Hrsg.), Allergologie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2016b.
- Horn A**, et al. Clinical post-approval studies as part of the Therapy Allergen Regulation (TAV): a systematic review. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*. 2021;160:11 – 20.
- Ibanez MD**, et al. Safety of specific sublingual immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(6):516 – 22.
- Jacobsen L**, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62(8):943 – 8.

- Jutel M, et al.** International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):556 – 68.
- Khinchi MS, et al.** Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy.* 2004;59(1):45 – 53.
- Kleine-Tebbe J, et al.** Allergene. In: Klimek L, Vogelberg C, Werfel TH (Hrsg.), *Weißbuch Allergie in Deutschland*. 4. Auflage, Springer Medizin Verlag GmbH. 2019.
- Klimek L, et al.** A prospective study comparing the efficacy and safety of two sublingual birch allergen preparations. *Clin Transl Allergy.* 2014;4:23.
- Mäkelä MJ, et al.** Immunotherapy with the SQ tree SLIT-tablet in adults and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Ther.* 2018;40(4):574 – 86 e4.
- Maloney J, et al.** Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet, MK-7243: a large randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(2):146 – 53 e2.
- Muluk NB, Cingi C.** Oral allergy syndrome. 2018;32(1):27 – 30.
- Muraro A, et al.** EAACI guidelines on allergen immunotherapy: executive statement. *Allergy.* 2018;73(4):739 – 43.
- Nelson HS, et al.** Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):72 – 80, e1 – 2.
- Pfaar O, et al.** Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2014b;69(7):854 – 67.
- Pfaar O, et al.** A randomized DBPC trial to determine the optimal effective and safe dose of a SLIT-birch pollen extract for the treatment of allergic rhinitis: results of a phase II study. *Allergy.* 2016;71(1):99 – 107.
- Pfaar O, et al.** Allergen exposure chambers: harmonizing current concepts and projecting the needs for the future – an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2017;72(7):1035 – 42.
- Pfaar O, et al.** Leitlinie zur (allergen-)spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Stand: 10.10.2014 (in Überarbeitung), gültig bis 09.10.2019. *Allergo J Int.* 2014a;23:28 – 65.
- Pfaar O, et al.** Sublingual allergen immunotherapy with a liquid birch pollen product in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis with or without asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2019a;143(3):970 – 7.
- Pfaar O, et al.** Allergen-Immuntherapie (Hyposensibilisierung). In: Klimek L, Vogelberg C, Werfel TH (Hrsg.), *Weißbuch Allergie in Deutschland*. 4. Auflage, Springer Medizin Verlag GmbH. 2019b.
- Pfaar O, et al.** Algorithms in allergen immunotherapy in allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2020;75(9):2411 – 4.
- Pfaar O, et al.** Technical standards in allergen exposure chambers worldwide – an EAACI Task Force Report. *Allergy.* 2021b;76(12):3589 – 612.
- Pfaar O, et al.** One hundred ten years of allergen immunotherapy: a broad look into the future. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021a;9(5):1791 – 803.
- Reich K, et al.** Immunologic effects and tolerability profile of in-season initiation of a standardized-quality grass allergy immunotherapy tablet: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in adults with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *Clin Ther.* 2011;33(7):828 – 40.
- Ring J.** Allergie als Volkskrankheit. In: Klimek L, Vogelberg C, Werfel TH (Hrsg.), *Weißbuch Allergie in Deutschland*. 4. Auflage, Springer Medizin Verlag GmbH. 2019.
- Roberts G, et al.** EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018;73(4):765 – 98.
- Schmitt J, et al.** Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: results from a large retrospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1511 – 6.
- TAV.** Auszug aus der Therapieallergene-Verordnung (TAV). 2008. <http://www.gesetze-im-internet.de/tav/>, abgerufen am 11.06.2021.
- Trautmann A, Kleine-Tebbe J.** Kapitel 1.1: Diagnostik, Therapie, Leitlinien. In: Trautmann A, Kleine-Tebbe J (Hrsg.), *Allergologie in Klinik und Praxis*. 3. Auflage, ISBN 978-3-13-142183-8. 2017.
- Valovirta E, et al.** Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):529 – 38 e13.
- von Mutius E.** Epidemiologie allergischer Erkrankungen. In: Biedermann T, Heppt W, Renz H, et al. (Hrsg.), *Allergologie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2016.
- Wahn U, et al.** Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(1):160 – 6 e3.
- Weidinger S, et al.** Genetik und Epigenetik von allergischen Erkrankungen und Asthma. In: Biedermann T, Heppt W, Renz H, et al. (Hrsg.), *Allergologie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2016.
- Worm M, et al.** Sustained efficacy and safety of a 300IR daily dose of a sublingual solution of birch pollen allergen extract in adults with allergic rhinoconjunctivitis: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Transl Allergy.* 2014;4(1):7.
- Zielen S, et al.** Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy.* 2018;73(1):165 – 77.



<https://cmemedipoint.de/allergologie/graeser-und-baumpollenallergie/>

## LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Etwa wie viele Menschen sind in Deutschland von einer Allergie betroffen?
  - a. Die Hälfte der Bevölkerung
  - b. Ein Drittel der Bevölkerung
  - c. Ein Viertel der Bevölkerung
  - d. Ein Fünftel der Bevölkerung
  - e. Ein Sechstel der Bevölkerung
  
2. Welche Aussage zur Allergenbelastung ist falsch?
  - a. Eine Allergenkarrenz kann insbesondere während der Pollensaison im Alltag schwer umsetzbar sein.
  - b. Es können Allergien gegen mehrere Allergene mit zeitversetztem saisonalem Auftreten bestehen.
  - c. Durch Kreuzreaktionen kann die Allergenbelastung durch Pollenflug von November bis Juli reichen.
  - d. Aufgrund klimatischer Veränderungen ist zu erwarten, dass die Pollensaison kürzer und weniger intensiv wird.
  - e. Etwa 47 – 70 % der Pollenallergiker haben zusätzlich eine Nahrungsmittelallergie.
  
3. Was gehört nicht zur Birken-homologen Gruppe der Frühblüher?
  - a. Erle
  - b. Hainbuche
  - c. Hasel
  - d. Eiche
  - e. Linde
  
4. Welche Aussage zur Diagnose von Gräser- oder Baumpollenallergien ist falsch?
  - a. Die Erfassung möglicher erblicher Prädispositionen ist Bestandteil der Anamnese.
  - b. Zu den Zielen der Anamnese gehört die Eingrenzung der Allergieauslöser sowie die Feststellung einer Saisonalität.
  - c. Bei Haut- und Provokationstests wird die Reaktion des Körpers auf bestimmte Allergene getestet.
  - d. Provokationstests kommen zum Einsatz, wenn die Reaktion im Hauttest mit der klinischen Symptomatik übereinstimmt.
  - e. Pollenallergien lassen sich meist bereits durch die Anamnese und den Hauttest zuverlässig nachweisen.
  
5. Was gehört nicht zum Wirkmechanismus einer Allergen-Immuntherapie (AIT)?
  - a. Depletion der Lymphozyten
  - b. Bildung spezifischer blockierender Antikörper
  - c. Aktivierung toleranzinduzierender Zellen
  - d. Aktivierung von Botenstoffen
  - e. Reduktion der Entzündungsreaktion im Gewebe
  
6. Welche Aussage zur AIT ist richtig?
  - a. Der Therapiebeginn sollte möglichst erst im Erwachsenenalter erfolgen.
  - b. Die Adhärenz der Patienten spielt für die Kosteneffektivität keine Rolle.
  - c. Von einer verallgemeinernden Übertragung der Wirksamkeit von Einzelpräparaten auf alle Präparate einer Applikationsform sollte abgesehen werden.
  - d. Für Präparate, die häufige Allergene enthalten, bedarf es keiner Zulassung gemäß dem Arzneimittelgesetz.
  - e. Allergenpräparate mit und ohne Zulassung werden für Neueinstellungen gleichermaßen empfohlen.

**7. Welche der folgenden Eigenschaften trifft auf die sublinguale Immuntherapie (SLIT) zu?**

- a. Allergen-Tropfen sind die einzige Darreichungsform.
- b. Die Präparate müssen gekühlt gelagert werden.
- c. Die Anwendung sollte immer morgens erfolgen.
- d. Die Anwendung wird immer in der Praxis durchgeführt.
- e. Das Sicherheitsprofil hinsichtlich anaphylaktischer und anderer schwerer systemischer Reaktionen ist besser als das der subkutanen Immuntherapie (SCIT).

**8. Welchen Allergenextrakt enthält die SQ Gräser-Tablette?**

- a. Weidelgras
- b. Wiesenlieschgras
- c. Ruchgras
- d. Birkenpollen
- e. Haselpollen

**9. Welche Aussage zur Wirksamkeit der Allergen-Tabletten mit Zulassung zur SLIT bei Patienten mit Gräserpollenallergien ist falsch?**

- a. Studiendaten belegen für die SQ Gräser-Tablette eine nachhaltige Kontrolle der allergischen Rhinokonjunktivitis-(ACR-)Symptome auch zwei Jahre nach einer dreijährigen Therapie.
- b. Zwei Jahre nach der Behandlung mit der SQ Gräser-Tablette hatten Kinder einen niedrigeren Spiegel des spezifischen Immunglobulin E (IgE) gegen Gräserpollen als in der Placebogruppe.
- c. Ein Therapiebeginn mit der SQ Gräser-Tablette innerhalb der Gräserpollensaison führte im Vergleich zu einem präseasonalen Start zu deutlich schwächeren immunologischen Effekten.
- d. Die 300-*Index-of-Reactivity*-(IR-)5-Gräserpollen-Press-tablette verbesserte in den beiden Zulassungsstudien im Vergleich zu Placebo den durchschnittlichen täglichen Gesamtscore der Rhinokonjunktivitis-Symptome bei Erwachsenen und Kindern.
- e. In einer gepoolten Wirksamkeitsanalyse der 300-IR-5-Gräserpollen-Press-tablette zeigte sich eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo sowohl bei mono- als auch polysensibilisierten Patienten.

**10. Welche Aussage zur Wirksamkeit der Allergen-Tabletten bzw. -Tropfen mit Zulassung zur SLIT bei Patienten mit Baumpollenallergien ist falsch?**

- a. In einer Phase-III-Studie führte die SQ Frühblüher-Tablette zu einer signifikanten Reduktion des Medikamentenverbrauchs im Vergleich zu Placebo.
- b. Die Wirksamkeit der SQ Frühblüher-Tablette hielt über die gesamte Frühblüher-Pollensaison an.
- c. In der zweiten Pollensaison nach Beginn einer SLIT mit oromukosalen 300-IR-Birkenpollen-Sublingual-Tropfen wurde eine signifikante Reduktion des Symptomscores gegenüber Placebo beobachtet.
- d. Die Behandlung mit dem sublingualen Hochdosis-Birkenpollenextrakt (oromukosale Tropfen) führte während der Pollensaison zu einer signifikanten Reduktion des nasalen Symptomscores gegenüber Placebo.
- e. Der okulare Symptomscore während der Pollensaison wurde durch die Behandlung mit dem sublingualen Hochdosis-Birkenpollenextrakt (oromukosale Tropfen) gegenüber Placebo nicht signifikant beeinflusst.

## IMPRESSUM

### AUTOR

#### **Prof. Dr. med. Oliver Pfaar**

Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Sektion Rhinologie und Allergologie,  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Philipps-Universität Marburg  
Baldingerstraße  
35043 Marburg

### INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Studiengelder und/oder Honorare und/oder Reisekostenunterstützung: ALK-Abelló Arzneimittel, Allergopharma, Stallergenes Greer, HAL Allergy Holding B.V./HAL Allergie GmbH, Bencard Allergie GmbH/Allergy Therapeutics, Lofarma, ASIT Biotech Tools S.A., Laboratorios LETI/LETI Pharma, GlaxoSmithKline, ROXALL Medizin, Novartis, Sanofi-Aventis und Sanofi-Genzyme, Med Update Europe GmbH, streamedup! GmbH, Pohl-Boskamp, Immunotek S.L., John Wiley and Sons, AS, Paul-Martini-Stiftung (PMS), Regeneron Pharmaceuticals Inc., RG Ärztefortbildung, Institut für Disease Management, Springer GmbH, AstraZeneca, IQVIA Commercial, Ingress Health, Wort & Bild Verlag, Verlag ME, Procter & Gamble, ALTAMIRA, Meinhardt Congress GmbH, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Thieme, Deutsche AllergieLiga e.V., AeDA, Alfred-Krupp Krankenhaus, Red Maple Trials Inc., Königlich Dänisches Generalkonsulat, Medizinische Hochschule Hannover, ECM Expro & Conference Management, Technische Universität Dresden, Lilly, Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Japanese Society of Allergy, Forum für Medizinische Fortbildung, Dustri Verlag, alle außerhalb der CME-Fortbildung

Mitglied der EAACI ExCom, Mitglied des erweiterten Vorstandes der DGAKI; Koordinator, Haupt- oder Koautor von diversen Positionspapieren und Leitlinien in der Rhinologie, Allergologie und Allergen-Immuntherapie. Er ist Mitherausgeber der Zeitschriften *Allergy* und *Clinical Translational Allergy (CTA)*.

### REDAKTION & LAYOUT

Dr. Martina Reitz & Christian Adler

KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von ALK-Abelló Arzneimittel GmbH mit insgesamt 8.000,- € finanziert.  
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

### BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf [www.cmemedipoint.de](http://www.cmemedipoint.de) online verfügbar.