

## Allergenpräparat aus Gräserpollen von Wiesenlieschgras zur sublingualen Anwendung (Grazax®)

Falls eine spezifische Immuntherapie (SIT) zur Behandlung einer allergischen Erkrankung mit IgE-vermittelter Sensibilisierung und korrespondierenden klinischen Symptomen erforderlich sein sollte, ist die subkutane SIT (SCIT) Mittel der Wahl. Bei Kontraindikationen oder fehlender Compliance kann bei pollenbedingter allergischer Rhinokonjunktivitis die kostenintensivere sublinguale SIT als Therapiealternative bei Erwachsenen eingesetzt werden.

### Indikation

- Therapie der Gräserpollen-induzierten Rhinitis und Konjunktivitis bei Erwachsenen mit klinisch relevanten Symptomen und zusätzlich diagnostiziert durch positiven Pricktest und/oder spezifischen IgE-Test auf Gräserpollen.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Eine spezifische Immuntherapie (SIT) sollte nur durchgeführt werden bei nachgewiesener, IgE-vermittelter Sensibilisierung mit korrespondierender klinischer Symptomatik durch Allergene, bei denen eine Karenz nicht möglich und ein geeigneter Extrakt vorhanden ist (1). Die Mischung von mehr als drei oder vier Einzelextrakten ist abzulehnen, da die Verdünnung zu einer suboptimalen Dosierung der Allergenquellen führen kann (2). Diagnostik, Indikationsstellung und Auswahl der relevanten Allergene sollten grundsätzlich nur von Fachärzten mit entsprechenden allergologischen Kenntnissen (z. B. Zusatzweiterbildung Allergologie) vorgenommen werden. Die SIT setzt eine sorgfältige Aufklärung der Patienten über die Durchführung, Art und Dauer der Behandlung, die erwarteten Wirkungen, eventuelle Risiken sowie mögliche Alternativen voraus (1).
- Die SIT gilt als die einzige kausale Therapieform IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen. Therapieform der Wahl einer SIT ist die subkutane spezifische Immuntherapie (SCIT). Wenngleich die Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie (SLIT) belegt ist (s. u.), fehlt im Gegensatz zur SIT noch der Nachweis einer über die Therapiedauer hinaus anhaltenden Toleranz gegenüber den eingesetzten Allergenen sowie einer prophylaktischen Wirkung im Hinblick auf Asthmaentwicklung und zukünftige Neusensibilisierungen (1).
- Die SLIT mit Grazax® sollte nur bei Erwachsenen mit klinischen Symptomen einer allergischen Rhinokonjunktivitis durch Gräserpollenallergene durchgeführt werden, deren Behandlung mit einer SCIT nicht in Frage kommt (systemische Nebenwirkungen/Anaphylaxie, kontraindizierte Medikation, Ablehnung der SCIT durch Patienten). Die Behandlung mit Grazax® sollte laut Fachinformation mindestens vier Monate vor Beginn der Allergiesaison beginnen und über sechs Monate fortgeführt werden (3).
- Bei allergischem Asthma durch Inhalationsallergene ist die SLIT keine wirksame Alternative für die SCIT. Eine Routineanwendung der SLIT bei Kindern und Jugendlichen wird aufgrund der aktuellen Datenlage bisher nicht empfohlen (1;4).

### Wirkungsweise

Das bevorzugte Erklärungsmodell zum Wirkmechanismus misst der Aktivierung allergenspezifischer regulatorischer T-Zellen, die IL-10 und „transforming growth factor“- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) produzieren und Toleranz vermitteln, eine wesentliche Rolle zu. Daneben verschiebt sich die bei Allergie dominierende, durch Th2-Zellen vermittelte Immunantwort zugunsten einer stärkeren Th1-Antwort. Zusätzlich werden Mastzellen und eosinophile Granulozyten in ihrer Funktion gehemmt. Langfristig kann die allergenspezifische

IgE-Produktion sinken, während die allergenspezifische IgG<sub>4</sub>-Produktion ansteigt (5). Wenngleich für die SLIT nicht alle genannten Mechanismen nachgewiesen wurden, so zeigte sich nach einer 22-monatigen Therapie ein wie bei der SCIT zunehmender allergenspezifischer IgG<sub>4</sub>/IgE-Quotient. Die spezifischen IgG<sub>4</sub>-Konzentrationen stiegen während der Therapie signifikant an, wenn auch weniger ausgeprägt als bei der SCIT (Faktor 23 versus > 100) (6).

### Wirksamkeit

Die beiden nachstehend beschriebenen Studien wurden jeweils wegen der hohen Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen und der damit verbundenen Abbruchrate als Per-Protocol- und nicht wie dem Goldstandard entsprechend als Intention-to-treat-Analyse ausgewertet. In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten kontrollierten Studie (RCT) wurden 634 erwachsene Patienten mit einer durch Gräserpollen induzierten Rhinokonjunktivitis mit 75.000 SQ-T eines standardisierten Allergenpräparates aus Gräserpollen von Wiesenlieschgras in Form

einer Lyo-Tablette oder Placebo behandelt. Der mittlere Symptomscore für Rhinokonjunktivitis (primärer Endpunkt) lag unter Verum während der gesamten Pollenflugsaison signifikant niedriger als unter Placebo (2,4 vs. 3,4;  $p < 0,0001$ ) (7). Bei fortgesetzter Behandlung waren nach 22 Monaten im Vergleich zu Placebo der Symptomscore um 36 % und der Medikationscore um 44 % reduziert. Die Effekte waren im zweiten Jahr größer (nicht signifikant,  $p = 0,0789$ ) (6). Bei einer weiteren RCT mit 855 erwachsenen Patienten war der mittlere Symptomscore für Rhinokonjunktivitis

in der Verumgruppe, die ebenfalls 75.000 SQ-T der Lyo-Tablette erhielt, während der gesamten Pollenflugsaison gegenüber der Placebogruppe aufgrund der kürzeren Vorbehandlung nicht signifikant reduziert (2,5 vs. 2,9; p = 0,071). Nur für den Zeitraum der

maximalen Pollenbelastung erreichte der Unterschied zwischen Verum und Placebo eine Signifikanz (3,6 vs. 4,2; p = 0,047) (8). Direkte Vergleiche mit einer SCIT oder einer symptomatischen Therapie fehlen.

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (3;7)

Im Gegensatz zur SCIT wurden bei der SLIT mit Gräserpollen bisher keine systemischen (anaphylaktischen) Reaktionen beobachtet, wohl aber in Einzelfällen mit anderen Allergenen (6;9).

Zu bedenken ist, dass die Therapie nicht, wie bei der SCIT, unter der Aufsicht des Arztes erfolgt. Nebenwirkungen werden deshalb möglicherweise nicht erkannt und behandelt. Deshalb sollte jeder Patient über die Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

### □ Nebenwirkungen

- **Sehr häufig:** Juckreiz in den Ohren, Halsreizung, Niesen, Mundschleimhaut-Ödem, oraler Pruritus,
- **häufig:** Kopfschmerzen, orale Parästhesie, Juckreiz in den Augen, Konjunktivitis, Husten, asthmatische Reaktionen, Engegefühl im Hals, oropharyngeale Schwellung, orale Hypästhesie, orale Missempfindungen, orale Schleimhautbläschen, geschwollene Zunge, Glossodynie, Müdigkeit, Pruritus,
- **gelegentlich:** Schwindel, Lidschwellung, Bronchospasmus, Dyspnoe, pfeifendes Atemgeräusch, Heiserkeit, Larynxbeschwerden, Pharynxödem, Lippenbläschen, Ulzeration im Mund, Odynophagie, Stomatitis, Zungenbeschwerden, Störungen der Speicheldrüsen, Erbrechen, Diarrhoe, angioneurotisches Ödem, Urtikaria, Beschwerden im Brustraum (Schmerzen, Engegefühl), Hitzegefühl, Fieber, Fremdkörpergefühl im Hals.

### □ Kontraindikationen

- Unzureichend behandeltes Asthma bronchiale und/oder irreversible Atemwegsobstruktion (FEV<sub>1</sub> trotz adäquater Arzneimitteltherapie unter 70 % vom Sollwert),

- Tumorerkrankungen und Erkrankungen des Immunsystems (z. B. Immundefekte, Autoimmunerkrankungen),
- Entzündungen in der Mundhöhle mit schweren Symptomen, wie z. B. Lichen ruber planus mit Ulzerationen, schwere orale Mykose oder andere Stomatitiden,
- mangelhafte Compliance.

### □ Schwangerschaft

- Eine Therapie mit Grazax® sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Nach Eintritt einer Schwangerschaft sollte eine laufende Behandlung nur nach sorgfältiger Beurteilung des Allgemeinzustandes (einschließlich Überprüfung der Lungenfunktion) fortgesetzt werden. Bei Patientinnen mit vorbestehendem Asthma wird eine engmaschige Überwachung während der Schwangerschaft empfohlen.

### □ Stillzeit

- Für die Anwendung von Grazax® während der Stillzeit liegen keine klinischen Daten vor.

## Kosten

Wirkstoff	Präparat	Dosis <sup>1</sup>	Kosten 6 Monate <sup>2</sup> [€]
<b>SLIT</b>			
Allergenextrakte aus Pollen von Wiesenlieschgras	Grazax®	75.000 SQ-T / Tag	634,30
Allergenextrakte aus Pollen von Wiesenknäuelgras, Gewöhnliches Ruchgras, Deutsches Weidelgras, Wiesenrispengras, Wiesenlieschgras	Oralair® Gräser Sublingualtabletten	300 IR / Tag	556,42 <sup>3</sup>
<b>SCIT</b>			
Allergenextrakte aus Gräserpollen	ALK-depot SQ 200 Gräsermischung + Roggen F2	1 ml / 4 Wochen <sup>4</sup>	325,50 <sup>5</sup>
<b>Antihistaminikum</b>			
Loratadin	Generikum	10 mg / Tag	17,03
<b>Topisches Corticosteroid</b>			
Budesonid nasal	Generikum	200 µg / Tag <sup>6</sup>	46,39
<b>Systemisches Corticosteroid</b>			
Prednisolon oral	Generikum	10 mg / Tag	24,91

Preise: Lauertaxe, Stand: 15.11.2008

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import, gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>3</sup>Kosten beziehen sich auf die Fortsetzungsbehandlung ohne Berücksichtigung der Einleitungsbehandlung; <sup>4</sup>bei Einsetzen der Pollensaison Reduzierung der Allergendosis bis auf 1/5 der Ausgangsdosis möglich; <sup>5</sup>Kosten beziehen sich auf die Fortsetzungsbehandlung ohne Berücksichtigung der Initialtherapie sowie der Kosten für Injektionsmaterial; <sup>6</sup>Reduzierung der Dosis während des Behandlungsverlaufes möglich. Die Angaben zu den symptomatischen Therapien stellen ergänzende Informationen und keine Behandlungsalternativen dar.

## Literatur

1. Kleine-Tebbe J, Bergmann K-C, Friedrichs F et al.: Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA) und der Gesellschaft für pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA). Allergo J 2006; 15: 56-74.
2. May S, Hausteil D: Die individuelle Rezeptur in der spezifischen Immuntherapie. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2001; 44: 719-723.
3. Alk-Scherax: Fachinformation "Grazax®". Stand: November 2007.
4. Wilson DR, Torres LI, Durham SR: Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2008; Issue 2: CD002893.
5. Bellinghausen I, Allam J-P, Bieber T et al.: Wirkmechanismen der spezifischen Immuntherapie. Allergo J 2007; 16: 566-569.
6. Dahl R, Kapp A, Colombo G et al.: Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 512-518.
7. Dahl R, Kapp A, Colombo G et al.: Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 434-440.
8. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR et al.: Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 802-809.
9. Lee HH, Rasche C, Worm M: Sicherheit der spezifischen Immuntherapie. Allergo J 2007; 16: 582-585.