

# Pollenallergie: Diagnostik und Therapie.

## Teil 2



Caroline Dürr<sup>a</sup>, Samuel Heimgartner<sup>b</sup>, Regula Gehrig<sup>c</sup>, Marco Caversaccio<sup>b</sup>, Arthur Helbling<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Allergologisch-Immunologische Poliklinik, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie/Allergologie, Universitätsspital Bern,

<sup>b</sup> Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenerkrankungen, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsspital Bern,

<sup>c</sup> Bundesamt für Meteorologie und Klimatologie, MeteoSchiweiz, Zürich

### Quintessenz

- Die Anamnese einer saisonalen rhino-okulären Symptomatik lenkt meist den Verdacht auf eine Pollenallergie.
- Die Diagnose kann durch den In-vitro- oder In-vivo-Nachweis einer Sensibilisierung auf Pollenallergene verifiziert werden. Provokationstests sind selten notwendig.
- Bei der symptomatischen Behandlung stehen verschiedene Kombinationsoptionen zur Verfügung. Die Grundlage des Erfolgs stellt die konsequente Medikamenteneinnahme dar.
- Bis dato ist die einzig kausale Therapie der Pollenallergie die spezifische Immuntherapie.

### Summary


#### Pollen allergy. Part 2: Diagnosis and therapy

- *A medical history of recurrent seasonal rhinoconjunctivitis is suspect for pollen allergy.*
- *Diagnosis may be confirmed by in-vitro or in-vivo demonstration of sensitization to pollen allergens. Challenge tests are rarely necessary.*
- *For symptomatic treatment there are a number of promising therapeutic combinations. The basis for success is diligent adherence to the medical regimen.*
- *At present the only causal therapy for pollen allergy is specific immunotherapy.*
- *The importance of pollen allergy for health and quality of life in an allergic patient's longitudinal course is often underestimated, and thus great importance attaches to correct diagnosis and therapy.*

Die Bedeutung der Pollenallergie für Gesundheit und Lebensqualität im Longitudinalverlauf eines Allergikers wird oft unterschätzt, und daher kommt der korrekten Diagnose und der Therapie eine wichtige Rolle zu.

### Diagnostik der Pollenallergie

#### Anamnese

Das ärztliche Gespräch ist der wichtigste Baustein in der Abklärung einer Allergie, so auch bei der Pollenallergie (Tab. 1 ). Der Schlüssel zur Diagnose eines «Heuschnupfens» ist nicht die Haut-

testung oder die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper gegen Pollenallergene, sondern die Anamnese. Im Allgemeinen können die für die Symptomatik relevanten Pollen aufgrund des jahreszeitlichen Auftretens vermutet werden. Das Gespräch allein hilft, zwischen einer im Hauttest oder serologisch zufällig entdeckten und einer klinisch relevanten Sensibilisierung zu unterscheiden. Der Zeitaufwand für eine gründliche allergologische Anamnese mit Hinblick auf eine Pollenallergie liegt bei rund 15 Minuten. Allergie-Fragebogen ersetzen die Anamnese nicht, sondern dienen lediglich als Hilfsmittel.

### Der Hauttest

Die allergologische Standarduntersuchung bei Verdacht auf ein IgE-vermitteltes Geschehen wie der Pollenallergie ist der Pricktest. Eine kommerzielle Allergenlösung wird auf die Haut des Vorderarms getropft. Mit einer standardisierten Lanzette oder einer feinen Nadel wird die Dermis durch den Tropfen hindurch angestochen («geprickt»), so dass das Allergen durch die Dermis an die Mastzellen gelangt. Falls sich an der Oberfläche der Mastzelle spezifische IgE-Antikörper gegen die Proteine der Allergenlösung befinden, wird durch Kreuzvernetzung der IgEs mit dem Allergen die Degranulation der Mastzelle ausgelöst. Die freigesetzten Mediatoren wie Histamin führen zur Vasodilatation und Plasmaextravasation mit Ausbildung einer Quaddel. Eine Haut-

**Tabelle 1. Allergologische Anamnese.**

|   |
|---|
| Symptome  |
| Beginn, Verlauf und Intensität der Symptome                             |
| Expositionsabhängigkeit (Natur, Wohnraum, Wetterbedingungen, Tageszeit) |
| Erfolgte Massnahmen und Therapien (Effekte?)                            |
| Assoziierte Allergien (Nahrungsmittelallergie, Ekzeme)                  |
| Umgebungseinflüsse (Beruf, Freizeit, Sport, Essen, Wohnverhältnisse)    |
| Familienanamnese  |

reaktion muss immer anhand von Kontrolltests (positive Kontrolle mit Histamin/Codein, negative Kontrolle durch NaCl oder Lösungsmittel) beurteilt werden.

## Die Serologie

Der klassische Test zum Nachweis spezifischer IgE-Antikörper ist der Radioallergosorbent-Test (RAST). Sensitivere Methoden verwenden nicht mehr radioaktiv-, sondern enzym- oder fluoreszenz-markierte Antikörper. Im Gegensatz zum Hauttest werden bei den spezifischen Antikörperbestimmungen nur freie, im Blut zirkulierende, nichtgebundene IgE-Antikörper gemessen. Die serologische Bestimmung sollte daher nicht als Screeningmethode verwendet, sondern gezielt z.B. zur Indikationsstellung einer spezifischen Immuntherapie (SIT) eingesetzt werden. Die Analyse eines einzelnen Allergens ist, unabhängig von der Qualität, fast so teuer wie zwanzig einzelne Pricktests. Falls keine Hauttests durchführbar sind (z.B. generalisierte Dermatosen, Urticaria factitia), können multispezifische IgE-Tests (z.B. Sx1, Phadiatop), auf welchen sich die wichtigsten z.B. saisonalen Inhalationsallergene befinden, veranlasst werden. Andere Tests wie IgG-4-Messungen und zelluläre Tests wie der Cellular-Antigen-Stimulationstest (CAST) sind bei einer Pollenallergie nutzlos.


Die Bestimmung des Gesamt-IgE ist bezüglich allergischer Erkrankungen weder genügend spezifisch noch ausreichend sensitiv, um als Screeningmethode eingesetzt zu werden. Ein hohes Gesamt-IgE bekräftigt einzig eine atopische Diagnose. Nicht wenige Patienten mit einer Pollenallergie, selbst mit Asthma, weisen ein normales Gesamt-IgE auf.

## Eosinophilie

Die allergische Erkrankung ist eine Systemerkrankung. Dabei sind nebst den Mastzellen auch Entzündungszellen, wie die Eosinophilen, in der Pathogenese mitbeteiligt. In unseren Breitengraden ist eine milde Eosinophilie (0,4–1,0 G/L) meist ein Hinweis auf eine Atopie und widerspiegelt oft den aktuellen Kontakt mit einem Inhalationsallergen. Daher kann die Bestimmung der Eosinophilen aus dem Blut, der Aktivierungsmarker ECP (eosinophiles kationisches Protein) und möglicherweise auch die Stickoxid-Bestimmung in der Ausatemluft (exhaled nitric oxid, *eNO*) Hinweise auf das Ausmass und den Verlauf einer Inhalationsallergie geben [1]. Für die Pollenallergie, deren Diagnose sich primär aus der Anamnese mit wiederholter saisonaler Klinik und dem In-vitro- oder In-vivo-Nachweis einer Sensibilisierung auf Pollen ergibt, sind diese Untersuchungen für die Praxis meist nicht erforderlich.

### Differentialdiagnose:

#### Nicht-allergische Rhinosinuitis

Grundsätzlich kann die Rhinitis in eine allergische und nichtallergische Rhinosinuitis unterteilt werden (Tab. 2 ) . Die Symptome der einzelnen Formen sind im Wesentlichen identisch. Deswegen ist eine Zuordnung aufgrund der Symptomatik schwierig. Im Gegensatz zur allergischen liegt der nichtallergischen Rhinosinuitis keine IgE-vermittelte Pathologie zugrunde. Sie geht somit selten mit anderen Symptomen wie Konjunktivitis oder Asthma einher.

#### Therapie der Pollenallergie

Die wirksamste Behandlung jeder Allergie – also auch der Pollenallergie – ist das Meiden des auslösenden Agens bzw. der Allergenquelle. Da dies bei der Pollenallergie kaum realisierbar ist, stehen de facto zwei Behandlungsoptionen im Raum; erstens die symptomatische Therapie und zweitens die spezifische Immuntherapie. Entscheidend für den Erfolg einer symptomatischen Therapie ist, dass die antiallergischen Medikamente bei Auftreten der typischen Beschwerden nicht bedarfsmässig, sondern konsequent und regelmässig bis zum Ende einer Blühphase eingenommen werden. Wenn dies nicht befolgt wird, brechen Symptome durch, und die Medikamente werden als nicht wirksam beurteilt und abgesetzt. Das Versagen einer symptomatischen Behandlung basiert nicht selten auf einer ungenügenden Aufklärung des Patienten.


## Medikamentöse Behandlung

### H1-Rezeptorenblocker

Antihistaminika blockieren kompetitiv die Wirkung des aus den Mastzellen freigesetzten Histamins. Entsprechend ihrer Selektivität werden sie

**Tabelle 2. Differentialdiagnose der allergischen Rhinosinuitis.**

| Nicht-allergische Rhinosinuitis                        | Ursachen   |
|--|--|
| Akute Rhinosinuitis (viral)                            | Rhino-, Parainfluenza-, Influenza- und Adenoviren  |
| Rhinitis medicamentosa                                 | Adstringierende Nasensprays, Betablocker, ACE-Hemmer, Acetylsalicylsäure (Morbus Widal), Antidepressiva, Methylidopa |
| Hormonelle Rhinitis                                    | Hypothyreose, orale Kontrazeptiva, Schwangerschaft   |
| Irritativ-toxische Rhinitis                            | Chemikalien, Klebstoffe, Lösungsmittel, Zigarrettenrauch, Kosmetika  |
| Hyperreflektorische Rhinitis (vasomotorische Rhinitis) | Temperaturwechsel, Luftverschmutzung, Stress   |
| Chronisch-unspezifische Rhinitis                       | Anatomische Veränderungen: Septumdeformität, Polypen, Tumor, Fremdkörper   |
| Chronisch-spezifische Rhinitis                         | Tuberkulose, Syphilis, Mykosen   |
| Eosinophile Rhinitis (NARES)                           |  |
| Atrophe Rhinitis (Rhinitis sicca)                      |  |
| – primär   | – <i>Klebsiella ozaenae</i>  |
| – sekundär   | – Vaskulitis (z.B. Morbus Wegener, Churg-Strauss-Syndrom), Kokain, Radiotherapie, übermässige endonasale Chirurgie   |

in H<sub>1</sub>-, H<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>- und H<sub>4</sub>-Rezeptorenblocker unterteilt. Derzeit haben bei der Pollenallergie lediglich H<sub>1</sub>-Antihistaminika eine therapeutische Bedeutung. Der Einsatz der Antihistaminika ist vor allem bei akuten Symptomen effektiv (Tab. 3 ). Antihistaminika der zweiten Generation unterscheiden sich von jenen der ersten durch eine schlechtere (bis fehlende) ZNS-Gängigkeit, sodass sie kaum sedierende Eigenschaften haben und daher die Verkehrstauglichkeit nicht kompromittieren. Bei isolierten Organmanifestationen einer Pollenallergie können nebst systemischen Präparaten auch topische Produkte für Nasen- oder Augenschleimhaut verwendet werden [2].

#### Intranasale Kortikosteroide

Die topischen Nasenkortikosteroide sind bei Kindern wie auch bei Erwachsenen mit einer Pollenallergie sehr wirksam. Sie haben eine direkte Wirkung auf die durch den allergischen Prozess ausgelöste entzündlich veränderte Nasenschleimhaut. Speziell effektiv sind sie bei Vorliegen einer Nasenatmungsbehinderung und gelten bei dieser Symptomatologie als Medikament der Wahl. Intranasale Kortikosteroide können auch vor Beginn einer Blühperiode wirksam eingesetzt werden, wobei sie über die ganze Dauer der Blühsaison angewendet werden sollten. Eine Metaanalyse ergab, dass intranasale Kortikosteroide einen besseren Therapieeffekt auf die allergische Konjunktivitis ausübten als orale Antihistaminika [3]. Bei Patienten mit saisonalem Begleitasthma kann die Verwendung eines topischen Nasenkortikosteroids zu einer Abnahme der pulmonal-respiratorischen Beschwerden führen.

#### Mastzellstabilisatoren (Cromone)

Seit Jahren werden Mastzellstabilisatoren zur Behandlung der Pollenallergie eingesetzt, obgleich deren Wirkungsweise nicht vollständig geklärt ist. Die Wirkstoffgruppe der Cromone umfasst die Cromoglicinsäure (DNCG) und Nedocromil. Beide werden praktisch nicht resorbiert und stehen daher nur als lokale Therapeutika zur Verfügung. Cro-

mone haben nur eine prophylaktische Wirkung, das heisst, sie müssen immer vor einem Allergenkontakt angewendet werden. Anschliessend sind sie während der gesamten Pollensaison regelmässig vier- bis sechsmal täglich auf Augen- und Nasenschleimhaut zu applizieren. Dies stellt die Patienten-Compliance oft auf die Probe. Cromone sind nebenwirkungsarm und können problemlos in der Schwangerschaft verabreicht werden.

#### Leukotrienrezeptor-Antagonisten


Obwohl ursprünglich als Asthmamedikamente entwickelt, gewinnen die Leukotrienrezeptor-Antagonisten auch in der Behandlung der allergischen Rhinitis an Bedeutung. In der Schweiz ist Montelukast seit 2003 für die Behandlung der allergischen saisonalen- wie auch der perennalen Rhinokonjunktivitis zugelassen. Als Monotherapie sind die Leukotrienrezeptor-Antagonisten sowohl den oralen Antihistaminika wie auch den intranasalen Kortikosteroiden unterlegen und daher als Firstline-Therapie wenig sinnvoll. Bei Kombinationsbehandlungen mit Antihistaminika oder mit intranasalen Kortikosteroiden kann indes eine synergistische Wirkung erzielt werden. Gerade bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis und Anzeichen eines Etagenwechsels (Asthma) stellt der Einsatz von Leukotrienantagonisten eine gute Basistherapie dar [4].

#### Spezifische Immuntherapie

Unter spezifischer Immuntherapie (SIT) wird die antigen-/allergenspezifische Beeinflussung des Immunsystems mit dem Ziel einer Toleranzinduktion bezeichnet. Nach der Therapie resultiert bei erneutem Kontakt mit dem Allergen keine oder nur eine verminderte Abfolge der allergischen Reaktion. Auch wenn durch Arbeitsgruppen vom Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF) in Davos neue Erkenntnisse gewonnen wurden,

**Tabelle 3. Therapieeffekte.**

|                                 | Niesen | Rhinorrhoe | Nasale Obstruktion | Juckreiz | Konjunktivitis | Asthma |
|---------------------------------|--------|------------|--------------------|----------|----------------|--------|
| Antihistaminikum                |        |            |                    |          |                |        |
| – Oral                          | ++     | ++         | +                  | +++      | ++             | –      |
| – intranasal                    | ++     | ++         | +                  | ++       | –              | –      |
| – konjunktival                  | –      | –          | –                  | –        | ++             | –      |
| Intranasales Kortikosteroid     | +++    | +++        | +++                | ++       | ++             | –      |
| Cromoglycate                    |        |            |                    |          |                |        |
| – intranasal                    | +      | +          | +                  | +        | –              | –      |
| – okulär                        | –      | –          | –                  | –        | ++             | –      |
| Leukotrienrezeptor-Antagonisten | –      | +          | +++                | –        | ++             | +++    |
| Anticholinergika topisch        | –      | ++         | –                  | –        | –              | –      |

ist der genaue Mechanismus der SIT weiterhin noch unbekannt [5]. Die SIT ist auch heute noch die einzige kausale Behandlungsform allergischer Krankheiten. In einer kürzlich publizierten Studie konnte gezeigt werden, dass bei Pollenallergikern der therapeutische Effekt nach einer drei- bis vierjährigen SIT-Behandlung sieben bis zehn Jahre anhält [6]. Die Indikation zur SIT – auch bei einer Pollenallergie – soll durch einen Allergologen gestellt werden. Die Durchführung hingegen kann beim Hausarzt erfolgen, sofern dieser über genügend Kenntnisse in der Handhabung der SIT, über Nebenwirkungen und deren Behandlung verfügt (Tab. 4 )

### SIT-Optionen

Prinzipiell kann zwischen zwei Applikationsformen, der Injektions- und der oralen bzw. sublingualen Form unterschieden werden. Die durchgehend ganzjährige SIT ist die etablierteste Form. Sie besteht in einer Aufdosierungs- und in einer Erhaltungsphase. Es existieren diverse Aufdosierungsschemata, wobei in der Praxis gewöhnlich das konventionelle Schema verwendet wird: Nach wöchentlichen Injektionen über zwölf bis vierzehn Wochen wird auf die monatliche Erhaltungsphase für drei bis vier Jahre übergegangen. Alternativ zu dieser perennalen SIT-Form kann bei Pollenallergien auf die präseasonale oder subkutane Kurzzeit-Immuntherapie ausgewichen werden. Diese Therapie kann bei Kindern oder bei Kurzentwachsenen durchaus erfolgversprechend eingesetzt werden. Dabei erhalten die Patienten präseasonal sechs bis acht Injektionen in wöchentlichen Abständen. Diese SIT-Variante kann über drei bis vier Jahre repetiert werden.

### Effektivität der subkutanen SIT

Zahlreiche Studien belegen die Wirksamkeit der SIT mit Pollenextrakten. Im Allgemeinen wird von 80% Effektivität ausgegangen. Die SIT sollte nicht als Monotherapie verwendet werden, son-

dern in Kombination mit einer symptomatischen Therapie. Sofern korrekt indiziert, ist die SIT auch bei Asthma, speziell beim Pollenasthma, erfolgversprechend. Die Mehrheit der SIT-Behandelten gibt an, einerseits eine klare Verkürzung der Beschwerdedauer und andererseits eine deutliche Abnahme der Intensität der Rhinokonjunktivitis oder des Asthmas zu haben. Einige Patienten verspüren nach einer drei bis vierjährigen Behandlung keine pollenallergischen Beschwerden mehr.

### Sicherheit und Nebenwirkungen der SIT

Die SIT wird in der Regel gut vertragen. Lokale Schwellungen sind zwar häufig, können jedoch mittels Kälteapplikation (Coldpack) gelindert werden. Allergische Nebenwirkungen (Rhinokonjunktivitis, generalisierte Urtikaria, Bronchospasmus) sind relativ selten (0,025–0,5%) und treten häufiger während der Aufdosierungsphase auf. Oft finden sich Co-Faktoren, welche die Reaktionsbereitschaft begünstigen (viraler Infekt, Stress, physische Anstrengung). Wichtig ist, dass nach jeder Allgemeinreaktion die SIT-Dosis reduziert wird. Bei instabilem Asthma kann durch die SIT eine bronchiale Obstruktion ausgelöst werden. Daher ist die SIT bei Patienten mit einem nicht kontrollierten Asthma keine therapeutische Option. Die prophylaktische Gabe eines Antihistaminikums vor einer Injektion ist nicht nötig, zumal dadurch schwere Allgemeinreaktionen nicht verhindert werden können. Dennoch können die lokalen Schwellungen und der Juckreiz – vor allem in der Einleitungsphase – damit eingedämmt werden.

### Schwangerschaft und SIT

Während einer Schwangerschaft oder wenn eine solche geplant ist, sollte keine SIT eingeleitet werden. Bei erreichter Erhaltungsphase und guter Toleranz kann die SIT jedoch während der ganzen Schwangerschaft weitergeführt werden.

### Sublinguale Immuntherapie (SLIT)

In den letzten Jahren hat sich die sublinguale Immuntherapie (SLIT) in einigen benachbarten Ländern zu einer alternativen Applikationsform gegenüber der subkutanen SIT gemauert. Diverse Metaanalysen dokumentieren zwar eine Wirksamkeit der SLIT bei Erwachsenen mit allergischer Rhinitis für saisonale und perenniale Allergene wie Pollen und Hausstaubmilben. Im Vergleich zur subkutanen SIT ist die SLIT jedoch weniger effektiv. Die in der Schweiz zugelassene Dosierung liegt deutlich unter der durch Studiendaten ermittelten und empfohlenen Dosis. Viele Fragen wie die Wirksamkeit bei Kindern, die Wirkung auf das allergische Asthma und Langzeitdaten der SLIT sind noch offen. Zusätzlich zu dieser Ungewissheit gilt es zu bedenken, dass die Kosten der SLIT, die nicht ärztlich kontrolliert verabreicht wird, rund dreimal so hoch sind wie eine ganzjährige SIT [7].

**Tabelle 4. Kontraindikationen für eine spezifische Immuntherapie mit Pollenextrakten.**

| Absolute  |
|---|
| Schwere obstruktive Ventilationsstörung (Asthma) mit FEV <sub>1</sub> <70% trotz topischen Kortikosteroiden |
| Ausgedehntes atopisches Ekzem   |
| Schwere Herzkrankheit   |
| Floride Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus Erythematodes                   |
| Malignome (nicht in Remission)  |
| Aktive Infektionskrankheiten (z.B. Hepatitis)   |
| Geplante Schwangerschaft  |
| Relative  |
| Kinder <5 Jahre   |
| Patienten mit schlechter Compliance   |
| Behandlung mit Betablocker  |

### Neue Aspekte in der Therapie der Pollenallergie

Grazax® ist die erste spezifische «Impf-Tablette» zur Behandlung einer Gräserpollenallergie. Dieses Präparat enthält molekular standardisierte Gräserpollenallergene, die nach Platzierung der Tablette unter der Zunge von der Mundschleimhaut aufgenommen werden. Es handelt sich um eine Therapie, die der Patient zu Hause selbst durchführt – analog zur SLIT. Im Herbst 2006 wurde Grazax® im gesamten EU-Raum registriert und

im November in Deutschland als erstem Land lanciert. Grazax® ist seit Ende Juni 2007 ebenfalls in der Schweiz registriert. Grazax® hat seine therapeutische Wirksamkeit im bisher grössten SIT-Entwicklungsprogramm an über 2400 Patienten unter Beweis gestellt; 82% der Patienten hatten im Vergleich zur Vorsaison weniger Symptome [8]. Auch wenn in klinischen Studien vielversprechend, muss sich Grazax® im Alltag zunächst noch bewähren.

### Literatur

- 1 Bates CA, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide in asthma: From bench to bedside. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:256–62.
- 2 Position paper Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy.* 2000;55:116–34.
- 3 Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 1998; 317(7173):1624–9.
- 4 Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs.* 2007;67(6): 887–901.
- 5 Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(5):961–8.
- 6 Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy.* 2006;61(2): 198–201.
- 7 Eng P, Hauser C, Helbling A, Schmid-Grendelmeier P, Spertini F, Bircher A. Spezifische Immuntherapie in der Schweiz – sublingual oder subkutan? Positionspaper SGAI 2004.
- 8 Ronald Dahl, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(2): 434–40.

### Korrespondenz:

Prof. Dr. Arthur Helbling  
Allergologisch-Immunologische  
Poliklinik  
Klinik für Rheumatologie  
und Klinische Immunologie/  
Allergologie  
Universitätsspital  
CH-3010 Bern  
[arthur.helbling@insel.ch](mailto:arthur.helbling@insel.ch)