

Spezifische Immuntherapie (SIT) bei atopischer Dermatitis und Nahrungsmittelallergie

Die atopische Dermatitis (AD) ist eine der häufigsten chronisch entzündlichen Hauterkrankungen mit zunehmender Prävalenz, an der ca. 10–20% der Kinder und 1–3% der Erwachsenen in Industriestaaten leiden [2, 1]. Neben den charakteristischen Ekzemen sind Juckreiz und Schlaflosigkeit weitere für die Patienten und ihr Umfeld häufig sehr belastende Charakteristika [18, 40]. Ungefähr 80% der erwachsenen Patienten mit AD haben Sensibilisierungen gegenüber saisonalen sowie perennialen Aeroallergenen und/oder Lebensmittelallergenen. Bei Kindern mit AD bestehen häufig klinisch relevante Nahrungsmittelallergien gegenüber Grundnahrungsmitteln. Neben den Belastungen für die Patienten sind die volkswirtschaftlichen Auswirkungen mit Kosten von 1,5–3,5 Milliarden EUR jährlich in Deutschland erheblich [10, 38].

Rolle von Allergenen bei atopischer Dermatitis und Nahrungsmittelallergie

Immunologisch spielen bei der AD als multifaktorieller Erkrankung allergenspezifische T-Zellen eine Schlüsselrolle bei der Entstehung und Unterhaltung der Ekzempläsionen, wobei die Mehrzahl der hautinfiltrierenden Lymphozyten CD4⁺-T-Helferzellen (Th-Zellen) darstellen, die als Zeichen der Aktivierung MHC Klasse II exprimieren. In akuten Läsionen findet man v. a. eine Infiltration durch aktivierte Th2-Lymphozyten (gekennzeichnet

net durch die Produktion der Th2-Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13), während chronische Läsionen eher von einer Th1-Antwort geprägt sind (gekennzeichnet durch Produktion von Th1-Zytokinen wie Interferon- γ ; [8, 39]). Wie es zu einer Aktivierung der Lymphozyten kommt und wodurch es zu einem Wechsel des Zytokinexpressionsmusters kommt, ist derzeit noch nicht geklärt. Bei der T-Zell-Aktivierung scheinen dendritische Zellen, wie z. B. die Langerhans-Zellen (LC) oder die inflammatorischen dendritischen epidermalen Zellen (IDEC), die auf ihrer Oberfläche IgE-Rezeptoren besitzen, mit ihrer Fähigkeit der Antigenpräsentation an immunkompetente Zellen, insbesondere T-Zellen, eine entscheidende Rolle zu spielen. Dendritische Zellen können an IgE gebundene Umweltallergene, die die menschliche Haut durchdringen, über Bindung an ihren Fc ϵ -Rezeptor internalisieren, im Zellinneren prozessieren und auf ihrer Oberfläche T-Zellen präsentieren, die so aktiviert werden [11, 26].

Ungefähr 80% der erwachsenen Patienten mit AD haben Sensibilisierungen gegenüber saisonalen sowie perennialen Aeroallergenen und/oder Lebensmittelallergenen, die mit erhöhtem Gesamt-IgE und allergenspezifischem IgE, positivem Pricktest und Atopie-Patch-Test assoziiert sind [3]. Bei entsprechend sensibilisierten Patienten mit AD können diese Allergene über respiratorische, orale sowie kutane Exposition sowohl allergische Reaktionen vom Soforttyp hervorrufen als auch zu einer Spättypreaktion mit Hautverschlechterung führen.

Somit spielt neben vielfältigen befundadaptierten lokalen und systemischen Therapiemöglichkeiten das Erkennen und nach Möglichkeit auch die konsequente Vermeidung von Provokationsfaktoren eine herausragende Rolle im Krankheitsmanagement, wobei die klinische Relevanz einer solchen Sensibilisierung im Einzelfall individuell geprüft werden muss.

— **Hausstaubmilben spielen als perenniale Allergene aufgrund ihrer ubiquitären Verbreitung in Wohnräumen und einer hohen Sensibilisierungsrates eine herausragende Rolle.**

Eine Allergenreduktion ist schwer zu erreichen, Encasingmaßnahmen führen nicht immer zum gewünschten klinischen Erfolg. Birken- und Gräserpollen sind bei entsprechend sensibilisierten Personen weitere häufige Triggerfaktoren der AD. So kann eine Verschlechterung des Hautbildes in den Sommermonaten durch Pollenflug bei Sensibilisierung gegenüber saisonalen Aeroallergenen bedingt sein. Klinisch imponieren ekzematöse Läsionen v. a. an den luftexponierten Arealen wie Gesicht, Dekollete, Unterarmen und Händen bei gleichzeitig besserem Hautzustand der bedeckten Körperareale [12, 18, 40].

Darüber hinaus können diese Aeroallergene auch zu Kreuzreaktionen mit Nahrungsmitteln führen: Apfel, Karotte, Sellerie und Haselnuss stellen die häufigsten birkenpollenassoziierten Nahrungsmittel dar, die bei Verzehr neben anaphy-

laktischen Reaktionen zu einer Ekzemverschlechterung führen können [4, 5].

Bei Kindern mit AD bestehen häufig klinisch relevante Nahrungsmittelallergien gegenüber Grundnahrungsmitteln wie Kuhmilch, Hühnerei, Fisch, Soja und Weizen [6], deren konsequente Meidung zu einem erheblichen finanziellen Mehraufwand sowie einer erhöhten Arbeitsbelastung für die gesamte Familie führen kann. Eine Nachuntersuchung mit strukturiertem Telefoninterview von Patienten 6–12 Monate nach positiver doppelblinder Nahrungsmittelprovokation ergab bei 80% eine deutliche Ekzemverbesserung durch Eliminationsdiät an (Ottens et al., submitted). Kürzlich konnte in einer klinischen Studie mit 118 Kindern mit Kuhmilchallergie, die bis zu ihrem 9. Lebensjahr beobachtet wurden, gezeigt werden, dass 75% der Kinder im Alter von 5 Jahren Kuhmilch vertrugen, wohingegen die Allergie bei immerhin 15% über das 9. Lebensjahr hinaus persistierte [42]. Eine Persistenz von Nahrungsmittelallergien bis ins Erwachsenenalter wurde insbesondere für Erdnuss, Baumnüsse und Fisch beschrieben [43]. Eine Auswertung schwerer anaphylaktischer, tödlich verlaufender Nahrungsmittelallergien im United Kingdom (UK) ergab als häufige Nahrungsmittel Milch, Erdnuss, Nüsse, Schalentiere, Fisch und Ei. Die häufigste Todesursache war ein Status asthmaticus bei einem mittleren Alter der Patienten von 21 Jahren, meist vorbekannter Allergie und häufig einer vorangegangenen „milden“ Symptomatik nach Verzehr des jeweiligen Lebensmittels, sodass nur 40% dieser Patienten einen Adrenalin-Pen besaßen. Somit kann die Schwere einer potenziellen zukünftigen anaphylaktischen Reaktion nicht aus der Anamnese einer vorangegangenen Episode abgeleitet werden [44].

■ **Neben einer sorgfältigen Patientenaufklärung und Ausstattung mit einem Notfallset spielt die konsequente Meidung des Allergens eine herausragende Rolle.**

Immunologische Wirkmechanismen der SIT

Die spezifische Immuntherapie (SIT) ist eine etablierte Behandlungsform IgE-ver-

mittelter allergischer Erkrankungen und zeigt eine gute klinische Wirksamkeit bei der Behandlung der Insektengiftallergie und der allergischen Rhinitis [19]. Die Allergenapplikation erfolgt subkutan [subkutane Immuntherapie (SCIT)] oder sublingual [sublinguale Immuntherapie (SLIT)], wobei die zugrunde liegenden immunologischen Wirkmechanismen dieser Behandlung bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig aufgedeckt werden konnten. Um das Hauptziel einer SIT zu erreichen, nämlich die Induktion von allergenspezifischer Toleranz, werden die im Folgenden aufgeführten Wirkmechanismen diskutiert.

➤ **Hauptziel einer SIT ist es, die Induktion von allergenspezifischer Toleranz zu erreichen**

Neben den oben beschriebenen Th2-Lymphozyten (gekennzeichnet durch die Produktion der Th2-Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13) und den Th1-Lymphozyten (gekennzeichnet durch Produktion von Th1-Zytokinen wie Interferon- γ) existiert ein dritter Subtyp von T-Zellen, der immunsupprimierende Eigenschaften aufweist und deshalb als regulatorische T-Zellen (Treg) bezeichnet wird. Sowohl bei gesunden Menschen als auch bei Allergikern existieren alle 3 Subgruppen nebeneinander, jedoch ist das Gleichgewicht bei Gesunden zugunsten der Treg verschoben, wohingegen bei Allergikern Th2-Zellen dominieren. Somit scheint die Ratio von spezifischen Treg-Zellen und Th2-Zellen für die Entwicklung einer gesunden re-spektive allergischen Immunantwort verantwortlich zu sein [7, 9, 17, 49].

Ebenfalls ist bekannt, dass während einer SIT die Immunantwort von Th2-Zellen in Richtung Treg-Zellen verschoben wird, sodass angenommen wird, dass die Induktion von Treg ein wichtiger Schritt für die Induktion von peripherer Toleranz während einer SIT darstellt [7]. Subgruppen von Tregs produzieren IL-10 und TGF- β . IL-10 führt zu einer Verschiebung der Antikörperproduktion durch B-Zellen vom allergieauslösenden IgE hin zum IgG4, das als gesunde Immunantwort betrachtet werden kann [9, 49]. Bei Patienten mit einer Hausstaubmilbenallergie konnte nach ei-

ner 1-jährigen SIT ein erniedrigtes spezifisches IgE gegen Der p1 nachgewiesen werden [36]. Ferner reduziert IL-10 die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen aus Mastzellen [21], hemmt die Aktivität von eosinophilen Granulozyten und supprimiert die IL-5-Produktion durch Th0- und Th2-Zellen [35]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass unreife dendritische Zellen IL-10 produzieren, regulatorische T-Zellen (Treg) induzieren und zu peripherer Toleranz führen [16]. Das von Tregs produzierte TGF- β supprimiert allergenspezifische T-Zellen [7].

Aufgrund potenziell möglicher, wenn auch seltener schwerer Nebenwirkungen einer subkutanen Injektion wird alternativ eine sublinguale Applikation des Allergens zur Toleranzinduktion untersucht (SLIT). Dabei scheint der Kontakt des Allergens mit der oralen Mukosa, konsekutiver Aktivierung von Langerhans-Zellen und deren anschließender Wanderung in die lokalen Lymphknoten eine Schlüsselrolle zu spielen. In den Lymphknoten könnten die blockierenden IgG-Antikörper produziert und regulatorische T-Zellen induziert werden [7]. In einigen Studien werden erhöhte Serum-IgG4-Spiegel beobachtet, die jedoch relativ schwach sind im Vergleich zu Anstiegen bei der SCIT [45]. Bislang gibt es keinen Konsens über T-Zell-, IgE-, und Effektorzell-Antworten bei der SLIT, in einigen Studien konnten keine systemischen immunologischen Änderungen nach SLIT nachgewiesen werden [45, 46]. Dies könnte z. B. durch verschiedene applizierte Allergenmengen erklärt werden oder durch Induktion einer rein lokalen Änderung des Immunsystems durch SLIT [7].

Toleranzentwicklung gegenüber Allergenen stellt eine grundlegende Eigenschaft des Immunsystems dar, deren Verlust zur Entstehung allergischer Erkrankungen führt. Bei der SIT wird Immuntoleranz nach heutiger Auffassung zusammenfassend durch Induktion von regulatorischen T-Zellen, anergiespezifischer Immunzellen und die Beeinflussung des Gleichgewichtes von Zytokinen, welche die Antikörperproduktion sowie die Aktivierung proinflammatorischer Zellen modulieren, induziert.

Klinische Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie

Behandlung der atopischen Dermatitis

Die klinische Wirksamkeit einer SCIT bei Patienten mit IgE-vermittelten Erkrankungen wie allergischer Rhinitis, Asthma bronchiale und Insektengiftallergie ist gut belegt [19, 31, 33], bei Kindern mit Asthma bronchiale und einer Hausstaub-Monosensibilisierung wird durch SCIT als protektiver Effekt sogar die Entwicklung weiterer Allergien vermindert [29]. Für die SLIT gibt es zuverlässige Daten zur klinischen Wirksamkeit bislang für die allergische Rhinitis [46, 47]. Nach wie vor wird der Stellenwert der SIT bei der AD kontrovers diskutiert, wobei eine nähere Betrachtung sinnvoll erscheint, stellt die SIT doch derzeit die einzige kausale Therapiemöglichkeit der AD dar (■ Tab. 1).

► Die SIT ist derzeit die einzige kausale Therapiemöglichkeit der AD

Im Jahr 1979 wurde eine placebokontrollierte Studie veröffentlicht, in der durch Aluminium präzipitierte Pyridin-Extrakte einer individuell ausgewählten Allergenzusammensetzung (Hausstaubmilbe, Pollen, Tierschuppen) verwendet wurden. Dabei wurde in der SIT-Gruppe eine Verbesserung des klinischen Bildes im Vergleich zur Placebogruppe beobachtet [14]. Im Jahr 1982 konnte J. Ring [34] kasuistisch an einiigen Zwillingen mit AD und Gräser-sensibilisierung eine Verbesserung des Hautzustandes nach SIT im Vergleich zum placebobehandelten Zwilling zeigen. In einer doppelblinden placebokontrollierten Studie bei AD-Patienten mit einer Hausstaub-sensibilisierung, denen intradermal Allergen-Antikörper-Komplexe injiziert wurden, was im klinischen Alltag nie verwendet wurde, konnte nach 4 Monaten SIT eine signifikante Verbesserung des Hautzustandes bei behandelten Patienten im Vergleich zur Placebogruppe beobachtet werden. Anschließend wurde ein Cross-over durchgeführt, sodass alle 24 Patienten das Verum erhielten. Nach 1 Jahr hatten 82% der Patienten eine klinische Verbesserung um 83% gegenüber dem Ausgangswert [20].

Zusammenfassung · Abstract

Hautarzt 2008 DOI 10.1007/s00105-008-1490-6
© Springer Medizin Verlag 2008

M. Niebuhr · A. Kapp · T. Werfel

Spezifische Immuntherapie (SIT) bei atopischer Dermatitis und Nahrungsmittelallergie

Zusammenfassung

Die atopische Dermatitis (AD) ist eine der häufigsten chronisch entzündlichen Hauterkrankungen mit zunehmender Prävalenz. Ungefähr 80% der erwachsenen Patienten mit AD haben Sensibilisierungen gegenüber saisonalen sowie perennialen Aeroallergenen und/oder Lebensmittelallergenen, die als Provokationsfaktoren für die Entstehung und Unterhaltung von Ekzemen dienen können. Neben vielfältigen befundadaptierten lokalen und systemischen Therapiemöglichkeiten der AD spielen das Erkennen und nach Möglichkeit auch die konsequente Meidung dieser Provokationsfaktoren eine herausragende Rolle im Krankheitsmanagement. Während die klinische Wirksamkeit einer SIT bei Patienten mit allergischer Rhinitis, Asthma bronchiale und Insektengiftallergie gut belegt ist, wird der Stellenwert dieser Therapie bei der AD nach wie vor kontrovers diskutiert. Inzwi-

schen gibt es doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studien, die eine gute Wirksamkeit der SIT bei Patienten mit AD zeigen. Bei der Nahrungsmittelallergie gibt es erste kasuistische Hinweise und klinische Studien mit kleinen Patientenzahlen für die Wirksamkeit einer SIT sowohl mit den Nahrungsmitteln selbst als auch mit kreuzreaktiven Aeroallergenen. Auch hier sind doppelblinde, placebokontrollierte Studien an größeren Patientenkollektiven notwendig, um die klinische Wirksamkeit und immunologische Wirkmechanismen der SIT bei Nahrungsmittelallergie näher zu untersuchen.

Schlüsselwörter

Atopisches Ekzem · Atopische Dermatitis · Nahrungsmittelallergie · Hyposensibilisierung · Spezifische Immuntherapie

Specific immunotherapy (SIT) in atopic dermatitis and food allergy

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is one of the most frequent chronic inflammatory skin diseases with an increasing prevalence. About 80% of adult AD patients are sensitized against seasonal or perennial aeroallergens and/or food allergens which may play a pivotal role in triggering or maintaining eczema. In addition to local and systemic therapy adjusted to the stage of the disease, the search for relevant trigger factors and then their avoidance plays a crucial role in managing AD. While the effectiveness of SIT is best established in allergic rhinitis, bronchial asthma and insect venom allergy, its use in AD is still controversial. Double-blind, placebo-controlled clinical

studies are now available showing good efficacy of SIT in patients with AD. For food allergies there are clues from case reports and small clinical studies suggesting effectiveness of SIT both for food allergies and associated aeroallergens. Double-blind, placebo-controlled studies involving larger numbers of patients are needed to establish the clinical effectiveness and immunologic mechanisms of SIT in food allergies.

Keywords

Atopic eczema · Atopic dermatitis · Food allergy · Subcutaneous immunotherapy · Sublingual immunotherapy

Tab. 1 Fallbeobachtungen und klinische Studien zur spezifischen Immuntherapie bei Patienten mit AD

Autoren	Art der Publikation	Anzahl (Alter) der Patienten	SIT-Methode	Dauer der SIT	Zielparameter	Ergebnis
Di Prisco de Fuenmajor und Champion [14]	Studie mit Kontrollgruppe	15 (6–14 Jahre)	Subkutan		Klinischer Befund	Positiv
Galli [15]	Studie mit Kontrollgruppe	42 aktive Gruppe 18 Kontrollgruppe (1/2–12 Jahre)	Oral	3 Jahre	Klinischer Befund	Negativ
Leroy [20]	Doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie	24 (17–61 Jahre)	Intradermale Injektion von Allergen-Antikörper-Komplexen	1 Jahr	Klinischer Befund Dpt-spezifisches IgG	Positiv
Mastrandrea [22]	Kohortenstudie	35	Sublingual	3 Jahre	Klinischer Befund	Positiv
Michils [24]	Kasuistik	1 (21 Jahre)	1. subkutan, danach 2. oral	1. 6 Wochen 2. 7 Monate	Klinischer Befund Gesamt-IgE, spezifisches IgE gegen Hundepithelien	Positiv
Mosca [25]	Kohortenstudie	41 und 48	Subkutan vs. sublingual	3 Jahre	Klinischer Befund, Medikamentenverbrauch	Positiv
Pacor [28]	Studie mit Kontrollgruppe	32	Subkutan	3 Jahre	Klinischer Befund, Pricktest Gesamt IgE und Dpt-spezifisches IgE	Positiv, jedoch kein Einfluss auf Gesamt-IgE
Pajno [48]	Doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie	56 (5–16 Jahre)	Sublingual	18 Monate	Klinischer Befund, Verbrauch an topischen Steroiden	Positiv für leichte bis moderate AD, SCORAD <40
Petrova [32]	Placebokontrollierte Studie	99 (16–52 Jahre)	Oral		Klinischer Befund	Positiv
Ring [34]	Kasuistik, placebokontrolliert	Monozygote Zwillinge (10 Jahre)	Subkutan	1 Jahr	Klinischer Befund	Positiv
Silny [36]	Doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie	20 (5–40 Jahre)	Subkutan	1 Jahr	Klinischer Befund Gesamt-IgE und Dpt-spezifisches IgE	Positiv, Absinken des Dpt-spezifischen IgE
Werfel [41]	Doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie	51 (18–55 Jahre)	Subkutan	1 Jahr	Klinischer Befund Verbrauch an topischen Steroiden	Positiv

Während eine orale Immuntherapie bei Kindern mit Hausstaubsensibilisierung keinen Effekt zeigte [15], gibt es Hinweise dafür, dass eine sublinguale Immuntherapie zu einer klinischen Befundbesserung führen könnte, wobei hier prospektive randomisierte klinische Studien ausstehen [13, 22, 23, 30, 32]. Im Verlauf konnte in einigen Publikationen ein zufriedenstellender Effekt der SIT bei AD-Patienten mit IgE-Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilben gezeigt werden, jedoch handelte es sich dabei nicht um doppelblinde, placebokontrollierte Studien [24, 25, 28].

Wir konnten kürzlich in einer verblindeten, randomisierten Multicenterstudie eine gute Wirksamkeit einer subkutanen SIT bei Patienten mit einer AD und einer Sensibilisierung gegenüber Haus-

staub zeigen [41]: 89 erwachsene AD-Patienten wurden eingeschlossen und über 12 Monate mit „aktivem Placebo“ und 2 verschiedenen Konzentrationen eines Hausstaubmilbenextraktes (*D. pteronysinus*/*D. farinae*) subkutan wöchentlich behandelt. Der SCORAD fiel in den Behandlungsgruppen dosisabhängig signifikant gegenüber den jeweiligen Ausgangswerten ab. Mit zunehmender Behandlungsdauer wurde der Therapieeffekt unter der höchsten Dosis immer deutlicher. Außerdem konnten die Patienten unter den höheren Allergendosen die Applikation topischer Glukokortikoide signifikant reduzieren. Die SCIT wurde gut vertragen, leichte Urtikaria und Pruritus wurden nur in <1% der Injektionen beobachtet. Eine Verschlechterung des atopischen Ekzems

durch die SCIT trat in dieser Studie nicht auf. Die hohe Drop-out-Rate war auf die Non-Compliance der Patienten in Bezug auf die wöchentlichen Injektionen während der gesamten Dauer der Studie zurückzuführen und nicht auf eine schlechte Verträglichkeit der Therapie.

In einer weiteren doppelblinden, placebokontrollierten Studie, allerdings mit weniger AD-Patienten (n=20) mit monovalenter Hausstaubmilben- oder Gräserpollensensibilisierung konnte von Silny et al. ebenfalls eine Verbesserung des objektiven Hautbildes und der subjektiven Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit gezeigt werden [36]. Hier konnte in der Verumgruppe ein tendenzielles Absinken des spezifischen IgEs gegenüber Hausstaubmilbe beobachtet werden.

Tab. 2 Fallbeobachtungen und klinische Studien zur spezifischen Immuntherapie bei Patienten mit Nahrungsmittelallergie						
Autoren	Art der Publikation	Anzahl (Alter) der Patienten	SIT-Methode und Substanz	Dauer der SIT	Zielparame-ter	Ergebnis
Asero [50]	Studie mit Kontrollgruppe	49 aktive Gruppe 42 Kontrollgruppe (Mittelwert 34 Jahre)	Subkutan mit Birke	3 Jahre	Klinische Besserung des OAS auf Apfel	Positiv
Asero [53]	Follow-up-Studie nach erfolgreicher SCIT mit Birke über 30–52 Monate	30 (16–60 Jahre)		Follow-up bis zu 42 Monate nach SCIT	Dauer des klinischen Erfolges in Bezug auf das durch die SCIT verschwundene OAS auf Apfel	Prävalenz eines OAS auf Apfel zeigte keine Unterschiede mit der Kontrollgruppe ohne SCIT
Asero [57]	Kasuistik	1 (34 Jahre)	Subkutan mit Gräser/Beifuß/Ragweed	3 Jahre	Toleranzinduktion bei OAS und Angioödem auf Gurke, Fenchel und Melone	Positiv, Nahrungsmittel können problemlos verzehrt werden
Bucher [51]	Studie mit Kontrollgruppe	15 aktive Gruppe 12 Kontrollgruppe (17–47 Jahre)	Subkutan mit Birke	1 Jahr	Klinische Besserung des OAS auf Apfel und Haselnuss	Positiv
Enrique [60]	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie	23 (18–60 Jahre)	Sublingual mit Haselnussextrakt	5 Monate	Reduktion der Beschwerden in DBPCFC nach SLIT im Vergleich zu vor SLIT, spez. IgE, spez. IgG4, IL-10	Positiv, IL-10 in Verumgruppe erhöht Jedoch kein Einfluss auf spez. IgE und IgG4
Hansen [54]	Doppelblinde, placebokontrollierte Studie	74 (21 Jahre)	Subkutan und sublingual mit Birke	1 Jahr	Klinische Besserung des OAS auf Apfel	Verbesserung nur in Placebogruppe
Kerzl [58]	Kasuistik	1 (29 Jahre)	Sublingual mit Kiwiextrakt		Toleranzinduktion bei schwerer Anaphylaxie auf Kiwi	Positiv
Möller [52]	Placebokontrollierte Studie	72	Subkutan (n=42), oral (n=14) mit Birke		Klinische Besserung des OAS auf birkenpollenassoziierte Nahrungsmittel	Negativ
Nelson [27]	Studie mit Kontrollgruppe	12	Subkutan mit Erdnussextrakt	1 Jahr	Reduktion der Beschwerden in DBPCFC nach SCIT im Vergleich zu vor SCIT	Positiv, jedoch hohe Rate an Nebenwirkungen
Oppenheimer [59]	Placebokontrollierte Studie	11 (14–43 Jahre)	Subkutan mit Erdnuss	4 Wochen	Reduktion der Beschwerden in DBPCFC nach SCIT im Vergleich zu vor SCIT	Positiv, jedoch hohe Rate an Nebenwirkungen

Keine Effekte hatte die SIT auf Serumparame-ter wie IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-10, sIL-2R und ECP [36].

Pajno et al. [48] behandelten in einer kürzlich publizierten Studie 56 Kinder mit AD und Hausstaubsensibilisierung über 18 Monate mit SLIT. Bereits nach 9 Monaten war in der Verumgruppe eine signifi-kante Verminderung des SCORAD im Vergleich zur Placebogruppe zu beobachten, wobei lediglich Patienten mit einem leichten bis moderaten AD (SCORAD vor Beginn der Studie <40) von dieser Behandlung profitierten. Am Ende der Studie war in dieser Subgruppe in der Verumgruppe der Medikamentenverbrauch signifikant vermindert gegenüber der Placebogruppe. Auf Patienten mit schwerer AD (SCORAD >40) hatte die SLIT keinen Effekt [48].

Behandlung der Nahrungsmittelallergie

Asero et al. [50] konnten bei Patienten mit Sensibilisierung gegenüber Birkenpollen und oralem Allergiesyndrom (OAS) auf Äpfel zeigen, dass eine SCIT mit Birkenpollen bei 41 von 49 Patienten zu einer Reduktion eines oralen Allergiesyndroms auf Apfel führte. Immunologisch konnte in dieser Studie eine Reduktion des birkenpollenspezifischen IgE unter SIT, nicht jedoch des apfelspezifischen IgE gezeigt werden [50]. Bucher et al. [51] behandelten 27 birkenpollensensibilisierte Patienten und OAS auf Apfel und Haselnuss mit einer Birkenpollen-SCIT und konnten eine Reduktion des OAS auf Apfel und Haselnuss nach 1 Jahr SCIT nachweisen. Andererseits hatte in einer weiteren Studie mit 72 Kindern mit Sensibilisierung gegenüber Birkenpollen und OAS auf bir-

kenpollenassoziierte Nahrungsmittel eine SIT mit Birkenpollen keinen Einfluss auf das OAS [52]. In einer anderen Studie mit Nachbeobachtung der Patienten nach erfolgreicher Birkensensibilisierung und Toleranz gegenüber Apfel über 30 Monate kam es initial direkt nach Abschluss der SIT zu einer Verbesserung, dann bei 50% nach 30 Monaten zu einer erneuten Verschlechterung [53]. In einer weiteren Studie konnte in diesem Zusammenhang eine Verbesserung des OAS auf Apfel lediglich in der Placebogruppe der SIT mit Birkenpollen verbessert werden [54]. Zusammenfassend stellt sich also ein ausgesprochen heterogenes Bild der Effektivität von SCIT mit Birkenpollen auf die kreuzreaktive Nahrungsmittelallergie dar, wobei die positiven Studien etwas überwiegen.

Dass die SIT auch zu Verschlechterung oder gar zur Induktion von Nahrungsmittelallergien führen kann, wurde an einer

ganz anderen Gruppe von Allergen publiziert: Ein 12-jähriges Mädchen entwickelte unter einer SIT mit Hausstaubmilben wegen moderater allergischer Rhinitis und Asthma bronchiale nach mehreren Monaten Behandlungsdauer eine Urtikaria mit Angioödem und Luftnot nach Verzehr von Schnecken [55]. Vier weitere Kasuistiken mit schwerer anaphylaktischer Schneckenallergie unter SIT mit Hausstaubmilben sind mittlerweile bekannt [56].

Dagegen wurde eine Patientin mit OAS und Angioödem auf Fenchel, Gurke und Melone erfolgreich über 3 Jahre mit SCIT gegenüber Gräser-, Beifuß- und Ragweedpollen behandelt und konnte nach Abschluss der Therapie diese Nahrungsmittel problemlos in ihren Speiseplan integrieren [57].

Während es sich bei den eben genannten Studien und Kasuistiken um spezifische Immuntherapien gegenüber Aeroallergenen handelte, die über Kreuzreaktivität zu bestimmten Nahrungsmitteln Toleranz gegenüber diesen Nahrungsmitteln induzieren können, stellt sich die Frage, ob eine spezifische Therapie mit den jeweiligen Nahrungsmitteln selbst eine klinische Wirksamkeit zeigt. Freeman führte in einer im Lancet 1930 kasuistisch publizierten Arbeit eine SIT mit Fisch bei Fischallergie erfolgreich durch. Eine potenziell besonders sinnvolle Indikation der SIT stellt die sehr schwere, bedrohliche Nahrungsmittelallergie dar. In diesem Zusammenhang behandelten Mempel et al. eine 29-jährige Patientin, die bereits auf Spuren von Kiwi anaphylaktisch reagierte und ein deutlich erhöhtes spezifisches IgE auf Kiwi und Gräserpollen aufwies, erfolgreich mit einer SLIT mit Kiwiextrakt in aufsteigender Dosierung. Der Effekt persistierte auch nach Absetzen der Therapie [58].

Elf Patienten mit schwerer, gesicherter Erdnussallergie [diagnostiziert mittels doppelblinder, placebokontrollierter Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) sowie titriertem Pricktest] wurden mittels SCIT mit Erdnussextrakt behandelt. Davon benannten 3 Patienten die Studie und hatten unter Kontroll-DBPCFC eine Reduktion der Symptome um 67–100%. Diese Studie war jedoch mit einer Nebenwirkungsrate von 13% aller Injektionen assoziiert,

es trat sogar ein Todesfall auf, der auf einen Behandlungsfehler zurückzuführen war: Ein mit Placebo behandelter Patient erhielt versehentlich die Erhaltungsdosis Verum und verstarb an einer anaphylaktischen Reaktion [59]. In einer Folgestudie von derselben Arbeitsgruppe wurde bei 6 erdnussallergischen Patienten eine SCIT mit Erdnussextrakt über 1 Jahr durchgeführt [27]. Alle behandelten Patienten zeigten in der DBPCFC nach 1 Jahr eine erhöhte Toleranz gegenüber Erdnuss im Gegensatz zur nicht behandelten Kontrollgruppe. Allerdings gab es in der Behandlungsgruppe erneut eine hohe Rate an systemischen Nebenwirkungen, bei 3 Patienten musste die wöchentliche Erhaltungsdosis deswegen reduziert werden. Parallel dazu verloren diese 3 Patienten die erreichte orale Toleranz ganz ($n=1$) oder teilweise ($n=2$).

Eine erste placebokontrollierte Studie mit SLIT mit Haselnussextrakt bei Haselnussallergie mit 23 Patienten zeigte mittels DBPCFC eine gute Wirksamkeit der Behandlung im Vergleich zur Placebogruppe [60]. Allerdings sind diese, in Spanien erhobenen Daten nur bedingt auf Deutschland übertragbar, da in Spanien Cor a 1 und Cor a 8 als Majorallergene fungieren, wohingegen bei uns Cor 1 und 2 dominieren.

Weitere kontrollierte doppelblinde, placebokontrollierte Studien an größeren Patientenkollektiven sind notwendig, um die klinische Wirksamkeit und immunologische Wirkmechanismen der SIT bei Nahrungsmittelallergie näher zu untersuchen (■ **Tab. 2**). Eine Alternative zur SIT stellt die täglich durchzuführende spezifische orale Toleranzinduktion (SOTI) mit Nahrungsmitteln dar [37], die in diesem Beitrag nicht diskutiert werden soll.

Derzeit bleibt bei Patienten mit klinisch relevanter Sensibilisierung auf Nahrungsmittel die strenge Meidung dieser Nahrungsmittel unter Berücksichtigung möglicher allergologischer Kreuzreaktivitäten und Mitführen eines Notfallsets Therapie der Wahl.

Fazit für die Praxis

Die SIT könnte für Patienten mit AD und klinisch relevanter Sensibilisierung gegenüber Aeroallergenen eine Behand-

lungsalternative oder zumindest ein zusätzliches Instrument im Krankheitsmanagement darstellen, stellt sie bislang doch die einzige kausale Therapiemöglichkeit von Allergien dar [12]. Weitere klinische Studien an größeren Patientenkollektiven sind in Zukunft jedoch noch notwendig, bis sich die SIT als Routinemaßnahme in der Behandlung von Patienten mit AD etablieren kann. Bei der Nahrungsmittelallergie gibt es erste kasuistische Hinweise und klinische Studien mit kleinen Patientenzahlen für die Wirksamkeit einer SIT sowohl mit den Nahrungsmitteln selbst als auch mit Aeroallergenen wie Birke, die unter anderem mit Haselnuss kreuzreagieren. Auch hier sind doppelblinde, placebokontrollierte Studien an größeren Patientenkollektiven notwendig, um die klinische Wirksamkeit und immunologische Wirkmechanismen der SIT bei Nahrungsmittelallergie näher zu untersuchen. Bis dahin bleibt bei Patienten mit klinisch relevanter Sensibilisierung auf Nahrungsmittel die strenge Meidung dieser Nahrungsmittel unter Berücksichtigung möglicher allergologischer Kreuzreaktivitäten und Mitführen eines Notfallsets Therapie der Wahl.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Niebuhr

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Medizinischen Hochschule Hannover
Ricklinger Straße 5, 30449 Hannover
niebuhr.margarete@mh-hannover.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Maintz L, Novak N (2007) Getting more and more complex: the pathophysiology of atopic eczema. *Eur J Dermatol* 17: 267–283
2. Boguniewicz M, Leung DY (2006) Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 117: 475–480
3. Park JH, Choi YL, Namburg JH et al. (2006) Characteristics of extrinsic vs. intrinsic atopic dermatitis in infancy: correlations with laboratory variables. *Br J Dermatol* 155: 778–783
4. Breuer K, Wulf A, Constien A et al. (2004) Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy* 59: 988–994

5. Reekers R, Busche M, Kapp A, Werfel T (1999) Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol* 104: 466–472
6. Östblom E, Lilja G, Ahlstedt S et al. (2008) Patterns of antigen-specific IgE-antibodies and reported food hypersensitivity in 4-year-old children. *Allergy* 63: 418–424
7. Akdis M, Akdis CA (2007) Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 119: 780–789
8. Akdis M, Verhagen A, Taylor A (2004) Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory and T helper 2 cells. *J Exp Med* 199: 1567–1575
9. Akdis M, Blaser K, Akdis CA (2005) T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 116: 961–968
10. Augustin M, Zschoke I (2001) Lebensqualität und Ökonomie bei allergischen Hauterkrankungen. *Allergologie* 24: 433–442
11. Bieber T (1997) Fc epsilon RI-expressing antigen-presenting cells: new players in the atopic game. *Immunol Today* 18: 311–313
12. Akdis CA, Akdis M, Bieber T et al. (2006) Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 118: 152–169
13. Darsow U, Forer I, Ring J (2005) Spezifische Hyposensibilisierung bei atopischem Ekzem. *Allergologie* 2: 53–61
14. Di Prisco de Fuenmayor MC, Champion RH (1979) Specific hyposensitization in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 101: 697–700
15. Galli E, Chini L, Nardi S et al. (1994) Use of a specific oral hyposensitization therapy to Dermatophagoides pteronyssinus in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol* 22: 18–22
16. Jonuleit H, Schmitt E, Schuler G et al. (2000) Induction of Interleukin-10-producing, non-proliferating CD4+ T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogeneic immature human dendritic cells. *J Exp Med* 192: 1213–1222
17. Jutel M, Akdis M, Budak F et al. (2003) IL-10 and TGF- β cooperate in regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 33: 1205–1214
18. Kapp A (1995) Atopic dermatitis-the skin manifestation of atopy. *Clin Exp Allergy* 25: 210–219
19. Kleine-Tebbe J, Bergmann KC, Friedrichs F et al. (2006) Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J* 15: 56–74
20. Leroy BP, Boden G, Lachapelle JM et al. (1993) A novel therapy for atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 28: 232–239
21. Marshall JS, Leal-Berumen I, Nielsen L et al. (1996) Interleukin (IL)-10 inhibits long-term IL-6 production but not preformed mediator release from rat peritoneal mast cells. *J Clin Invest* 97: 1122–1128
22. Mastrandrea F, Serio G, Minelli M et al. (2000) Specific sublingual immunotherapy in atopic dermatitis. Results of a 6 year follow-up of 35 consecutive patients. *Allergol Immunopathol* 28: 54–62
23. Mastrandrea F (2004) The potential role of allergen-specific sublingual immunotherapy in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 5: 281–294
24. Michils A, Farber CM, Van Hooren JP (1994) Sustained benefit of Interferon-alpha therapy and oral hyposensitization in severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 130: 134–135
25. Mosca M, Albani-Rocchetti G, Vignini MA et al. (1993) La vaccinoterapia sub-linguale nella dermatite atopica. *G Ital Dermatol Venereol* 128: 79–83
26. Novak N, Bieber T, Kraft S (2004) Immunglobulin E-bearing antigen-presenting cells in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 4: 263–269
27. Nelson HS, Lahr J, Rule R et al. (1997) Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 99: 744–751
28. Pacor ML, Biasi D, Malekina T (1994) The efficacy of long-term specific immunotherapy for Dermatophyoides pteronyssinus in patients with atopic dermatitis. *Recenti Prog Med* 85: 273–277
29. Pajno GB, Barberio G, De Luca F et al. (2001) Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 31: 1392–1397
30. Pajno GB, Peroni DG, Barberio G et al. (2003) Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma and ekzema. *Chem Immunol Allergy* 82: 77–88
31. Palma-Carlos AG, Spinola-Santos A, Ferreira MB et al. (2001) Immunotherapy in allergic rhinitis. *Allerg Immunol* 33: 323–326
32. Petrova SI, Berzhets VM, Albanova VI et al. (2001) Immunotherapy in the complex treatment of patients with atopic dermatitis with sensitisation to house dust mites. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1: 33–36
33. Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ (2001) Three years of specific immunotherapy house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and of non-specific bronchial hyperreactivity. *Allergy* 56: 301–306
34. Ring J (1982) Successful hyposensitization treatment in atopic eczema: results of a trial in monozygotic twins. *Br J Dermatol* 107: 597–602
35. Schandane L, Alonso-Vega C, Willems F et al. (1994) B7/CD28-dependent IL-5 production by human resting T cells is inhibited by IL-10. *J Immunol* 152: 4368–4374
36. Silny W, Czarnecka-Operacz M (2006) Spezifische Immuntherapie bei der Behandlung von Patienten mit atopischer Dermatitis. Ergebnisse einer placebo-kontrollierten Doppelblindstudie. *Allergologie* 29: 171–183
37. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F et al. (2007) Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 62: 1261–1269
38. Szucs T (1996) Sozioökonomische Aspekte der Neurodermitis in Deutschland. In: Riedl-Seifert R (Hrsg) Expert Report zu Bufexamac. W. Zuckschwerdt, München, S 49–65
39. Werfel T, Morita A, Grewé M et al. (1996) Allergen specificity of skin infiltrating T cells is not restricted to a type 2 cytokine pattern in chronic skin lesions of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 107: 871–876
40. Werfel T, Kapp A (1998) Environmental and other major provocation factors in atopic dermatitis. *Allergy* 53: 731–739
41. Werfel T, Breuer K, Rueff F et al. (2006) Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomised, dose-response study. *Allergy* 61: 202–205
42. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E (2005) Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 116: 869–875
43. American College of Allergy, Asthma & Immunology. Food allergy: a practice parameter (2006) *Ann Allergy Asthma Immunol* 96: 1–43
44. Pumphrey RS, Gowland MH (2007) Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006. *J Allergy Clin Immunol* 119: 1018–1019
45. Moingeon P, Batard T, Fadel R et al. (2006) Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 59: 151–165
46. Wilson DR, Lima MT, Durham SR (2005) Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 60: 4–12
47. Pajno GB (2007) Sublingual immunotherapy: The optimism and the issues. *J Allergy Clin Immunol* 119: 796–801
48. Pajno GB, Caminiti L, Vita D et al. (2007) Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 120: 164–170
49. Novak N (2007) Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 7: 542–546
50. Asero R (1998) Effects of birch pollen specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 28: 1368–1373
51. Bucher X, Pichler WJ, Dahinden CA, Helbling A (2004) Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. *Allergy* 59: 1269–1271
52. Möller C (1989) Effect of pollen immunotherapy on food hypersensitivity in children with birch pollinosis. *Ann Allergy* 62: 342–345
53. Asero R (2003) How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last? *Allergy* 58: 435–438
54. Hansen KS, Khinchi MS, Skov PS et al. (2004) Food allergy to apple and immunotherapy with birch pollen. *Mol Nutr Food Res* 48: 441–448
55. Peroni DG, Piacentini GL, Bodini A, Boner AL (2000) Snail anaphylaxis during house dust mite immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 11: 260–261
56. Pajno GB, La Grutta S, Barberio G et al. (2002) Harmful effect of immunotherapy in children with combined snail and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 109: 627–629
57. Asero R (2000) Fennel, cucumber, and melon allergy successfully treated with pollen-specific injection immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 84: 460–462
58. Kerzl L, Simonowa A, Ring J et al. (2007) Life-threatening anaphylaxis to kiwi fruit: protective sublingual allergen immunotherapy effect persists even after discontinuation. *J Allergy Clin Immunol* 119: 507–508
59. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA et al. (1992) Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 92: 151–152
60. Enrique E, Pineda F, Malek T et al. (2005) Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized double blind placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol* 116: 1073–1079