



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Subkutane allergenspezifische Immuntherapie mit rekombinanten Allergenen anhand einer klinischen Phase II - Studie**

Autor: Philipp Schendzielorz  
Institut / Klinik: Hals-Nasen-Ohren-Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. K. Hörmann

Die allergen-spezifische Immuntherapie durch subkutane Injektionen (SCIT) mit nativen Allergenextrakten und Allergoiden zur Behandlung der allergischen Rhinitis wird seit langer Zeit erfolgreich und sicher durchgeführt. Eine neue Generation von rekombinant hergestellten Allergenpräparaten könnte den Herstellungsprozess der Präparate und die praktische Anwendung der SCIT verbessern. Erste klinische Studien mit rekombinanten Allergenen zeigten, dass sie eine vielversprechende Alternative für die SCIT darstellen könnten. Diese Arbeit beschreibt den aktuellen Stand der SCIT und die Optionen, die sich durch die Verwendung von rekombinanten Allergenen ergeben könnten. Erste klinische Erfahrungen mit rekombinanten Allergenen werden anhand einer aktuellen Dosisfindungsstudie (ADRET-Studie) präsentiert und diskutiert.

In dieser randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten, monozentrischen Phase II- SCIT-Studie wurden 50 Patienten mit allergischer Graspollen- Rhinokonjunktivitis mit oder ohne Allergischem Asthma (FEV<sub>1</sub> >80%) eingeschlossen. Die Patienten wurden in 5 Gruppen von jeweils 10 Patienten randomisiert. Sie erhielten eine maximale Dosis von 20µg, 40µg, 80µg und 120µg eines Cocktails aus fünf rekombinanten Phleum pratense- Graspollenallergenen: Phl p1, Phl p2, Phl p5a, Phl p5b und Phl p6 angelagert an Aluminiumhydroxid oder Plazebo. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Anzahl der Patienten, welche mindestens eine systemische Reaktion (nach der Tryba-Klassifikation, Grad I-IV) mit möglichem, wahrscheinlichen oder definitivem Zusammenhang mit der Studienmedikation am Ende der Aufdosierungsphase entwickelt haben. Sekundäre Endpunkte beinhalteten Wirksamkeitsparameter wie Veränderungen des konjunktivalen Provokationstests (CPT) und des Intrakutantests (ICT) mit natürlichem 6 –Graspollen-Extrakt im Verlauf der Studie. Weiterhin wurde das Antwortverhalten der spezifischen Antikörper IgE, IgG1 und IgG4 analysiert.

Insgesamt wurde bei n=8 von n=50 Patienten (16%), welche die aktive Studienmedikation erhielten, eine systemische Reaktion ersten oder zweiten Grades nach der Definition des primären Endpunktes beobachtet. Bezogen auf die Gesamtzahl der Injektion wurde eine systemische Nebenwirkungsrate von 2,21% errechnet. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den 5 Behandlungsgruppen festgestellt werden (p = 0,591). In der Plazebo-Gruppe traten keine systemischen Nebenwirkungen auf. Weiterhin erlitt keiner der Patienten irgendeiner Gruppe eine systemische Reaktion Grad 3 oder 4 nach Tryba. Die Auswertung der sekundären Endpunkte zeigte: 1.) positive Auswirkungen der Studienmedikation auf die Ergebnisse des CPT in allen aktiven Studienarmen. 2.) einen Einfluss der SCIT auf die Resultate des ICT nach der Aufdosierungsphase. Allerdings wurde die Durchführung des ICT nach der Therapie aufgrund systemischer Reaktion bei Plazebopatienten eingestellt. 3.) einen Anstieg der spezifischen IgG1- und IgG4- Antikörper in den aktiv behandelten Studienarmen.

Die Ergebnisse der Studie deuten daraufhin, dass sehr hohe maximale Dosen wie 80µg oder 120µg der Mischung aus rekombinanten Major-Allergenen von Wiesenlieschgraspollen sicher vertragen werden. Vergleicht man die Resultate der Wirksamkeitsparameter vor und nach der Behandlungsphase, gibt es mehrere Hinweise dafür, dass die Studienmedikation auch wirksam ist. Zusammenfassend scheinen die rekombinanten Allergene eine aussichtsreiche Alternative zu natürlichen Extrakten darzustellen. Jetzt müssen größere klinische Studien die langfristige Wirksamkeit ermitteln und die guten Ergebnisse hinsichtlich der Sicherheit sowie der Wirksamkeit dieses Cocktails aus rekombinanten Major-Allergenen aus Wiesenlieschgraspollen bestätigen.