

Aus dem Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. A. Tresch

**Eine prospektive, randomisierte, doppelblinde,
placebokontrollierte Phase-IIb-Studie zur
subkutanen Anwendung von Mannan-
konjugierten Birkenpollen-Allergoiden bei durch
Birkenpollen induzierter allergischer Rhinitis oder
Rhinokonjunktivitis**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Christoph Zeyen
aus Düren

promoviert am 20. November 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2025

Dekanin/Dekan: Univ.-Prof. Dr. Gereon R. Fink

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. R. Mösges
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. M. Damm

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Univ.-Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Ralph Mösges
Frau PD Dr. Esther Raskopf
Herr Prof. Dr. Cengizhan Acikel
Frau Dr. Hacer Sahin
Frau Dr. Silke Allekotte
Frau PD Dr. med. Mandy Cuevas
Herr Prof. Dr. Mohamed H. Shamji
Herr Dr. José Luis Subiza
Herr Dr. Miguel Casanovas

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt.

Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde durch mich in den Räumlichkeiten des Auftragsforschungsinstituts (ClinCompetence Cologne GmbH) zusammengetragen und ausgewertet. Unterstützung erhielt ich dabei von Univ.-Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Ralph Mösges, PD Dr. Esther Raskopf, Prof. Cengiz Acikel, Dr. Hacer Sahin und Dr. Silke Allekotte.

Die Auswertung erfolgte mit der Software Statistical Package for the Social Sciences Version 25.0 (SPSS®, IBM Corp., NY, USA).

Die Zusammenstellung von Pollenflugdaten und deren Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Der Entwurf eines Manuskripts zur Publikation erfolgte eigenständig durch mich.

Univ.-Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Ralph Mösges entwickelte die Forschungshypothese sowie das Studiendesign und leitete die Projektarbeit.

Dr. Silke Allekotte, PD Dr. med. Mandy Cuevas, Dr. José Luis Subiza und Dr. Miguel Casanovas trugen zur Entwicklung von Forschungshypothese und Studiendesign bei.

PD Dr. Esther Raskopf führte mit meiner Unterstützung die Einreichung der Ethikanträge durch, erstellte Abbildungen mit GraphPad Prism Version 7 und finalisierte gemeinsam mit mir das Manuskript zur Publikation.

Prof. Dr. Cengiz Acikel erarbeitete den statistischen Teil des Studienprotokolls.
PD Dr. med. Mandy Cuevas supervidierte die Behandlung der ersten fünf Patienten am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus in Dresden.
Prof. Dr. Mohamed H. Shamji führte die FAB-Analyse durch und interpretierte die Ergebnisse.
Univ.-Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Ralph Mösges, PD Dr. Esther Raskopf, Prof. Dr. Cengizhan Acikel, Dr. Hacer Sahin, Dr. Silke Allekotte, PD Dr. med. Mandy Cuevas, Prof. Dr. Mohamed H. Shamji, Dr. José Luis Subiza und Dr. Miguel Casanovas kommentierten das Manuskript zur Publikation vor Einreichung.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Berlin, den 12.08.2025

Unterschrift:

Danksagung

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Ralph Mösges und Frau PD Dr. rer. nat. Esther Raskopf für die so konstruktive und zielführende Betreuung.

Ich danke ebenso Frau Dr. rer. nat. Silke Allekotte, Herrn Prof. Dr. Cengiz Acikel, Frau Laura England, Herrn Dr. Jaswinder Singh, Frau Ines Scherer und Frau Dr. Nina Werkhäuser für die wunderbare Zusammenarbeit.

Meinem Vater danke ich dafür, dass er meinen akademischen Werdegang jederzeit bedingungslos unterstützt hat.

Meinem Bruder danke ich dafür, dass er mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ich widme diese Arbeit meiner Mutter.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1. Allergische Rhinokonjunktivitis durch Birkenpollen	9
2.2. Allergen-Immuntherapie	10
2.2.1. Wirkmechanismus	11
2.3. Mannan-konjugiertes Birkenpollen-Allergen-Extrakt	12
2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	15
3. PUBLIKATION	16
4. DISKUSSION	28
4.1. Einordnung der Ergebnisse im wissenschaftlichen Kontext	28
4.2. Sicherheit und Verträglichkeit	29
4.3. Wirksamkeitsnachweis von Allergen-Immuntherapie	31
4.3.1. Endpunkt auswahl	32
4.3.2. Allgemeine Evidenzlage	34
4.3.3. Klinische Wirksamkeit von Mannan-konjugierten Birkenpollen-Allergoiden (T502)	35
4.3.4. Immunologische Wirksamkeit von Mannan-konjugierten Birkenpollen-Allergoiden (T502)	36
4.4. Limitationen	38
4.5. Klinische und regulatorische Implikationen	40
4.6. Schlussfolgerungen	42
5. LITERATURVERZEICHNIS	44
6. ANHANG	49
7. VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	50

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
AIT	Allergen-Immuntherapie
Bet v 1	Hauptallergen der Birke (<i>Betula verrucosa</i>)
CPT	Konjunktivaler Provokationstest
CSMS	Combined Symptom and Medication Score
mTU	Mannan-Therapeutic Unit
Ig	Immunglobulin
DC	Dendritische Zellen
EudraCT	European Clinical Trials Database
FAB	Funktioneller Antikörper-Bindungstest
FU	Follow-Up
GMP	Good Manufacturing Practices
ITT	Intention-To-Treat
kU/L	Kilounit pro Liter
mITT	Modified Intention-To-Treat
mTU/ml	Mannan-Therapeutic Units pro Liter
NPT	Nasaler Provokationstest
RQLQ	Rhinoconjunctivitis Quality of life Questionnaire
SADR	Serious Adverse Drug Reactions
SAE	Serious Adverse Event
<i>S. cerevisiae</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
SCIT	Subcutaneous Immunotherapy
SLIT	Sublingual Immunotherapy
slg	Specific Immunoglobulin
SIT	Spezifische Immuntherapie
SR	Systemic Reaction
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions
TEAE	Treatment-emergent Adverse Event
T502	Prüfproduktname Mannan-konjugiertes Birkenpollenallergoid
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	Unerwünschtes Ereignis
V	Visite

1. Zusammenfassung

Birkenpollen gehören zu den Hauptverursachern allergischer Rhinokonjunktivitis und Asthma in Europa und Nordamerika (1). Es bestehen medikamentöse Therapieoptionen zur akuten Symptomlinderung, die allergenspezifische Immuntherapie (AIT) ist derzeit allerdings die einzige wirksame Behandlung zur Modulation pathologischer Reaktionen auf Allergene und kann zu langfristiger Symptomverbesserung beitragen (2).

In der dieser Promotionsschrift zugrunde liegenden Studie wurde die Sicherheit sowie optimale Dosis von bisher nicht auf dem Markt verfügbaren an Mannan gekoppelten Birkenpollen-Allergoiden (Prüfproduktname T502) zur Hyposensibilisierung bei birkenpolleninduzierter allergischer Rhinokonjunktivitis untersucht. T502 wurde erstmalig am Menschen getestet. Die prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-IIb-Studie fand an 21 Prüfzentren in Deutschland statt. Die prä-saisonale Behandlung begann im November 2019 und endete im März 2020. Insgesamt nahmen 246 Erwachsene mit Birkenpollenallergie teil, die subkutan entweder Placebo oder eine der drei Dosierungen des Wirkstoffs (1.000, 3.000 oder 10.000 mTU/ml) erhielten. Über einen Zeitraum von ca. zwölf Wochen wurden jeweils insgesamt sechs subkutane Injektionen an 5 Behandlungsvisiten verabreicht.

Die Wirksamkeit wurde anhand der Symptome und des Bedarfs an antiallergischer Medikation während des Höhepunkts der Birkenpollensaison 2020 bewertet. Dazu wurde der validierte Combined Symptom and Medication Score (CSMS) ermittelt und zwischen den Behandlungsarmen verglichen. Die höchste Dosis (10.000 mTU/ml) zeigte im Vergleich zu 3.000 mTU/ml und 1.000 mTU/ml die besten klinischen Ergebnisse. Sie reduzierte den CSMS um 24,7% im Vergleich zur Placebogruppe. Darüber hinaus wurden laborchemische Wirksamkeitsparameter verglichen. Dabei wurden eine dosisabhängige Steigerung des spezifischen IgG4 gegen Betv1 (Birkenpollenantigen) sowie eine Reduktion des IgE/IgG4-Verhältnisses um bis zu 70% beobachtet. Des Weiteren wurde die klinische Sicherheit untersucht: Es traten keine fatalen oder schwerwiegenden Nebenwirkungen in den Verumgruppen auf. Es traten keine systemischen Reaktionen Grad III/IV auf und es musste in keinem Fall Adrenalin als Notfallmedikation verabreicht werden. Die Behandlung mit T502 erwies sich als gut verträglich.

Zusammenfassend erlauben die Studienergebnisse die Schlussfolgerung, dass Mannankonjugierte Birkenpollen-Allergoide einen klinischen Nutzen bieten und sicher in der Anwendung sind. Aufgrund der höchsten Wirksamkeit wird die Dosis von 10.000 mTU/ml für weitere Untersuchungen empfohlen.

2. Einleitung

Allergien sind fehlgeleitete Immunreaktionen gegenüber eigentlich harmlosen Umweltantigenen (Allergenen) und betreffen weltweit Hunderte Millionen Menschen – mit zunehmender Prävalenz in industrialisierten Ländern (3). Charakteristisch ist die Sensibilisierung gegenüber einem Allergen, die zu einer überschießenden Immunantwort vom Typ I (Soforttyp) führt, vermittelt durch IgE-Antikörper, Mastzellen und eosinophile Granulozyten (4, 5). Die klinischen Manifestationen reichen von Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen, wobei die individuelle Ausprägung durch genetische Disposition und Umweltfaktoren beeinflusst wird (6).

2.1. Allergische Rhinokonjunktivitis durch Birkenpollen

Nach aktuellen Schätzungen geben etwa 12 Millionen Menschen in Deutschland an, unter allergischer Rhinokonjunktivitis zu leiden, was mehr als 20 % der erwachsenen Bevölkerung entspricht (7). Die Birkenpollenallergie zählt dabei zu den häufigsten inhalativen Allergien in Europa, insbesondere in Nord- und Mitteleuropa, wo Birken (*Betula spp.*) sowie verwandte Arten der Familien Betulaceae und Fagaceae als dominierende Baumpollenarten auftreten (8). Diese Pollen sind eine der Hauptursachen für allergische Rhinokonjunktivitis und können auch Asthmasymptome auslösen (8-10).

Studien belegen die hohe Prävalenz der Sensibilisierung gegenüber Bet v 1, dem Hauptallergen der Birke (*Betula verrucosa*). In einer österreichischen Untersuchung zeigten 16,3 % der 501 getesteten Jugendlichen eine IgE-Reaktivität gegen Bet v 1 (11). In einer repräsentativen Stichprobe von 17.641 Kindern und Jugendlichen in Deutschland waren 14,1 % sensibilisiert (1). Querschnittsstudien in der schweizerischen und dänischen Bevölkerung ergaben bei Erwachsenen Prävalenzraten von 7,9 % bzw. 13,7 % (12, 13).

Ein erheblicher Teil der Betroffenen entwickelt klinisch relevante Symptome, die die Lebensqualität stark beeinträchtigen. Die Beschwerden umfassen anhaltenden Heuschnupfen mit Niesanfällen, verstopfter oder laufender Nase sowie tränenden und juckenden Augen. Zudem können Schlafstörungen, Erschöpfung und Konzentrationsprobleme auftreten, die die alltägliche Leistungsfähigkeit und das soziale Leben einschränken (14).

Die immunologischen Mechanismen der Birkenpollenallergie beruhen auf einer fehlgeleiteten Immunantwort auf eigentlich nicht schädigende Umweltallergene. Der Kontakt mit Birkenpollen führt bei genetisch prädisponierten Personen zur Aktivierung von Th2-Zellen, die die Produktion von spezifischem Immunglobulin E (IgE) gegen das Hauptallergen Bet v 1 induzieren (15). Dieses IgE bindet an Mastzellen und Basophile, was bei erneutem Kontakt

mit Birkenpollen zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin, Leukotrienen und Zytokinen führt (16). Diese Mediatoren lösen die typischen Symptome einer allergischen Reaktion aus, darunter Nasen- und Augenreizungen, Niesen und in schwereren Fällen bronchiale Symptome wie Asthma (15).

Eine wesentliche Rolle spielt zusätzlich die Kreuzreaktivität von Bet v 1 mit strukturell ähnlichen Proteinen in Nahrungsmitteln (17, 18). Die Symptomlast erhöht sich zusätzlich im Rahmen des Pollen-Nahrungsmittel-Syndroms (PNS), bei dem Betroffene Sensibilisierungen auf Lebensmittel wie Äpfel, Haselnüsse oder Möhren entwickeln (19). Die Symptome der Birkenpollenallergie können daher über die Pollensaison hinaus andauern und die gesundheitsbezogene Lebensqualität ganzjährig erheblich beeinträchtigen. Die vielfältigen und oft langanhaltenden Symptome führen nicht nur zu physischen, sondern auch zu psychosozialen Belastungen, die die Lebensqualität und die berufliche Leistungsfähigkeit der Betroffenen erheblich beeinträchtigen (20, 21).

Angesichts der hohen Prävalenz und der schweren Symptomlast ist die Entwicklung wirksamer Therapieoptionen von zentraler Bedeutung. Die symptomatische medikamentöse Behandlung kann kurzfristig Linderung verschaffen, adressiert jedoch nicht die zugrunde liegende Immunreaktion und bietet keine langfristige Krankheitsmodifikation. Zur Linderung akuter Symptome werden pharmakotherapeutisch häufig Antihistaminika, nasale Kortikosteroide und Leukotrienrezeptor-Antagonisten eingesetzt. Diese Medikamente können die Symptome jedoch oft nur kurzfristig unterdrücken und haben keinen Einfluss auf die zugrunde liegende Allergie (22, 23).

Ohne adäquate Behandlung kann es bei allergischer Rhinokonjunktivitis zu einem Etagenwechsel kommen und es kann sich ein allergisches Asthma bronchiale entwickeln, was mit einer erheblichen Einschränkung der Lungenfunktion und Lebensqualität einhergeht (6). Die spezifische Allergen-Immuntherapie (AIT) stellt derzeit die einzige kausale Behandlungsoption dar, die auf eine langfristige Desensibilisierung abzielt (7). Ein ganzheitlicher Therapieansatz, der sowohl die akute Symptomlinderung als auch eine nachhaltige Verbesserung der Lebensqualität anstrebt, ist für eine effektive Patientenversorgung unerlässlich.

2.2. Allergen-Immuntherapie

Angesichts der hohen Prävalenz und der oft belastenden sowie langwierigen Symptomatik besteht ein erheblicher Bedarf an wirksamen Therapieoptionen bei allergischer Rhinokonjunktivitis (24). Für Birkenpollenallergiker ist eine vollständige Allergenvermeidung in

Mittel- und Nordeuropa kaum realisierbar, sodass ohne eine ursächliche Therapie über längere Zeiträume hinweg die Anwendung symptomatischer Medikation erforderlich bleibt. Die spezifische Allergenimmuntherapie (AIT), auch bekannt als Hyposensibilisierung, stellt die einzige kausale Behandlungsoption dar (7). Die AIT zielt darauf ab, das Immunsystem des Betroffenen langfristig gegen Birkenpollen zu desensibilisieren und somit die Symptomlast nachhaltig zu reduzieren. Hierzu werden in regelmäßigen Abständen und über einen Zeitraum von bis zu mehreren Jahren spezifische Allergene verabreicht. Da native Allergene jedoch eine hohe Allergenität aufweisen und damit bei der Applikation das Risiko schwerer allergischer Reaktionen, einschließlich systemischer Reaktionen wie Anaphylaxie, erhöhen, werden in der Regel modifizierte Allergene, sogenannte Allergoide, eingesetzt (25). Allergoide sind chemisch modifizierte Formen von Allergenen, die durch Verfahren wie Polymerisation mit Aldehyden (z. B. Glutaraldehyd) hergestellt werden. Diese Modifikation führt zu einer Reduktion der Allergenität, das heißt, der Fähigkeit des Allergens, allergische Reaktionen auszulösen, während die Immunogenität (die Fähigkeit des Allergens, eine Immunantwort zu induzieren) weitgehend erhalten bleibt. Diese Veränderung ermöglicht die Anwendung höherer Dosen im Rahmen der AIT, was zu einer verbesserten Therapieeffektivität führt, während gleichzeitig das Risiko für Nebenwirkungen deutlich gesenkt wird (25).

Studien zeigen, dass die AIT bei birkenpollenallergischen Patienten sowohl die Symptome als auch den Bedarf an Medikamenten signifikant verringern kann (26).

In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit erwachsenen Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis bedingt durch Birkenpollen wurde festgestellt, dass eine subkutane Immuntherapie (SCIT) die mediane Krankheitsaktivität auf ein Drittel im Vergleich zur Placebogruppe reduzierte (27).

Die AIT steht derzeit in verschiedenen Applikationsformen zur Verfügung, darunter die SCIT und die sublinguale Immuntherapie (SLIT) (28). Während die SCIT durch Injektionen unter die Haut in die Subcutis erfolgt, wird die SLIT in Form von Tropfen oder Tabletten sublingual verabreicht.

2.2.1. Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus der AIT umfasst mehrere immunologische Veränderungen. Einerseits kommt es zu einer Modulation der Antikörperproduktion. Durch die regelmäßige Präsentation des Allergens kommt es zu einer Verschiebung von allergen-spezifischen IgE-Antikörpern hin zu einer erhöhten Produktion von IgG4-Antikörpern (29). Diese IgG4-Antikörper können als blockierende Antikörper fungieren, indem sie die Bindung des Allergens an IgE auf Mastzellen und Basophilen verhindern und somit die Freisetzung von Entzündungsmediatoren reduzieren (30). Zudem kommt es durch die AIT zu einer Induktion regulatorischer T-Zellen (31). Diese

produzieren wiederum entzündungshemmende Zytokine wie Interleukin-10 und Transforming Growth Factor-beta. Diese Zytokine unterdrücken die allergische Entzündungsreaktion und unterstützen die Aufrechterhaltung der Immuntoleranz gegenüber dem Allergen (32).

Es kommt insgesamt zu einer Reduktion der Effektorzellaktivität. Es wird eine verminderte Aktivierung von Mastzellen, Basophilen und eosinophilen Granulozyten erreicht, wodurch die Freisetzung von Histamin und anderen proinflammatorischen Substanzen reduziert wird (33). Diese immunologischen Anpassungen tragen gemeinsam dazu bei, die Symptome allergischer Erkrankungen zu lindern und die Lebensqualität der Betroffenen nachhaltig zu verbessern (34).

Obwohl klinische Studien die Sicherheit und Wirksamkeit der AIT für viele Patienten belegen (35, 36), besteht weiterhin Optimierungsbedarf bei der Behandlungseffizienz. In der Regel wird eine Behandlungsdauer von drei bis fünf Jahren empfohlen (37).

Vor allem bei subkutanen Applikationsmodellen müssen die Patienten über mehrere Jahre für jede Gabe, oft circa einmal im Monat eine allergologische Praxis aufsuchen, in der die subkutane Gabe appliziert wird. Es folgt eine in der Regel circa 30-minütige Wartezeit im Praxissetting unter Notfallbereitschaft (37). Ein relevanter Anteil der Patienten beendet die AIT vorzeitig, was zu einer reduzierten Effektivität führt. Studien aus der klinischen Praxis zeigen, dass die Persistenz- und Adhärenzraten der subkutanen Immuntherapie (SCIT) oft unter 80% liegen (38). Ein SCIT-Präparat wäre vorteilhaft, das die Anzahl der erforderlichen Injektionen bis zur Toleranzinduktion und/oder die Gesamttherapiedauer reduziert. In Praxen würden weniger Kapazitäten für Termine gebunden werden, Patienten müssten weniger häufig Termine in der allergologischen Praxis wahrnehmen und würden gleichzeitig häufiger die Therapie korrekt beenden und den maximalen Therapieeffekt erzielen. Für das Gesundheitssystem wäre diese Option positiv, da weniger Arzt-Patienten-Kontakte vergütet werden müssten und seltener multiple Therapieneuversuche bei einzelnen Patienten finanziert werden müssten.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein neuartiges SCIT-Präparat untersucht. Es wurden polymerisierte Birkenpollen-Allergoide an nichtoxidiertes Mannan gekoppelt. Die Aufnahme und Präsentation der Allergene durch dendritische Zellen (DCs) über C-Typ-Lektin-Rezeptoren soll zur Steigerung der Wirksamkeit der Immuntherapie beitragen. Durch eine potentiell optimierte Allergenaufnahme könnte die Behandlungsdauer zudem verkürzt werden.

2.3. Mannan-konjugiertes Birkenpollen-Allergen-Extrakt

Allergene sind Proteine oder Protein-Polysaccharid-Komplexe, die eine überschießende Immunantwort bei sensibilisierten Menschen auslösen. In der AIT werden neben nativen

Allergenen auch Allergoide eingesetzt (39). Dabei handelt es sich um chemisch modifizierte Allergene, die durch Polymerisation mit Vernetzungsmitteln wie Glutaraldehyd hergestellt werden. Ziel dieser Modifikation ist es, die Allergenität zu reduzieren, während die Immunogenität erhalten bleibt, um eine gezielte Immunantwort hervorzurufen (39).

Bei der Birkenpollenallergie sind insbesondere die Epitope des Hauptallergens Bet v 1 von zentraler Bedeutung. Dieses Protein gehört zur Familie der PR-10-Proteine und weist eine hohe Homologie zu anderen Allergenen aus der Familie der Betulaceae sowie zu kreuzreaktiven Nahrungsmittelallergenen auf (40). Bet v 1 ist für die meisten IgE-vermittelten Reaktionen auf Birkenpollen verantwortlich und bildet damit den wichtigsten Bestandteil für die Entwicklung einer Immuntherapie.

Mannan ist ein Polysaccharid, das aus Mannoseeinheiten besteht und in Pflanzen, Hefen sowie anderen Pilzen vorkommt. Gewonnen werden kann es aus der äußeren Zellwand von *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*), wo es in Form von Mannoprotein vorliegt (41). *S. cerevisiae* ist eine nicht-pathogene, saprophytische Hefe, die in vielen Lebensmittelindustrien weit verbreitet als Ferment verwendet wird (Bäckerei, Brauerei, Weinkellerei, diätetische Nahrungsergänzungsmittel und mehr) (42). Im Bereich der Impfstoffentwicklung hat Mannan ein gutes Sicherheitsprofil gezeigt, wenn es in klinischen Studien als an Tumorantigene gekoppeltes Adjuvans verwendet wurde (43-45). In der spezifischen Allergen-Immuntherapie kann Mannan als Adjuvans, zur Kopplung an Allergoide verwendet werden, um sogenannte Mannan-konjugierte Allergoide herzustellen.

Das Potenzial von Mannan als Adjuvans für die AIT wurde bereits in mehreren präklinischen und klinischen Studien untersucht. Frühere Studien zu polymerisierten, an Mannan gekoppelten Allergenextrakten von Hausstaubmilben und Gräserpollen zeigten vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der immunologischen Wirksamkeit und Sicherheit. Es wurde nachgewiesen, dass Mannan die Aufnahme von Allergenen durch dendritische Zellen (DCs) verbessert (46) und eine tolerogene Immunantwort induziert (47). Dies geschieht durch die Aktivierung von C-Typ-Lektin-Rezeptoren, die als Mustererkennungsrezeptoren auf dendritischen Zellen exprimiert werden. Eine gezielte Antigenpräsentation kann die Differenzierung von Monozyten in tolerogene dendritische Zellen fördern, was wiederum die Induktion regulatorischer T-Zellen begünstigt (48, 49).

Darüber hinaus ist das mit Mannan konjugierte Allergoid in Hautpricktests bei Patienten mit Gräserpollenallergie hypoallergen, während es gleichzeitig in der Lage ist, bei Kaninchen blockierende Antikörper zu erzeugen (50).

Das im Rahmen dieser Promotionsarbeit untersuchte Prüfpräparat basiert auf einem polymerisierten Birkenpollen-Allergenextrakt, das an Mannan gekoppelt ist. Es trägt den Prüfpräparat-Namen T502. Die Kopplung erfolgt durch eine chemische Modifikation mit Glutaraldehyd, das als Vernetzungsmittel dient. Dieser Prozess führt zur Polymerisation der bet v1 Allergene und deren kovalenter Bindung an nicht oxidiertes Mannan (50).

Glutaraldehyd ist ein bifunktionelles Reagenz, das mit den freien Aminogruppen der allergenen Proteine reagiert und so hochmolekulare Polymerstrukturen bildet. Diese Polymerisation reduziert die IgE-Bindungsfähigkeit der Allergene deutlich, wodurch das Risiko allergischer Sofortreaktionen minimiert wird (51). Gleichzeitig bleiben die T-Zell-Epitope weitgehend erhalten, wodurch die Immunogenität erhalten bleibt, um spezifische IgG- und T-Zell-Antworten zu erzeugen (52). Nach der Polymerisation werden überschüssige Aldehydgruppen durch Glycin neutralisiert und durch Dialyse entfernt (50).

Das fertige Präparat wird in einer wässrigen Lösung formuliert, die Natriumchlorid (0,9 %), Humanalbumin (300 µg/ml) als Stabilisator und Phenol (0,4 %) als Konservierungsmittel enthält. Es wird in Mehrdosen-Durchstechflaschen abgefüllt und für die subkutane Immuntherapie in einer Konzentration von 10.000 Mannan-Therapeutischen Einheiten (mTU)/ml bereitgestellt. Tausend mTU der modifizierten Zubereitung enthalten die gleiche Proteinmenge wie 10.000 BU (Biologische Einheiten) des entsprechenden nativen Extrakts. Der gesamte Herstellungsprozess erfolgt unter Bedingungen der Good Manufacturing Practices (GMP) und entspricht den Vorgaben der Europäischen Pharmabehörde sowie der EMA-Richtlinien für Allergenprodukte.

Die Kopplung polymerisierter Birkenpollen-Allergoide an Mannan bietet mehrere potenzielle Vorteile für die AIT. Erstens ermöglicht sie eine gezielte Abgabe des Allergens an dendritische Zellen, was eine effizientere Induktion regulatorischer Immunmechanismen fördert (50). Zweitens reduziert die Polymerisation die IgE-Bindungsfähigkeit des Allergens, wodurch das Risiko schwerer allergischer Reaktionen verringert wird (50, 53). Drittens konnte in präklinischen Studien gezeigt werden, dass Mannan-Allergoid-Konjugate die Differenzierung von Monozyten in tolerogene dendritische Zellen durch epigenetische und metabolische Umprogrammierung fördern (54).

Zudem bietet die Verwendung von Mannan als Adjuvans eine Alternative zu klassischen Aluminiumsalzen, die in herkömmlichen AIT-Präparaten häufig als Immunverstärker eingesetzt werden. Studien haben sogar gezeigt, dass Aluminiumhydroxid die immunmodulatorischen Eigenschaften von Mannan-Allergoid-Konjugaten beeinträchtigen kann, weshalb auf zusätzliche Adjuvantien verzichtet wird (47). Mannan-konjugierte Birkenpollenallergoide können damit eine aluminiumfreie Option für die AIT darstellen.

Zusammenfassend stellt das Prüfpräparat T502 einen innovativen Ansatz für die spezifische Immuntherapie der Birkenpollenallergie dar. Durch die Kombination von polymerisierten Allergoiden mit Mannan als Immunmodulator könnte eine verbesserte Wirksamkeit und Verträglichkeit erreicht werden, was eine vielversprechende Weiterentwicklung der AIT darstellt.

2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die vorliegende randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie hat das Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Mannan-konjugierten Birkenpollen-Allergoiden in der AIT bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis zu untersuchen.

Dabei stehen mehrere zentrale Fragestellungen im Fokus: Primär soll geprüft werden, ob die Behandlung mit Mannan-konjugierten Birkenpollen-Allergoiden im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduktion der allergischen Symptome während des Höhepunkts der Birkenpollensaison führt. Darüber hinaus wird untersucht, welche immunmodulatorischen Veränderungen durch die Therapie hervorgerufen werden, insbesondere in Bezug auf spezifische IgG4- und IgE-Antworten sowie die Induktion tolerogener Immunmechanismen. Ein weiterer wichtiger Aspekt der Studie ist die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit des Prüfpräparats, insbesondere im Hinblick auf die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und systemischer Reaktionen. Schließlich soll analysiert werden, ob die Konjugation mit Mannan dazu beitragen kann, die immunogene Wirksamkeit der AIT zu verbessern und gleichzeitig das Risiko für Nebenwirkungen zu minimieren.

Die gewonnenen Erkenntnisse sollen zur Optimierung der spezifischen Immuntherapie beitragen und potentielle Vorteile von Mannan als Adjuvans für zukünftige AIT-Präparate aufzeigen.

3. Publikation

Da es sich um eine kumulative Promotion handelt, werden an dieser Stelle die Kapitelpunkte „Material und Methoden“ sowie „Ergebnisse“ durch die Publikation ersetzt.

Geteilte Erstautorenschaft:

Mösges R, Zeyen C, Raskopf E, Acikel C, Sahin H, Allekotte S, Cuevas M, Shamji MH, Subiza JL, Casanovas M.: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with mannan-conjugated birch pollen allergoids. *Allergy*. 2024 Apr;79(4):990-1000. doi: 10.1111/all.15910. Epub 2023 Oct 12. PMID: 37822222. (55)

Die Publikation ist frei zugänglich unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15910>

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with mannan-conjugated birch pollen allergoids

Ralph Mösges^{1,2}  | Christoph Zeyen^{2,3}  | Esther Raskopf¹  | Cengizhan Acikel¹  | Hacer Sahin¹  | Silke Allekotte¹  | Mandy Cuevas⁴ | Mohamed H. Shamji⁵  | José Luis Subiza⁶  | Miguel Casanovas⁶ 

¹ClinCompetence Cologne GmbH, Cologne, Germany

²Faculty of Medicine, Institute of Medical Statistics and Computational Biology, University of Cologne, Cologne, Germany

³Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

⁴Carl Gustav Carus Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Faculty of Medicine (and University Hospital), Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

⁵Allergy and Clinical Immunology Section, Imperial College London, London, UK

⁶Inmunotek S.L., Madrid, Spain

Correspondence

Ralph Mösges, ClinCompetence Cologne GmbH, Theodor-Heuss-Ring 14, 50668 Cologne, Germany.

Email: ralph@moesges.de

Funding information

Inmunotek

Abstract

Background: There is still great need to develop new strategies to improve the efficacy of allergen immunotherapies with optimal safety standards for patients. A new promising approach is to couple allergoids to mannan. The objective of this phase IIa/IIb study was to identify the optimal dose of mannan-conjugated birch pollen allergoids for the short-course treatment of birch pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis.

Methods: For this prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study, 246 birch pollen-allergic adults received 0.5 mL placebo or 1000, 3000 or 10,000 mTU/mL of mannan-conjugated birch pollen allergoids at five pre-seasonal visits. Efficacy was assessed by comparing allergic rhinoconjunctivitis symptoms and use of anti-allergic medication during the peak of the birch pollen season 2020. Immunologic, tolerability and safety effects were also analysed.

Results: The highest dose of mannan-conjugated birch pollen allergoids reduced the combined symptom and medication score during the peak birch pollen season by a median of 24.7% compared to placebo. The production of *Bet v 1* specific IgG4 significantly increased in a dose-dependent manner (3.6- and 4.5-fold) in the 3000 and 10,000 mTU/mL groups. The *Bet v 1* specific IgE/IgG4 ratio was also strongly reduced (up to -70%). No fatalities nor serious adverse events were reported, and no adrenaline was used. In total, four systemic reactions occurred (two grade I and two grade II).

Conclusion: All doses of mannan-conjugated birch pollen allergoids can be considered as safe. Since the application of 10,000 mTU/mL resulted in the highest efficacy, this dose qualifies for further investigation.

Abbreviations: AIT, allergen immunotherapy; CSMS, combined symptom and medication score; DC, dendritic cell; EudraCT, European Clinical Trials Database; FU, follow-up; Ig, immunoglobulin; ITT, intention to treat; kU/L, kilounits per liter; mITT, modified intention to treat; mTU/mL, mannan therapeutic units per millilitre; NPT, nasal provocation test; RQLQ, rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire; SCIT, subcutaneous immunotherapy; Ig, specific immunoglobulin; SR, systemic (allergic) reaction; T502, mannan-conjugated birch pollen allergoids; TU/mL, mannan therapeutic units per millilitre; V, visit.

Ralph Mösges and Christoph Zeyen should be considered joint first authors.

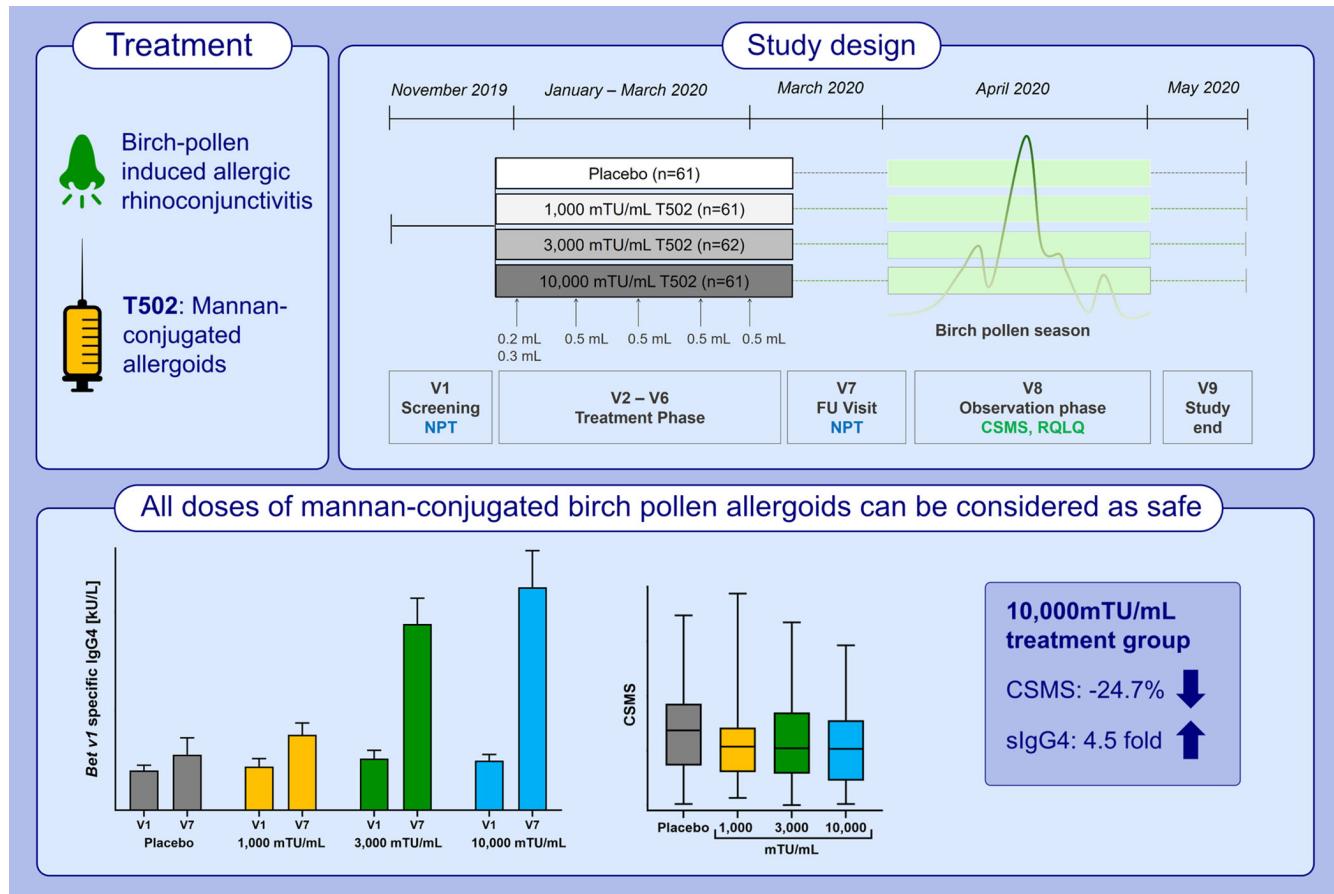
Mandy Cuevas: For the BetMan-study group.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](#) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2023 The Authors. Allergy published by European Academy of Allergy and Clinical Immunology and John Wiley & Sons Ltd.

KEY WORDS

allergic rhinoconjunctivitis, allergoid, birch pollen, combined symptom and medication score, mannan conjugate



GRAPHICAL ABSTRACT

This dose finding study investigated subcutaneous immunotherapy with T502 in birch-pollen induced allergic rhinoconjunctivitis. 246 birch-pollen allergic adults received short-course treatment of placebo or different doses of T502. The 10,000 mTU/mL dose resulted in the highest efficacy with reduction of CSMS by 24.7% (median) and a 4.5-fold increased production of Bet v 1 specific IgG4 compared to placebo.

Abbreviations: CSMS, combined symptom and medication score; FU, follow-up; kU/L, kilounits per liter; TU/mL, mannan therapeutic units per millilitre; NPT, nasal provocation test; RQLQ, rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire; IgG, specific immunoglobulin; T502, mannan-conjugated birch pollen allergoids; V, visit.

1 | INTRODUCTION

Birch pollen are one of the main causes of allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma in Europe and North America.^{1,2} To curb respiratory allergies, allergen immunotherapy (AIT) is the only effective treatment redirecting allergic responses of patients towards tolerogenic responses,³ leading to long term improvement.

The administration of allergens in relatively high amount results in induction of regulatory T cells and production of specific IgG4 antibodies.³ This reduces IgE-mediated degranulation of mast cells and basophils resulting in reduced allergic inflammation.^{4,5}

However, patient adherence to AIT is low, due to long treatment schedules and a large number of subcutaneous immunotherapy (SCIT) administrations needed to reach clinical benefit.⁶ Different attempts on modifying allergens to enhance efficacy of AIT and to reduce treatment duration while maintaining a good safety profile have been tested: allergen extracts modified with glutaraldehyde were developed, so called allergoids, proving to be safer than native allergens, while retaining their clinical efficacy.^{7,8} The modification with glutaraldehyde cross-links allergenic proteins, resulting in high molecular weight polymers with low IgE reactivity.^{9,10}

Further improvements were achieved by coupling allergoids to adjuvants.¹¹ Among these, the polymannose backbone (mannan) from *Saccharomyces cerevisiae* was suggested as strategy to increase capture/presentation of allergens by dendritic cells (DCs).^{12,13} DC subtypes play essential roles during sensitization and effector phases of allergic inflammations,^{14,15} and changed levels of DC subtypes upon AIT have been reported.¹⁶ With glutaraldehyde as a cross-linker, allergoids coupled to nonoxidized mannan target DCs through C-type lectin receptors.^{17,18}

In first in vivo preclinical studies, injection of mannan-conjugated pollen allergoids induced potent IgG blocking antibodies and regulatory T cells.¹⁷ Additionally, monocyte differentiation into stable tolerogenic DCs via epigenetic and metabolic reprogramming was demonstrated.¹⁹

This first in human study aimed at identifying the optimal dose of mannan-conjugated birch pollen allergoids (T502) regarding safety, tolerability and clinical and immunological benefit in patients with birch pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis.

2 | METHODS

2.1 | Study design

The study was planned as prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding multicentre trial in Germany. It comprised nine visits: one screening visit, five treatment visits before the birch pollen season, one treatment follow-up visit, one visit during the peak of the birch pollen season 2020 and one visit after the pollen season (Figure 1).

It was planned to include 200 patients. Patients received six subcutaneous injections of placebo or different doses of T502 (1000, 3000, 10,000 mTU/mL) at five visits (V2–V6) at intervals of 7–30 days. In- and non-inclusion criteria are shown in Supplementary Material E.

2.2 | Ethics declaration

Prior to initiation of the study, the protocol and any amendments, the Informed Consent Form, the patient information, details of patient recruitment procedures and other relevant study documentation were submitted to and agreed by the Ethics Committee. The trial was approved by the responsible regulatory authority, Paul-Ehrlich-Institute in Germany and registered in the EudraCT database (2018-002522-23).

2.3 | Allergen immunotherapy

The active principle of mannan-conjugated birch pollen allergoids (T502) is a glutaraldehyde-polymerized allergenic extract from birch pollen allergens, coupled to mannan from *S. cerevisiae*. Details

regarding the manufacturing process are published.^{13,17,20} The allergenic potency is expressed in terms of mannan therapeutic units (mTU). Regarding the amount of protein, 1000 mTU of the modified preparation equals to 10,000 biological units of the corresponding native extract in µg.

The first 12 patients were treated at the University Hospital Carl-Gustav Carus (Dresden). After confirming the absence of severe adverse drug reactions upon treatment, the study was released to all other trial sites. At V2, the dose of 0.5 mL was split into two doses of 0.2 and 0.3 mL and injected into one arm each. At V3 to V6, 0.5 mL was administered (Figure 1).

2.4 | Assessment of efficacy—CSMS during the peak birch pollen season

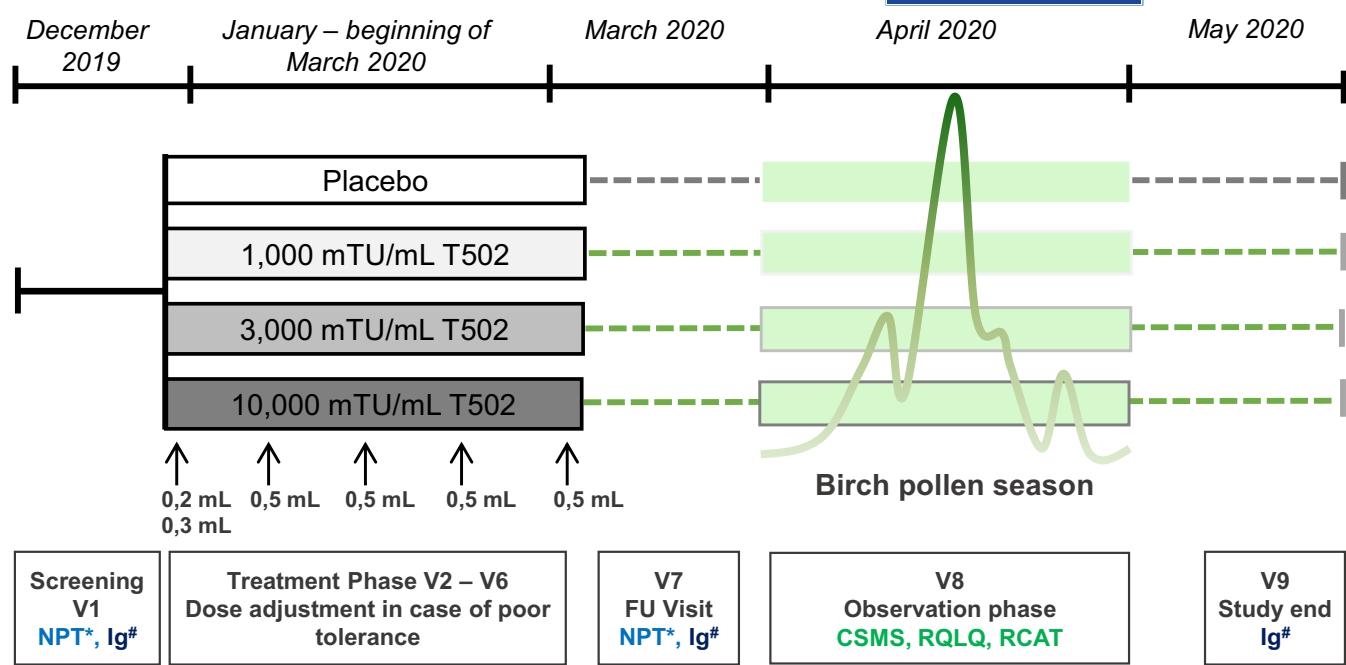
The primary objective was to assess the clinical impact of subcutaneously administered T502 in patients with birch pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. Initially, it was planned to assess the effect via nasal provocation test (NPT) in actively treated and placebo patients.

However, with the onset of the COVID-19 pandemic in Germany in spring 2020, the German Academy of Allergy and Clinical Immunology advised against the use of nasal provocation tests. Thus, a change of the primary endpoint from NPT to the Combined Symptom and Medication Score (CSMS) was necessary, which was approved by the Competent Authority (Paul Ehrlich Institute) and the Independent Ethics Committees involved. Consequently, NPT measurements were stopped in patients who had not yet undergone this procedure in March 2020. However, as initially planned, a nasal provocation test (NPT) for birch (HAL Allergie GmbH) was performed at V1 and at V7 in those patients enrolled before the onset of the COVID-19-pandemic in March 2020. The methodology and results are described in Supplementary Material A.

The primary endpoint was assessed by comparing the CSMS between treatment groups during the peak of the birch pollen season. It was documented via an electronic diary (CSMS+ Diary App) during the birch pollen season 2020. CSMS is a standardized method recommended for analysing the clinical efficacy of AIT.²¹ The CSMS evaluates daily symptom score (dSS) and daily medication score (dMS) in an equally weighted manner with scores ranging from 0 (no symptoms, no medication need) to 3 (severe symptoms, intake of oral corticosteroids).²² The symptom score includes nasal (rhinorrhoea, sneezing, nasal pruritus, nasal congestion) and ocular (ocular pruritus, watery eyes) symptoms. The peak of the birch pollen season 2020 was determined based on local pollen counts, as described by Pfaar et al.²³

2.5 | Assessment of efficacy: Clinical endpoints

As secondary efficacy endpoints, immunogenicity evaluations were performed in serum of patients at V1, V7 and V9 or early termination



*NPT was solely conducted prior to the onset of the COVID-19 pandemic.
#Ig: Bet v 1 specific immunoglobulin E, G and G4

FIGURE 1 Overview of the study design. Patients were treated pre-seasonally with different doses of T502 or placebo. Clinical effects were assessed during the birch pollen season using the CSMS. CSMS, combined symptom and medication score; FU, follow-up; mTU/mL, mannan therapeutic units per millilitre; NPT, nasal provocation test; RQLQ, rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire; V1–9, visit 1–9.

follow-up visit. Bet v 1 specific IgE, IgG4 and IgG levels were assessed using the ImmunoCap® Method (ThermoFisher) at the central laboratory MLM Medical Labs.

The production of blocking antibodies was assessed with a functional assay measuring the ability of patient serum to inhibit binding of allergen/IgE complexes to IgE receptors (CD23) that are expressed on the B-cell surface (Facilitated Allergen Binding Assay or FAB-Assay).²⁴ Analyses were performed at the Laboratory of Allergy and Clinical Immunology (Mohamed Shamji, Allergy and Clinical Immunology Section, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, UK).

Further, patients were asked to answer the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) before and during the peak birch pollen season (at V7 and V8). The self-administered RQLQ reflects problems associated with nasal and ocular symptoms of rhinoconjunctivitis.²⁵ The 28 questions in seven domains have been validated in patients with seasonal or perennial rhinoconjunctivitis (for details, see Supplementary Material B).

2.6 | Safety and tolerability

Wheals and redness at injection sites were measured by investigators 30 min after each subcutaneous injection and recorded by patients in a diary during 2 subsequent days. Systemic reactions (SR) were classified according to the German anaphylaxis guideline.²⁶ At V2, patients were provided with 10 tablets of Fexofenadine 180 mg for on demand treatment of local side effects induced by the

investigational medicinal product (in accordance with the Summary of Product Characteristics). Intake of rescue medication and other treatment emergent adverse events were recorded in diary cards.

2.7 | Statistical analysis

The initial sample size calculation was based on the assumption that 25% of patients under placebo treatment would improve in the allergen threshold concentration needed to elicit a positive nasal provocation test (NPT) response²⁷ and taking into account a drop-out rate of 20% (resulting in missing data). A sample size of 50 patients per group was expected to be sufficient to detect a difference of 30% above placebo, namely 55% of patients improving in one of the treated groups, assuming a power of 80%. The primary endpoint (NPT) had to be changed during the trial due to the COVID-19 pandemic therefore not allowing further performance of NPT. In agreement with the competent authority, sample size calculation was not re-done.

The safety set (S set, all randomized patients with at least one dose of treatment) and the intention-to-treat-set (ITT set, at least one record of primary efficacy measures) comprised the same population. Since the primary endpoint of this study was to assess the clinical impact of T502-treatment, this analysis was performed in the modified ITT set (mITT set, received study treatment and completed at least 80% CSMS+ diary entries). Immunologic effects were analysed in the immunogenicity set, comprising patients with at least one immunologic measurement during at least two visits.

Safety and clinical tolerability were analysed in the safety/ITT set.

Patients who dropped out after V2 were not replaced. Missing data were not imputed.

Statistical analyses were performed with SPSS Software version 25.0 (IBM Corp.). Safety was analysed descriptively.

To test for statistically significant differences between study groups, for the CSMS and NPT as continuous variables, the one-way ANOVA test was used. Dunnett test and Tukey's HSD correction were used for post hoc tests. To compare immunogenicity, serum levels of sIgE, sIgG and sIgG4 were compared between study groups via two-tailed Dunnett's *t*-test. Categorical variable comparison between study groups was performed by chi-squared tests. Pearson or Spearman correlation coefficients were calculated to evaluate correlation between variables.

Data were presented in median and/or means \pm standard errors of the mean. $p < .05$ was considered as statistically significant. Graphs were prepared with GraphPad Prism version 7 for Windows (GraphPad Software).

3 | RESULTS

3.1 | General study data and baseline characteristics

The study ran from November 2019 to May 2020 in 21 trial sites in Germany. Of the 313 screened patients, 246 were randomized to receive either placebo ($N = 61$), 1000 mTU/mL ($N = 62$), 3000 mTU/mL ($N = 62$) or 10,000 mTU/mL ($N = 61$) T502 (Figure 2). Patient baseline

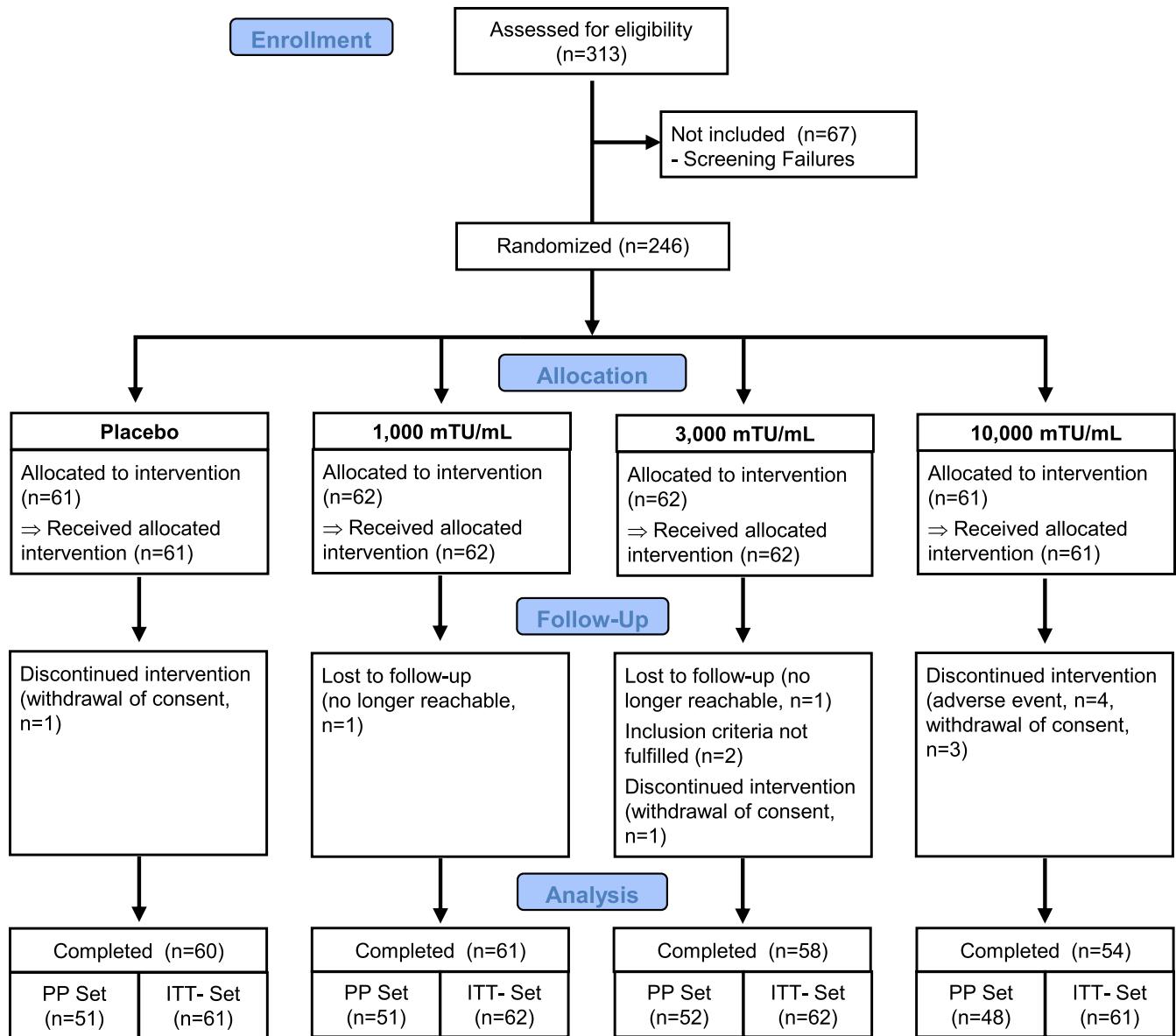


FIGURE 2 CONSORT flow diagram of the trial. ITT, intention to treat; PP, per protocol.

characteristics are presented in **Table 1**. All patients had suffered from birch pollen allergy for at least two seasons and taken anti-allergic medication for at least two seasons before study start. All patients except one (who was included falsely with CAP class of 2) met the inclusion criterion of CAP class 3 for common silver birch specific IgE.

3.2 | Primary endpoint: CSMS during the peak birch pollen season

The CSMS decreased in a dose-dependent manner in the mITT-population: in patients treated with 10,000 mTU/mL, the median CSMS was reduced by 24.7% compared to placebo (**Figure 3A**). In patients treated with 1000 and 3000 mTU/mL, the median CSMS was 21.6% or 24.1% lower, respectively, compared to patients treated with placebo. However, differences were not statistically significant.

In a subgroup ($N=72$) finishing treatment before March 2020, reduction of the median CSMS was more pronounced than in the total mITT-population (**Figure 3B**): Treatment with 10,000 mTU/mL

resulted in the strongest reduction by 30.1% (median: 0.95; mean: 0.95 ± 0.68 , $N=16$) compared to placebo (median: 1.36; mean: 1.37 ± 0.91 , $N=20$). Patients treated with 1000 mTU/mL had a reduction in CSMS by 21.3% (median: 1.07; mean: 1.19 ± 0.88 , $N=19$), and patients treated with 3000 mTU/mL had a reduction in CSMS by 27.2% (median: 0.99; mean: 1.23 ± 0.90 , $N=17$) compared to placebo. These differences were not statistically significant.

3.3 | Secondary endpoints: Clinical effects

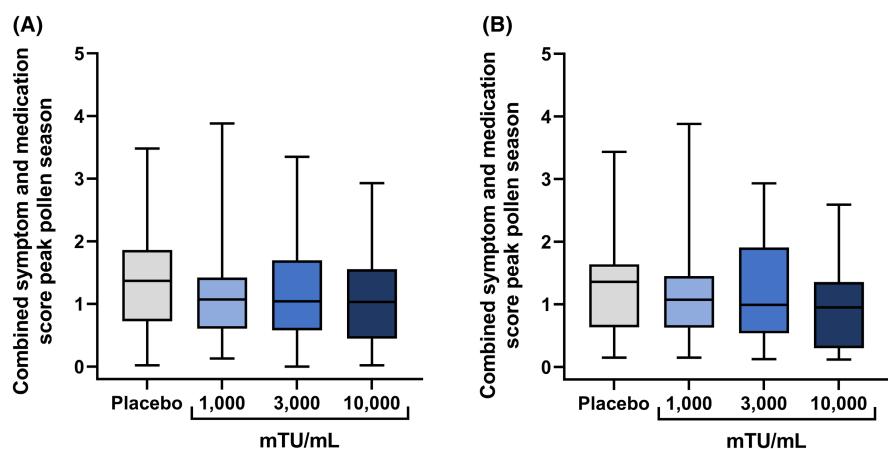
3.3.1 | Daily symptom score (dSS)

Analysis of the dSS revealed a reduction of 14.6% in the 1000 mTU/mL group (median: 0.73, mean: 0.82 ± 0.49) compared to placebo (median: 0.86; mean: 0.87 ± 0.49). In the 3000 mTU/mL group, the reduction was smaller (-10.5%, median: 0.77; mean: 0.82 ± 0.53) compared to placebo. The greatest reduction was shown for the 10,000 mTU/mL group, with a reduction of 20.0% (median: 0.69; mean: 0.71 ± 0.47) compared to placebo. The differences were not statistically significant.

TABLE 1 Demographics and baseline characteristics.

Characteristics	Placebo	1000 mTU/mL	3000 mTU/mL	10,000 mTU/mL	Total
Patients (n)	61	62	62	61	246
Patients (%)	24.8	25.2	25.2	24.8	100
Female (n)	28	26	41	28	123
Female (%)	45.9	41.9	66.1	45.9	50.0
Male (n)	33	36	21	33	123
Male (%)	54.1	58.1	33.9	54.1	50.0
Age mean \pm SD (years)	37.7 ± 10.0	39.0 ± 12.2	37.5 ± 11.7	36.6 ± 11.1	37.7 ± 11.2
Height mean \pm SD (cm)	174.0 ± 8.67	174.8 ± 9.53	171.3 ± 9.36	174.6 ± 10.44	173.7 ± 9.57
Body weight mean \pm SD (kg)	77.3 ± 16.06	80.5 ± 13.6	74.2 ± 15.13	77.9 ± 16.04	77.5 ± 15.31
Asthma (n)	17	20	17	17	71
Asthma (%)	27.9	32.3	27.4	27.9	28.9

FIGURE 3 Combined symptom and medication score (CSMS) during the peak birch pollen season in the placebo, 1000, 3000 and 10,000 mTU/mL groups. (A) mITT-set, (B) mITT-set with treatment end before March 2020. Data are expressed as median score \pm SD.



3.3.2 | Daily medication score (dMS)

dMS analysis revealed a reduction of 49.6% and 55.5% for patients treated with 1000 and 3000mTU/mL, respectively, with median scores of 0.22 (mean: 0.33 ± 0.38) and 0.20 (mean: 0.39 ± 0.52). For patients receiving 10,000mTU/mL, the dMS was reduced by 40.2% (median: 0.26; mean: 0.43 ± 0.48) compared to placebo treated patients (median: 0.44; mean: 0.51 ± 0.50). However, differences were not statistically significant.

3.3.3 | Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)

The improvements observed in the CSMS score were in line with the health-related quality of life (RQLQ). Comparable overall QoL values were assessed in all groups prior to onset of the allergy season (median total: 0.43; mean total: 0.82 ± 0.90). At the height of the birch pollen season, RQLQ values deteriorated markedly in all treatment groups. While there was a 109% increase within the placebo group, the 10,000mTU/mL group showed the lowest absolute score of all groups and the lowest increase of 72%. Neither intergroup comparisons nor comparisons between visits were statistically significant.

3.4 | Secondary endpoints: Immunological changes

3.4.1 | Betula verrucosa specific immunoglobulins

In the immunogenicity analysis set (total N at V1=233; placebo [$N=60$], 1000mTU/mL [$N=61$], 3000mTU/mL [$N=58$] or 10,000mTU/mL [$N=54$]), *Bet v 1* slgG4 increased dose-dependently: at V7, slgG4 increased marginally in the placebo and

1000 mTU/mL groups, but 3.6-fold in the 3000mTU/mL group ($p=.00035$ compared to placebo) and 4.5-fold in the 10,000 mTU/mL group ($p<.0001$ compared to placebo). The changes from baseline in the 3000 and 10,000 mTU/mL groups were statistically significant ($p<.0001$ compared to placebo). At V9 after the birch pollen season, slgG4 levels were lower compared to V7, but still higher than at V1, for 3000 mTU/mL ($p<.0001$ compared to placebo) and for 10,000 mTU/mL ($p<.0001$ compared to placebo, Figure 4).

A 2.3-fold increase of slgG levels from baseline to V7 was determined for the 10,000 mTU/mL group (Supplementary Material C, Figure S1).

3.4.2 | Immunoglobulin ratio of *Bet v 1* slgE/slgG4

Mean slgE/slgG4 ratio at V7 slightly decreased in the placebo group. In the 3000 and 10,000 mTU/mL groups, the ratio was lower than in the 1000 mTU/mL group, representing a reduction of 70% in these two treatment groups ($p=.012$ and $p=.005$, respectively, compared to placebo). The change from baseline in the 3000 mTU/mL was statistically significant ($p=.011$) compared to placebo. At V9, the reduction was less pronounced in comparison to V7, but still statistically significant when comparing values of the 3000 and 10,000 mTU/mL groups to placebo ($p=.009$ and $p=.002$, respectively). For the placebo and 1000 mTU/mL group, changes at V9 were only marginal (Figure 5).

3.4.3 | Facilitated allergen binding (FAB)

Mean blocking antibody binding at V1 was 90.7% in the placebo group, 83.3% in the 1000 mTU/mL group, 89.7% in the 3000 mTU/mL group and 84.5% in the 10,000 mTU/mL group. No statistical

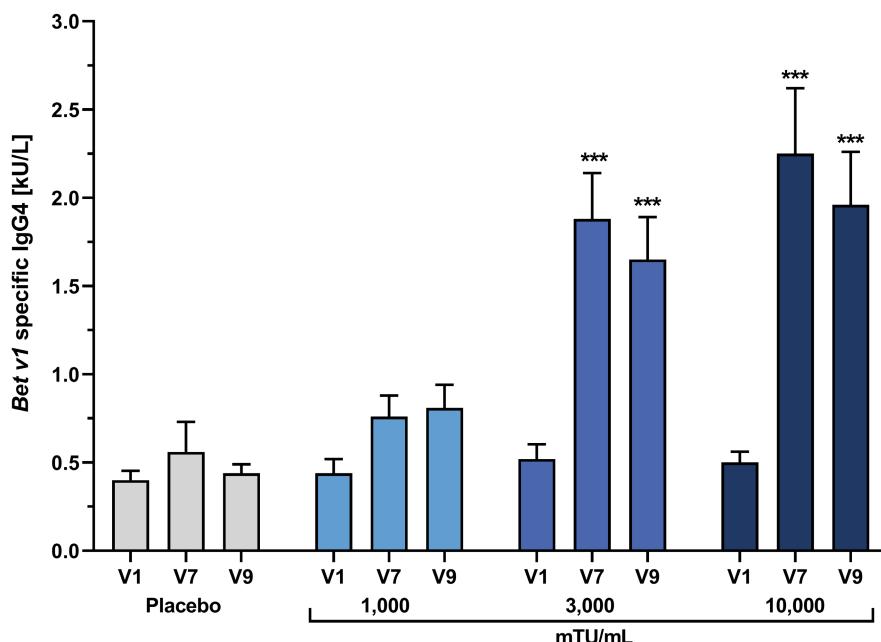
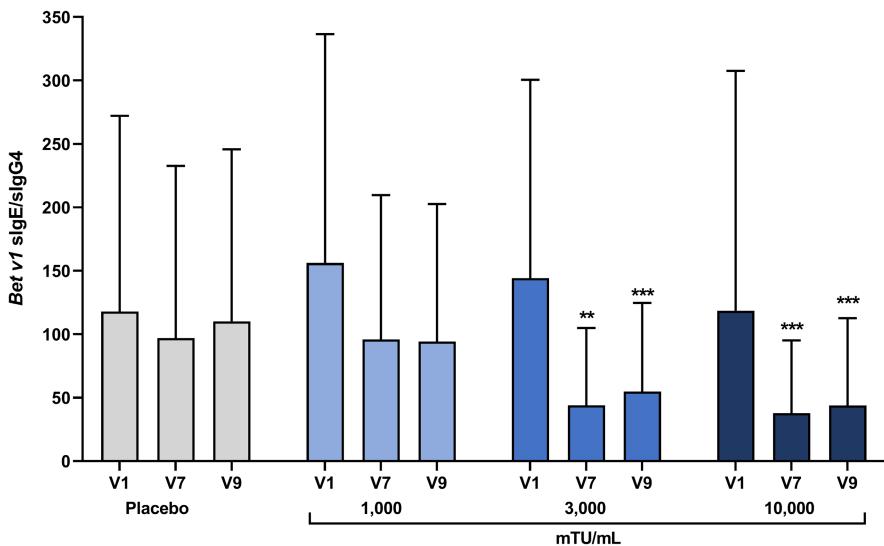


FIGURE 4 *Bet v 1* specific IgG4 at V1, V7 and V9. Data are expressed as mean \pm SD. *** $p < .001$ compared to placebo.

FIGURE 5 IgE/IgG4 ratios at V1, V7 and V9. Data are expressed as mean \pm SD. ** p $<$.01, *** p $<$.001 compared to placebo.



difference was observed between groups. At V7 and V9, blocking antibody production remained unchanged in the placebo group. In contrast, treatment with the active preparation showed a dose-dependent reduction of allergen binding: treatment with 1000 mTU/mL reduced the allergen binding to 74.9% at V7 and 75.4% at V9 ($p=.031$) and for 3000 mTU/mL to 65.3% (V7, $p=.0008$) and 69.4% (V9, $p=.001$). The strongest reduction was shown for 10,000 mTU/mL with 56.1% at V7 ($p<.0001$) and 57.2% at V9 ($p<.0001$).

At V7 and V9, statistically significant changes from baseline in blocking antibody production were shown for 3000 and 10,000 mTU/mL compared to placebo ($p<.0004$). In the placebo group, the Delta V7–V1 was -4.92% , Delta V9–V1 was -1.68% . For the 3000 group, it was -24.73% and -20.35% . For the 10,000 group, it was -30.71% and 27.12% , respectively (Supplementary Material F, Figure S3).

3.5 | Safety and tolerability

No fatality or serious adverse event was reported during the study. No adrenaline was used. In total, four systemic reactions were reported by four actively treated patients (2.15%, $N=185$). Two patients experienced a grade I systemic reaction (SR) classified according to the German anaphylaxis guideline²⁶: oral paraesthesia occurred in one patient of the 1000 mTU/mL group, and urticaria symptoms (upper body) occurred in one patient of the 10,000 mTU/mL treatment group. Two other patients receiving 10,000 mTU/mL experienced coughing and mild dyspnoea (SR grade II). No SR grade III or IV was reported. Correlation of the 4 SR with the overall number of doses of IMP ($N=1446$) revealed that 0.24% of all doses resulted in a systemic reaction. No SR occurred in the placebo group and the 3000 mTU/mL group.

Immediate (30min after injection) solicited local reactions (LR) were all <6 cm (Supplementary Material D, Figure S2). Overall, 22 (9%) of all patients experienced late phase local reactions. Based on the total number of injections ($N=1446$), 2.6% resulted in a late

phase LR. Distribution of late phase LR is shown in Supplementary Material D, Table S1.

4 | DISCUSSION

Here, we report results of a first-in-human dose-finding study using mannan-conjugated birch pollen allergoids. Three doses of T502 (1000, 3000 and 10,000 mTU/mL) were investigated with the highest dose being the most effective regarding the CSMS during the peak birch pollen season 2020 with a median improvement of 24.7% compared to placebo. CSMS is a recommended endpoint for clinical trials in AIT to standardize clinical outcome parameters in allergy trials.²¹ CSMS was shown to be associated with a large effect size and high power regarding treatment efficacy²² and has already been used in several AIT studies.^{28–30}

Results of the current trial showed that patients treated with mannan-conjugated birch pollen allergoids had lower CSMS compared to placebo; however, no significant differences between groups were demonstrated. As clinical improvement was more pronounced in patients who had finished treatment at least 1 month prior to the birch pollen season, completion of SCIT ahead of the season seems advantageous to transduce immunological effects into clinical benefit.

In comparison, another trial investigating SCIT with birch pollen allergens ($n=649$) could neither demonstrate significant differences in CSMS in the overall study population but only in a subset of patients monosensitized to birch pollen ($n=200$).³¹ Other published AIT studies report significant differences of CSMS: SLIT of patients with birch-induced allergic rhinoconjunctivitis ($n=406$) resulted in clinically relevant (32%) reduction of CSMS after 3–6 months ($p<.0001$).³⁰ Similarly, 40% differences ($p<.001$) in total combined scores (TCS) between verum and placebo were demonstrated after SLIT of subjects with tree pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis ($n=634$).³² Of note, those cited phase III trials based their sample size calculations on CSMS in contrast to the current phase II trial,

where sample size calculation was based on the initially planned endpoint NPT.

Importantly, mandatory wearing of face masks during the COVID-19 pandemic prevented allergen exposure, resulting in fewer allergy symptoms and medication need (therefore a reduced CSMS).³³ This explains that the symptom score was only reduced by up to 20.0% in the active treatment groups compared to placebo.

Patient-reported outcome measures in birch pollen-allergic patients have been shown to correlate with RQLQ results.³⁴ Although no significant differences regarding RQLQ values were demonstrated in the current trial, treatment with the highest T502 dose resulted in less pronounced deterioration of quality of life during the peak season, thus indicating a positive therapeutic effect. As for the CSMS values, it should be considered that RQLQ values were overall low, reflecting small impact of the disease on quality of life. This might be due to wearing face masks during the pandemic, which limited allergen exposure and influenced quality of life.³⁵

An objective way to determine effects of AIT is analysing immunologic parameters, of which some are recognized as surrogate markers of a successful desensitization: AIT induces regulatory T cells (Treg) and production of the allergen-specific immunoglobulins IgG4 and IgA.^{4,36,37} Here, we confirmed these mechanisms for T502: *Bet v 1* sIgG and sIgG4 strongly increased dose-dependently (up to 4.5-fold in the 10,000 mTU/mL group) during the course of the study.

In comparison, an eight-fold increase of specific IgG4 was measured in a similar study setting investigating SCIT with mannan-conjugated mite allergoids (3000 mTU/mL).³⁸ Another study reported approximately six-fold increase of *Bet v 1*-specific IgG4 after 12 months with subcutaneous alum-adsorbed birch pollen immunotherapy.³⁹

A strong dose-dependent decrease (reduction of 70% in the 10,000 mTU/mL group) of the *Bet v 1* sIgE/sIgG4 ratio and significant increases of blocking antibodies (FAB analysis) following treatment with 3000 and 10,000 mTU/mL of T502 were shown despite short course of treatment. These results indicate that patients already benefit in the first year of treatment with T502.

Treatment with T502 was well tolerated and safe, with the highest dose inducing most of systemic and local reactions. Immediate local reactions were all <6 cm in all active treatment groups. Several late phase local reactions occurred, mostly in the 10,000 mTU/mL group, but the extent of the reactions decreased considerably during course of treatment. The overall incidence of these reactions was comparable to other AITs. Systemic reactions occurred in 2% of all actively treated patients, with three of them in the 10,000 mTU/mL group. The number of systemic reactions is very low compared to other studies⁴⁰ and in line with those with mite-mannan conjugates,³⁸ even when considered individually for patients of the highest treatment group (N=60, 5%).

The current trial was limited by the fact that the initially planned primary end point, the investigation of the efficacy of T502 via titrated NPT, was not feasible due to COVID-19 pandemic.⁴¹ However,

although the NPT was only performed in approximately half of the patients (N=150), significant improvements (up to 40% compared to baseline assessment) were determined in the 10,000 mTU/mL group regarding the Reactivity and Composite Score. A further study investigating this end point in more patients would be worth striving for.

Importantly, further investigations with the high-dose mannan conjugate are currently ongoing, therewith strengthening results of this dose-finding study.

5 | CONCLUSIONS

This study shows that treatment with mannan-conjugated birch pollen allergoids is clinically beneficial. From a safety point of view, all doses in this subcutaneous application can be considered safe. Since patients treated with 10,000 mTU/mL T502 showed the strongest results regarding reduction of CSMS during the peak birch pollen season, improvement in NPT, increases in specific IgG4 and blocking antibodies, this dose qualifies for further investigation.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

RM and CZ contributed equally to this work and share first authorship. RM, SA, MCA and JLS conceptualized and/or contributed to the research hypothesis and study design. MCu coordinated the clinical study. MHS performed and interpreted the FAB analyses. CA, a certified biostatistician and epidemiologist, was responsible for the statistical chapters of the study protocol, the statistical analysis plan (SAP) which was finalized before the blinded data review meeting (BDRM) and for the entire statistical analysis. CA and HS performed the statistical analyses. All authors participated in the discussions of data analysis and interpretation. ER and CZ wrote the manuscript. ER prepared the figures. ER and CZ finalized the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript before submission.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to Dr. Susanne Kaul and her colleagues of PEI who allowed us to amend the protocol to avoid nasal allergen challenges after the onset of the SARS-CoV-2 pandemic. The authors are grateful to the investigators who, despite the pandemic, ensured that the study could be completed successfully. Thanks to the Data Safety Monitoring Board, namely Prof. Dr. Karl Christian Bergmann, Prof. Dr. Walther Lehmacuer and Dr. Adam Chaker. The authors would like to thank the Polleninformationsdienst for providing the pollen counts during the birch pollen season. We thank Dr. Nina Werkhäuser for her editorial assistance.

FUNDING INFORMATION

Article processing charges were funded by Inmunotek S.L.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

RM reports grants and personal fees from Inmunotek during the conduct of the study; personal fees from ALK, grants from ASIT

biotech, personal fees from allergopharma, personal fees from Allergy Therapeutics, grants and personal fees from Bencard, grants from Leti, grants, personal fees and non-financial support from Lofarma, non-financial support from Roxall, grants and personal fees from Stallergenes, grants from Optima, personal fees from Friulchem, personal fees from Hexal, personal fees from Servier, personal fees from Klosterfrau, non-financial support from Atmos, personal fees from Bayer, non-financial support from Bionorica, personal fees from FAES, personal fees from GSK, personal fees from MSD, personal fees from Johnson&Johnson, personal fees from Meda, personal fees and non-financial support from Novartis, non-financial support from Otonomy, personal fees from Stada, personal fees from UCB, non-financial support from Ferrero, grants from Hulka, personal fees from Nuvo, grants and personal fees from Ursapharm, personal fees from Menarini, personal fees from Mundipharma, personal fees from Pohl-Boskamp, grants from Cassella-med GmbH & Co. KG, personal fees from Laboratoire de la Mer, personal fees from Sidroga, grants and personal fees from HAL BV, personal fees from Lek, personal fees from PRO-AdWise, personal fees from Angelini Pharma, grants and non-financial support from JGL, grants and personal fees from bitop, grants from Sanofi, personal fees from Menarini, outside the submitted work; CZ, ER, CA, HS, SA and MCu have nothing to disclose; MHS reports grants from Inmunotek during the conduct of the study; reports grants from Regeneron, Merck, ANGANY Inc, Allergy Therapeutics and Immune Tolerance Network; reports personal fees from Allergopharma; and reports grants and personal fees from ALK, Allergy Therapeutics and ANGANY Inc.; JLS and MCa are shareholders of Inmunotek S.L. All authors had full access to all the data in this study and take complete responsibility for the integrity of the data and accuracy of the data analysis.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Ralph Mösges  <https://orcid.org/0000-0002-1928-810X>
 Christoph Zeyen  <https://orcid.org/0000-0002-3355-8663>
 Esther Raskopf  <https://orcid.org/0000-0002-6461-8593>
 Cengizhan Acikel  <https://orcid.org/0000-0001-5699-4305>
 Hacer Sahin  <https://orcid.org/0000-0001-5516-2013>
 Silke Allekotte  <https://orcid.org/0000-0002-0222-5954>
 Mohamed H. Shamji  <https://orcid.org/0000-0003-3425-3463>
 José Luis Subiza  <https://orcid.org/0000-0002-0134-5321>
 Miguel Casanovas  <https://orcid.org/0000-0003-2330-3963>

REFERENCES

- D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, et al. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy*. 2007;62:976-990. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01393.x
- Mari A, Wallner M, Ferreira F. Fagales pollen sensitization in a birch-free area: a respiratory cohort survey using Fagales pollen extracts and birch recombinant allergens (rBet v 1, rBet v 2, rBet v 4). *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1419-1428. doi:10.1046/j.1365-2222.2003.01773.x
- Larsen JN, Broge L, Jacobi H. Allergy immunotherapy: the future of allergy treatment. *Drug Discov Today*. 2016;21:26-37. doi:10.1016/j.drudis.2015.07.010
- Larche M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:761-771. doi:10.1038/nri1934
- Visco V, Dolecek C, Denépoux S, et al. Human IgG monoclonal antibodies that modulate the binding of specific IgE to birch pollen Bet v 1. *J Immunol*. 1996;157:956-962.
- Sondermann W, Reinboldt-Jockenhöfer F, Dissemont J, Pfaar O, Bingel U, Schedlowski M. Effects of patients' expectation in dermatology: evidence from experimental and clinical placebo studies and implications for dermatologic practice and research. *Dermatology*. 2021;237:857-871. doi:10.1159/000513445
- Grammer LC, Shaughnessy MA, Patterson R. Modified forms of allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;76:397-401. doi:10.1016/0091-6749(85)90661-x
- Bousquet J, Michel FB. Safety considerations in assessing the role of immunotherapy in allergic disorders. *Drug Saf*. 1994;10:5-17. doi:10.2165/00002018-199410010-00002
- Heydenreich B, Bellinghausen I, Lorenz S, et al. Reduced in vitro T-cell responses induced by glutaraldehyde-modified allergen extracts are caused mainly by retarded internalization of dendritic cells. *Immunology*. 2012;136:208-217. doi:10.1111/j.1365-2567.2012.03571.x
- Casanovas M, Gomez MJ, Carnes J, Fernandez-Caldas E. Skin tests with native, depigmented and glutaraldehyde polymerized allergen extracts. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15:30-36.
- Jensen-Jarolim E, Roth-Walter F, Jordakiewa G, Pali-Schöll I. Allergens and adjuvants in allergen immunotherapy for immune activation, tolerance, and resilience. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:1780-1789. doi:10.1016/j.jaip.2020.12.008
- Soria I, Alvarez J, Manzano AI, et al. Mite allergoids coupled to nonoxidized mannans from *Saccharomyces cerevisiae* efficiently target canine dendritic cells for novel allergy immunotherapy in veterinary medicine. *Vet Immunol Immunopathol*. 2017;190:65-72. doi:10.1016/j.vetimm.2017.07.004
- Manzano AI, Javier Cañada F, Cases B, et al. Structural studies of novel glycoconjugates from polymerized allergens (allergoids) and mannans as allergy vaccines. *Glycoconj J*. 2016;33:93-101. doi:10.1007/s10719-015-9640-4
- Liu J, Zhang X, Cheng Y, Cao X. Dendritic cell migration in inflammation and immunity. *Cell Mol Immunol*. 2021;18:2461-2471. doi:10.1038/s41423-021-00726-4
- Schülke S, Gilles S, Jirimo AC, Mayer JU. Tissue-specific antigen-presenting cells contribute to distinct phenotypes of allergy. *Eur J Immunol*. 2023;e2249980:e2249980. doi:10.1002/eji.202249980
- Eljaszewicz A, Ruchti F, Radzikowska U, et al. Trained immunity and tolerance in innate lymphoid cells, monocytes, and dendritic cells during allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:1865-1877. doi:10.1016/j.jaci.2020.08.042
- Sirvent S, Soria I, Cirauqui C, et al. Novel vaccines targeting dendritic cells by coupling allergoids to nonoxidized mannan enhance allergen uptake and induce functional regulatory T cells through programmed death ligand 1. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:558-567.e511. doi:10.1016/j.jaci.2016.02.029
- Soria I, López-Relaño J, Viñuela M, et al. Oral myeloid cells uptake allergoids coupled to mannan driving Th1/Treg responses upon sublingual delivery in mice. *Allergy*. 2018;73:875-884. doi:10.1111/all.13396
- Benito-Villalvilla C, Pérez-Diego M, Angelina A, et al. Allergoid-mannan conjugates reprogram monocytes into tolerogenic dendritic cells via epigenetic and metabolic rewiring. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:212-222.e219. doi:10.1016/j.jaci.2021.06.012

20. Benito-Villalvilla C, Soria I, Subiza JL, Palomares O. Novel vaccines targeting dendritic cells by coupling allergoids to mannan. *Allergo J Int*. 2018;27:256-262. doi:[10.1007/s40629-018-0069-8](https://doi.org/10.1007/s40629-018-0069-8)
21. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014;69:854-867. doi:[10.1111/all.12383](https://doi.org/10.1111/all.12383)
22. Clark J, Schall R. Assessment of combined symptom and medication scores for rhinoconjunctivitis immunotherapy clinical trials. *Allergy*. 2007;62:1023-1028. doi:[10.1111/j.1398-9995.2007.01469.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01469.x)
23. Pfaar O, Bastl K, Berger U, et al. Defining pollen exposure times for clinical trials of allergen immunotherapy for pollen-induced rhinoconjunctivitis—an EAACI position paper. *Allergy*. 2017;72:713-722. doi:[10.1111/all.13092](https://doi.org/10.1111/all.13092)
24. Shamji MH, Ljørring C, Francis JN, et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. *Allergy*. 2012;67:217-226. doi:[10.1111/j.1398-9995.2011.02745.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02745.x)
25. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 1991;21:77-83.
26. Ring J, Beyer K, Biedermann T, et al. Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis: S2 guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German academy of Allergology and environmental medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Society for Psychosomatic Medicine (DGPM), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE) and the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB). *Allergo J Int*. 2014;23:96-112. doi:[10.1007/s40629-014-0009-1](https://doi.org/10.1007/s40629-014-0009-1)
27. Mosges R, Kasche EM, Raskopf E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial with *Lolium perenne* peptide immunotherapy. *Allergy*. 2018;73:896-904. doi:[10.1111/all.13358](https://doi.org/10.1111/all.13358)
28. Pfaar O, Lang S, Pieper-Fürst U, et al. Ultra-short-course booster is effective in recurrent grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73:187-195. doi:[10.1111/all.13240](https://doi.org/10.1111/all.13240)
29. Mosges R, Bachert C, Panzner P, et al. Short course of grass allergen peptides immunotherapy over 3 weeks reduces seasonal symptoms in allergic rhinoconjunctivitis with/without asthma: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy*. 2018;73:1842-1850. doi:[10.1111/all.13433](https://doi.org/10.1111/all.13433)
30. Pfaar O, Bachert C, Kuna P, et al. Sublingual allergen immunotherapy with a liquid birch pollen product in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis with or without asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:970-977. doi:[10.1016/j.jaci.2018.11.018](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.018)
31. Novak N, Worm M, Staubach P, Jutel M, Sager A, Pfaar O. Subcutaneous birch pollen allergen immunotherapy with a depigmented polymerized extract shows only sustained and long-term efficacy in a subgroup of monosensitized adults and adolescents with allergic rhinitis. *Clin Transl Allergy*. 2022;12:e12185. doi:[10.1002/clt2.12185](https://doi.org/10.1002/clt2.12185)
32. Biedermann T, Kuna P, Panzner P, et al. The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:1058-1066.e1056. doi:[10.1016/j.jaci.2018.12.1001](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.1001)
33. Mengi E, Kara CO, Alptürk U, Topuz B. The effect of face mask usage on the allergic rhinitis symptoms in patients with pollen allergy during the covid-19 pandemic. *Am J Otolaryngol*. 2022;43:103206. doi:[10.1016/j.amjoto.2021.103206](https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.103206)
34. Bahbah F, Gentil C, Sousa-Pinto B, et al. Patient-reported outcome measures in birch pollen allergic patients treated with sublingual immunotherapy reflect real life. *Allergy*. 2022;78:1113-1116. doi:[10.1111/all.15550](https://doi.org/10.1111/all.15550)
35. Primov-Fever A, Amir O, Roziner I, Maoz-Segal R, Alon EE, Yakirevitch A. How face masks influence the sinonasal quality of life during the COVID-19 pandemic. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278:4805-4811. doi:[10.1007/s00405-021-06752-2](https://doi.org/10.1007/s00405-021-06752-2)
36. Schmidt-Weber CB, Blaser K. New insights into the mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:525-530.
37. Walker SM, Durham SR, Till SJ, et al. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1177-1200. doi:[10.1111/j.1365-2222.2011.03794.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03794.x)
38. Nieto A, Mazón Á, Nieto M, et al. First-in-human phase 2 trial with mite allergoids coupled to mannan in subcutaneous and sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2022;77:3096-3107. doi:[10.1111/all.15374](https://doi.org/10.1111/all.15374)
39. Subbarayal B, Schiller D, Möbs C, et al. Kinetics, cross-reactivity, and specificity of Bet v 1-specific IgG4 antibodies induced by immunotherapy with birch pollen. *Allergy*. 2013;68:1377-1386. doi:[10.1111/all.12236](https://doi.org/10.1111/all.12236)
40. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007:CD001936. doi:[10.1002/14651858.CD001936.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001936.pub2)
41. Pfaar O, Klimek L, Jutel M, et al. COVID-19 pandemic: practical considerations on the organization of an allergy clinic—an EAACI/ARIA Position Paper. *Allergy*. 2021;76:648-676. doi:[10.1111/all.14453](https://doi.org/10.1111/all.14453)

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Mösges R, Zeyen C, Raskopf E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with mannan-conjugated birch pollen allergoids. *Allergy*. 2024;79:990-1000. doi:[10.1111/all.15910](https://doi.org/10.1111/all.15910)

4. Diskussion

4.1. Einordnung der Ergebnisse im wissenschaftlichen Kontext

In der Entwicklung neuer Therapieansätze zur AIT bei Birkenpollenallergie gab es über Jahre hinweg nur begrenzte Fortschritte. Ein wesentlicher Faktor dabei ist die in Deutschland geltende Therapieallergene-Verordnung, die seit 2008 vorsieht, dass spezifische Allergenpräparate eine formale Zulassung mit klinischen Wirksamkeitsnachweisen durchlaufen müssen. Diese Anforderungen konnten von zahlreichen Herstellern neuer Präparate nicht erfüllt werden. Teilweise wurde für einzelne bereits zugelassene Produkte das Vermarktungsrecht entzogen, da ihre klinische Wirksamkeit nicht ausreichend belegt war (56). Insgesamt blieb insbesondere die SCIT mit polymerisierten Allergoiden in ihrer grundlegenden Struktur seitdem weitgehend unverändert.

Eine weitere Herausforderung für die Entwicklung innovativer Präparate liegt in der biochemischen Instabilität des Hauptallergens Bet v 1 mit ausgeprägter Thermolabilität und hoher Empfindlichkeit gegenüber proteolytischem Abbau, was die Herstellung stabiler und standardisierter SCIT-Präparate erheblich erschwert (57). Die Polymerisation von Allergenen mittels chemischer Modifikationen, beispielsweise durch Glutaraldehyd, wurde als Strategie entwickelt, um die Stabilität zu erhöhen und die Allergenität zu reduzieren. Diese Methode zielt darauf ab, die IgE-Bindungsfähigkeit zu vermindern und gleichzeitig die T-Zell-Epitope zu erhalten, um eine effektive Immunantwort zu gewährleisten. Studien haben gezeigt, dass solche modifizierten Allergoide eine geringere IgE-Bindung aufweisen und dennoch immunogen bleiben (52, 58).

Ein weiterer innovativer Schritt ist die Kopplung solcher polymerisierter Allergene an immunmodulatorisch wirksame Trägermoleküle wie Mannan - ein Ansatz, der gezielt auf die Aktivierung C-Typ-Lektin-Rezeptor-vermittelter Signalwege auf dendritischen Zellen abzielt und damit die Differenzierung tolerogener Immunantworten zusätzlich fördert (46, 48, 49).

Die in dieser Arbeit zugrundeliegende Phase-IIb-Studie stellt die erste klinische Untersuchung eines solchen Mannan-konjugierten Birkenpollen-Allergoids (T502) dar. In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Multizentrumstudie wurden drei Dosierungen (1.000, 3.000 und 10.000 mTU/ml) über einen Zeitraum von zwölf Wochen appliziert. Im Ergebnis zeigte insbesondere die höchste getestete Dosis eine klinische Wirksamkeit, gemessen am CSMS. Dieser Score, welcher von der EAACI als standardisierter Primärendpunkt für SCIT-Studien empfohlen wird (59), ermöglicht eine umfassende Bewertung der Symptome und des Medikationsbedarfs unter natürlichen Expositionsbefindungen. Die Gruppe, die mit 10.000 mTU/ml behandelt wurde, zeigte eine durchschnittliche Reduktion des CSMS um 24,7 % im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Dieser

Effekt liegt im Bereich der klinischen Relevanz, wie sie auch in Zulassungsstudien anderer AIT-Präparate dokumentiert wurde (60). Der CSMS korreliert stark mit weiteren patientenberichteten Outcome-Parametern, darunter der Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) und die visuelle Analogskala (VAS), was seine Validität als klinischen Endpunkt unterstützt (61). Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass der CSMS mit einer hohen Effektstärke und statistischen Aussagekraft in Bezug auf die Behandlungseffizienz assoziiert ist (62) und bereits in zahlreichen AIT-Studien Anwendung gefunden hat (63-65). Die immunologischen Ergebnisse stützen die klinischen Befunde. Die Behandlung mit T502 führte dosisabhängig zu einem signifikanten Anstieg von Bet v 1-spezifischem IgG4, einem wichtigen Surrogatmarker für Therapieansprechen in der AIT (66). Gleichzeitig konnte eine Reduktion des IgE/IgG4-Verhältnisses sowie der IgE-vermittelten Antigenbindung (FAB) beobachtet werden - ein funktioneller Marker für blockierende Antikörperaktivität, der zunehmend als valider Immunmarker in der AIT diskutiert wird (67).

Die Zulassungsbehörden schreiben für die Zulassung von AIT-Präparaten in den USA und der EU spezifische Anforderungen vor. Die Zulassung ist streng reguliert und erfordert umfangreiche klinische Studien, einschließlich Dosisfindungsstudien (Phase II), um Wirksamkeit und Sicherheit nachzuweisen (68). Diese Anforderungen stellen hohe Hürden für die Einführung innovativer Therapien dar. Die in dieser Publikation präsentierten Ergebnisse leisten einen wesentlichen Beitrag zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Mannan-konjugierten Birkenpollen-Allergoiden. Im Vergleich zu bisherigen SCIT-Präparaten für die Birkenpollenallergie bietet T502 potenzielle Vorteile: eine kurze Initialbehandlung, ein aluminiumfreies Adjuvanskonzept, eine gezielte immunmodulatorische Wirkung über dendritische Zellen und ein günstiges Sicherheitsprofil (siehe Kapitel 4.2). Insgesamt liefern die Daten eine belastbare Grundlage für die Durchführung einer Phase-III-Studie und markieren einen wichtigen Schritt in der Weiterentwicklung der spezifischen Immuntherapie.

4.2. Sicherheit und Verträglichkeit

Ein zentrales Ziel dieser Arbeit war die Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von T502. In klinischen Studien werden unerwünschte Ereignisse (UE, engl. adverse events, AE) systematisch erfasst, um die Sicherheit einer Therapie zu bewerten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE, engl. serious adverse events, SAE) können lebensbedrohlich sein, eine Hospitalisierung erfordern oder zu bleibenden Schäden führen. Zu den SUE zählen auch schwerwiegende Arzneimittelwirkungsergebnisse (SADR, engl. serious adverse drug reactions) sowie unerwartete schwerwiegende Arzneimittelreaktionen (SUSAR, engl. suspected unexpected serious adverse reactions), die insbesondere im Rahmen klinischer Prüfungen meldepflichtig sind (69). Der Schweregrad wird häufig nach den Common

Terminology Criteria for Adverse Events in fünf Stufen von mild (Grad I) bis tödlich (Grad V) klassifiziert. Dabei wird der kausale Zusammenhang zur Intervention initial nicht bewertet. Treatment-emergent adverse events (TEAE) hingegen bezeichnen AEs mit möglichem Zusammenhang zur Studienmedikation. Es erfolgt eine Kausalitätsbewertung von unrelated (kein Zusammenhang) bis definitely related (sicherer Zusammenhang mit der Therapie) (69).

Nach positivem Ethikvotum wurden die ersten fünf Patientinnen und Patienten im Prüfzentrum am Universitätsklinikum Carl-Gustav Carus in Dresden unter Notfallbereitschaft mit Zugang zu Intensivbettkapazitäten erstmalig behandelt. Da zum Zeitpunkt des Studienbeginns keine Erfahrungen mit der subkutanen Anwendung von Mannan-konjugierten Birkenpollen-Allergoiden am Menschen vorlagen, wurde aus Sicherheitsgründen ein gestufter Einschluss der ersten Teilnehmenden vorgenommen: Zunächst wurde ein Patient behandelt, am Folgetag zwei, anschließend drei pro Tag. Nachdem diese Behandlungen ohne SADRs abliefen, startete die Behandlung aller weiteren Patienten in den insgesamt 21 Prüfzentren.

Die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie mit T502 wurden anhand von lokalen und systemischen Reaktionen, unerwarteten Nebenwirkungen, körperlichen Untersuchungen, Vitalparametern und Laboranalysen beurteilt. Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte ergab, dass die Therapie mit Mannan-konjugierten Birkenpollenallergoiden im Rahmen der Studie gut verträglich war. Die meisten unerwünschten Ereignisse mit möglichem Zusammenhang zur Prüfmedikation fielen mild bis moderat aus und beschränkten sich vor allem auf Rötung, Schwellung und moderaten Schmerz an der Einstichstelle. Bei zwei Patienten trat eine systemische Reaktion mit Grad II (milde Dyspnoe) auf, die eine Beendigung der Therapie erforderlich machte.

Während der gesamten Studiendauer wurden keine SAE oder tödlichen Zwischenfälle berichtet. Zudem war die Gabe von Adrenalin zu keinem Zeitpunkt erforderlich. In der Gesamtgruppe der aktiv behandelten Patienten (n=185) wurden vier systemische Reaktionen (SR) dokumentiert, was einer Inzidenz von 2,15% entspricht. Es traten keine SR des Schweregrades III oder IV auf. Lokale Reaktionen blieben durchgehend <6 cm im Durchmesser, während bei 9% der Patienten Spätphasenreaktionen an der Injektionsstelle auftraten. Bezogen auf die Anzahl der Injektionen (n=1446) resultierten 2,6% aller Injektionen in einer verspäteten lokalen Reaktion.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass alle getesteten Dosierungen der subkutan verabreichten Mannan-konjugierten Birkenpollen-Allergoide hinsichtlich der Sicherheit als unbedenklich eingestuft werden können. Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigten sich bei der höchsten getesteten Dosierung (10.000 mTU/ml) die meisten lokalen und systemischen

Reaktionen. Diese lagen jedoch innerhalb des erwartbaren Rahmens und entsprachen den bekannten Sicherheitsprofilen hochwirksamer AIT:

Das Paul-Ehrlich-Institut veröffentlichte im Jahr 2001 eine Analyse gemeldeter unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) im Zusammenhang mit Test- und Therapieallergenen aus dem Zeitraum von 1991 bis 2000. Die für Pollen- und Milbenallergene zusammengefassten Allergoid-Präparate zeigten dabei ein sehr geringes Risiko für SADRs. Die Inzidenz lag zwischen 0,01% und 0,0005% für Allergoid-Präparate (60).

In einer prospektiven Studie mit 581 Kindern und Jugendlichen wurden 10.015 Injektionen dokumentiert. Systemische Sofortreaktionen traten bei 2,2% der Patienten auf, während verzögerte systemische Reaktionen bei 7,4% beobachtet wurden. Schwere systemische Reaktionen (Grad III) wurden bei 0,03% aller Injektionen dokumentiert, wobei alle innerhalb von 30 Minuten nach der Injektion auftraten. Grad-IV-Reaktionen wurden nicht beobachtet (70). Eine Metaanalyse zur SCIT bei Patienten mit atopischer Dermatitis, bei der verschiedene Allergene (überwiegend Hausstaubmilben) untersucht wurden, zeigte eine noch deutlich erhöhte Rate unerwünschter Ereignisse unter AIT. Die gepoolten Ergebnisse ergaben ein relatives Risiko von 1,61 (95%-Konfidenzintervall: 1,44-1,79), mit einer Inzidenzrate von 66% unter SCIT gegenüber 41% unter Placebo (71).

Im Jahr 2023 wurde eine SCIT-Studie mit einem depigmentierten, polymerisierten Birkenpollenextrakt veröffentlicht. Es trat bei 63,8% der 343 Patienten in der Sicherheitsanalyse mindestens ein therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis (TEAE) auf. Schwerwiegende TEAEs wurden bei 1,46% der Patienten beobachtet (72).

Die Anzahl der systemischen Reaktionen ist im Vergleich zu anderen Studien sehr gering und entspricht den Ergebnissen mit Milben-Mannan-Konjugaten (73), selbst wenn Patienten der höchsten Dosisgruppe von 10.000 mTU/ml (N=60,5 %) einzeln betrachtet werden.

Insgesamt zeigt sich ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils, wobei sich auch die höchste Dosis von 10.000 mTU/ml für weiterführende klinische Untersuchungen qualifiziert.

4.3. Wirksamkeitsnachweis von Allergen-Immuntherapie

Die Wirksamkeit der AIT bei allergischer Rhinokonjunktivitis wurde in zahlreichen Studien untersucht. Während einige Untersuchungen positive Effekte auf die Symptomreduktion und den Medikamentenbedarf zeigen, bleibt die Evidenzlage teilweise uneinheitlich, vor allem in Abhängigkeit vom Allergen, der Applikationsform sowie dem untersuchten Präparat.

4.3.1. Endpunktauswahl

Die Bewertung der Wirksamkeit der subkutanen Allergen-Immuntherapie gestaltet sich methodisch anspruchsvoll, da sie durch eine Vielzahl individueller Faktoren beeinflusst wird. Eine zentrale Herausforderung liegt in der erheblichen interindividuellen Variabilität der allergischen Reaktion. Die Schwere, Art und Ausprägung der Symptome können bei verschiedenen Betroffenen selbst bei identischer Allergenexposition stark schwanken (74). Diese Heterogenität erschwert die Vergleichbarkeit von Therapieergebnissen und reduziert die Aussagekraft standardisierter Wirksamkeitsmessungen. Hinzu kommt die subjektive Natur der Symptomwahrnehmung. Viele der relevanten Parameter wie Juckreiz, Atembeschwerden oder allgemeines Unwohlsein entziehen sich objektiven Messverfahren und basieren auf Selbsteinschätzungen der Betroffenen. Diese können durch individuelle Schmerz- oder Leidensschwellen, psychosoziale Faktoren oder Placeboeffekte beeinflusst werden (75, 76). Auch externe Einflussfaktoren wie Wetterbedingungen, Allergenbelastung in der Umwelt oder Begleiterkrankungen können das klinische Bild während der Therapiedauer verändern und damit die Beurteilung der Effektivität verzerren (77, 78). Doppelblinde, placebokontrollierte Studiendesigns sowie die Verknüpfung subjektiver Selbstauskünfte mit objektivierbaren Messgrößen stellen Möglichkeiten dar, um den genannten methodischen Herausforderungen zu begegnen. Dieser Ansatz wurde auch in dieser Arbeit verfolgt.

In klinischen Studien wird die Effektivität der SCIT regelhaft anhand patientenberichteter Endpunkte wie Symptom- und Medikationsscores gemessen, darunter der Combined Symptom and Medication Score (CSMS). Palathumpattu et al. konnten zeigen, dass eine positive Korrelation zwischen dem CSMS und dem RQLQ sowie der Visual Analogue Scale (VAS) und eine negative Korrelation mit dem Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) besteht, was die Validität des CSMS als Maß für Symptomschwere und Lebensqualität unterstützt (61). Während diese Instrumente einen praxisnahen Bezug zur Patientenwahrnehmung herstellen, sind sie anfällig für subjektive Verzerrungen, etwa durch unterschiedliche Wahrnehmungsschwellen, Erwartungseffekte oder Placebo-Einflüsse. Ein zentrales Problem symptomorientierter Bewertungsmethoden ist die hohe intra- und interindividuelle Variabilität. Schwellenwerte für klinische Relevanz sind nicht immer eindeutig definiert, sodass Unterschiede zwischen Behandlungsgruppen nicht zwingend eine klare Aussage über die tatsächliche Effektstärke der SCIT erlauben.

Um die klinische Bewertung der SCIT zu verbessern, wurden verschiedene objektive Messmethoden entwickelt. Die nasale Provokationstestung (NPT) zum Beispiel erlaubt eine kontrollierte Exposition gegenüber dem Allergen und eine standardisierte Symptomerhebung

(79). Die Reaktionsschwellen auf definierte Allergendosen gelten als reproduzierbare Messgrößen für die individuelle Toleranzentwicklung im Verlauf der Immuntherapie. Daraufhin durchgeführte Rhinomanometrie und akustische Rhinometrie quantifizieren den nasalen Luftstrom und können als objektive Parameter für nasale Obstruktionen in SCIT-Studien genutzt werden (80). Ergänzend dazu bietet die konjunktivale Provokationstestung (CPT) eine standardisierte Methode zur Beurteilung der allergischen Reaktivität am Auge. Die CPT ist besonders sensitiv, gut reproduzierbar und erlaubt eine differenzierte Einschätzung der klinischen Wirksamkeit insbesondere bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis. Sie eignet sich damit ebenfalls als objektives Instrument zur Wirksamkeitsbeurteilung in Immuntherapiestudien (81, 82). Die dafür notwendigen Allergenpräparate sind allerdings teilweise kaum auf dem Markt verfügbar, was eine Herausforderung im klinischen Alltag darstellt.

Daneben werden auch biochemische und immunologische Marker, zum Beispiel spezifisches IgE und IgG4, für die Wirksamkeitsbewertung herangezogen. Veränderungen im IgE/IgG4-Verhältnis gelten als immunologische Surrogatmarker für eine erfolgreiche Immunmodulation. Ein Anstieg allergenspezifischer IgG4-Spiegel während der SCIT ist mit einer klinischen Verbesserung korreliert (66). Ebenso kann die klinische Aktivität von sIgG4 bestimmt werden, da sie mit einer klinischen Besserung der Symptome korreliert. Hierbei kommt unter anderem der funktionelle Antikörper-Bindungstest (FAB) zum Einsatz, welcher die Bindungsfähigkeit von spezifischen IgG4-Antikörpern an ihre Zielantigene untersucht. Der FAB-Test ermöglicht somit eine funktionelle Bewertung der immunologischen Aktivität und erlaubt Rückschlüsse auf die Effektivität der immunmodulatorischen Therapie. Eine hohe sIgG4-Aktivität im FAB-Test kann dabei auf eine ausreichende Blockierung allergenspezifischer IgE-vermittelter Immunreaktionen hinweisen und mit einer klinischen Besserung einhergehen (67).

Derzeit existiert kein allgemein anerkannter Goldstandard zur Beurteilung der Wirksamkeit der SCIT (37). Die Kombination aus subjektiven Symptombewertungen und objektiven Messmethoden kann jedoch die wissenschaftliche Aussagekraft der Ergebnisse deutlich erhöhen. Während Symptom- und Medikationsscores die patientenrelevante Wirkung der Therapie widerspiegeln, bieten objektive Tests die Möglichkeit, die immunologischen und physiologischen Therapieeffekte präziser zu quantifizieren. Vor dem Hintergrund dieser Vielzahl an Messmethoden bleibt die optimale Endpunktwahl in SCIT-Studien weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen. Zukünftige Studien sollten sich verstärkt auf eine Kombination aus patientenberichteten Symptomen und objektivierbaren Messmethoden stützen, um die Evidenzbasis zur Wirksamkeit der SCIT weiter zu verbessern. In einem Positionspapier spricht sich die European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) für die Verwendung des primären Endpunktes CSMS in SCIT-Studien zur

allergischen Rhinokonjunktivitis aus (59). Dieser Score wurde auch in dieser Studie als primärer Endpunkt genutzt und berücksichtigt sowohl die Symptomschwere als auch den Bedarf an antiallergischer Medikation. Als sekundäre Endpunkte wurden im Rahmen der hier vorgestellten Studie zusätzlich der RQLQ, der RCAT, der NPT, laborchemische Parameter wie spezifisches IgE, IgG und IgG4 gegen Bet v 1 sowie die Analyse der FAB herangezogen. Diese ergänzenden Endpunkte erlaubten eine differenzierte Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und der immunologischen Effekte der Therapie mit T502. Die Hintergründe für die Auswahl der Endpunkte in der vorliegenden Studie werden in den Kapiteln 4.3.2. und 4.4. weiter erläutert.

4.3.2. Allgemeine Evidenzlage

Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2011 kam zu dem Schluss, dass die spezifische Immuntherapie bei saisonaler allergischer Rhinitis (gepooilt über mehrere Allergene) wirksam sein kann, jedoch die Qualität der Evidenz variierte (83). Es wurde eine Metaanalyse aus 15 Studien erstellt und eine signifikante Verringerung der Symptomwerte in der SCIT-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe mit einer standardisierten mittleren Differenz (SMD) von -0,73 (95% Konfidenzintervall [KI] -0,97 bis -0,50; $p < 0,00001$) gezeigt (83).

Eine andere Metaanalyse aus 13 Studien ergab eine signifikante Reduktion des Medikamentenverbrauchs unter SCIT-Patienten mit einer standardisierten mittleren Differenz von -0,57 (95% KI -0,82 bis -0,33; $p < 0,00001$) (84). Die Autoren schlussfolgerten, dass die spezifische Allergen-Injektionsimmuntherapie bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis zu einer signifikanten Reduktion von Symptomen und Medikamentenbedarf führt. Zudem wurde darauf hingewiesen, dass weitere hochwertige Studien erforderlich sind, um die Wirksamkeit spezifisch für Birkenpollenallergien zu bestätigen.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie wurden 71 Erwachsene Patienten mit Birkenpollen-induzierter Rhinokonjunktivitis über zwei Jahre behandelt. Die Patienten erhielten entweder SLIT oder SCIT mit Birkenpollen-Präparaten oder Placebo. Sowohl SLIT als auch SCIT führten zu einer signifikanten Reduktion der Symptom- und Medikationsscores im Vergleich zur Placebogruppe. Zwischen SLIT und SCIT bestand kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit (27).

Pfaar et al. Untersuchten in einer Phase-II-Studie die dosisabhängige Wirksamkeit eines depigmentierten, polymerisierten Birkenpollenextrakts bei 343 Patienten mit birkenpolleninduzierter allergischer Rhinitis. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten SCIT in verschiedenen Dosierungen (100, 1000, 5000 und 10.000 DPP-Einheiten/ml) über einen Zeitraum von fünf Monaten. Die höchste Dosierung (10.000 DPP/ml) führte zu den

besten Ergebnissen im konjunktivalen Provokationstest (CPT), wobei ein signifikanter Unterschied zwischen der niedrigsten und der höchsten Dosierung festgestellt wurde ($p = 0,0118$) (72).

In einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie untersuchten Novak et al. die Wirksamkeit und Sicherheit einer dreijährigen SCIT mit einem depigmentierten, polymerisierten Birkenpollenextrakt (5000 DPP/ml) bei 649 Patienten mit allergischer Rhinitis. In der Gesamtpopulation zeigte sich kein signifikanter Unterschied im CSMS zwischen der Behandlungs- und der Placebogruppe. In einer Post-hoc-Analyse der 200 monosensibilisierten Patienten zeigte sich jedoch eine signifikante Reduktion des CSMS in den Jahren 2, 3 und 5 (85). Diese Studie deutet darauf hin, dass eine dreijährige SCIT mit depigmentiertem, polymerisiertem Birkenpollenextrakt insbesondere bei monosensibilisierten Patienten sogar eine langfristige Wirksamkeit aufweist.

Die derzeitige Studienlage zur evidenzbasierten Wirksamkeit der AIT ist uneinheitlich, sowohl allergenübergreifend als auch mit Blick auf spezifische Präparate zur Behandlung der Birkenpollenallergie.

4.3.3. Klinische Wirksamkeit von Mannan-konjugierten Birkenpollen-Allergoiden (T502)

In der vorliegenden Phase-IIa/IIb-Studie wurde erstmals die Wirksamkeit einer kurzzeitigen SCIT mit Mannan-konjugierten, Glutaraldehyd-polymerisierten Birkenpollen-Allergoiden (T502) untersucht. Die Behandlungsphase der Studie begann im Dezember 2019. Bereits im Frühjahr 2020 trat das SARS-CoV-2-Virus zunehmend in Deutschland auf und führte zu weitreichenden Einschränkungen im öffentlichen Leben sowie im klinischen Studienbetrieb. Infolge pandemiebedingter Auflagen seitens des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) musste der ursprünglich als primärer Endpunkt vorgesehene NPT durch den CSMS ersetzt werden.

Beim NPT wird nach nasaler Provokation mit unterschiedlichen Verdünnungsreihen des Allergens der maximale Luftfluss durch die Nase gemessen. Obwohl der NPT nur in einer Subgruppe durchgeführt werden konnte, welche bis zum Zeitpunkt des Durchführungsverbots behandelt werden konnte, zeigten sich dort in der Hochdosisgruppe (10.000 mTU/ml) relevante Verbesserungen des Reaktivitäts- und Kompositescores von bis zu 40%, was auf einen objektivierbaren positiven klinischen Effekt hinweist.

Als primärer Endpunkt fungierte der CSMS während des Höhepunkts der Birkenpollensaison. Auch die Analyse des CSMS zeigte eine dosisabhängige Reduktion der Symptomlast und des Medikamentenverbrauchs. In der Gesamtpopulation betrug die mediane Differenz in der Gruppe mit 10.000 mTU/ml -24,7% im Vergleich zu Placebo. Während der Behandlungsphase mit T502 im Jahr 2020 wurde der erwartete Birkenpollenflug zunächst anhand tagesaktueller

Prognosen des Deutschen Wetterdienstes überwacht. Die tatsächliche Belastung wurde im Nachhinein durch die Messdaten des Polleninformationsdienstes bestätigt. Dabei zeigte sich, dass die Hauptblüte der Birke im Jahr 2020 in Deutschland so früh einsetzte wie nie zuvor dokumentiert. Bereits Anfang März wurden relevante Pollenflugkonzentrationen gemessen. Infolgedessen konnte nur ein Teil der Studienteilnehmer die vollständige Immuntherapie vor Beginn der natürlichen Allergenexposition abschließen. Diese unplanmäßige Frühexposition stellte einen relevanten Einflussfaktor auf die Studienauswertung dar. In der Subgruppe der Patienten, die vor März 2020 vollständig behandelt worden waren, fiel die Differenz im CSMS mit -30,1% noch ausgeprägter aus. Die tägliche Symptom- und Medikamentenbelastung (dSS und dMS) nahm entsprechend ab, wobei insbesondere die Reduktion des Medikamentenbedarfs in der Hochdosisgruppe klinisch relevant war (-40,2%). Auch wenn diese Unterschiede statistisch nicht signifikant waren, lässt sich dies vermutlich auf die geringe Größe der Subgruppe sowie eine pandemiebedingt eingeschränkte Allergenexposition, insbesondere durch das Tragen von Schutzmasken, zurückführen.

Ergänzend lieferte der RQLQ wertvolle patientenberichtete Daten. Der RQLQ ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis. Entwickelt von Juniper et al., umfasst der RQLQ 28 Abfragen, die sieben Domänen abdecken: Aktivitäten, Schlaf, praktische Probleme, Nase, Augen, andere Symptome und emotionale Funktionen (86, 87). Während die Lebensqualität sich in der Placebogruppe während der Birkenpollensaison um 109% im Vergleich zur Zeit vor dem Birkenpollenflug verschlechterte, fiel der Anstieg der Belastung in der 10.000 mTU/ml-Gruppe mit 72% moderater aus. Dies deutet auf eine verbesserte Symptomkontrolle im Alltag hin, auch wenn statistische Signifikanz nicht erreicht wurde. Die über die Gesamtpopulation insgesamt niedrigen RQLQ-Ausgangswerte sprechen für eine geringe Ausgangsbelastung, was ebenfalls auf pandemie- und maskenbedingt reduzierte Allergenexposition zurückgeführt werden kann.

4.3.4. Immunologische Wirksamkeit von Mannan-konjugierten Birkenpollen-Allergoiden (T502)

Die immunologischen Endpunkte der vorliegenden Studie stützen die klinischen Befunde und sprechen für eine frühzeitig einsetzende Induktion allergenspezifischer Immuntoleranz durch die Behandlung mit T502. Die Analyse immunologischer Marker stellt eine objektive Methode zur Bewertung der Wirksamkeit einer AIT dar. Es ist bekannt, dass AIT zur Induktion regulatorischer T-Zellen und zur Stimulation der Produktion allergenspezifischer Immunglobuline führt (29). Dabei bezeichnet das vorangestellte „s“ in sIgE und sIgG4

„spezifisch“ und weist darauf hin, dass sich diese Antikörper gezielt gegen ein bestimmtes Allergen, in diesem Fall Bet v 1, richten.

Die Laboranalysen erfolgten an drei definierten Zeitpunkten: vor Therapiebeginn (Screening-Visite, V1), 14 Tage nach Behandlungsende (V7) sowie nach Abschluss der Birkenpollensaison 2020 (V9). Zusätzlich wurde die funktionelle IgE-vermittelte Antigenbindung (FAB) an B-Zellen bestimmt.

In den beiden höheren Dosierungsgruppen (3.000 und 10.000 mTU/ml) kam es zu signifikanten, dosisabhängigen Anstiegen der Bet v 1-spezifischen IgG- und IgG4-Antikörper. In der AIT spiegelt ein Anstieg von Gesamt-IgG die generelle Aktivierung der humoralen Immunantwort wider, wohingegen ein selektiver Anstieg von IgG4 als spezifisches Zeichen für eine erfolgreiche immunologische Toleranzinduktion gewertet wird. Die IgG4-Antikörper übernehmen dabei eine Schutzfunktion, indem sie die Rolle des neutralisierenden Puffers zwischen Allergen und IgE-vermittelter Immunaktivierung einnehmen (30).

In der 10.000 mTU/ml-Gruppe stiegen die IgG4-Serumkonzentrationen bis V7 auf mehr als das Vierfache im Vergleich zur Placebogruppe (2,25 mg/L \pm 2,71 vs. 0,56 mg/L \pm 1,30; $p < 0,001$). Dieser Effekt blieb auch nach der Pollensaison bestehen (V9: 1,96 mg/L \pm 2,21 vs. 0,44 mg/L \pm 0,39; $p < 0,001$). Ähnliche, wenngleich etwas abgeschwächte Anstiege wurden in der 3.000 mTU/ml-Gruppe beobachtet (V7: 1,88 mg/L \pm 1,96; V9: 1,65 mg/L \pm 1,80; jeweils $p < 0,001$). Die Gruppen mit 1.000 mTU/ml sowie Placebo zeigten hingegen keine relevanten Veränderungen der IgG4-Spiegel. Auch die Bet v 1-spezifischen IgG-Werte stiegen unter Therapie signifikant an. In der 10.000 mTU/ml-Gruppe wurde zum Zeitpunkt V7 eine durchschnittliche Verdopplung gegenüber dem Ausgangswert erreicht (6,22 mg/L \pm 4,72; $p < 0,001$), in der 3.000 mTU/ml-Gruppe ein 1,5-facher Anstieg (4,91 mg/L \pm 2,59; $p = 0,009$). Diese Erhöhungen blieben bis zur Studienabschlussvisite V9 signifikant bestehen. Auch hier waren unter 1.000 mTU/ml und Placebo keine relevanten Änderungen zu verzeichnen.

Ein besonders aufschlussreicher immunologischer Marker ist das Verhältnis von sIgE zu sIgG4, das im Rahmen der vorliegenden Studie ebenfalls systematisch erhoben wurde. Während sIgE durch Bindung an Fc ϵ RI auf Effektor-Zellen allergische Reaktionen vermittelt, wirkt sIgG4 als blockierender Antikörper, indem es kompetitiv an das Allergen bindet und die IgE-vermittelte Aktivierung hemmt. Eine Verschiebung dieses Verhältnisses zugunsten von sIgG4 gilt als Schlüsselindikator für eine erfolgreiche Immunmodulation (30). In der Hochdosisgruppe (10.000 mTU/ml) konnte im Vergleich zu V1 eine Reduktion um 70% des sIgE/sIgG4-Verhältnisses beobachtet werden, was auf eine deutliche immunologische Umgewichtung und ein reduziertes allergisches Reaktionspotenzial hinweist. Diese Entwicklung stellt nicht nur einen serologischen, sondern auch einen funktionell relevanten Befund dar.

Die FAB-Analyse, welche die Fähigkeit allergenspezifischer IgE-Antikörper zur Antigenbindung auf B-Zellen bewertet, zeigte ebenfalls eine deutliche, dosisabhängige Wirkung. In der 10.000 mTU/ml-Gruppe betrug die Reduktion des FAB-Werts im Vergleich zu V1 an V7 -30,7 % ($p < 0,0001$) mit einem anhaltenden Effekt bis V9 (-27,1 %; $p < 0,0001$). In der 3.000 mTU/ml-Gruppe wurden Rückgänge um -24,7 % zu V7 und -20,4 % zu V9 gemessen (jeweils $p < 0,0001$). Die niedrigste Dosierung (1.000 mTU/ml) sowie Placebo führten hingegen zu keiner signifikanten Veränderung.

Im Vergleich zu bestehenden Studien lassen sich die vorliegenden immunologischen Ergebnisse gut einordnen. Ähnliche immunologische Effekte wurden bislang vor allem im Rahmen längerfristiger SCIT-Protokolle beschrieben (37). Die nun beobachteten Veränderungen traten hingegen bereits nach einer kurzen prä-saisonalen Behandlung mit T502 auf. Dies spricht für eine hohe biologische Aktivität der Mannan-konjugierten Präparate. Insbesondere in der Hochdosisgruppe (10.000 mTU/ml) war die Immunantwort vergleichbar oder sogar überlegen gegenüber konventionellen depigmentierten Birkenpollenextrakten bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil (72). Eine vergleichbare Immunantwort wurde auch in einer SCIT-Studie mit Mannan-konjugierten Hausstaubmilben-Allergoiden beobachtet, in der ein bis zu 8-facher Anstieg spezifischen IgG4 gemessen wurde (73). Ebenso berichtete eine weitere Studie über einen etwa 6-fachen Anstieg Bet v 1-spezifischer IgG4-Spiegel nach zwölfmonatiger SCIT mit aluminiumadsorbierten Birkenpollenpräparaten (88). Der nun dokumentierte 4- bis 4,5-fache Anstieg der IgG4 unter T502 bei deutlich kürzerer Behandlungsdauer hebt die Effizienz des untersuchten Mannan-konjugierten Allergoids hervor.

Zusammenfassend zeigen die immunologischen Ergebnisse der Studie, dass insbesondere die Dosierungen von 3.000 und 10.000 mTU/ml eine starke, dosisabhängige Immunmodulation bewirken. Dies umfasst sowohl den Anstieg protektiver IgG4-Antikörper als auch die Hemmung IgE-vermittelter Allergenbindung sowie die signifikante Verschiebung des sIgE/sIgG4-Verhältnisses - alle etablierte Surrogatmarker einer erfolgreichen AIT.

Die besonders ausgeprägte Immunantwort in der Hochdosisgruppe bei gleichzeitig günstigem Sicherheitsprofil macht die 10.000 mTU/ml-Dosierung zur bevorzugten Option für weiterführende klinische Studien. Diese Dosierung verspricht bei guter Verträglichkeit eine effektive Induktion allergenspezifischer Immunantworten mit dem Ziel einer nachhaltigen klinischen Verbesserung bei Patienten mit Birkenpollenallergie.

4.4. Limitationen

Die vorliegende Phase-IIa/IIb-Studie zu T502 unterliegt mehreren methodischen und externen Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Diese

betreffen sowohl das Studiendesign, die Endpunktwahl und die Populationsstruktur als auch die besondere Expositionssituation im Rahmen der COVID-19-Pandemie.

Eine methodische Limitation stellt die auf eine einzige Pollenflugsaison begrenzte Studiendauer dar. Die prä-saisonale Behandlungsphase mit T502 erfolgte über einen Zeitraum von zwölf Wochen, gefolgt von einer klinischen Beobachtung während der darauffolgenden Birkenpollensaison 2020. Langzeitdaten über den Fortbestand der beobachteten immunologischen Effekte, insbesondere zur Persistenz des IgG4-Anstiegs und zur Stabilität der Toleranzinduktion über mehrere Saisons hinweg, wurden nicht erhoben. Ob die Reduktion des CSMS sowie die immunologischen Veränderungen langfristig erhalten bleiben, muss in nachfolgenden Phase-III-Studien mit längerer Laufzeit überprüft werden.

Die Zusammensetzung der Studienpopulation wies trotz Sensibilisierung auf das Zielallergen Bet v 1 eine gewisse Heterogenität im Sensibilisierungsprofil auf. Es ist nicht auszuschließen, dass neben monosensibilisierten Patienten auch solche mit Kreuzreaktionen gegenüber verwandten Pollenallergenen (z. B. Hasel, Erle) oder mit pollenassoziiertem Nahrungsmittelallergiesyndrom teilnahmen. Diese immunologische Vielfalt könnte das individuelle Ansprechen auf die Therapie beeinflusst haben. Frühere Studien zeigen, dass insbesondere monosensibilisierte Patienten stärker von SCIT profitieren als polysensibilisierte (85). In der vorliegenden Untersuchung war keine stratifizierte Auswertung dieser Subgruppen möglich, wodurch die Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt wird.

Ein wesentlicher methodischer Einschnitt bestand in der pandemiebedingten Änderung des primären Endpunkts. Ursprünglich war der NPT als objektives Maß für die Wirksamkeit vorgesehen. Aufgrund der COVID-19-Schutzmaßnahmen konnte der NPT jedoch nur bei rund der Hälfte der Patienten durchgeführt werden. Der primäre Endpunkt wurde daher auf den CSMS verlagert. Diese Umstellung birgt sowohl statistische als auch konzeptuelle Limitationen, da der NPT eine geringere Anfälligkeit für subjektive Verzerrung aufweist. Dennoch zeigten sich bei den Patienten mit abgeschlossenem NPT signifikante Verbesserungen der nasalen Toleranz, insbesondere in der 10.000 mTU/ml-Gruppe mit einer Reduktion des Kompositescores um bis zu 40 %. Eine weiterführende NPT-basierte Studie mit ausreichender Fallzahl erscheint zur Validierung dieser Ergebnisse wünschenswert.

Zudem wurde 2020 der früheste Birkenpollenflug seit Beginn der Aufzeichnungen beobachtet, was zur Folge hatte, dass nur ein Teil der Patienten die Immuntherapie rechtzeitig vor Pollenexposition abschließen konnte. Besonders ausgeprägt war die klinische Verbesserung bei den Patienten, die ihre Behandlung mindestens vier Wochen vor Pollenbeginn beendet hatten, was einen Hinweis auf die Bedeutung einer rechtzeitigen SCIT-Vervollständigung vor Saisonbeginn darstellt.

Ein weiterer externer Störfaktor betraf die Allergenexposition während der Birkenpollensaison 2020. Aufgrund von Kontaktbeschränkungen, Schul- und Arbeitsplatzschließungen sowie der

flächendeckenden Maskenpflicht war die tatsächliche Allergenexposition im Alltag potentiell verringert. Die reduzierte Allergenexposition wirkte sich vermutlich dämpfend auf die absolute Symptomlast aus, was sich in vergleichsweise niedrigen CSMS- und RQLQ-Ausgangswerten widerspiegeln. Dies erschwert die direkte Vergleichbarkeit mit Daten aus Vorpandemiejahren. Gleichzeitig unterstreicht aber das Erreichen von Gruppenunterschieden unter diesen Bedingungen die Robustheit der beobachteten Effekte.

Die Fallzahlplanung der Studie basierte ursprünglich auf dem NPT, jedoch nicht auf dem CSMS als Endpunkt. Es bleibt unklar, ob eine größere Fallzahl zu deutlicheren Effekten geführt hätte. Vergleichbare Studien wiesen größere Effekte auf: So führte eine SLIT mit Birkenpollenallergenen bei 406 Patienten zu einer 32%igen CSMS-Reduktion ($p<0,0001$) (27). Eine weitere SLIT-Studie mit 634 Patienten ergab eine Reduktion der kombinierten Symptom- und Medikationsscores um 40% ($p<0,001$) (89). Diese Studien basierten auf stabilen Allergenexpositionen und kalkulierten ihre Fallzahlen auf Basis des CSMS, im Gegensatz zur hier vorgelegten NPT-basierten Planung.

Die Ergebnisse des RQLQ zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dennoch ließ sich in der Hochdosisgruppe eine geringere Verschlechterung der Lebensqualität während der Pollensaison beobachten. Auch hier dürfte die geringe Ausgangsbelastung, verursacht durch reduzierte Allergenexposition und Pandemiemaßnahmen, die maximale Differenzierbarkeit zwischen Gruppen begrenzt haben. Die vorliegende Studie liefert trotz methodischer Herausforderungen robuste Hinweise auf die klinische und immunologische Wirksamkeit von T502, insbesondere in der 10.000 mTU/ml-Dosierung. Die pandemiebedingten Limitationen wie reduzierte Allergenexposition, Endpunktverlagerung und eingeschränkte Studiendauer schränken die Generalisierbarkeit ein, relativieren die grundsätzliche Aussagekraft der Daten jedoch nicht. Vielmehr legen die beobachteten Effekte nahe, dass T502 auch unter ungünstigen Umweltbedingungen sogar in kurzer Zeit eine relevante Wirkung entfalten kann. Um das therapeutische Potenzial abschließend beurteilen zu können, sind weiterführende randomisierte, kontrollierte Studien unter stabileren Umweltbedingungen und über mehrere Pollensaisons erforderlich.

4.5. Klinische und regulatorische Implikationen

Die Ergebnisse der vorliegenden Phase-IIb-Studie mit dem Mannan-konjugierten Birkenpollen-Allergoid T502 weisen auf mehrere potenziell praxisverändernde Eigenschaften des Prüfpräparats hin. In der Kombination aus guter Verträglichkeit, klinisch relevanter Wirksamkeit und einem immunologisch überzeugenden Wirkmechanismus ergibt sich eine vielversprechende Grundlage für eine Weiterentwicklung zur Zulassung.

Die Allergen-Immuntherapie mit T502 wurde in allen getesteten Dosierungen gut vertragen, wobei selbst die höchste getestete Konzentration (10.000 mTU/ml) innerhalb eines akzeptablen Nebenwirkungsprofils blieb. Systemische Reaktionen waren selten, schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf. Im Vergleich zu anderen SCIT-Präparaten liegt die Inzidenz therapiebedingter Nebenwirkungen auf einem niedrigen bis durchschnittlichen Niveau (siehe Abschnitt 4.2.), was die klinische Anwendbarkeit unter Praxisbedingungen stützt.

Ein besonders hervorzuhebender Aspekt ist zudem die verkürzte Behandlungsdauer in der Initialphase. Bereits sechs Injektionen an 5 Visiten über einen Zeitraum von ca. zwölf Wochen reichten aus, um eine Reduktion des CSMS sowie eine klare immunologische Antwort (Anstieg von IgG4, Abnahme des FAB) zu erzielen. In der klinischen Praxis stellt dies eine relevante Verbesserung gegenüber herkömmlichen SCIT-Protokollen dar, bei denen Initialphasen häufig 12 bis 16 Injektionen oder eine mehrjährige Anwendung umfassen (37).

T502 wird ohne Aluminiumhydroxid als Adjuvans formuliert. Das ist ein Vorteil gegenüber den meisten zugelassenen SCIT-Präparaten, bei denen Aluminiumverbindungen häufig zur Wirkverstärkung eingesetzt werden (90). Neben potenziellen lokalen Reaktionen steht Aluminium unter Verdacht, bei langfristiger Exposition gesundheitliche Risiken zu bergen (91). Die Verwendung von Mannan als funktionales Trägermolekül bietet eine immunologisch gezielte Alternative. Über die Aktivierung C-Typ-Lektin-Rezeptor-vermittelter Signalwege auf dendritischen Zellen wird eine tolerogene Immunantwort induziert, die das Profil der Immuntherapie verbessert (54).

Damit adressiert T502 gleich mehrere Hürden konventioneller SCIT: die lange Therapiedauer, die Verwendung aluminiumhaltiger Adjuvanzien, sowie das Risiko systemischer Reaktionen bei nativen Extrakten. Die Kombination aus Allergenmodifikation (Polymerisation) und gezielter Präsentation (Mannan-Konjugation) stellt einen innovativen Therapieansatz dar, der auch für andere Allergene Modellcharakter haben könnte.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie die amerikanische Federal Drug Agency (FDA) fordern für die Zulassung von AIT-Produkten umfassende Daten zur Sicherheit, Dosisfindung und Wirksamkeit (68). Die vorliegende Studie erfüllt zentrale Anforderungen einer Phase-IIb-Dosisfindungsstudie: Sie zeigt eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung auf, identifiziert eine optimale Dosis (10.000 mTU/ml), belegt eine relevante klinische Wirksamkeit und dokumentiert ein belastbares Sicherheitsprofil. Auf Basis dieser Ergebnisse erscheint die Durchführung einer placebokontrollierten Phase-III-Studie zur weiteren Validierung der Wirksamkeit und Sicherheit von T502 als konsequenter nächster Entwicklungsschritt. Ziel ist die Vorbereitung einer Marktzulassung nach § 21 Arzneimittelgesetz (AMG) bzw. gemäß den Richtlinien der EMA für Allergenprodukte. Darüber hinaus ist herauszustellen, dass die reduzierte Injektionsfrequenz und das aluminiumfreie Adjuvans von T502 sowohl die

Patientenadhärenz als auch die Wirtschaftlichkeit der Behandlung positiv beeinflussen könnten. Gerade in der ambulanten Praxis, in der Kapazitäten für wiederholte Injektionen limitiert sind, stellen solche Eigenschaften einen deutlichen Vorteil dar, nicht nur für Patienten, sondern auch für Leistungserbringer und Kostenträger.

4.6. Schlussfolgerungen

Die in dieser Promotionsarbeit vorgestellte Phase-IIb-Studie zur subkutanen Immuntherapie mit einem Mannan-konjugierten Birkenpollen-Allergoid (T502) liefert vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Sicherheit, Wirksamkeit und immunologischen Wirkung dieses neuartigen Therapieansatzes. Es handelt sich um die erste klinische Studie, in der ein polymerisiertes Bet v 1-Allergoid, kovalent an Mannan gekoppelt, am Menschen untersucht wurde. Die Daten zeigen, dass die Behandlung mit T502 in allen geprüften Dosierungen gut verträglich war. Systemische Reaktionen waren selten und mild. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die höchste getestete Dosis (10.000 mTU/ml) erzielte die stärksten klinischen Effekte mit einer Reduktion des CSMS sowie einem deutlichen Anstieg Bet v 1-spezifischer IgG4-Antikörper und einer Reduktion IgE-vermittelter Antigenbindung im FAB-Test. Bereits nach sechs Injektionen über einen Zeitraum von etwa drei Monaten ließ sich ein immunologisch messbarer Effekt nachweisen. Die Kombination aus kurzer Initialtherapie, Verzicht auf Aluminiumhydroxid und gezielter immunologischer Modulation über Mannan-Lektin-Wechselwirkungen könnte eine neue Generation von SCIT-Präparaten begründen, die sowohl für Betroffene als auch für Behandelnde von praktischem und wirtschaftlichem Vorteil ist.

Trotz der positiven Ergebnisse ist anzumerken, dass die Studie in einer außergewöhnlichen Situation durchgeführt wurde: Die COVID-19-Pandemie mit ihren Begleiterscheinungen - insbesondere Maskenpflicht und verändertes Sozialverhalten - hatte Einfluss auf die natürliche Allergenexposition, was die Symptomschwere potenziell verringert haben könnte. Zudem wurde der ursprünglich geplante nasale Provokationstest pandemiebedingt nicht bei allen Teilnehmenden durchgeführt. Diese Einschränkungen relativieren jedoch nicht die konsistente dosisabhängige Immunantwort und die dosisabhängig beobachteten klinischen Effekte. Insgesamt lassen die Studiendaten den Schluss zu, dass die subkutane Immuntherapie mit T502 eine sichere, gut verträgliche und immunologisch wirksame Behandlungsoption für Patienten mit birkenpolleninduzierter allergischer Rhinokonjunktivitis darstellt. Die Dosis von 10.000 mTU/ml zeigt dabei das günstigste Nutzen-Risiko-Profil und sollte in nachfolgenden Studien weiterverfolgt werden. Die vorliegenden Ergebnisse schaffen eine solide Grundlage für eine multinationale, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit über mehrere Pollensaisons hinweg validieren soll. Ziel ist eine Marktzulassung für

die Behandlung Erwachsener mit allergischer Rhinokonjunktivitis und Sensibilisierung gegenüber Birkenpollenallergenen.

5. Literaturverzeichnis

1. Biedermann T, Winther L, Till SJ, Panzner P, Knulst A, Valovirta E. Birch pollen allergy in Europe. *Allergy*. 2019;74(7):1237–48.
2. Pfaar O. [Not Available]. *Drug Res (Stuttg)*. 2020;70(S 01):S24–S6.
3. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):12.
4. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):780–91.
5. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med*. 2012;18(5):693–704.
6. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–8.
7. Mahler V, Kleine-Tebbe J, Vieths S. [Immunotherapy of allergies: current status]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2020;63(11):1341–56.
8. Smith M, Jager S, Berger U, Sikoparija B, Hallsdottir M, Sauliene I, et al. Geographic and temporal variations in pollen exposure across Europe. *Allergy*. 2014;69(7):913–23.
9. Caillaud DM, Martin S, Segala C, Vidal P, Lecadet J, Pellier S, et al. Airborne pollen levels and drug consumption for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a 10-year study in France. *Allergy*. 2015;70(1):99–106.
10. Canova C, Heinrich J, Anto JM, Leynaert B, Smith M, Kuenzli N, et al. The influence of sensitisation to pollens and moulds on seasonal variations in asthma attacks. *Eur Respir J*. 2013;42(4):935–45.
11. Stemeseder T, Klinglmayr E, Moser S, Lueftenerger L, Lang R, Himly M, et al. Cross-sectional study on allergic sensitization of Austrian adolescents using molecule-based IgE profiling. *Allergy*. 2017;72(5):754–63.
12. Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T. Increasing prevalence of specific IgE to aeroallergens in an adult population: two cross-sectional surveys 8 years apart: the Copenhagen Allergy Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(2):247–52.
13. Wuthrich B, Schindler C, Leuenberger P, Ackermann-Liebrich U. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults*. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995;106(2):149–56.
14. Liedtke JP, Mandl A, Kother J, Chwieralski J, Shah-Hosseini K, Raskopf E, et al. RCAT reflects symptom control and quality of life in allergic rhinoconjunctivitis patients. *Allergy*. 2018;73(5):1101–9.
15. Bjermer L, Westman M, Holmstrom M, Wickman MC. The complex pathophysiology of allergic rhinitis: scientific rationale for the development of an alternative treatment option. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:24.
16. Nur Husna SM, Tan HT, Md Shukri N, Mohd Ashari NS, Wong KK. Allergic Rhinitis: A Clinical and Pathophysiological Overview. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:874114.
17. Niederberger V, Pauli G, Gronlund H, Froschl R, Rumpold H, Kraft D, et al. Recombinant birch pollen allergens (rBet v 1 and rBet v 2) contain most of the IgE epitopes present in birch, alder, hornbeam, hazel, and oak pollen: a quantitative IgE inhibition study with sera from different populations. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(4 Pt 1):579–91.
18. Zetterstrom O, Fagerberg E, Wide L. An investigation of pollen extracts from different deciduous trees in patients with springtime allergy in Sweden. *Acta Allergol*. 1972;27(1):15–21.
19. Popescu FD. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens. *World J Methodol*. 2015;5(2):31–50.
20. Szeinbach SL, Seoane-Vazquez EC, Beyer A, Williams PB. The impact of allergic rhinitis on work productivity. *Prim Care Respir J*. 2007;16(2):98–105.
21. Elkholy MM, Khedr MH, Halawa A, Elbaramawy A. Impact of allergic rhinitis on quality of life in patients with bronchial asthma. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2012;6(2):194–202.

22. Cobanoglu B, Toskala E, Ural A, Cingi C. Role of leukotriene antagonists and antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(2):203–8.
23. Klimek L, Mullol J, Ellis AK, Izquierdo-Dominguez A, Hagemann J, Casper I, et al. Current Management of Allergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(6):1399–412.
24. Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, Virchow JC. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy.* 2007;62 Suppl 85:17–25.
25. Carnes J, Gallego MT, Moya R, Iraola V. Allergoids for Allergy Treatment. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018;12(2):110–9.
26. Yang J, Lei S. Efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2023;14:1274241.
27. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy.* 2004;59(1):45–53.
28. Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(5):317–28.
29. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):621–31.
30. Strobl MR, Demir H, Sanchez Acosta G, Drescher A, Kitzmuller C, Mobs C, et al. The role of IgG(1) and IgG(4) as dominant IgE-blocking antibodies shifts during allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1371–8 e5.
31. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of immune tolerance to allergens: role of IL-10 and Tregs. *J Clin Invest.* 2014;124(11):4678–80.
32. Celebi Sozener Z, Mungan D, Cevherertas L, Ogulur I, Akdis M, Akdis C. Tolerance mechanisms in allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(6):591–601.
33. Taylor A, Verhagen J, Blaser K, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-beta: the role of T regulatory cells. *Immunology.* 2006;117(4):433–42.
34. Cardona V, Luengo O, Labrador-Horrillo M. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes. *Allergy.* 2017;72(1):35–42.
35. Aue A, Ho J, Zhu R, Kim H, Jeimy S. Systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy: real-world cause and effect modelling. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):65.
36. Vogelberg C, Klimek L, Bruggenjurgen B, Jutel M. Real-world evidence for the long-term effect of allergen immunotherapy: Current status on database-derived European studies. *Allergy.* 2022;77(12):3584–92.
37. Pfaar O, Schmitt J, Jutel M. AIT Guidelines in 2023—from Evidence to Clinical Recommendations. *Allergologie.* 2024;47(6).
38. Park MJ, Kapoor S, Yi J, Hura N, Lin SY. Systematic review of real-world persistence and adherence in subcutaneous allergen immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023;13(3):255–64.
39. Compalati E, Incorvaia C, Cavaliere C, Masieri S, Gargiulo A, Mistrello G, et al. The role of allergoids in allergen immunotherapy: from injective to sublingual route. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020;52(5):195–204.
40. Finkina EI, Melnikova DN, Bogdanov IV, Ovchinnikova TV. Plant Pathogenesis-Related Proteins PR-10 and PR-14 as Components of Innate Immunity System and Ubiquitous Allergens. *Curr Med Chem.* 2017;24(17):1772–87.
41. Kratky Z, Biely P, Bauer S. Wall mannan of *Saccharomyces cerevisiae*. Metabolic stability and release into growth medium. *Biochim Biophys Acta.* 1975;404(1):1–6.
42. Soren S, Mandal GP, Mondal S, Pradhan S, Mukherjee J, Banerjee D, et al. Efficacy of *Saccharomyces cerevisiae* Fermentation Product and Probiotic Supplementation on Growth Performance, Gut Microflora and Immunity of Broiler Chickens. *Animals (Basel).* 2024;14(6).

43. Apostolopoulos V, Pietersz GA, Tsibani A, Tsikkinis A, Drakaki H, Loveland BE, et al. Pilot phase III immunotherapy study in early-stage breast cancer patients using oxidized mannan-MUC1 [ISRCTN71711835]. *Breast Cancer Res.* 2006;8(3):R27.
44. Karanikas V, Hwang LA, Pearson J, Ong CS, Apostolopoulos V, Vaughan H, et al. Antibody and T cell responses of patients with adenocarcinoma immunized with mannan-MUC1 fusion protein. *J Clin Invest.* 1997;100(11):2783–92.
45. Vassilaros S, Tsibani A, Tsikkinis A, Pietersz GA, McKenzie IF, Apostolopoulos V. Up to 15-year clinical follow-up of a pilot Phase III immunotherapy study in stage II breast cancer patients using oxidized mannan-MUC1. *Immunotherapy.* 2013;5(11):1177–82.
46. Weinberger EE, Himly M, Myschik J, Hauser M, Altmann F, Isakovic A, et al. Generation of hypoallergenic neoglycoconjugates for dendritic cell targeted vaccination: a novel tool for specific immunotherapy. *J Control Release.* 2013;165(2):101–9.
47. Benito-Villalvilla C, Soria I, Subiza JL, Palomares O. Novel vaccines targeting dendritic cells by coupling allergoids to mannan. *Allergo J Int.* 2018;27(8):256–62.
48. Schulke S, Vieths S. Dendritic cell targeting with C-type lectins for improvement of allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):568–70.
49. Unger WW, van Kooyk Y. 'Dressed for success' C-type lectin receptors for the delivery of glyco-vaccines to dendritic cells. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(1):131–7.
50. Sirvent S, Soria I, Cirauqui C, Cases B, Manzano AI, Diez-Rivero CM, et al. Novel vaccines targeting dendritic cells by coupling allergoids to nonoxidized mannan enhance allergen uptake and induce functional regulatory T cells through programmed death ligand 1. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):558–67 e11.
51. Guzman-Fulgencio M, Caballero R, Lara B, Mena M, Tejera M, Sastre A, et al. Safety of immunotherapy with glutaraldehyde modified allergen extracts in children and adults. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45(2):198–207.
52. Heydenreich B, Bellinghausen I, Lorenz S, Henmar H, Strand D, Würtzen PA, et al. Reduced in vitro T-cell responses induced by glutaraldehyde-modified allergen extracts are caused mainly by retarded internalization of dendritic cells. *Immunology.* 2012;136(2):208–17.
53. Bousquet J, Michel FB. Safety considerations in assessing the role of immunotherapy in allergic disorders. *Drug Saf.* 1994;10(1):5–17.
54. Benito-Villalvilla C, Perez-Diego M, Angelina A, Kisand K, Rebane A, Subiza JL, et al. Allergoid-mannan conjugates reprogram monocytes into tolerogenic dendritic cells via epigenetic and metabolic rewiring. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(1):212–22 e9.
55. Mosges R, Zeyen C, Raskopf E, Acikel C, Sahin H, Allekotte S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with mannan-conjugated birch pollen allergoids. *Allergy.* 2024;79(4):990–1000.
56. Englert L, May S, Kaul S, Vieths S. [The therapy allergens ordinance ("Therapieallergene-Verordnung"). Background and effects]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2012;55(3):351–7.
57. Klimek L, Bachert C, Lukat KF, Pfaar O, Meyer H, Narkus A. Allergy immunotherapy with a hypoallergenic recombinant birch pollen allergen rBet v 1-FV in a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy.* 2015;5:28.
58. Siebeneicher S, Reuter S, Wangorsch A, Krause M, Foetisch K, Heinz A, et al. Epicutaneous immunotherapy with a hypoallergenic Bet v 1 suppresses allergic asthma in a murine model. *Allergy.* 2015;70(12):1559–68.
59. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2014;69(7):854–67.
60. Distler A, Pappelendam D. 13-year overview of serious adverse drug reactions following subcutaneous specific immunotherapy with a chemically modified allergen preparation. *Allergo J Int.* 2015;24:294–302.
61. Palathumpattu B, Pieper-Furst U, Acikel C, Sahin H, Allekotte S, Singh J, et al. Correlation of the combined symptom and medication score with quality of life, symptom severity and symptom control in allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Transl Allergy.* 2022;12(10):e12191.

62. Clark J, Schall R. Assessment of combined symptom and medication scores for rhinoconjunctivitis immunotherapy clinical trials. *Allergy*. 2007;62(9):1023–8.
63. Mosges R, Bachert C, Panzner P, Calderon MA, Haazen L, Piroton S, et al. Short course of grass allergen peptides immunotherapy over 3 weeks reduces seasonal symptoms in allergic rhinoconjunctivitis with/without asthma: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy*. 2018.
64. Pfaar O, Bachert C, Kuna P, Panzner P, Džupinová M, Klimek L, et al. Sublingual allergen immunotherapy with a liquid birch pollen product in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis with or without asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):970–7.
65. Pfaar O, Lang S, Pieper-Furst U, Astvatsaturov A, Gerich F, Klimek L, et al. Ultra-short-course booster is effective in recurrent grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(1):187–95.
66. Nikolov G, Todordova Y, Emilia R, Hristova D, Nikolova M, Petrunov B. Allergen-Specific IgE and IgG4 as Biomarkers for Immunologic Changes during Subcutaneous Allergen Immunotherapy. *Antibodies (Basel)*. 2021;10(4).
67. Shamji MH, Ljørring C, Francis JN, Calderon MA, Larché M, Kimber I, et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. *Allergy*. 2012;67(2):217–26.
68. Bonertz A, Tripathi A, Zimmer J, Reeb C, Kaul S, Bridgewater J, et al. A regulator's view on AIT clinical trials in the United States and Europe: Why successful studies fail to support licensure. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(3):812–8.
69. Institute NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. U.S. Department of Health and Human Services; 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm2017 [
70. Tophof MA, Hermanns A, Adelt T, Eberle P, Gronke C, Friedrichs F, et al. Side effects during subcutaneous immunotherapy in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(3):267–74.
71. Yepes-Nunez JJ, Guyatt GH, Gomez-Escobar LG, Perez-Herrera LC, Chu AWL, Ceccaci R, et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(1):147–58.
72. Pfaar O, Sager A, Mosges R, Worm M. A high-dose, depigmented polymerized birch pollen extract for subcutaneous allergen immunotherapy has a favourable efficacy/safety ratio. *Clin Transl Allergy*. 2023;13(11):e12315.
73. Nieto A, Mazon A, Nieto M, Ibanez E, Jang DT, Calafolla S, et al. First-in-human phase 2 trial with mite allergoids coupled to mannan in subcutaneous and sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2022;77(10):3096–107.
74. Chong KW, Ruiz-Garcia M, Patel N, Boyle RJ, Turner PJ. Reaction phenotypes in IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(5):473–8.
75. Moitra S, Simoni M, Baldacci S, Maio S, Angino A, Silvi P, et al. Symptom control and health-related quality of life in allergic rhinitis with and without comorbid asthma: A multicentre European study. *Clin Transl Allergy*. 2023;13(2):e12209.
76. Evers AWM, Colloca L, Bleas C, Annoni M, Atlas LY, Benedetti F, et al. Implications of Placebo and Nocebo Effects for Clinical Practice: Expert Consensus. *Psychother Psychosom*. 2018;87(4):204–10.
77. Rosner-Friese K, Kaul S, Vieths S, Pfaar O. Environmental exposure chambers in allergen immunotherapy trials: Current status and clinical validation needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):636–43.
78. Ellis AK, DeVeaux M, Steacy L, Ramesh D, Suprun M, Langdon S, et al. Environmental exposure unit simulates natural seasonal birch pollen exposures while maximizing change in allergic symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(4):488–95 e5.
79. Kanjanawasee D, Wattanaphichet A, Tantilipikorn P, Tantikun B. Nasal allergen provocation test: updated indications and diagnostic accuracy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2025.
80. Auge J, Vent J, Agache I, Airaksinen L, Campo Mozo P, Chaker A, et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy*. 2018;73(8):1597–608.

81. Pfaar O, Classen DP, Astvatsaturov A, Klimek L, Mosges R. Reliability of a New Symptom Score in a Titrated Quantitative Conjunctival Provocation Test Supported by an Objective Photodocumentation. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;176(3-4):215–24.
82. Schroder J, Mosges R. Conjunctival provocation tests: prediction of seasonal allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018;18(5):393–7.
83. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD001936.
84. Purkey MT, Smith TL, Ferguson BJ, Luong A, Reisacher WR, Pillsbury HC, 3rd, et al. Subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis: an evidence based review of the recent literature with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(7):519–31.
85. Novak N, Worm M, Staubach P, Jutel M, Sager A, Pfaar O. Subcutaneous birch pollen allergen immunotherapy with a depigmented polymerized extract shows only sustained and long-term efficacy in a subgroup of monosensitized adults and adolescents with allergic rhinitis. *Clin Transl Allergy.* 2022;12(10):e12185.
86. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy.* 1991;21(1):77–83.
87. Juniper EF, Guyatt GH, Griffith LE, Ferrie PJ. Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(4):843–5.
88. Subbarayal B, Schiller D, Möbs C, de Jong NW, Ebner C, Reider N, et al. Kinetics, cross-reactivity, and specificity of Bet v 1-specific IgG4 antibodies induced by immunotherapy with birch pollen. *Allergy.* 2013;68(11):1377–86.
89. Biedermann T, Kuna P, Panzner P, Valovirta E, Andersson M, de Blay F, et al. The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):1058–66.e6.
90. Petrovsky N, Aguilar JC. Vaccine adjuvants: current state and future trends. *Immunol Cell Biol.* 2004;82(5):488–96.
91. Jackson JS, Rout P. Aluminum Toxicity. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2025.

6. Anhang

Auszug aus der Journals Summary List

Journal Data filtered by: Selected Year 2023, Selected Categories: "ALLERGY"

Gesamtanzahl: 39 Journale

Rank	Journal Name	Total Citations	2023 Journal Impact Factor
1.	ALLERGY	26,196	12.6
2.	JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY	58,012	11.4
3.	CLINICAL REVIEWS IN ALLERGY & IMMUNOLOGY	6,065	8.4
4.	Journal of Allergy and Clinical Immunology-In Practice	15,525	8.2
5.	JOURNAL OF INVESTIGATIONAL ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY	2,624	6.7
6.	CLINICAL AND EXPERIMENTAL ALLERGY	10,943	6.3
7.	ALLERGOLOGY INTERNATIONAL	3,650	6.2
8.	CURRENT ALLERGY AND ASTHMA REPORTS	3,545	5.4
9.	ANNALS OF ALLERGY ASTHMA & IMMUNOLOGY	10,521	5.3
10.	CONTACT DERMATITIS	7,292	4.8
11.	Clinical and Translational Allergy	2,335	4.6
12.	PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY	5,895	4.3
13.	Allergy Asthma & Immunology Research	2,568	4.1
14.	World Allergy Organization Journal	3,472	3.9
15.	Journal of Asthma and Allergy	2,043	3.7
16.	Frontiers in Allergy	855	3.3
17.	Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology	3,106	3.0
18.	IMMUNOLOGY AND ALLERGY CLINICS OF NORTH AMERICA	2,158	2.7
19.	ALLERGY AND ASTHMA PROCEEDINGS	2,564	2.6
20.	European Annals of Allergy and Clinical Immunology	676	2.6
...

7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Poster

European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Hybrid Congress 2021,
e-Poster: Zeyen C, Raskopf E, Singh J, Sahin H, Casanovas M, Subiza JL, Allekotte S, Mösges R: "Treatment with mannan-conjugated birch pollen allergoids reduces allergic rhinoconjunctivitis symptoms during the pollen season: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial".

European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Hybrid Congress 2021,
e-Poster: Raskopf E, Zeyen C, Singh J, Acikel C., Casanovas M, Subiza JL, Allekotte S, Shamji M, Mösges R: "Subcutaneous immunotherapy with mannan-conjugated birch pollen allergoids increases significantly bet v1 specific immunoglobulins in birch pollen allergic patients in a dose-dependent manner".

European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Hybrid Congress 2021,
e-Poster: Mösges R, Raskopf E, Zeyen C, Singh J, Acikel C, Allekotte S, Subiza JL, Casanovas M: "A randomized, double-blind placebo-controlled dose-finding study with mannan-conjugated birch pollen allergoids administered subcutaneously to allergic patients - study design and safety results"

Deutscher Allergiekongress (DAK) 2020, e-Poster: Mösges R, Cuevas M, Raskopf E, Zeyen C, Allekotte S, Casanovas M: „Erste Anwendung am Menschen einer neuen Mannan-konjugierten Birkenpollen-Allergoid-Immuntherapie in einer randomisierten doppelblinden placebo-kontrollierten Studie in 312 Patienten“

Publikation

Joint first authorship:

Mösges R, Zeyen C, Raskopf E, Acikel C, Sahin H, Allekotte S, Cuevas M, Shamji MH, Subiza JL, Casanovas M.: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with mannan-conjugated birch pollen allergoids. *Allergy*. 2024 Apr;79(4):990-1000. doi: 10.1111/all.15910. Epub 2023 Oct 12. PMID: 37822222.