

Zwei für die Allergenimmuntherapie (AIT) verfügbare Gräser-tabletten zeigen ein unterschiedliches Repertoire an IgE-Epitopen

Batard T et al. Two grass pollen tablets commercially available for allergy immunotherapy display different IgE epitope repertoires. *Clin Transl Allergy* 2019; 9: 13.

Studienziel

Vergleich der zwei kommerziell erhältlichen sublingualen Gräser-tabletten Oralair® (5-Gräser-Tablette mit Wiesenknäuelgras, Gewöhnlichem Ruchgras, Deutschem Weidelgras, Wiesenrispengras, Wiesenlieschgras) und der 1-Gras-Tablette (mit Wiesenlieschgras) hinsichtlich ihrer Fähigkeit, das Sensibilisierungsprofil von gräserpollenallergischen Patienten abzudecken

Studiendesign

- Serologische Studie:
Analyse von Serumproben nord- und südeuropäischer Patienten

Studienteilnehmer

- 41 Erwachsene (19–54 Jahre) mit gräserpollen-assoziiierter allergischer Rhinitis aus
 - Schweden (n = 22)
 - Spanien (n = 19)

Durchführung

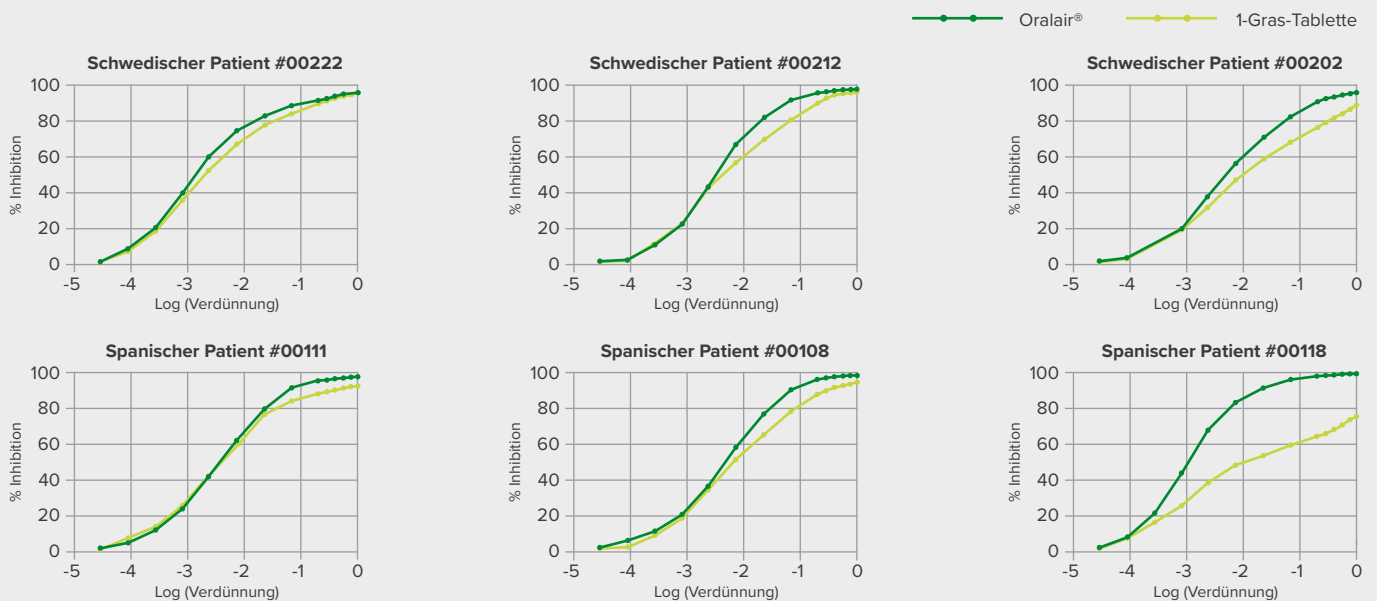
- Rekonstitution der beiden Tabletten zu flüssigen Allergenextrakten mit gleicher allergener Potenz (basierend auf der *Bioequivalent Allergy Unit*, BAU¹)
- Mittels ELISA-Inhibition (12-Gräser-ELISA*) Vergleich der Fähigkeit beider Tabletten, gräser-spezifisches IgE** im Patientenserum zu binden

Ergebnisse

Je besser der Allergenextrakt das Sensibilisierungsprofil des Patienten abdeckt, desto stärker ist die ELISA-Inhibition:

Oralair® wies eine **signifikant stärkere ELISA-Inhibition** auf als die 1-Gras-Tablette. Dies zeigte sich sowohl bei der Auswertung der Inhibitionskurven (Abb. 1) als auch bei der Darstellung der Fläche unter der Kurve (AUC^{***}) (Abb. 2). Dieses Ergebnis war unabhängig davon, ob die Daten gemeinsam oder differenziert nach geografischem Gebiet analysiert wurden.

Abb. 1: Inhibitionskurven von einer Oralair®- bzw. drei 1-Gras-Tabletten



Die Serumprofile der Patienten wurden durch die Allergenextrakte aus den beiden Tabletten unterschiedlich abgedeckt: Eine nahezu vollständige Abdeckung bei allen Patienten (ELISA-Inhibition 100%) wurde dabei nur von **Oralair®** erreicht. (Es wurde mit verschiedenen Verdünnungen gearbeitet, um Konzentrationseffekte ausschließen zu können.) Die Patienten wurden entsprechend der Differenz in den AUCs in 3 Terzile (3 Profile) stratifiziert (beispielhaft dargestellt für 6 Patienten).

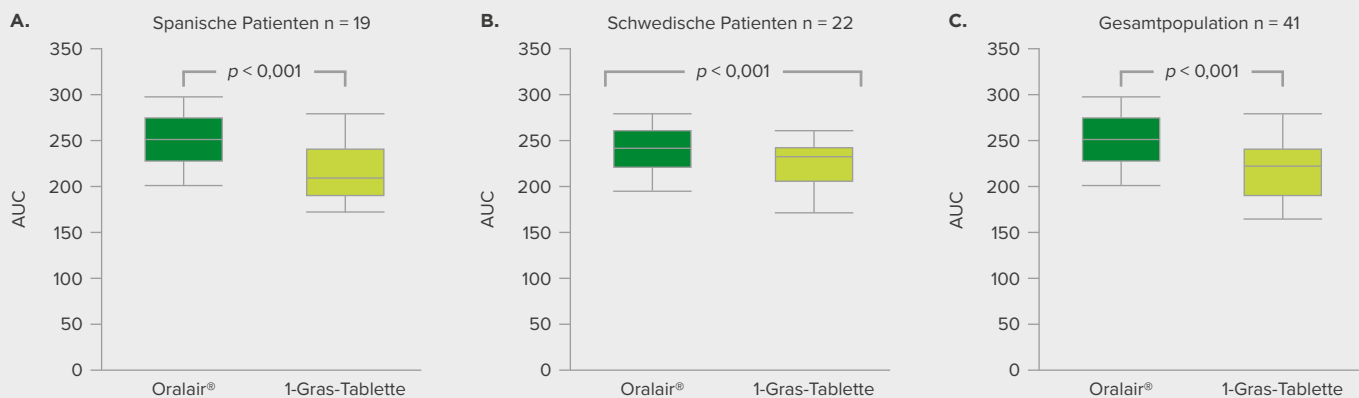
¹ Passalacqua G et al. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12: 733–9/1 Tablette Oralair® 300 IR = 9000 BAU: Aufgrund der höheren allergenen Potenz wurde in dieser Studie eine Tablette Oralair® mit drei 1-Gras-Tabletten verglichen.

* ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*): Verfahren, um spezifische, gegen ein bestimmtes Allergen oder eine Mischung von Allergenen gerichtete IgE-Antikörper im Blut quantitativ zu bestimmen.

** IgE gegen 12 in Europa häufig vorkommende Gräser; diese wurden gewählt, um die Exposition europäischer Patienten gegenüber verschiedenen Gräserarten möglichst gut zu repräsentieren.

*** AUC: *Area under the Curve*.

Abb. 2: AUCs ermittelt mit einer Oralair®- bzw. drei 1-Gras-Tabletten



Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Flächen unter der Kurve (AUCs) zugunsten von Oralair®, sowohl bei Auswertung nach Herkunftsland (A/B) als auch in der Gesamtpopulation (C).

Fazit

Die **5-Gräser-Mischung in Oralair®** deckt das **Repertoire an IgE-Epitopen** von 12 häufigen Gräsern in Europa – und entsprechend **unterschiedliche Sensibilisierungsprofile der Patienten – besser ab** als nur ein Gras. Ursache ist wahrscheinlich die große Vielfalt an speziesspezifischen Epitopen, die in der 5-Gräser-Mischung enthalten sind.

Für die AIT bedeutet dies: Das **breite Repertoire an IgE-Epitopen**, das von Patienten erkannt werden kann, **sollte auch in einem AIT-Präparat enthalten** sein.

Das Prinzip der ELISA-Inhibition:

Das Serum der gräserpollenallergischen Patienten wird mit verschiedenen Konzentrationen des Allergenextraktes (hier: der 5-Gräser-Mischung bzw. des einzelnen Grases) versetzt. Dabei bindet das gräser-spezifische IgE im Serum, das zu den (B-Zell-)Epitopen im Allergenextrakt „passt“, an die Epitope des Allergenextraktes. In einem nächsten Schritt wird das Serum auf einen Allergenträger gegeben, an den Allergene (hier: Allergene von 12 Gräsern) fixiert sind. Das gräser-spezifische IgE im Serum, das noch nicht durch die Epitope im Allergenextrakt gebunden worden ist, bindet dabei quantitativ an die Epitope auf dem Allergenträger. Anschließend wird bestimmt, wie viel spezifisches IgE dort gebunden wurde. Je besser das Epitop-Repertoire des Allergenextraktes zum Sensibilisierungsprofil des Patienten passt, d.h. je besser es die Vielfalt von gräser-spezifischem IgE im Serum des Patienten widerspiegelt, desto geringer ist die Menge des IgE, das noch an den Allergenträger bindet. In diesem Fall spricht man davon, dass die Bindung „gehemmt“ oder „inhibiert“ ist. Bei vollständiger Übereinstimmung lässt sich eine Inhibition von 100% erreichen.

Oralair® 100 IR und 300 IR Sublingualtabletten Einleitungsbehandlung, Oralair® 300 IR Sublingualtabletten Fortsetzungsbehandlung – Zusammensetzung: Allergenextrakt aus Gräserpollen (*Dactylis glomerata* L., *Anthoxanthum odoratum* L., *Lolium perenne* L., *Poa pratensis* L. und *Phleum pratense* L.), 100 IR oder 300 IR pro Sublingualtablette. Die Einheit IR wurde zur Messung der Allergenität eines Allergenextraktes festgelegt. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol (Ph. Eur.), mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der durch Gräserpollen ausgelösten allergischen Rhinitis mit oder ohne Konjunktivitis bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (ab 5 Jahren) mit klinisch relevanten Symptomen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile, schweres und/oder instabiles Asthma (FEV₁ < 70 % des Vorhersagewertes), schwere Immunschwäche oder Autoimmunkrankheit, maligne Erkrankungen (z.B. Krebs), orale Entzündungen (z.B. oraler Lichen planus, orale Ulzeration oder orale Mykose). **Nebenwirkungen, nach der Häufigkeit im Auftreten bei Erwachsenen:** *Sehr häufig* (≥ 1/10): Rachenreizung, oraler Pruritus, Kopfschmerz. *Häufig* (≥ 1/100, < 1/10): Nasopharyngitis, Rhinitis, Augenjucken, Konjunktivitis, verstärkte Tränensekretion, Ohrenjucken, Asthma, allergische Rhinitis (Nasenverstopfung, Niesen, Rhinorrhoe, Beschwerden an der Nase), Husten, oropharyngeale Schmerzen, Pharynxödem, Sinus Sekretstauung, Dyspnoe, Dysphonie, Halstrockenheit, oropharyngeale Blasenbildung, oropharyngeale Beschwerden, Abdominalschmerz, Diarrhoe, Erbrechen, Mundödem, Zungenpruritus, Lippenödem, orale Parästhesie, Dyspepsie, Zungenödem, orale Hypästhesie, Stomatitis, Lippenpruritus, orale Beschwerden, Übelkeit, Glossodynie, Mundtrockenheit, Dysphagie, Urtikaria, Pruritus, atopische Dermatitis, Brustkorbschmerzen. *Gelegentlich* (≥ 1/1 000, < 1/100): Oraler Herpes, Otitis, Lymphadenopathie, Überempfindlichkeit, orales Allergiesyndrom, Depressionen, Geschmacksstörung, Somnolenz, Schwindelgefühl, okuläre Hyperämie, Augenödem, trockenes Auge, Ohrenbeschwerden, pharyngeale Hypästhesie, Engegefühl des Halses, Giemen, Kehlkopfödem, Mundschmerzen, Gingivitis, Cheilitis, Gastritis, Glossitis, Vergrößerung der Speicheldrüsen, gastroösophagealer Reflux, Erkrankung der Zunge, Hypersalivation, Mundulzeration, ösophageale Schmerzen, Gaumenödem, Erkrankung des Mundraumes, schmerzhaftes Schlucken, Aufstoßen, Angioödem, Ausschlag, Akne, Gefühl eines Knotens in der Kehle, Asthenie, grippeähnliche Erkrankung, Exkoriation. *Selten* (≥ 1/10 000, < 1/1 000): Angst, Hitzegefühl, Gesichtsoedem, erhöhte Eosinophilenzahl. **Bei Kindern und Jugendlichen häufiger oder zusätzlich auftretende Nebenwirkungen:** Husten, Nasopharyngitis, Mundödem (sehr häufig), orales Allergiesyndrom, Cheilitis, Glossitis, Gefühl eines Knotens in der Kehle, Ohrenbeschwerden (häufig), Tonsillitis, Bronchitis (häufig), Brustkorbschmerz (gelegentlich). **In Anwendungsbeobachtungen berichtet:** Exazerbation des Asthmas, systemische allergische Reaktion, eosinophile Ösophagitis. **Darreichungsform und Packungsgrößen:** Oralair® 100 IR und 300 IR Sublingualtabletten Einleitungsbehandlung: Packung mit 3 Tabletten 100 IR und 28 Tabletten 300 IR (N1). Oralair® 300 IR Sublingualtabletten Fortsetzungsbehandlung: Packung mit 90 Tabletten 300 IR (N3). Weitere Hinweise entnehmen Sie bitte der Gebrauchs- oder Fachinformation. Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Stallergenes, 6 rue Alexis de Tocqueville, 92160 Antony, Frankreich. **Stand der med. Information:** 01/2020. **Letzte Überarbeitung:** 01/2021.