



Immunologische Mechanismen der allergenspezifischen Immuntherapie

Die subkutane Immuntherapie (SKIT) wird seit über 100 Jahren in der Behandlung von respiratorischen Typ-I-Allergien verwendet und stellt bis heute noch deren einzige Kausaltherapie dar [20]. Es gab und gibt immer wieder Bestrebungen, alternative und weniger invasive Applikationsrouten für Allergene zu untersuchen wie die nasale, bronchiale, orale, epikutane, intralymphatische oder gastrointestinale und sublinguale Allergenapplikation [11]. In der klinischen Routine bei der Behandlung von respiratorischen Typ-I-Allergien hat sich aufgrund der Vielzahl positiver klinischer Studien bislang nur die sublinguale Immuntherapie (SLIT) durchgesetzt [24]. Seit der Veröffentlichung der neuen Leitlinie zur Immuntherapie wird nicht mehr zwischen SKIT und SLIT unterschieden. Stattdessen findet der Terminus (allergen)spezifische Immuntherapie (SIT) als übergeordneter Begriff Verwendung [17]. Aus immunologischer Sicht erscheint diese Neuerung sinnvoll, denn die bislang publizierten immunologischen Daten zur SIT wurden sowohl bei SKIT als auch SLIT nachgewiesen, sodass unabhängig von den unterschiedlichen Applikationsrouten der SIT die Wirkmechanismen ähnlich zu sein scheinen [23]. Auf der einen Seite wurde durch zahlreiche klinische Studien die SIT als einzige Kausaltherapie zur Behandlung von respiratorischen Typ-I-Allergien bestätigt und ist seit Jahrzehnten fester Bestandteil der täglichen allergologischen Praxis. Außerdem vermittelt das Wissen über zugrunde liegende immunologische Mechanismen nicht nur ein besseres Verständnis von Wirkung und Nebenwirkung der Therapie, sondern ermöglicht

auch die Weiterentwicklung der SIT, wie z. B. durch den Einsatz von Adjuvantien, oder aber der Etablierung von Biomarkern für ein erfolgreiches Ansprechen auf eine SIT.

Allergische Entzündungsreaktion

Die allergische Entzündungsreaktion wird durch eine Vielzahl von Immunzellen gefördert. Durch Antigen-präsentierende Zellen (APZs) wie dendritische Zellen (DZs) kommt es zu einer Induktion von allergenspezifischen T-Lymphozyten, die u. a. Interleukin (IL)-4, IL-5 und IL-13 produzieren (Th2) [12]. Insbesondere IL-4 und IL-13 führen zu einem Wechsel der Produktion von Immunglobulin (Ig)G zu IgE in B-Zellen. IgE wiederum bindet an den hochaffinen Rezeptor für IgE (FcεRI), der v. a. von Mastzellen und basophilen Granulozyten exprimiert wird [12]. Die Aktivierung von IgE-FcεRI auf Mastzellen durch Allergene führt zu deren Degranulation unter Freisetzung von Histamin und anderen löslichen Mediatoren, was einen wichtigen Bestandteil der Frühphase der allergischen Entzündungsreaktion ausmacht. Zudem kommt es in der Spätphase der allergischen Entzündungsreaktion zur lokalen Infiltration der Schleimhäute durch eosinophile und basophile Granulozyten sowie Th2-Zellen. Bislang publizierte Daten aus Mausmodellen und dem humanen System deuten auf eine Verschiebung der Allergie fördernden Th2-Zellen zu prädominierenden Interferon (IFN)-γ produzierenden T-Zellen (Th1) hin, die der allergischen Entzündungsreaktion entgegenwirkt und in

deren Anschluss es auch zu einer Induktion von IgG kommt [3]. Die in den letzten Jahren veröffentlichten Arbeiten unterstreichen jedoch auch, dass die Induktion von allergenspezifischen regulatorischen T-Zellen und B-Zellen von entscheidender Bedeutung ist (■ Abb. 1; [2]).

Zelluläre Veränderungen unter (allergen)spezifischer Immuntherapie

Bei den zellulären Mechanismen, die der SIT zugrunde liegen, unterscheidet man 3 verschiedene Phasen [3]. In der initialen Einleitungs-/Aufdosierungsphase vermutet man, dass die Reaktivität von Mastzellen und Basophilen abnimmt. Dies ermöglicht die Aufdosierung bzw. repetitive Allergenstimulation bei in der Regel nur geringen Nebenwirkungen. Neben der Tachyphylaxie, die man als einen verantwortlichen Mechanismus hierbei vermutet, konnte gezeigt werden, dass über die Heraufregulation des suppressiven Histaminrezeptor 2 auf Basophilen deren Aktivierungsgrad durch endogene Feedback-Hemmung über das im Rahmen der Allergen-Challenge freigesetzte Histamin herunterreguliert wird [4].

Im weiteren Verlauf kommt es zur Induktion von regulatorischen T- und B-Zellen sowie der Suppression von Th2-Zellen.

Erst nach einigen Wochen nimmt dann die Anzahl an Mastzellen und Eosinophilen im Gewebe ab [3].

Bei Allergikern führt die epitheliale Produktion von Zytokinen wie TSLP, IL-25 und IL-33 dazu, dass DZs eine Th2-

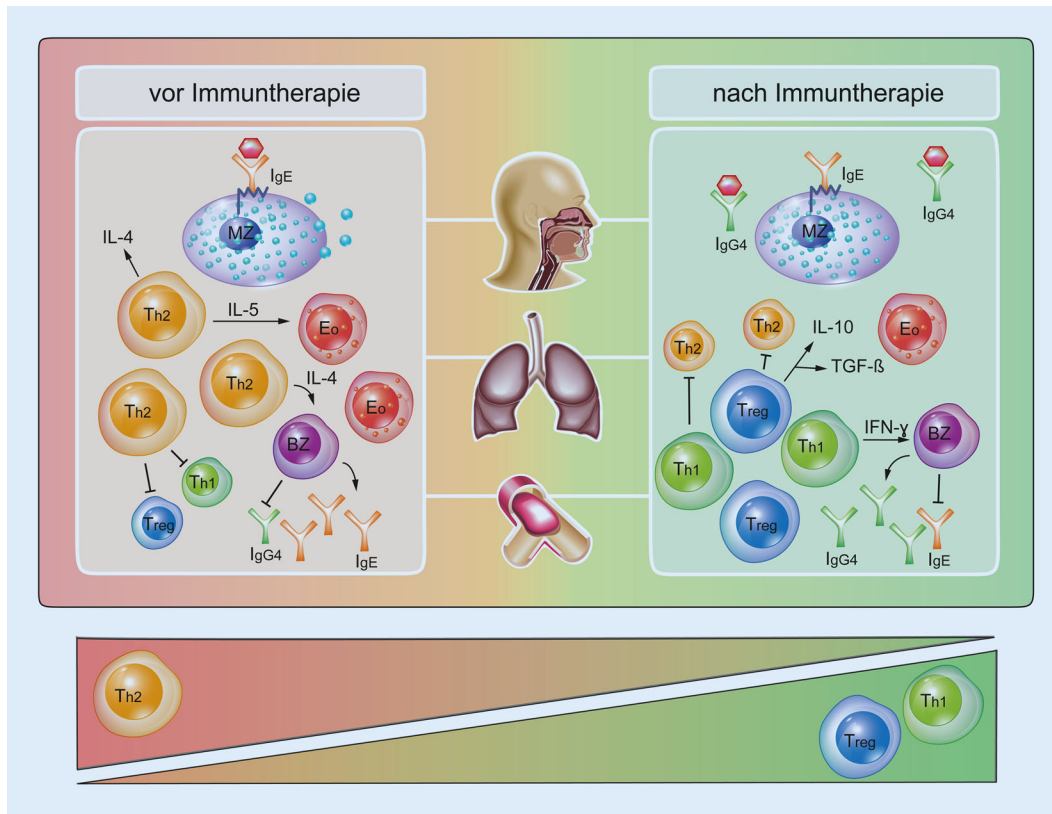


Abb. 1 ◀ Veränderungen vor und nach Immuntherapie. Während vor (allergen)spezifischer Immuntherapie (SIT) Th2-Zellen dominieren und B-Zellen (BZ) vornehmlich IgE produzieren, hat nach der SIT der Anteil regulatorischer T-Zellen (Treg), Th1-Zellen relativ zugenommen und der Anteil an Th2-Zellen sowie Eosinophilen abgenommen. Von den BZ wird vermehrt IgG4 freigesetzt; MZ Mastzellen, Eo Eosinophile

Immunantwort generieren [16]. Durch SIT werden DZs dazu polarisiert, regulatorische T-Zellen (Treg) und im weiteren Verlauf Th1-Zellen zu induzieren [2, 5]. Untersuchungen mit ex vivo isolierten DZs von Gräserpollenallergikern konnten eine Verstärkung der tolerogenen Aktivität dieser DZs nachweisen [6]. Zudem zeigte eine kürzlich publizierte Studie einen Anstieg von aus dem Blut generierten regulatorischen DZs nach SIT, insbesondere bei Patienten mit klinisch nachweisbarer Symptomreduktion [25].

In einigen Arbeiten konnte sowohl ein Anstieg Th1-typischer Zytokine und Chemokine wie IFN- γ und IL-12 als auch des für Treg typischen Zytokins IL-10 unter SIT nachgewiesen werden (■ **Abb. 1**; [16, 23]). Treg spielen eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der Toleranz gegenüber Nahrungs- bzw. harmlosen Umwelt- und Autoantigenen. Zudem wirken Treg überschießenden Immunreaktionen entgegen. Innerhalb der verschiedenen Subpopulationen können aus dem Thymus stammende „forkhead box P3“ (Foxp3)-positive und CD25-positive natürliche regulatorische T-Zellen (nTreg) von in der Peripherie induzierten

Treg (iTreg) unterschieden werden, die sowohl Foxp3-positiv als auch Foxp3-negativ sein können. iTreg produzieren darüber hinaus die immunsuppressiven Zytokine IL-10 und „transforming growth factor β 1“ (TGF- β 1) [23]. Beide Treg-Subpopulationen scheinen bei der SIT von entscheidender Bedeutung zu sein. Insbesondere in der Frühphase der SIT steigen im Serum tolerogene Zytokine an [9]. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass unter SIT die suppressive Aktivität von Treg verstärkt wird [23]. Darüber hinaus scheint der klinische Effekt der SIT stark abhängig von IL-10 produzierenden iTreg-Zellen zu sein, da im Mausmodell die Blockade von IL-10 zu einem Wirkungsverlust der SIT führte. Des Weiteren fördert die frühe Induktion von Treg die Deviation von einer Th2- zu einer Th1-Immunreaktion. Zudem konnte gezeigt werden, dass durch SIT die Anzahl der allergenspezifischen Treg sowohl im Blut als auch im Zielorgan wie der Nasen- und Bronchialschleimhaut gesteigert wird [7]. Auch wurde ein gesteigertes Th1/Th2-Zytokinverhältnis in der Nasenschleimhaut bei gleichzeitiger Abnahme der allergischen

Entzündungsreaktion nach SIT demonstriert [22].

Neben der Produktion von Antikörpern können B-Zellen auch als APCs fungieren und über Zytokine die T-Zell-Antwort steuern [4].

» Analog zu Treg sind Breg in der Lage, eine antigenspezifische T-Zell-Antwort über IL-10 zu supprimieren

Abhängig von der Art der Zytokinproduktion können B-Zellen ebenfalls in Subpopulationen unterteilt werden. Hier zeigen jüngere Untersuchungen, dass gerade IL-10 produzierende B-Zellen (Breg) eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der Toleranz gegenüber Allergenen haben [4]. So konnte festgestellt werden, dass biengiftallergenspezifische Breg sowohl bei nichtallergischen Imkern als auch bei SIT-Patienten nachweisbar waren. Analog zu Treg sind Breg ebenfalls in der Lage, eine antigenspezifische T-Zell-Antwort über IL-10 zu supprimieren.

Hier steht eine Anzeige.



Darüber hinaus kommt es zu einer Verstärkung der IgG4-Produktion durch autologes IL-10 [4].

Abgesehen von Zellen des adaptiven Immunsystems werden auch Zellen des innatens Immunsystems durch die SIT beeinflusst. Diesbezüglich konnte in einigen Studien eine Suppression der basophilen Granulozytenaktivität nachgewiesen werden. Des Weiteren wird von einer Persistenz der Suppression der basophilen Granulozytenaktivität über einen Zeitraum bis 2 Jahre nach Beendigung der SIT berichtet [16].

Humorale Veränderungen unter (allergen)spezifischer Immuntherapie

Viele SIT-Studien belegen einen initialen Anstieg des spezifischen Serum IgE (sIgE), der ohne klinische Relevanz zu sein scheint [8, 10]. Im Verlauf der SIT kommt es dann zu einer Abnahme des sIgE, die von einem gleichzeitigen 10- bis 100-fachen Anstieg von IgG1 und insbesondere IgG4 begleitet wird [15, 19]. Der Anstieg von IgG-Antikörpern wurde bislang als Hinweis auf die Induktion einer Th1-Immunantwort gedeutet. Dennoch zeigen Untersuchungen, dass sowohl IgG1 als auch IgG4 sehr häufig in Kombination mit IgE auftreten, so dass deren Nachweis nicht unbedingt auf eine exklusive Th1-Dominanz schließen lässt [1]. Vor allem für IgG4-Antikörper wurde gezeigt, dass Th2-typische Zytokine notwendig zu sein scheinen. Gestützt wird die Annahme von Beobachtungen, dass insbesondere Th2-Induktoren – wie Allergene – auch eine starke IgG4-Produktion hervorrufen. Jedoch zeigen jüngere Untersuchungen, dass dafür die Anwesenheit des tolerogenen Zytokins IL-10 kritisch ist [1]. Gerade in der Frühphase der SIT kommt es zu einem signifikanten Anstieg von IL-10, was zusammen mit der noch bestehenden Th2-Immunlage die Induktion von IgG4 erklären könnte [9]. Analog zum sIgE zeigt auch das spezifische Serum IgG4 (sIgG4) eine Abnahme im weiteren Verlauf der SIT, dennoch bleiben die Werte für sIgG4 über dem ursprünglichen Ausgangsniveau [16]. Es wird vermutet, dass IgG4 mit IgE um die Allergenbindung konkur-

Hautarzt 2017 · 68:265–270 DOI 10.1007/s00105-017-3961-0
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

J.-P. Allam · N. Novak

Immunologische Mechanismen der allergenspezifischen Immuntherapie

Zusammenfassung

Die allergenspezifische Immuntherapie (SIT) geht sowohl auf zellulärer als auch auf humoraler Ebene mit einer Vielzahl an immunologischen Veränderungen einher. Im Wesentlichen kommt es zu einem Shift der Th2-Immunantwort in eine Immunantwort vom Th1-Typ, der mit einem Anstieg an regulatorischen T- und B-Zellen sowie dem Zytokin IL-10 und einer Abnahme von Effektorzellen und Eosinophilen im Gewebe zusammen mit der Reduktion von IgE zugunsten der Zunahme von

IgG4-Antikörpern im Blut der Patienten einhergeht. Ein besseres Verständnis der immunologischen Mechanismen, die der SIT zugrunde liegen, ist essenziell für die weitere Optimierung der Therapie sowie die Entwicklung von Biomarkern zum Monitoring des Therapieansprechens sowie der Patienten-Compliance.

Schlüsselwörter

Biomarker · Toleranz · Typ-I-Allergie · Immunantwort · Compliance

Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy

Abstract

Allergen-specific immunotherapy is accompanied by multiple changes on the cellular and humoral level. A shift of Th2 immune responses towards immune responses of the Th1 type, which goes along with an increase of regulatory T cells and B cells, IL-10 as well as reduction of effector cells and eosinophils in the tissue, combined with lower IgE production in favor of higher IgG4 production, are regarded as key mechanisms of allergen-specific immunotherapy. A better

understanding of immunologic pathways of specific immunotherapy would be essential for the improvement of this therapy as well as for the development of reliable biomarkers capable to monitor therapeutic responses as well as compliance of the patients.

Keywords

Biomarker · Tolerance · Type I allergy · Immune response · Compliance

riert und so die Aktivierung von FcεRI auf Mastzellen und basophilen Granulozyten verhindert [16]. Erste Hinweise auf eine inhibitorische Antikörperaktivität für IgG nach SIT wurden bereits 1935 publiziert [16].

Darüber hinaus wird insbesondere IgG4 eine antiinflammatorische Aktivität zugeschrieben, die über den dynamischen Austausch von Molekülen innerhalb der Antikörper vermittelt wird [1]. Die aus einer jeweils 2 schweren Ketten („heavy chains“ [H-Ketten]) und 2 leichten Ketten (L-Ketten) bestehenden Antikörper besitzen einen variablen Abschnitt, der für die Antigenbindung spezifisch und notwendig ist (Fab [„fraction for antigen binding“]-Fragment), und einen konstanten Abschnitt (Fc-Fragment), der für die Bindung des Antikörpers an den entsprechenden Rezeptor an den Zielzellen verantwortlich

ist [1]. Es ist gezeigt worden, dass einzelne Moleküle der H-Kette und L-Kette von IgG4 im Bereich des Fab-Fragments zwischen 2 Antikörpern ausgetauscht werden können, sodass nur noch ein Teil von IgG4 eine Spezifität gegen das Antigen aufweist und es zu keiner vollständigen Antikörper-Antigen-Bindung kommt und die daraus resultierende Aktivierung des Antikörpers verhindert wird [1]. Dadurch wird vermutet, dass eine proinflammatorische Aktivierung ausbleibt und aus der IgG4-Allergen-Bindung eine antiinflammatorische Reaktion resultiert [1].

Einige Arbeiten konnten einen Zusammenhang zwischen sIgG4 und der klinischen Wirksamkeit der SIT nachweisen, während andere Publikationen diese Beobachtungen nicht bestätigen konnten [16]. Zuletzt publizierte Daten deuten jedoch darauf hin, dass

diese „blockierenden“ IgG4-Antikörper sowohl die allergeninduzierte Basophilaktivierung mit Histaminfreisetzung als auch die Bindung von Allergen-IgE-Komplexen auf B-Zellen inhibieren kann [16]. Gerade die Inhibition der Allergen-IgE-Komplexbildung auf B-Zellen (IgE-FAB) durch IgG4 zeigte sich im nasalen Sekret von Patienten unter SIT erhöht gegenüber Placebo und war in der Stärke der Inhibition größer als die Menge an IgG4-Antikörper im peripheren Blut [16].

Biomarker der (allergen)-spezifischen Immuntherapie

Die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit der SIT wird über den Rückgang der Symptome bewertet. In klinischen Studien wird dazu eine Kombination von aufgetretenen Symptomen und verbrauchten Medikamenten als Score berechnet. Dennoch existiert keine allgemein akzeptierte validierte Methode zur Zusammenfassung und Berechnung dieser Scores [18]. Im klinischen Alltag wird jedoch meistens das rein subjektive Empfinden des Patienten als Grundlage für die Bewertung des Erfolgs der SIT herangezogen. Der Einsatz von Provokationstestungen findet auch Anwendung. Zudem existieren keine prädiktiven Biomarker für die Auswahl von geeigneten Patienten, die von einer SIT profitieren. Lediglich der Nachweis von spezifischem IgE und Symptomen wird für die Indikationsstellung der SIT bei entsprechender Klinik zugrunde gelegt, ohne einen prädiktiven Wert über den Erfolg der SIT geben zu können [16, 17].

» Es existieren keine prädiktiven Biomarker für die Auswahl von Patienten, die von einer SIT profitieren

Im Bereich der molekularen Allergiediagnostik ist es möglich, über den Nachweis von speziesspezifischen IgE gegen Majorallergene wie *Phleum pratense* (Phl p)1 und Phl p 5 oder *Betula verrucosa* (Bet v 1) die Diskriminierung von einer Sensibilisierung gegen kreuz-

reaktive Panallergene wie Profilin und Polcalcine zu ermöglichen, sodass ein entsprechendes Sensibilisierungsprofil ein Selektionskriterium für die SIT darstellt [16]. Ob damit auch ein direkter Zusammenhang zur besseren Wirksamkeit der SIT hergestellt werden kann, muss in weiteren Studien systematisch untersucht werden. Wie bereits erwähnt belegt eine Vielzahl von Studien einen Anstieg von IgG4 im Verlauf der SIT, wobei insgesamt 4 Studien eine Korrelation zur klinischen Wirksamkeit nachweisen konnten [16]. In der zuletzt publizierten Studie kam es auch in der Therapieversagergruppe zu einem Anstieg von IgG4, der sich aber im Verlauf der Studie als nicht signifikant darstellte im Gegensatz zur den erfolgreich therapierten Patienten [14]. Deswegen muss auch hier kritisch angemerkt werden, dass größere Studien notwendig sind, um eine abschließende Beurteilung über IgG4 als prädiktiven Faktor für die Wirksamkeit der SIT zu treffen [14].

Insgesamt spricht die publizierte Datenlage für einen generellen Anstieg von IgG4 unter SIT ohne direkten Bezug zur Klinik. Auf zellulärer Ebene erscheint der bereits erwähnte IgE-FAB-Nachweis ein vielversprechendes Testverfahren zum Wirksamkeitsnachweis der SIT zu sein [16]. Einige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Veränderungen im IgE-FAB und dem Ansprechen auf eine Birken- und Gräserpollen-SIT nachweisen [16]. Zuletzt publizierte Daten zeigten zudem einen anhaltenden Effekt der IgE-Bindungs-Inhibition über 2 Jahre nach Beendigung der SIT [13]. Des Weiteren berichten Untersuchungen über eine inverse Korrelation zwischen dem FAB-IgE und dem Symptomenscore bzw. Medikamentenverbrauch [16, 21]. Allerdings sind auch hier weitere Studien notwendig, um den IgE-FAB als Biomarker für die SIT zu validieren.

Fazit für die Praxis

- Insgesamt sind in den letzten Jahrzehnten viele immunologische Mechanismen zur SIT beschrieben worden.
- Die postulierte Deviation einer bei der Allergie führenden allergen-

spezifischen Th2-Immunreaktion zu einer prädominierenden Th1-Immunantwort konnte in vielen Studien nachgewiesen werden.

- Insbesondere der Nachweis von Treg hat eine neue Sichtweise auf die Immunmechanismen der SIT eröffnet und erstmals ein plausibles Erklärungsmodell für die Toleranzinduktion gegenüber Allergenen unter Therapie geboten.
- Die schon sehr früh entdeckte und über die Jahre etwas vernachlässigte Induktion von IgG-Antikörpern unter SIT hat mit dem Nachweis von inhibitorischen IgG4-Antikörpern eine Renaissance erlebt, und es wird spannend sein, die weiteren notwendigen Entdeckungen und Entwicklungen in diesem Gebiet zu beobachten.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. N. Novak

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Deutschland
Natalija.Novak@ukb.uni-bonn.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J.-P. Allam – Vortragstätigkeiten: Alk Abello, HAL Allergy, Stallergenes; Forschungsmittel: Alk Abello. N. Novak – Vortrags- und Beratertätigkeit: Alk Abello, Leti Pharma, HAL Allergy, Bencard Allergy Therapeutics, Stallergenes; klinische Studien: Alk Abello, Leti Pharma, Hal Allergy Therapeutics, Bencard Allergy Therapeutics, Biomay; Forschungsmittel: Alk Abello.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J et al (2009) Immunoglobulin G4: an odd antibody. Clin Exp Allergy 39:469–477
2. Akdis CA, Akdis M (2009) Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. J Allergy Clin Immunol 123:735–746
3. Akdis CA, Akdis M (2011) Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 127:18–27
4. Akdis CA, Akdis M (2015) Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. World Allergy Organ J 8:17

5. Allam JP, Bieber T, Novak N (2009) Dendritic cells as potential targets for mucosal immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. doi:10.1097/aci.0b013e32833239a9
6. Allam JP, Wurtzen PA, Reinartz M et al (2010) Phl p 5 resorption in human oral mucosa leads to dose-dependent and time-dependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation, and enhances their migratory and TGF-beta 1 and IL-10-producing properties. *J Allergy Clin Immunol* 126(3):638–645.e1
7. Bohm L, Maxeiner J, Meyer-Martin H et al (2015) IL-10 and regulatory T cells cooperate in allergen-specific immunotherapy to ameliorate allergic asthma. *J Immunol* 194:887–897
8. Burks AW, Calderon MA, Casale T et al (2013) Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 131:1288–1296.e3
9. Bussmann C, Xia J, Allam JP et al (2010) Early markers for protective mechanisms during rush venom immunotherapy. *Allergy*. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02430.x
10. Calderon MA, Casale T, Cox L et al (2013) Allergen immunotherapy: a new semantic framework from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL consensus report. *Allergy* 68:825–828
11. Canonica GW, Passalacqua G (2003) Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 111:437–449
12. Durham SR (1998) The inflammatory nature of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 28(Suppl 6):20–24
13. Durham SR, Emminger W, Kapp A et al (2012) SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 129:717–725.e5
14. Gomez E, Fernandez TD, Dona I et al (2015) Initial immunological changes as predictors for house dust mite immunotherapy response. *Clin Exp Allergy* 45:1542–1553
15. Jutel M, Jaeger L, Suck R et al (2005) Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 116:608–613
16. Kappen JH, Durham SR, Veen HI et al (2017) Applications and mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. *Ther Adv Respir Dis* 11:73–86
17. Pfaar O, Bachert C, Bufe A et al (2014) Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 23:282–319
18. Pfaar O, Demoly P, Gerth Van Wijk R et al (2014) Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 69:854–867
19. Reisinger J, Horak F, Pauli G et al (2005) Allergen-specific nasal IgG antibodies induced by vaccination with genetically modified allergens are associated with reduced nasal allergen sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 116:347–354
20. Ring J, Guterth J (2011) 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy* 66:713–724
21. Schmid JM, Wurtzen PA, Dahl R et al (2014) Early improvement in basophil sensitivity predicts symptom relief with grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 134:741–744.e5
22. Wachholz PA, Nouri-Aria KT, Wilson DR et al (2002) Grass pollen immunotherapy for hay fever is associated with increases in local nasal but not peripheral Th1:Th2 cytokine ratios. *Immunology* 105:56–62
23. Wambre E (2015) Effect of allergen-specific immunotherapy on CD4+ T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 15:581–587
24. Wilson DR, Lima MT, Durham SR (2005) Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 60:4–12
25. Zimmer A, Bouley J, Le Mignon M et al (2012) A regulatory dendritic cell signature correlates with the clinical efficacy of allergen-specific sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 129:1020–1030

Neue Therapie-Option für schwer behandelbare RA-Patienten

Heutzutage kommt es bei rheumatoider Arthritis immer schneller zu einem Therapiewechsel, sollte keine deutliche Besserung erzielt werden. Dadurch kann vielen Patienten rasch geholfen werden. Andererseits gibt es Patienten, bei denen sich auch nach der zweiten oder dritten Biologika-Therapie – typischerweise mit TNF-Inhibitoren – keine wesentliche Besserung einstellt. Den Betroffenen erschließt sich mit dem neuen Wirkstoff Sirukumab nun eine neue Option.

Das ist das Ergebnis einer der bisher größten multizentrischen, weltweiten Studien zu schwer behandelbarer rheumatoider Arthritis mit dem neuen Wirkmechanismus, einer Interleukin-6-Zytokin-Blockade.

„Das konnten wir in einer der bisher größten Studien-Populationen mit rund 900 Betroffenen in 35 Ländern zeigen. Diese Patienten zeigten trotz vorangegangener Biologika-Vorthérapien eine anhaltend aktive Erkrankung. Für viele dieser Patienten waren die Therapiemöglichkeiten praktisch erschöpft. Mit Sirukumab konnte auch in dieser Patientengruppe die entzündliche Aktivität der Erkrankung deutlich gesenkt werden“, erklärt Daniel Aletaha von der Universitätsklinik für Innere Medizin III der MedUni Wien.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sirukumab wurde in zwei unterschiedlichen Dosen (Injektionen zu je 50 mg alle 4 Wochen bzw. 100 mg alle zwei Wochen) untersucht. Dabei erzielte die 100 Milligramm-Dosierung eine etwas bessere Wirksamkeit. Die Zulassung des Medikaments könnte bereits in Kürze erfolgen. Gleichzeitig könnten die neuen Erkenntnisse zu Sirukumab dazu führen, dass auch Wirksamkeitsstudien bei anderen Entzündungserkrankungen gestartet werden, etwa bei anderen Arthritisformen oder anderen entzündlichen Erkrankungen, wie z.B. bei Vaskuliden. Auch Indikationen außerhalb der Rheumatologie sind denkbar.

Medizinische Universität Wien
(<http://www.meduniwien.ac.at>)