

## **Allergenspezifische Immuntherapie (AIT) aktuell: Symposium von Bencard Allergie GmbH anlässlich des Kongresses „Allergologie im Kloster“**

- **Adjuvantien verstärken Immunantwort – Bedeutung für die AIT**
- **Besonderheit von Placebo in AIT-Studien**
- **Optimale Dosisfindungsstudie: Plateau-Dosis ist bei der MPL-adjuvantierten Kurzzeitbehandlung erreicht**

München/Eltville, Mai 2018 - „Allergie macht krank“, so war der Einstieg von Prof. Dr. med. Erika Jensen-Jarolim von der Medizinischen Universität Wien beim Symposium von Bencard Allergie GmbH anlässlich des Kongresses „Allergologie im Kloster“. Allergien könnten deutlich weitergehende Auswirkungen als die tränenden Augen oder die laufende Nase haben. „Die Nase ist nur die Spitze des Eisbergs,“ erläuterte Professor Jensen-Jarolim. Es gebe auch Auswirkungen auf die Lunge, also die Entwicklung eines allergischen Asthmas, aber auch auf die Blutzusammensetzung. „Sehr viele Patienten haben einen langen Leidensweg hinter sich, bis sie endlich den richtigen Arzt finden und die richtige Therapie erhalten.“

Eine langfristige und dauerhaft wirksame Therapie für Allergiker ist dabei die Allergen-Immuntherapie, also die spezifische Impfung gegen die Allergie. Doch diese Allergie-Impfung sei langwieriger als die üblichen Impfungen, so kann eine Immunisierung über 50 Injektionen benötigen. „Es ist wesentlich schwieriger, eine bestehende Immunreaktion abzuwenden, als vorbeugend gegen Krankheiten zu impfen,“ erklärte die Professorin der Medizinischen Universität Wien.

### **Adjuvantien verstärken Immunantwort – Bedeutung für die AIT**

Natürliche Infektionserreger wie Influenza, Hepatitis B oder Rotaviren haben Oberflächen mit so genannten „Gefahrenmustern“. Diese Muster „induzieren eine starke Immunantwort,“ führte die Wiener Immunologin aus. Im Gegensatz zu Allergenen, denn Allergene sind nur kleine, lösliche Proteine. Daher ist es wichtig, Hilfsstoffe, die so genannten Adjuvantien, für die Allergen-Immuntherapie zu verwenden. Denn diese Adjuvantien binden die Allergene (Depoteffekt), verstärken die Immunantwort und verbessern somit den Effekt der Allergen-Immuntherapie.

Das übliche und seit Jahrzehnten erprobte Adjuvant ist Aluminium. Allerdings mit einem Nebeneffekt: „Resorbiertes Aluminium wird vom Körper wahrscheinlich nicht vollständig ausgeschieden“, so die Professorin. Als körperfremde Substanz ohne funktionellen Wert im menschlichen Stoffwechsel, sollte die Sicherheit der Aluminiumexposition von Adjuvantien kontinuierlich neu bewertet werden, so dass auch Autoren des Paul-Ehrlich-Instituts nach Modellen suchen, um die Toxizität der Aluminiumaufnahme im medizinischen Bereich einzuschätzen.<sup>1</sup>

Neben Aluminium sind aber auch andere Adjuvantien seit Jahren erprobt: Zum Beispiel das mikrokristalline Tyrosin, kurz MCT. Die Basis bildet die physiologische Aminosäure Tyrosin, so dass die kristalline Form innerhalb weniger Tage im Körper abgebaut werde, erläuterte Prof. Jensen-Jarolim den anwesenden Allergologen.<sup>2</sup> Außerdem ermögliche MCT zusammen mit dem Wirkverstärker MPL (Monophosphoryl Lipid A) „eine ultrakurze Allergie-Immuntherapie“, die mit vier Injektionen in wenigen Wochen durchgeführt wird.<sup>2, 3</sup>

## **Besonderheit von Placebo in AIT-Studien – Patienten erhalten immer Symptom-Behandlung**

Zum Thema „Bedeutung und Besonderheiten von Placebo in klinischen Studien zur Allergie-Immuntherapie (AIT)“ referierte die wissenschaftliche Leiterin des Symposiums, Dr. med. Annette Sperl vom Zentrum für Rhinologie und Allergologie in Wiesbaden. Placebostudien gebe es schon seit 1835, „damals wurde der Placeboeffekt mit Kochsalz untersucht“. Doch Dr. Annette Sperl hat sich als erste Wissenschaftlerin mit dem Placeboeffekt in der Allergie-Immuntherapie beschäftigt.

Perfekt wäre natürlich immer eine Kontrollgruppe, die unbehandelt bleibt, führte die Wissenschaftlerin aus. Doch das sei „ethisch nicht vertretbar“. Deshalb bekommen in Studien zur Allergie-Immuntherapie auch die Patienten der Placebo-Gruppe immer eine Behandlung ihrer Symptome mit symptomatischer Therapie wie z.B. Antihistaminika und abschwellende Nasensprays. Die Wirksamkeit der Studienmedikation wird dann über Symptomscores ermittelt. Es geht dabei um die Erfassung des subjektiven Krankheitsempfindens des Patienten.

Diese Symptomscores sollten daher idealerweise einhergehen mit der Erhebung des Medikamentenverbrauchs, führte die HNO-Ärztin aus: „Wir müssen den Patienten befragen, wie es ihm geht und welche Medikamente er zur Behandlung seiner Allergiesymptome benötigt hat.“ Liegt die Verbesserung der Allergiesymptome kombiniert mit der Medikamenteneinnahme in der AIT-Gruppe über der Verbesserung in der Placebo-Gruppe, die ebenfalls Zugang zur symptomatischen Therapie hatte, „dann ist die Wirksamkeit der jeweiligen Immuntherapie bestätigt“, so Dr. Annette Sperl.

## **Dosisfindungsstudien – Ziel ist eine Dosis mit guter Wirkung bei geringen Nebenwirkungen Plateau-Dosis ist bei der MPL-adjuvantierten Kurzzeitbehandlung erreicht**

Für die optimale Wirksamkeit ist es sehr wichtig, die richtige Dosierung zu finden. Diesem Aspekt widmete sich PD Dr. med. Sven Becker vom Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz bei dem Bencard-Symposium mit seinem Referat „Dosisfindungsstudien in der AIT – worauf kommt es an?“ übernommen. Die Therapieallergene-Verordnung (TAV) führt dazu, dass es für verkehrstüchtige Präparate zur Allergen-Immuntherapie aktuell neue klinische Studien mit dem Ziel der Nachzulassung gibt. Die Verordnung betrifft vor allem Therapien bei Allergien, die durch drei häufige Allergengruppen ausgelöst werden: Gräser, Frühblüher (Birken/Erle/Hasel) und die Hausstaubmilben.

Dafür werden Dosisfindungsstudien der Phase II und darauf aufbauend Phase III Wirksamkeits-Studien durchgeführt. In den Studien zur Dosisfindung geht es darum, die optimale Dosis der Therapieallergene mit hoher Wirksamkeit bei möglichst wenigen Nebenwirkungen zu ermitteln. Die Studien sollen zum einen herausfinden: „Ab wann bringt eine höhere Dosis keinen höheren Effekt mehr?“ Es geht also um das „Erreichen eines Wirkungs-Plateaus“, erklärte der HNO-Arzt. Zum anderen muss die Dosis, mit der eine Zulassung geplant ist, auch gut verträglich sein.

Ein Beispiel für ein AIT-Präparat, das seine Dosis für die Weiterentwicklung in zwei Studien mit insgesamt zehn verschiedenen Dosierungen der Birkenallergene nahe am Plateau-Punkt gefunden hat, sei eine MPL-adjuvantierte Allergen-Immuntherapie von Bencard Allergie.<sup>4</sup> Es handelt sich dabei um ein Allergoid, also ein Allergen, das chemisch so verändert wurde, dass eine hohe Dosis möglich ist, die trotzdem noch verträglich bleibt. Das „führt zu einer sehr guten Compliance“, so PD Dr. Sven Becker.

## Referenzen:

- (1) Weisser et al. Towards toxicokinetic modelling of aluminium exposure from adjuvants in medicinal products. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2017; 88: 310-321.
- (2) Klimek et al. Clinical use of adjuvants in allergen immunotherapy. *Expert Review of Clinical Immunology* 2017. <http://dx.doi.org/10.1080/17446666X.2017.1292133>
- (3) 4 Injektionen innerhalb von 3–8 Wochen bei einer empfohlenen Behandlungsdauer von 3–5 Jahren, gemäß Fachinformation POLLINEX® Quattro; Stand: Mai 2017.
- (4) Worm et al. Randomised controlled trials define shape of dose-response for Pollinex Quattro Birch allergoid immunotherapy. *Allergy*. 2018 May 19. doi: 10.1111/all.13478. [Epub ahead of print]