

Allergiestation, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich
 Peter Schmid-Grendelmeier

Pollenallergien und Immuntherapie

Pollen sind die häufigsten Auslöser von Atemwegsallergien und betreffen annähernd 20% der Bevölkerung. Dabei sind hierzulande vor allem Baumpollen, Gräserpollen sowie einzelne Kräuterpollen als Allergene relevant.

Die Abklärung basiert auf einer eingehenden Anamnese, Hauttests und/oder Bestimmung von spezifischem IgE gegen die entsprechenden Allergene. Durch die differenzierte Bestimmung von IgE gegen molekulare Einzelallergene eröffnen sich neue Perspektiven in der In-Vitro-Allergiediagnostik, die wesentlich zu einem besseren Verständnis etwa von Kreuzreaktivitätsphänomen wie auch der spezifische Immuntherapie beitragen.

Die Behandlung der Pollenallergie basiert auf der größtmöglichen Allergen-karenz, der zunehmend wirksameren und nebenwirkungsärmeren medikamentösen Therapie sowie der allergen-spezifischen Immuntherapie (SIT) als einziger kausaler Therapie mit Ansprechraten bei bis zu 80% der Patienten. Die SIT mit Pollenextrakten ist besonders bei mittlerer bis schwerer allergischer Rhinitis und leichteren bis mittlerem Schweregrad des allergischen Asthma sinnvoll. Auch bei Allergien auf Hausstaubmilben kann die SIT eine effiziente Behandlung darstellen. Für Allergien auf Tierepithelien und Schimmelpilzsporen ist die Datenlage dürftig; hier ist die SIT nur in Ausnahmefällen indiziert.

Mit der subkutanen IT für ganzjährige Anwendungen wie auch Kurzzeitschemata mit Allergoiden und der sublingualen IT stehen verschiedene erprobte und gut dokumentierte Applikationsarten zur Verfügung. Der Erfolg einer SIT schließlich hängt ab von der richtigen Selektion des Patienten, der Wahl des Extraktes und geeigneten Therapieschemas und auch wesentlich von der Führung und Compliance des Patienten.

Einleitung

In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts haben Allergien in der Schweiz stark zugenommen – dies gilt insbesondere für durch Pollen ausgelöste Allergien – die sogenannte Pollinose. Anfangs des 20. Jahrhunderts waren nur gerade 1% der Schweizer Bevölkerung von einer Pollenallergie betroffen; aktuell leiden annähernd 20% an einer Pollinose [1] und gar ca. 25% an Atemwegsallergien insgesamt [2]. Mögliche Ursachen für diese dramatische Zunahme werden zurzeit untersucht und dürften zustande kommen durch ein Zusammenwirken von

- genetischen Voraussetzungen [1, 3]
- veränderter Lebensweise unter zu hygienischen Bedingungen mit zu ge-

ringer mikrobieller Belastung durch die Abnahme parasitärer und frühkindlicher mikrobieller Erkrankungen sowie die verminderte Exposition mit bakteriellen Endotoxinen („Hygienehypothese“) [4, 5]

- veränderte klimatische Bedingungen und vermehrte Allergenität von Pollen resp. erhöhte Empfindlichkeit der Atemwege durch Umweltschadstoffe [6, 7]

Pollenallergien betreffen vor allem Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von 15–30 Jahren. Sie können aber durchaus auch schon im Kleinkinder- und Schulalter auftreten. Zunehmend werden Erstmanifestationen von Atemwegsallergien auch erst im späteren Erwachsenenalter oder gar im höheren Alter beobachtet. Inwiefern

das nur mit der veränderten Altersstruktur mit einem höheren Anteil an Personen über 60 zu tun, ist zurzeit noch ungeklärt.

Sozioökonomische Aspekte

Allergische Erkrankungen sind für einen ständig zunehmenden Teil der Gesundheitskosten in der Schweiz verantwortlich. Zwar verlaufen sie selten tödlich, sie verursachen aber erhebliche direkte Kosten (ärztliche Behandlung, Spitalbehandlung, Medikamente) und indirekte Kosten (Abwesenheit von Arbeit oder Schule, Verdienstaussfall, präventive Maßnahmen). Man geht davon aus, dass in der Schweiz allein durch die Pollinose pro Patient und Jahr etwa 100–300 CHF an Kosten entstehen, somit wohl 50–150 Mio. CHF jährlich. Asthma bronchiale verursacht von den allergischen Krankheiten die höchsten sozioökonomischen Kosten. Für die Schweiz sind Kosten von rund 700 Mio. bis zu 1.2 Milliarden Franken pro Jahr infolge Asthma anzunehmen. Insgesamt dürften die durch allergische Krankheiten heute in unserem Lande anfallenden Gesundheitskosten zwischen 1,5 und 2 Milliarden Franken pro Jahr liegen [8].

Bedeutende Pollenallergene in der Schweiz

Pollen lösen aufgrund der entsprechenden Flugzeit typischerweise saisonale Beschwerden aus, die allerdings einige Wochen über die jeweilige Pollenflugzeit hinaus andauern können. In der Schweiz sind es vor allem drei Gruppen von Pollen für allergische Reaktionen verantwortlich (Abb. 1)

- Baumpollen im Frühjahr (Jan–April),
- Gräserpollen im Frühsommer (Mai–Juli)

• **Kräuterpollen im Spätsommer**
(Juli – September)

Die für Atemwegsallergien relevanten Pollen werden ganz oder überwiegend windbestäubt (anemophil) verbreitet, da nur diese Pollen genügend leicht sind, um über größere Strecken transportiert zu werden und so mit der menschlichen Schleimhaut in Kontakt zu kommen.

Frühjahrspollinose – durch Baumpollen ausgelöst

Auslöser der Frühjahrspollinose (Januar bis April) sind Baumpollen. Dominierend sind hier die buchenartigen Gewächse, allen voran die Birke. Zu den buchenartigen Gewächsen gehören auch Hasel, Erle, Rotbuche, Eiche und Edelkastanie. Unter diesen besteht eine hohe Kreuzreaktivität (Tab. 1). Botanisch und vom Allergenspektrum her verschieden sind Eschenpollen. Diese sind Ölbaumgewächse, zu denen auch

Olivenbäume – ein wichtiges Allergen im Mittelmeerraum – gehören. Hier finden sich Kreuzreaktivitäten zu Olivenbaum-, Flieder- und Ligusterpollen sowie Oleander und Jasmin.

Eschenpollen erlangen bei uns zunehmend Bedeutung und müssen daher aufgrund der nur geringen Kreuzreaktivität zu Buchengewächsen bei relevanten Allergien etwa für die Immuntherapie separat berücksichtigt werden.

Frühsommerpollinose – infolge Gräserpollen

Gräserpollen sind die häufigsten Auslöser der Pollenallergie in unseren Breitengraden. Alleine oder in Kombination sind sie für bis zu 80% aller Pollinosebeschwerden verantwortlich. Das Beschwerdemaximum liegt im Mai und Juni, kann sich aber bis Ende Sommer erstrecken. Innerhalb der zahlreichen Grassorten und Getreidepollen wie etwa Roggenpollen besteht eben-

falls eine hohe Kreuzreaktivität. Getreidepollen von Roggen und Weizen lösen üblicherweise lediglich bei Inhalation Beschwerden aus. So kann Roggenmehl zwar etwa beim Backen und Kneten und damit verbundenem Inhalieren beim Roggenpollenallergiker Atemwegssymptome auslösen. Hingegen kann er Roggenmehl als Nahrungsmittel etwa in Brotform meist völlig problemlos einnehmen.

Spätsommerpollinose – durch Kräuterpollen bedingt

Beifuß gehört zu den Korbblütlern und löst bei ca. 10–15% aller Pollenallergikern Beschwerden aus. Die Pollen können bereits in relativ geringen Konzentrationen von ca. 15 Pollen/m³ Luft Symptome auslösen. Blütezeit ist vor allem August. Es finden sich wiederum Kreuzreaktionen zu Korbblütlern wie Astern, Chrysanthemen, Goldrute, Kamille, Löwenzahn, Margeriten und

Saisonale Beschwerden	Auslöser	Sinnvoller in vitro Test (Testkürzel)		
		Suchtest	Bestätigung	Hauptallergen (sinnvoll vor SIT)
Pollensensibilisierung ja/nein	→	rx1		
Frühling				
Jan – März	Hasel, Erle	tx10 oder t3*	t216, t220	
März – April	Birke Esche	t25		Bet v 1
Frühsommer				
Mai- Juli	Gräser	gx1 oder g6	g213/g 214	Phi p 1/Phi p 5
Spätsommer				
Juli – September im Tessin/Genf zudem	Beifuß Traubenkraut/ Ambrosia	w1 w6		Art v 1 Amb a 1
Spätsommerasthma (Schimmelpilsporen)	Alternaria Cladosporium	mx 1	m2 m6	

Abbildung 1 In vitro Abklärung der Pollinose
* Bestimmung von IgE gegen Birke (t3) ausreichend, da hohe Kreuzreaktivität zwischen allen Buchengewächsen/Fagales (wie Erle, Hasel, Buche)

Sonnenblumen. Da die Pollen der letzteren jedoch vorwiegend durch Insektenbestäubung verbreitet werden und die Pollen durch Pollenkitt aneinander haften und somit nur über kurze Distanzen verbreitet werden, treten Pollinose-symptome dadurch kaum oder nur bei sehr nahem Kontakt auf – so etwa bei korbblütlerhaltigen Blumensträußen in direkter Nähe.

Ein anderes Korbblütlergewächs – Ambrosia (Traubenkraut) – ist von Nordamerika nach Europa eingewandert und hat sich in einzelnen Regionen wie Ungarn, Serbien, der Poebene oder dem Rhonetal in Südfrankreich stark ausgebreitet und ist dort zu einem der bedeutendsten Allergieauslöser geworden. Ambrosia produziert potente allergieauslösende Pollen und kann durch die späte Blütezeit von Juli bis September zu einer ausgeprägten Verlängerung der Pollinose-Beschwerden führen. In der Schweiz verzeichnen die Kantone Genf und Tessin einen Anstieg der Allergien auf Ambrosia [9–12]. In der Deutschschweiz kommt Ambrosia nur in kleiner Zahl vor; die erreichten Pollenkonzentrationen sind aber noch zu niedrig, um großflächig Beschwerden auszulösen [13]. Untersuchungen im Patientengut der Allergiestation einerseits und anhand der SAPALDIA II-Studie an insgesamt 8 Orten der Schweiz und über 5'800 Patienten zeigten, dass in der Schweiz ca. 8% der untersuchten Bevölkerung auf Ambrosia-Pollen sensibilisiert sind – bei denjenigen Patienten mit vorbestehender Pollenallergie sind es bis zu 21%. Ambrosia ist verwandt mit Beifuß, welcher in der Schweiz ein nicht unbedeutendes Pollenallergen darstellt. Beifuß-Pollenallergiker dürften daher schon bei einem verhältnismäßig geringen Anstieg der Ambrosiapollenkonzentration allergisch reagieren. Bereits seit 2005 wurden gemeinsame Anstrengungen von Behörden, in der Landwirtschaft und Gartenbau Tätigen, Ärzten und Pa-

Tabelle 1 Tipps bei Pollenallergie zur Reduktion der Pollenbelastung

- bei geschlossenem Fenster schlafen
- pollenbelastete Kleidung nicht im Schlafzimmer ausziehen, häufig waschen
- Haare am Abend waschen oder gut ausbürsten
- Sonnenbrille mit Seitenschutz tragen
- auf Pollenfänger wie Teppiche, Federbetten, Vorhänge sowie Staubfänger verzichten
- Pollenschutzgitter an den Fenstern montieren
- Pollenfilter im Auto einbauen und regelmäßig warten lassen
- Pollenflugkalender und Pollenprognosen beachten
- Augen möglichst nicht reiben, da dadurch die Symptome nur verschlimmert
- Bettwäsche häufig wechseln, Freizeit/Ferien in pollenarmen Gebieten verbringen (Gebirge, Meer)

tientenorganisationen unternommen, um die Ausbreitung von Ambrosia zu verhindern. Auch wenn die Gefahr der Einwanderung noch keineswegs gebannt ist, so scheint zum gegenwärtigen Zeitpunkt diese Maßnahmen dank dieser vereinten Anstrengungen bisher doch von Erfolg gekrönt: der Gehalt an Ambrosiapollen hat zumindest in der Deutschschweiz nicht zugenommen. (siehe auch unter www.ambrosia.ch).

Veränderungen und Messungen von Pollenallergenen

Während früher vor allem Graspollen dominierten, haben Baumpollen in den letzten Jahren an Zahl und Bedeutung bei der Auslösung der Pollinose stark zugenommen. Ebenso sind bei einzelnen Pollen aufgrund wärmerer Temperaturen frühere Flugzeiten im Jahr beobachtet worden. So sind Haselpollen in teils relevanten Mengen 2011 schon Anfangs Januar berichtet worden. Diese veränderten Pollenflugverhältnisse sind einerseits auf klimatische und meteorologische Veränderungen zurückzuführen. Auch die Anpflanzung neuer Arten kann zu einer Verschie-

bung der Pollenbelastung und -Saison führen, wie das Beispiel der Purpureerle (*Alnus spaetii*) in Buchs SG zeigt. So konnte durch den dort ansässigen Allergologen die Blüte der hybriden Purpureerle, die als Alleebaum gepflanzt wurde, während mehreren Jahren schon um die Weihnachtszeit beobachtet werden (Abstract EAACI Meeting Genf 2012, Markus Gassner, Grabs SG et al.). Eine deutliche Zunahme der Erlenpollenbelastung an der Messstation Buchs ist die Folge davon. Angaben zum aktuellen Pollenflug werden durch MeteoSchweiz (www.meteoschweiz.ch) erstellt und können auf der gemeinsam mit dem Allergiezentrum Schweiz AHA (www.aha.ch) betriebenen Website www.pollenundallergie.ch differenziert nach Datum, Ort und Pollenart abgefragt werden. Die entsprechenden Daten sind auch per SMS oder via Podcast App abrufbar. Seit 2010 sind auch flächendeckende Pollenprognosen für die nächstfolgenden Tage verfügbar. Die hierfür verwendeten Technologien und Programme wie COSMA-ART sind außerordentlich innovativ und erlauben uns, einen auch im internationalen Vergleich führenden Einblick in die Pollenbelastung an

verschiedensten Orten und Zeiten in der Schweiz, der sowohl für Fachpersonen wie Betroffene sehr wertvoll ist. Eigentlich wertvoll werden all diese Angaben zusammen mit einem Symptomtagebuch des Patienten. So kann die klinische Relevanz des Pollenfluges erst richtig abgeschätzt werden. Verschiedene Organisationen wie die Schweiz. Gesellschaft für Aerobiologie (www.aerobiologie.ch), das Schweiz. Zentrum für Allergie, Haut und Asthma aha (www.aha.ch) und die Christiane-Kühne-Center for Allergy Research and Education (CK-CARE) erarbeiten zurzeit ein elektronisches Beschwerdetagebuch. Dieses ist unter www.pollenundallergie.ch abrufbar.

Abklärung bei Pollinose

Die Diagnose einer allergischen Erkrankung basiert auf Anamnese, klinischer Untersuchung und Nachweis einer spezifischen Sensibilisierung mittels Hauttests oder In-vitro Nachweis von spezifischem IgE. Ein positiver Hauttest oder In-vitro-Test bedeutet jedoch nicht a priori, dass eine klinisch relevante Allergie vorhanden ist. Diese Tests fallen in 10–20% einer nicht selektionierten Population positiv aus, ohne dass eine klinische Symptomatik vorliegt. In diesen Fällen wird nicht von einer Allergie gesprochen, sondern von einer allergischen Disposition oder latenten Sensibilisierung. Erst die Kombination mit einer plausiblen Anamnese und einer entsprechenden Symptomatik erlaubt die Diagnose einer Allergie.

Anamnese

Der Anamnese kommt eine zentrale Bedeutung bei jeder allergologischen Abklärung zu. Neben der Erfragung von Beschwerden mit typischen Symptomen wie Niesattacken sind gezielte Fragen nach Abhängigkeit der Beschwerden von äußeren Faktoren we-

sentlich – bei der Pollinose insbesondere nach der Jahreszeit und den typischerweise saisonalen Beschwerden sowie der Wetterabhängigkeit. Das Führen eines Beschwerdetagebuchs durch den Patienten kann die Beurteilung der Relevanz einer Pollensensibilisierung wesentlich erleichtern und ist daher sehr empfehlenswert. Differentialdiagnostisch sind aufgrund der saisonalen Beschwerden vor allem Allergien auf Schimmelpilzsporen abzugrenzen. Diese können je nach Vorkommen und Blütezeiten für saisonale und perenne Beschwerden verantwortlich sein. So können Sporen von *Alternaria* und *Cladosporium ssp.* ein Spätsommerasthma auslösen, während in Behausungen vorkommende Schimmelpilze wie *Penicillium* oder *Aspergillus* ganzjährige Beschwerden bewirken.

Hauttests

Hauttests erlauben bei Pollenallergien in vielen Fällen eine rasche und zuverlässige Bestätigung einer IgE-vermittelten Sensibilisierung, die eine Besprechung der Resultate innerhalb der gleichen Konsultation erlaubt. Standardisierte kommerziell erhältliche Hauttestlösungen mit Inhalationsallergenen zur Pricktestung mit den wichtigsten Pollenallergenen sind heutzutage zuverlässig, sensitiv und einfach durchzuführen. Für gewisse Allergene wie etwa Eschen- oder Beifußpollen ist die Standardisierung allerdings noch ungenügend, so dass Sensitivität und Spezifität nicht immer befriedigend und andere Testmethoden notwendig sind. Die entsprechenden Kenntnisse über Durchführung und Interpretation vorausgesetzt, stellt der Pricktest aber insgesamt ein zuverlässiges, kostengünstiges und akkurates Mittel zum Nachweis einer Pollensensibilisierung dar. Die Beurteilung und klinische Gewichtung hat aber in jedem Fall im Zusammenhang mit der sorgfältig erhobenen Anamnese zu erfolgen [14].

In-vitro Untersuchungen – Bestimmung von spezifischem IgE im Serum

Der Nachweis spezifischer IgE-Antikörper gegenüber Allergenen beruht heutzutage praktisch ausschließlich auf Enzym- oder Fluoreszenzmarkierten Antikörpern (z. B. mittels ImmunoCAP-Verfahren). Die Bestimmung von spezifischem IgE im Serum ist gegen eine Vielzahl von Stoffen möglich. Diese erlaubt bei den meisten Inhalationsallergien einen zuverlässigen, sensitiven und gut reproduzierbaren Nachweis einer Sensibilisierung. Solche Tests sind in Bezug auf ein einzelnes Allergen teurer als die Hauttests und sollen daher für die Routinediagnostik sehr gezielt eingesetzt werden. Sie sind aber besonders dann wertvoll, wenn keine Hautteste durchgeführt werden können (generalisierte Dermatosen, Urtikaria faktitia, medikamentöse Suppression der Hauttestreaktion), bei unklarem Ausfall des Hauttestes oder falls anaphylaktische Reaktionen auf den Hauttest befürchtet werden. Gerade multispezifische IgE-Bestimmungen, bei denen die wichtigsten saisonalen oder perennalen Inhalationsallergene auf einmal getestet werden, eignen sich auch für den Grundversorger als Screeningmethoden für das Vorliegen einer IgE-vermittelten Allergie. So kann die Frage Pollensensibilisierung ja/nein oft schon mit einem Suchtest beantwortet werden ($r \times 1$), ergänzt durch spez. IgE gegen die bei uns wichtigen Eschenpollen bei Beschwerden im Frühjahr (t25). Bei suggestiver Anamnese kann auch gezielt spez. IgE gegen Baumpollen-Gräser oder Kräuter-sensibilisierungen gesucht werden.

Komponente-basierte, molekulare in-vitro Allergendiagnose

Neue Perspektiven ergeben sich durch den Nachweis gegen, meist rekombinant hergestellten, einzelner allergener Proteine statt des gesamten Allergens – der sogenannten molekularen oder

komponenten-basierten Allergiediagnostik. So können heutzutage spezifische IgE gegen die Hauptallergene von Birkenpollen (Bet v 1) Gräserpollen (Phl p 1 und 5) bestimmt werden und von Sensibilisierungen auf Nebenallergene wie Profilin oder Polcalcinen abgegrenzt werden. Nebenallergene finden sich in ähnlicher Form bei den meisten Pollen und verursachen durch die hohe Kreuzreaktivität entsprechend positive Labor- oder Hauttestresultate; spielen aber, soweit heute abschätzbar, für die klinischen Beschwerden eine nur eine sehr untergeordnete Rolle.

Um dabei neben der exzellenten Spezifität auch eine genügende Sensitivität zu erreichen, sind allerdings teilweise Messungen einer deutlich größeren Zahl von Allergenen notwendig. Erst neuartige Verfahren wie die Mikroarray-Technik erlauben nun die Bestimmung von IgE-Werten von über 100 Einzelallergenen aus kleinsten Serum-mengen zu akzeptablen Kosten; diese Methoden sind zurzeit in klinischer Erprobung. Die molekular basierte Allergendiagnostik ist aber auch mit herkömmlicher Bestimmung von spez IgE (z. B. ImmunoCAP-Methode) möglich und erlaubt Einsichten etwa in geographisch unterschiedliche Sensibilisierungsspektren und -wege und, wie es scheint, auch eine gezieltere Auswahl der Patienten im Hinblick auf eine allergen-spezifische Immuntherapie. Dabei ist vor allem die Sensibilisierung auf die Hauptallergene von Birkenpollen (Bet v 1) und Gräserpollen (Phl p1/Phl p5) wesentlich, da die SIT-Extrakte vorwiegend von diesen Allergenen ausreichend hohe Konzentrationen enthalten [15].

Provokationsteste

Allergenprovokationsteste sind sinnvoll, wenn die erwähnten diagnostischen Methoden widersprüchliche Ergebnisse zeigen und die genaue Kenntnis des auslösenden Pollens etwa

im Hinblick auf eine allergenspezifische Immuntherapie notwendig ist. Das vermutete Allergen wird nasal, konjunktival oder – ausnahmsweise – bronchial appliziert und die entsprechende Organreaktion dokumentiert. Allergenprovokationsteste sind aufwendig und für den Patienten nicht ohne Risiko. Die Indikation muss daher entsprechend streng gestellt werden.

Therapie der Pollinose

Die Behandlung der Pollinose umfasst Methoden zur Prävention, insbesondere die Allergenkarenz, die medikamentöse Behandlung und schließlich die allergen-spezifische Immuntherapie. Selbstverständlich können und sollen diese Behandlungsansätze auch kombiniert angewandt werden.

Allergenkarenz

Der günstige Effekt der Entfernung des Allergens aus der Umgebung des Allergikers ist durch zahlreiche Beobachtungen gut belegt. Bei Pollenallergien haben sich eine Reihe von Maßnahmen der Allergenelimination bewährt (Tab. 1).

Medikamentöse Therapie

Es stehen eine ganze Reihe von hochwirksamen Präparaten zur Allergiebehandlung zur Verfügung, die bei korrektem Einsatz die Lebensqualität des Allergikers entscheidend verbessern können. Dies gilt insbesondere für die kaum bis nicht sedierenden Antihistaminika der neuesten Generation bei der allergischen Rhinokonjunktivitis und verwandte Generika. Wesentlich sind auch topische Kortikosteroide für nasalen oder inhalativen Gebrauch sowie langwirksame Beta2-Stimulatoren, allenfalls in Kombination mit Leu-

kotrienantagonisten beim allergischen Asthma bronchiale. Für die oft sehr störende allergische Konjunktivitis eignen sich topische Cromoglycate, Antihistaminika und Vasokonstriktiva oder deren Kombinationen.

Bei schweren Exazerbationen insbesondere mit ausgeprägten asthmatischen Beschwerden können systemische Steroidstöße sehr wirksam sein. Hier sind orale Steroide wegen ihrer besseren Steuerbarkeit injizierten Depotsteroiden vorzuziehen. Bei Antihistaminika ist zu beachten, dass diese teilweise vor allem auch in höheren Dosen die Wachheit reduzieren können und daher die Fahrtauglichkeit reduziert sein kann. Zudem ist bei einem kleinen Prozentsatz der Bevölkerung aufgrund genetischer Konstellation der Abbau der Antihistaminika über Cytochrom P450 verlangsamt, was bei üblich hoher Dosierung (1 Tbl/Tag) erhöhte Plasmaspiegel und Nebenwirkungen auslösen kann.

Als Phytotherapeutikum zeigte Pestwurzextrakt in einzelnen Studien teils ähnliche, teils geringere Wirkung als Antihistaminika [16]. Zu beachten ist in jedem Fall die deutlich geringere therapeutische Breite. Verfahren der Akupunktur sowie der TCM wiederum sind teils auch in größeren Studien als günstig bewertet worden [17].

Die Verfügbarkeit hochwirksamer, rein symptomatisch wirkender Präparate birgt die Gefahr in sich, dass aufgrund ihrer guten symptomatischen Wirksamkeit auf eine exakte allergologische Diagnose verzichtet wird. Eine entsprechende allergologische Abklärung ist dennoch eminent wichtig und erlaubt unter Umständen eine längerfristig wirksamere und kostengünstigere Behandlung wie etwa eine sinnvolle Allergenkarenz oder eine allergen-spezifische Immuntherapie, die kausal wirken und günstige Langzeiteffekte auslösen kann.

Die allergen-spezifische Immuntherapie (SIT)

Die spezifische Immuntherapie (SIT) ist in Bezug auf Wirksamkeit durch breite kontrollierte Studien auch nach den Kriterien der EBM gut belegt. Der Langzeit-Effekt über mehrere Jahre nach Absetzen einer meist 3-jährigen SIT ist sowohl bei Erwachsenen wie auch bei Kindern gut dokumentiert [18–20]. Insbesondere bei der allergischen Rhinitis infolge von Pollenallergien sind ausgezeichnete Erfolge dokumentiert, die bezüglich Langzeiteffekt und allenfalls auch der Prävention von weiteren Allergien einer rein medikamentösen Therapie weit überlegen sind. Auch der krankheitsmodifizierende Effekt der SIT kann als gesi-

chert angesehen werden, treten doch weitere Sensibilisierungen bei Patienten mit SIT seltener auf als ohne. Auch zeigen neuere Studien, dass bei gut selektionierten Patienten eine Wirkung und ein Ansprechen meist durchaus schon in der ersten Saison erwartet werden darf [18]. Leitlinien wie diejenige, die in Zusammenarbeit mit der DGAKI entstanden sind, [http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/061-004.html] fassen die Indikationen und Kontraindikation zusammen (Tab. 2). Sinnvoll ist die SIT besonders bei mittelgradiger bis schwerer allergischer Rhinitis und leichtem bis mittelschwerem allergischem Asthma infolge Allergien auf Pollen [20]. Hier liegt vor allem für die pollenbedingte Rhinitis wie auch Konjunktivitis ein Evidenzlevel A

vor: Zahlreiche multizentrische, plazebo-kontrollierte Studien liegen vor, die auch nach den modernen Kriterien der Evidence-basierten Medizin eine belegte Wirkung nachweisen können [21, 22]. Bei der Indikation zur spezifischen Immuntherapie mit Pollenextrakten können verschiedene Muster von Sensibilisierungen auf die einzelnen Allergene teilweise die optimal ansprechenden Patienten erfasst werden. Vor allem die Bestimmung von spezifische IgE gegen einzelne Proteine von Birkenpollen – so Bet v 1, Bet v 2 und Bet v 4 sowie Gräserpollen Phl p1 und 5 sowie Phl p7 und 12 werden daher zunehmend zur Indikationsstellung bei der SIT bei Pollenallergien beigezogen [15]. Auch bei einer klinisch relevanten Hausstaubmilbenallergie kann zusätz-

Tabelle 2 Spezifische Immuntherapie bei Inhalationsallergien: Indikationen und Kontraindikationen

Indikationen	Kontraindikationen
<p>Pollinose</p> <p>Kinder und Erwachsene mit Rhinoconjunktivitis pollinosa +/- leichtes bis mittelschweres Asthma Dauer 3 oder mehr Jahre oder Beschwerden zunehmend Evidenz-Level Langzeittherapie A Kurzzeit (Allergoide) B</p> <p>Allergie auf Hausstaubmilben und Tierepithelien</p> <p>Kinder und Erwachsene mit Rhinoconjunktivitis +/- leichtes bis mittelschweres Asthma mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Persistenz der Symptome trotz Entfernung der Haustiere • Berufliche Exposition • Persistenz der Symptome trotz erfolgter Hausstaubsanierung <p>Ungenügender Wirkung der medikamentösen Therapie Evidenz-Level HS-Milben B Tierepithelien C</p> <p>Schimmelpilzallergie</p> <p>Bei saisonaler Rhinoconjunktivitis oder Asthma, bedingt durch Allergie auf Alternaria- oder Cladosporiumsporen Evidenz-Level : C</p>	<p>Absolute Kontraindikationen</p> <p>Schweres Asthma bronchiale (FEV1 < 70% trotz adäquater Therapie) Irreversible Schäden am Erfolgsorgan wie z. B. Emphysem oder COPD Schwere Herzkrankheit, Floride Infekte wie Tbc/Hepatitis</p> <p>Relative Kontraindikationen¹</p> <p>Immungangelsyndrom und Autoimmun-Erkrankungen Malignome Behandlung mit Beta-Blocker, ACE-Hemmer, AT-II-Antagonist Polyallergiker Kinder < 5 Jahre Schwere atopische Dermatitis²</p> <p>¹SIT möglich bei klar gegebener Indikation und eingehender Evaluation durch den Facharzt Allergologie und andersweitig behandelndem Arzt ²Differenziert angewandte SIT mit Hausstaubmilben oder Pollen führt bei einem Teil der Patienten zur Besserung der Neurodermitis</p>

Modifiziert nach „Good Allergy Practice“ und den DGAKI/SGAI/OeGAI-Leitlinien % [Bach S., König V., Clot B., Bircher A. J. 2007: Sensitization to ragweed (Ambrosia) pollen in routine patients from the Basle region. European Annals of Allergy and Clinical Immunology 39: 347].

lich zu Reduktionsmaßnahmen eine SIT sinnvoll sein [23]. Neuerdings mehrten sich die Hinweise, dass die SIT einer Milbensensibilisierung bei atopischer Dermatitis sich günstig auf die Hautveränderungen auswirken kann, und nach den modernen Kriterien der Evidence-basierten Medizin eine belegte Wirkung nachweisen werden kann [24]. Zu beachten ist auch die Reduktion der Luftfeuchtigkeit.

Bei Allergien auf Tierpepithelien ist die primäre Empfehlung weiterhin der Verzicht auf Haltung des entsprechenden Haustiers – oder zumindest eine größtmögliche Reduktion der Allergenbelastung durch häufiges Lüften, Verzicht auf Zulassen des Haustieres in den Schlafräumen und weitere Maßnahmen [25]. Bei besonderen Situationen wie beruflich bedingter Exposition etwa gegenüber Haustieren (Reinigungsdienste, Handwerker, Pflegebereich Spitex u. a. mehr) kann aber eine SIT etwa mit Katzenepithel eine valable Option darstellen. SIT ermöglicht nicht das Halten eines Haustieres bei bestehenden Beschwerden. Kann aber sinnvoll sein bei gelegentlicher oder unerwarteter beruflicher Exposition. Bei Schimmelpilzallergien hingegen sind aufgrund der nur sehr schwierig zu standardisierbaren Extrakte meist wenig erfolgversprechend [26]. Luftreiniger und Staubsauger mit Schwebstoff-Filter wie z. B. HEPA-Filter (High Efficiency Particulate Airfilter) können Allergene wirksam aus der Luft entfernen und damit zu einer reduzierten Belastung beitragen. Mit dem Gütesiegel von SAS Service Allergie Suisse zertifizierte Produkte erfüllen diese Anforderungen in hohem Masse (www.service-allergie-suisse.ch).

Die Wirksamkeit dieser Behandlung ist bei polyvalenter Sensibilisierung reduziert. Zudem handelt es sich um eine über Jahre dauernde Therapie, bei der auch allergische Nebenwirkungen auftreten können. Die Erfolgsrate der SIT hängt ab von der richtigen Selektion

des Patienten, der Wahl des Extraktes mit dem für den Patienten relevanten Allergenen, dem geeigneten Therapie-schemata und der Führung des Patienten. Die Indikation zur spezifischen Immuntherapie bei Atemwegsallergien sollte durch den allergologisch ausgebildeten Facharzt gestellt werden; deren Durchführung hingegen kann gut durch den Grundversorger übernommen werden (siehe auch Tabelle 2 mit den Empfehlungen der Schweiz. Gesellschaft für Allergologie und Immunologie SGAI). Für die Kostenübernahme der SIT wird von den Kostenträgern der Nachweis einer vorherigen allergologischen Abklärung gefordert.

Subkutane Immuntherapie

Die Wirksamkeit und Effizienz der subkutane Immuntherapie (SCIT) ist gut belegt. Insbesondere für verschiedene Pollen (Gräser, Birke/Nordbäume) erreicht die Datenlage den Evidenzlevel A. Für Milben liegt diese etwas tiefer, für Tierpepithelien und vor allem für Schimmelpilzsporen liegen nur Daten zu kleinen Kollektiven oder gar kasuistische Berichte vor. Die ganzjährig fortgesetzte Applikation des Allergenextraktes ist in vielen Studien untersucht und deren Wirksamkeit insbesondere für Pollen belegt worden. Bei Pollenallergien ist auch die Wirksamkeit von präseasonalen Kurzzeitschemen mit eigentlichen Allergoiden gezeigt worden. Solche Extrakte besitzen, etwa durch chemische Verfahren, eine geringere Allergenität bei gleichbleibender T-Zell-Immunität und bei vermindertem Risiko. Das gilt auch für die zunehmend wichtigere Eschenpollenallergie.

Praktische Durchführung

Die Durchführung der SIT kann gut durch den Grundversorger vorgenommen werden. Vor der Applikation soll aufgrund von Anamnese und klinischem Eindruck die „Reaktionsbereitschaft“ des Patienten beurteilt werden.

Dazu gehört die Befragung nach der Verträglichkeit der letzten Injektion, Erkrankungen und Begleitmedikation. Dann folgt die Dosisfestlegung durch den Arzt. Bei Bedarf werden Vitalparameter, wie Peakflow, Blutdruck und Puls gemessen [27].

Die Injektion ist eine ärztliche Tätigkeit – Injektionen ohne ärztliche Aufsicht sind daher obsolet. Die Möglichkeiten zur Reanimation müssen gegeben sein. Nach Injektion ist eine Überwachung während 30 Minuten notwendig. Der Patient soll über Verhaltensmaßnahmen bei Nebenwirkungen informiert werden. Wichtig ist auch der Hinweis, dass bei Pollinosebeschwerden die symptomatische Medikation trotz SIT ausgeschöpft werden kann und soll. Ein Asthma muss gut eingestellt sein.

Da es sich bei den Extrakten um Depot-Allergene mit verzögerter Freisetzung handelt, muss mit einer allergischen Reaktion bis 24 h später gerechnet werden. Deshalb erhält der Patient ein Notfallset bestehend aus 2 Tbl. zu 50 mg Prednisolon und 2 Tbl. eines Antihistaminikums (z. B. 10 mg Cetirizin oder Desloratadin). Die Nebenwirkungen der SIT können das gesamte Spektrum der allergischen Reaktion umfassen. Relativ häufig treten lokale Reaktionen an den Einstichstellen auf, die durch Kühlen und Einnahme eines Antihistaminikums gemildert werden können. In ca. 10–15% der Fälle können allergische Reaktionen auftreten, glücklicherweise meist nur von geringerem Schweregrad und öfters begünstigt durch Kofaktoren wie interkurrente Infekte, zusätzliche Medikamente, Alkoholgenuss oder starke psychische Belastungssituationen [28].

Die Einleitung einer SCIT sollte je nach Schema 3–6 Monate vor Beginn der Pollensaison begonnen werden, um rechtzeitig die angestrebte End- oder Erhaltungsdosis erreichen zu können. Die entsprechende allergologische Ab-

klärung erfolgt daher idealerweise von August – Oktober. Da vor allem schwerere Reaktionen meist unmittelbar nach der Injektion auftreten, sollte der Patient anschließend über 30 Minuten in der Praxis überwacht werden.

Eine Behandlung erstreckt sich üblicherweise über 3 Jahre, entweder mit ganzjährig fortgesetzten Injektionen alle 4–6 Wochen oder 3-malige Wiederholung eines präseasonalen Zyklus. Der Behandlungserfolg hängt zu einem wesentlichen Teil von einer ausreichend hohen kumulativen Dosis ab [29].

Sublinguale Immuntherapie

Die sublinguale Immuntherapie (SLIT) mittels Applikation des Allergens in Tropfen- oder Tablettenform wird in den letzten Jahren wieder vermehrt untersucht. Bei ausreichend hoher Dosierung und guter Compliance werden bei Erwachsenen gute Ansprechraten und eine nachgewiesene Wirkung erzielt [28]. Neuere Studien zeigen auch gute Ergebnisse bei Kindern [31, 32] und einzelne Produkte sind daher nun auch ab 5 Jahren zugelassen. Allerdings ist eine regelmäßige Einnahme und damit gute Compliance eine wesentliche Voraussetzung. Als Nebenwirkungen der SLIT treten vor allem oraler Pruritus und nur ausgesprochen selten schwerere allergische Symptome auf. Die Allergendosis liegt um ein x-faches höher als bei der SCIT, weshalb die Extraktkosten höher sind. Auch aus diesem Grund ist auch für die SLIT eine präzise Indikationsstellung und allergologische Abklärung unerlässlich.

Eine Behandlung erstreckt sich auch hier üblicherweise über 3 Jahre; die Erfolge sind am besten, wenn die SLIT mindestens 3 Monate vor der Pollensaison begonnen wird. Die Erstdosis soll in der ärztlichen Überwachung während 2 Stunden eingenommen werden. Für die weitere Behandlung können die Tabletten oder Tropfen zuhause eingenommen werden. Die Patienten

sollen aber mit oralen Medikamenten (Antihistaminika, orale Steroide) zur Behandlung von seltenen allergischen Nebenwirkungen ausgerüstet werden.

Weitere Therapieoptionen

Vor allem bei schwerem Asthma bronchiale mit Polysensibilisierung und Gesamt-IgE-Werten < 700 kU/l kann seit 2008 Omazulimab (Xolair®), ein Antikörper gegen IgE eingesetzt werden. Omazulimab muss in 2 bis 4 wöchentlichen Abständen subkutan gespritzt werden und reduziert nachweisbare asthmatische Komplikationen und den Gebrauch anderer antiasthmatischer Medikamente wie z. B. inhalativer Steroide. Zudem können sich auch andere mit der Atopie assoziierte Beschwerden wie Nahrungsmittelallergien oder atopische Dermatitis unter dieser Behandlung verbessern. Unter anderem aufgrund der sehr hohen Kosten ist Omazulimab aber ausschließlich als Reservemedikation bei schwerem Asthma und ungenügendem Ansprechen auf andere Therapieoptionen einzusetzen und darf hierzulande lediglich von Fachärzten für Allergologie und Pneumologie verordnet werden.

Zurzeit sind breite Bestrebungen zur Verbesserung der IT mittels optimierter und molekurbioologischer Techniken veränderten Allergenen und Adjuvantien, anderer Applikationsorte (intralymphatisch, epikutan via Pflaster [33] sowie kürzerer Raster wie etwa dem Clusterschemata in klinischer Untersuchung und zeigen teilweise sehr erfolgsversprechende Ergebnisse. Vorerst sind allerdings teils noch breiter angelegte Studien an größeren Kollektiven notwendig, um beispielsweise eine optimalen Dosis oder die Erfassung auch erst längerfristig auftretender Nebenwirkungen zu untersuchen. In einigen Jahren darf aber wohl angesichts dieser Therapieansätze in der Pipeline für die IT von Allergien eine nochmals erhöhte Wirksamkeit bei gleichzeitig redu-

zierter Anzahl von notwendigen Injektionen erhofft werden.

Verdankung

Dr. Regula Gehrig, Leiterin Aerobiologie MeteoSwiss Zürich für die kritische Durchsicht des Manuskripts sowie Dr. Markus Gassner, Facharzt FMH für Allergologie und klin. Immunologie in Grabs SG für wertvolle klinische Beobachtungen und Anregungen.

Pollen allergy and immunotherapy

Pollinosis affects up to 25% of the Swiss-population and increased substantially during the last century. Main causative pollens are birch and related pollens, ash pollen and grass pollen and to a lesser extent also mugwort. Diagnosis of Pollinosis is based on anamnesis, skin tests and determination of specific IgE in the serum.

Treatment includes allergen avoidance, pharmacotherapy and allergen-specific immunotherapy (SIT). A proper patient and allergen extract selection, an ideally adapted application regimen and good patient-guidance as well as good compliance and treatment adherence are decisive for the success of the SIT. SCIT is the regimen of choice with well demonstrated efficacy, safety and long term effect. Nowadays SLIT is an additional complementary approach that mainly for grass pollen also offers good efficacy with good safety. Under such conditions immunotherapy leads to a benefit in more than 80% of pollinosis-patients. Component-resolved diagnosis is a very useful and important step in more specific diagnosis. Several

approaches studying changed application regimens and using molecular technologies to improve the efficacy of SIT are undergoing and will possibly substantially improve the efficacy, safety and acceptance of SIT.

Literatur

1. Wüthrich B, Schindler C, Leuenberger P, Ackermann-Lieblich U, SAPALDIA-Team. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 149–56.
2. Braun-Fahrlander C, Wüthrich B, Gassner M, Gritze I, Neu U, Varonier H, et al. Prävalenz und Risikofaktoren einer allergischen Sensibilisierung bei Schulkindern in der Schweiz. *Allergologie* 1999; 22: 54–64.
3. Imboden M, Nieters A, Bircher AJ, et al. Cytokine gene polymorphisms and atopic disease in two European cohorts. (ECRHS-Basel and SAPALDIA). *Clin Mol Allergy* 2006; 4: 9.
4. Gerhold K, Avagyan A, Seib C, et al. Prenatal initiation of endotoxin airway exposure prevents subsequent allergen-induced sensitization and airway inflammation in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 666–73.
5. Lauener RP, Birchler T, Adamski J, et al. Expression of CD14 and Toll-like receptor 2 in farmers' and non-farmers' children. *Lancet*. 2002; 360: 465–6.
6. Traidl-Hoffmann C, Mariani V, Hochrein H, et al. Pollen-associated phytoprostanes inhibit dendritic cell interleukin-12 production and augment T helper type 2 cell polarization. *J Exp Med* 2005; 201: 627–36.
7. Downs SH, Schindler C, Liu LJ et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2338–47.
8. Szucs TD, Anderhub HP, Rutishauser M. Determinanten der Gesundheitskosten und Versorgungsmuster von Asthma-Patienten in der Schweiz. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 305–13.
9. Taramarcas P, Lambelet B, Clot B, Keimer C, Hauser C. Ragweed (Ambrosia) progression and its health risks: will Switzerland resist this invasion? *Schweiz Med Wsch* 2005; 135: 538–48.
10. Bach S, König V, Clot B, Bircher AJ 2007: Sensitization to ragweed (Ambrosia) pollen in routine patients from the Basle region. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* 39: 347–9.
11. Gumowski P, Davet A, Clot B, Guibet S, Van-Eck F & Gaudart M. Occurrence of ragweed (Ambrosia artemisiifolia) pollen allergy and sensitization in the Geneva area from 1999 to 2004: the perspective from an allergy outpatient clinic. In: Clot B, Comtois P & Escamilla-Garcia B (ed.), *Aerobiological Monographs, Volume 1, MeteoSwiss (CH) and University of Montreal (CA)*, Montreal, Canada, 2011.
12. Davet A, Clot B & Gumowski P. 1 to 3 years delay between sensitization and first symptoms in ragweed allergy. *Swiss Medical weekly, Supplementum* 2009, 170: 7–8.
13. Ackermann-Lieblich 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.
14. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2011 Nov 4 (Online ahead).
15. Schmid-Grendelmeier P. Rekombinante Allergene: für den Routinegebrauch oder nur zu wissenschaftlichen Zwecken? *Hautarzt*. 2010; 61: 946–53.
16. Dumitru AF, Shamji M, Wagenmann M et al. Petasol butenoate complex (Ze 339) relieves allergic rhinitis-induced nasal obstruction more effectively than desloratadine. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 1515–21.
17. Brinkhaus B, Hummelsberger J, Kohlen R et al. Acupuncture and Chinese herbal medicine in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis: a randomized-controlled clinical trial. *Allergy*. 2004; 59: 953–60.
18. Matricardi PM, Kuna P, Panetta V, Wahn U, Narkus A. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 791–799.
19. Ca Calderón MA, Casale TB, Togias A, Bousquet J, Durham SR, Demoly P. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 30–8.
20. Durham SR, Walker SM, Varga EM et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*. 1999; 341: 468–75.
21. Matricardi PM, Kuna P, Panetta V, Wahn U, Narkus A. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 791–799.
22. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011 Jul 21.
23. Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ. Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and

- of nonspecific bronchial hyperreactivity. *Allergy*. 2001; 56: 301–6.
24. Novak N, Werfel T. Spezifische Immunotherapie und atopische Dermatitis: was ist neu? *Hautarzt*. 2011; 62: 650–6.
25. Raap U, Wagenmann M, Pfaar O. Allergen-spezifische Immuntherapie bei Haustierallergie – ein Update. *Hautarzt*. 2011; 62: 657–62.
26. Helbling A, and A. Reimers Immunotherapy in fungal allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 3: 447–53.
27. Harder D, Schmid-Grendelmeier P. Spezifische Immuntherapie bei Pollinose: eine praxisbezogene Übersicht. *Praxis* 2009; 98: 1353–60.
28. Iglesias-Cadarso A, Hernández-Weigand P. Risk factors for systemic reactions to allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Dec; 11: 579–85.
29. Calderón MA, Larenas D, Kleine-Tebbe J et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on 'dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy'. *Allergy*. 2011; 66: 1345–1359.
30. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy*. 2011 Jun; 66: 740–52.
31. Wahn U, Tabar A, Kuna P et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123: 160–166.
32. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123: 167–173.
33. Tay F, Kündig TM, Senti G. Allergen spezifische Immunotherapie: neue Ansätze. *Praxis* 2010; 99: 1279–84.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med.
 Peter Schmid-Grendelmeier
 Leiter Allergiestation
 Dermatologische Klinik
 Universitätsspital Zürich
 Gloriastraße 31
 CH - 8091 Zürich
 peter.schmid@usz.ch