

Adaptive Immunantworten und damit verbundene Triggerfaktoren bei atopischer Dermatitis

In Deutschland sind 10–20% der Kinder und 1,5–3% der Erwachsenen an atopischer Dermatitis (AD) erkrankt. Aufgrund der multifaktoriellen Genese sind die Forschungsbemühungen zum besseren Verständnis dieser bislang nicht heilbaren Hauterkrankung vielfältig: Neben einer genetischen Prädisposition führen eine Dysregulation sowohl der humoralen als auch der zellulären Immunität sowie damit verbundene äußere Triggerfaktoren zur Aufrechterhaltung des Entzündungsgeschehens und damit der Krankheitsaktivität. Im Folgenden sollen neue Erkenntnisse hierzu mit besonderem Augenmerk auf Mechanismen der erworbenen Immunabwehr bei AD näher dargestellt werden (Abb. 1).

Mikrobielle Faktoren

Staphylococcus aureus

Patienten mit AD zeigen ein erhöhtes Risiko für bakterielle Superinfektionen der Haut. Bei 80–100% der Patienten kann eine Besiedlung lässionaler Haut – und in geringerem Ausmaß auch nichtlässionaler Haut – mit *Staphylococcus (S.) aureus* nachgewiesen werden, die darüber hinaus linear mit der Krankheitsaktivität korreliert [22, 61, 62].

Exotoxin-produzierende *S.-aureus*-Stämme beeinflussen in unterschiedlicher Weise die erworbene Immunantwort bei AD. Hierzu gehört das Enterotoxin B (SEB) [7, 8], das als Superantigen eine unspezifische, als Allergen aber auch

eine spezifische T-Zell-Aktivierung auslösen kann. Für SEB belegen Studiendaten eine Induktion des proinflammatorischen Zytokins IL-31 [53]. Dieses Th2-Zytokin ist vermehrt in stark juckenden Ekzempläsionen vorhanden und scheint somit an der Aufrechterhaltung des Entzündungsgeschehens in der akuten Krankheitsphase beteiligt zu sein [4]. Ex vivo führt SEB außerdem zu einer Produktion von IL-17A und IL-22. IL-17A wird von Th17-Zellen sezerniert, die als relevant für Tissue-remodelling-Prozesse identifiziert worden sind, und spielt ebenfalls insbesondere für das akute Entzündungsgeschehen bei AD eine wichtige Rolle [40]. Dagegen repräsentiert IL-22 ein Zytokin der IL-10-Familie. IL-22-produzierende CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen konnten im Vergleich zu Psoriasis vermehrt in Hautbiopsien von AD-Patienten nachgewiesen werden. Für IL-22-produzierende CD8⁺-T-Zellen konnte außerdem eine Korrela-

tion mit der Krankheitsaktivität nachgewiesen werden [42].

Durch diese unterschiedlichen Effekte auf die adaptive zelluläre Immunantwort stellt eine Hautkolonisation mit SEB-produzierenden *S.-aureus*-Stämmen einen wesentlichen Faktor für die Etablierung des sog. „Juckreiz-Kratz-Zirkels“ bei AD dar. SEB kann darüber hinaus auch eine humorale Immunantwort bei AD auslösen. So entwickelt eine Untergruppe erwachsener Patienten mit AD eine IgE-Sensibilisierung gegen SEB, was ebenfalls auf eine hohe Immunogenität dieses Exotoxins hinweist. Hierbei leiden SEB-sensibilisierte Patienten an einer vergleichsweise schwereren AD.

Weiterhin relevant bei AD ist das staphylogene α -Toxin, das in sublytischen Konzentrationen zu einer unspezifischen T-Zell-Aktivierung führt [6]. Auch scheinen Patienten mit AD und einer Hautkolonisation mit α -Toxin-produzierenden

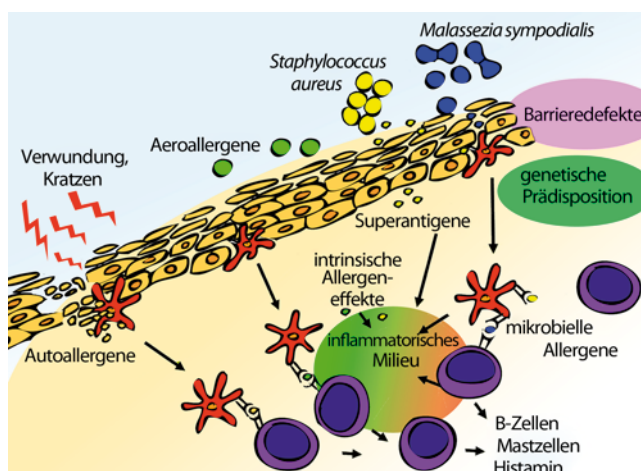


Abb. 1 ◀ Adaptive Immunantworten auf Triggerfaktoren bei atopischer Dermatitis

S.-aureus-Stämmen höhere spezifische IgE-Level aufzuweisen. Dies konnten wir in einem Gesamtkollektiv mit 127 AD-Patienten für eine IgE-Sensibilisierung gegenüber inhalativen Allergenen zeigen [61]. Es lässt sich daher vermuten, dass eine stärkere Th2-Polarisierung – einhergehend mit einer schwereren AD und höheren IgE-Leveln – in einer vermehrten Anfälligkeit gegenüber *S. aureus* resultiert. Eine Hautkolonisation mit *S. aureus* ist somit nicht nur ein Risikofaktor für die Entwicklung einer staphylogenen, klinisch manifesten Superinfektion, sondern zusätzlich auch für die Entwicklung einer IgE-Sensibilisierung gegenüber SEB.

S. aureus stellt nicht allein durch die Sekretion der Exotoxine SEB und α -Toxin einen Augmentationsfaktor bei AD dar, sondern kann auch direkt spezifische Immunantworten induzieren. So konnten gegenüber *S.-aureus*-Proteinen – wie z. B. dem Fibronectin-bindenden Protein 1 (FBP1) – sowohl eine IgE-Reaktivität als auch eine spezifische T-Zell-Reaktion ausschließlich bei Patienten mit AD beobachtet werden [43]. Je schwerer die Pati-

enten an AD erkrankt waren, desto häufiger ließ sich – individuell unabhängig von der Höhe des Gesamt-IgE-Titers – eine spezifische IgE-Sensibilisierung gegenüber FBP1 nachweisen. In-vitro-Analysen zeigten, dass FBP1 bei sensibilisierten Patienten zu einer T-Zell-Proliferation führt, die mit klassischen Allergenen vergleichbar stark ist und zur Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie IFN- γ , IL-6 und TNF- α führt. Die Zytokinkombination IL-6/TNF- α ist wiederum bekannt dafür, die Entstehung von T-Zellen des Typs Th17 zu fördern.

» Eine Hautbesiedlung mit *S. aureus* stellt einen potenziellen Triggerfaktor bei atopischer Dermatitis dar

Diese aktuelleren Erkenntnisse tragen wesentlich zum besseren Verständnis darüber bei, warum eine Hautbesiedlung mit *S. aureus* einen potenziellen Triggerfaktor bei AD darstellt.

Im Hinblick auf die aktuellen Behandlungsempfehlungen stellt die zusätzliche antimikrobielle Therapie bei Nichtansprechen auf topische Glukokortikosteroide bzw. Calcineurininhibitoren und/oder klinisch manifester Superinfektion daher eine Behandlungsoption bei chronischen oder chronisch rezidivierenden Ekzemen dar. Bei deutlicher bakterieller Superinfektion wird der Einsatz einer systemischen antimikrobiellen Therapie – allerdings nicht über einen längeren Zeitraum – empfohlen. Eine antibiotische Behandlung mit Reduktion der staphylogenen Infektion konnte die Symptome der AD signifikant abmildern [6, 41]. Trotz erfolgreicher antimikrobieller Therapie kommt es allerdings bereits nach wenigen Wochen erneut zu einer Rekolonisation der Haut mit *S. aureus* [6]. Weitere Studien zur Relevanz von *S. aureus* bei AD sind daher erforderlich, um schließlich längerfristig oder möglicherweise auch präventiv wirksame Behandlungsansätze entwickeln zu können.

Hier steht eine Anzeige.

Malassezia sympodialis

Hinsichtlich weiterer mikrobieller Triggerfaktoren scheint für eine Untergruppe an Patienten, insbesondere für jene mit einer „Head-Neck-Shoulder-Variante“ einer AD, die Hautkolonisierung mit *Malassezia* (*M.*)-Spezies relevant zu sein [25]. Eine Besiedlung mit *Malassezia*-Spezies lässt sich bereits bei Säuglingen mit AD nachweisen [9, 47]. Spezifische Merkmale für Patienten mit AD konnten allerdings bislang nicht identifiziert werden.

Da der alleinige Nachweis einer Hautkolonisation bei AD somit keinen ausreichenden Krankheitswert hat und als Kriterium für eine Therapieentscheidung unzureichend ist, wurden weitere Effekte von *Malassezia* bei AD auf humoraler und zellulärer Ebene näher untersucht. Eine Untergruppe von Patienten mit AD ist gegenüber *Malassezia*-Spezies via IgE oder auch spezifische T-Zellen sensibilisiert [25]. Die Hälfte erwachsener Patienten mit AD zeigt eine IgE-Sensibilisierung gegenüber *M. sympodialis*, wohingegen dies bei gesunden Kontrollen und Patienten mit anderen allergischen Erkrankungen nur sehr selten der Fall ist [12]. Eine Sensibilisierung ist folglich spezifisch für Patienten mit AD und sowohl bei der extrinsischen als auch bei der intrinsischen Variante einer AD zu beobachten [12]. Risikofaktoren für eine Sensibilisierung scheinen eine schwerere Krankheitsausprägung und hohe Gesamt-IgE-Werte zu sein [34, 52]. In einer retrospektiven 10-Jahres-Follow-up-Studie mit Kindern zeigte sich, dass das Risiko für die Entwicklung einer Sensibilisierung gegenüber *Malassezia* bei Kindern mit hoher Krankheitsaktivität und zusätzlicher Nahrungsmittelallergie erhöht war [33]. Inwieweit aber eine IgE-Sensibilisierung gegen *Malassezia*-Spezies tatsächlich mit dem Patientenalter korreliert, ist bislang unzureichend untersucht [25].

» Risikofaktoren für eine Sensibilisierung scheinen eine schwerere Krankheitsausprägung und hohe Gesamt-IgE-Werte zu sein

Hautarzt 2015 · 66:96–102 DOI 10.1007/s00105-014-3559-8
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

A. Heratizadeh · T. Werfel · L.M. Rösner

Adaptive Immunantworten und damit verbundene Triggerfaktoren bei atopischer Dermatitis

Zusammenfassung

Hinsichtlich äußerer Triggerfaktoren bei atopischer Dermatitis (AD) liegt eine ebenso vielfältige wie komplexe Antwort des erworbenen Immunsystems zugrunde. Ein besonderes Augenmerk gilt hierbei der Hautbesiedlung mit *Staphylococcus* (*S.*) *aureus*. Sowohl für die von *S. aureus* sezernierten Exotoxine als auch für Proteine des Erregers selbst kann eine spezifische humorale und zelluläre Immunantwort bei Patienten mit AD nachgewiesen werden, die teils auch mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert. *Malassezia*-Spezies können ebenfalls in einer Untergruppe an Patienten eine spezifische IgE-Antwort und eine spezifische T-Zell-Antwort auslösen, was u. a. in Untersuchungen mit Atopie-Patch-Tests zu beobachten war. Darüber hinaus zeigt das Allergen *Mala s 13* eine hohe Kreuzreaktivität mit einem humanen korrespondierenden Protein (Thioredoxin). Demnach scheint die Induktion einer Autoallergie infolge einer molekularen Mimikry von besonderer Relevanz für *Malassezia*-sensibilisierte Patienten mit AD zu sein und

ist daher Thema fortführender Forschungsprojekte. Autoallergene ohne Kreuzreaktivität zu Umgebungsallergenen stehen ebenfalls als mögliche Triggerfaktoren im Fokus derzeitiger experimenteller Studien. Hinsichtlich inhalativer Allergene liegen neue Erkenntnisse zur spezifischen Relevanz bei Patienten mit AD vor. Gräserpollen können im Rahmen einer kontrollierten Allergenexposition zu einer sichtbaren Verschlechterung der Hautsymptome bei entsprechend sensibilisierten Patienten mit AD führen. Für Hausstaubmilbenallergene liegen zunehmend Daten vor, eine Th2-, aber auch Th2/Th17-T-Zell-Polarisation zu induzieren. Weiterführende Untersuchungen der allergenspezifischen Immunantwort sollen dazu beitragen, zukünftig eine effektive und spezifische Therapie für sensibilisierte Patienten mit AD entwickeln zu können.

Schlüsselwörter

Erworbenes Immunantwort · Allergen · Mikrobiell · Autoallergie · *Staphylococcus aureus*

Adaptive immune response and associated trigger factors in atopic dermatitis

Abstract

Due to a broad variety of extrinsic trigger factors, patients with atopic dermatitis (AD) are characterized by complex response mechanisms of the adaptive immune system. Notably, skin colonization with *Staphylococcus aureus* seems to be of particular interest since not only exotoxins, but also other proteins of *S. aureus* can induce specific humoral and cellular immune responses which partially also correlate with the severity of AD. In a subgroup of AD patients *Malassezia* species induce specific IgE- and T cell-responses which has been demonstrated by atopy patch tests. Moreover, *Mala s 13* is characterized by high cross-reactivity to the human corresponding protein (thioredoxin). Induction of a potential autoallergy due to molecular mimicry seems therefore to be relevant for *Malassezia*-sensitized AD patients. In addition, sensitiza-

tion mechanisms to autoallergens aside from cross-reactivity are under current investigation. Regarding inhalant allergens, research projects are in progress with the aim to elucidate allergen-specific immune response mechanisms in more depth. For grass-pollen allergens a flare-up of AD following controlled exposure has been observed while for house dust mite-allergens a polarization towards Th2 and Th2/Th17 T cell phenotypes can be observed. These and further findings might finally contribute to the development of specific and effective treatments for aeroallergen-sensitized AD patients.

Keywords

Adaptive immune response · Allergen · Microbial · Autoallergy · *Staphylococcus aureus*

Durch Applikation von *M.-sympodialis*-Allergenen mittels Atopie-Patch-Test (APT) können bei AD-Patienten außerdem Ekzempläsionen induziert wer-

den [48]. Aktuell sind 10 Allergene von *M. sympodialis* beschrieben [25]. Es konnte gezeigt werden, dass ein höherer pH-Wert der Haut, wie man ihn bei AD fin-

det, die Freisetzung von *M.-sympodialis*-Allergenen fördert [51], was eine Sensibilisierung begünstigen könnte.

Neuere Daten unterstützen die These einer „Autoallergie“ infolge einer molekularen Mimikry: Infolge der Kolonisierung mit *Malassezia*-Spezies kann eine spezifische Immunantwort nicht nur auf *Malassezia*-Proteine, sondern – im Sinne einer Kreuzallergie – auch auf strukturell korrespondierende humane Antigene ausgelöst werden [3]. In mehreren klinischen und experimentellen Studien wurde das Phänomen einer möglichen Kreuzsensibilisierung gegenüber *Malassezia*- und humanen Allergenen näher untersucht. Hierbei sind für das Krankheitsbild der AD insbesondere die *Malassezia*-Allergene Mala s 11 (eine Mangansuperoxid-Dismutase) und Mala s 13 (ein Thioredoxin, Trx) näher in den Fokus gerückt [20, 35]. Hinsichtlich des zugrunde liegenden Pathomechanismus wird vermutet, dass sich infolge einer Sensibilisierung gegenüber *Malassezia* eine Sensibilisierung gegenüber dem korrespondierenden humanen Antigen entwickeln kann. Für Mala s 13 konnte in vitro eine hohe Kreuzreaktivität von T-Zell-Linien und -Klonen, die aus peripherem Blut und läsionaler Haut von *Malassezia*-IgE-sensibilisierten Patienten generiert wurden, mit dem humanen korrespondierenden Thioredoxin (Trx) beobachtet werden [3]. In dieser Studie waren die T-Zell-Linien einem Th1-, Th2-, Th17- oder Th22-Phänotyp zuzuordnen.

Für Trx wurden in der Vergangenheit Eigenschaften eines Alarmins beschrieben [23], das unter Stress aus humanen Zellen sezerniert werden kann. In-vitro-Daten aus der eigenen Arbeitsgruppe zeigen, dass infolge einer Trx- oder Mala-s-13-Stimulation sensibilisierte AD-Patienten vermehrt das proinflammatorische IL-13 produzieren, während parallel weniger antiinflammatorisches IL-10 verglichen mit gesunden Kontrollen freigesetzt wird [27].

Da die beobachteten Entzündungsmediatoren z. T. nicht wie klassische Allergene eine Th2-Antwort fördern, wird aktuell diskutiert, ob und inwiefern die Antwort auf Autoallergene zu dem für die chronische Phase der AD beschriebenen Th1-Milieu beitragen könnte.

Neben der adaptiven Immunantwort sind Zellen des angeborenen Immunsystems [11] und Mastzellen [50] an einer proinflammatorischen Antwort auf *Malassezia* beteiligt. Diese ist bei sensibilisierten Patienten verstärkt [32, 44].

Ziel weiterer prospektiver Untersuchungen zur Relevanz von *Malassezia* bei AD sollte sein, ein mögliches Epiphänomen bei gestörter Hautbarrierefunktion von tatsächlich krankheitsrelevanten Immunmechanismen abzugrenzen.

Die bisherigen Erkenntnisse zur klinischen Relevanz von *Malassezia*-Spezies bei AD weisen dennoch darauf hin, dass unter bestimmten Bedingungen eine antimykotische Therapie sinnvoll sein kann. Für die Therapieentscheidung sollten der Schweregrad der AD und insbesondere auch das individuelle Verteilungsmuster („Head-Neck-Shoulder“) sowie das Vorliegen einer IgE-Sensibilisierung gegenüber *Malassezia*-Spezies berücksichtigt werden. In einer Untersuchung von Devos et al. [17] waren Patienten mit einer Head-Neck-betonten AD signifikant stärker gegenüber *M. furfur* sensibilisiert als Patienten mit ekzematösen Läsionen in anderen Körperregionen.

In die aktuelle europäische Leitlinie zur AD wurde eine entsprechende Empfehlung zur topischen Behandlung mit Ciclopiroxolamin [36] oder systemisch bevorzugt mit Itraconazol in ausgewählten Fällen aufgenommen [45].

Inhalative Allergene

Etwa 80 % der Erkrankten (sog. „extrinsische“ Variante) sind durch das Vorhandensein allergenspezifischer IgE-Antikörper auf Inhalationsallergene und/oder Nahrungsmittelallergene charakterisiert. Bei Untersuchung der klinischen Relevanz einer Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene konnte (bei Kindern und Jugendlichen) beobachtet werden, dass die Schwere der AD insbesondere mit dem IgE-Titer gegen Hausstaubmilben und Katzenepithelien korreliert [46]. Bei Vorliegen einer Filaggrin-Mutation (501x und 2282del4) ist die zusätzliche Exposition des Neugeborenen gegenüber Katzenallergenen außerdem mit einem erhöhten Ekzemrisiko für das erste Lebensjahr assoziiert [5]. Diese Beobachtung zeigt die

komplexe Interaktion zwischen genetischen und (inhalativen) Umgebungsfaktoren sowie deren Einfluss auf den individuellen Krankheitsverlauf.

» Die Schwere der atopischen Dermatitis korreliert mit dem IgE-Titer gegen Hausstaubmilben und Katzenepithelien

Im klinischen Alltag bleibt die individuelle Bewertung einer Sensibilisierung gegenüber inhalativen Allergenen als möglicher Einflussfaktor für die AD allerdings häufig noch problematisch, da zum einen ein diagnostisches Instrument zur Überprüfung der klinischen Relevanz – in der Zuverlässigkeit entsprechend der einer Provokationstestung bei respiratorischen oder Nahrungsmittelallergien – für die AD bislang nicht zur Verfügung steht. Eine tiefer gehende Identifikation zugrunde liegender Pathomechanismen der (Inhalations-)allergenspezifischen Immunantwort bei AD steht im Fokus aktueller wissenschaftlicher Studien. Mit diesem Wissen soll auch zur Weiterentwicklung einer effektiven (Inhalations-)allergenspezifischen Therapie für Patienten mit AD beigetragen werden.

Im Folgenden soll ein Einblick in neuere Erkenntnisse zur adaptiven Immunantwort auf Inhalationsallergene gegeben werden.

Baum- und Gräserpollen

Aktuelle Untersuchungen weisen – auch unabhängig von bestehenden Filaggrinmutationen – zunehmend auf die Möglichkeit einer Sensibilisierung gegenüber Allergenen über die Haut bei Patienten mit AD hin [10, 18]. In Bezug auf tatsächliche allergische Symptome berichtet ein bislang nicht sicher quantifizierbarer Anteil an Patienten von einem saisonalen „flare-up“ der AD bei Birkenpollen- oder Gräserpollenflug. Zudem sind durch die epikutane Applikation von Aeroallergenen mittels APT bei Patienten mit AD ekzematöse Läsionen induzierbar [15]. In Bezug auf die Patientenanamnese zeichnet sich der APT mit inhalativen, insbesondere Gräserpollenallergenen, durch eine höhere Spezifität als die Prick- und

In-vitro-IgE-Testung aus [16]. Dessen diagnostische Validität ist aktuell allerdings nicht entsprechend der einer Provokationstestung.

Wünschenswert ist daher eine diagnostische Methode, die die klinische Relevanz einer Sensibilisierung möglichst „lebensnah“ überprüft, um dann entsprechende therapeutische Empfehlungen aussprechen zu können. Mit diesem Ziel wurde kürzlich eine randomisierte doppelblinde, placebokontrollierte Studie in Hannover durchgeführt. In Kooperation mit dem Fraunhofer Institut (ITEM) in Hannover wurden Patienten mit mittelschwerer AD in einem sog. „Environmental Challenge Chamber“ (EEC) über die Raumluft – ähnlich dem Aufenthalt auf einer Wiese in den Sommermonaten – gegenüber Gräserpollen exponiert. Dabei zeigte sich eine Verschlechterung insbesondere freitragender ekzematöser Läsionen (Daten bislang unveröffentlicht). Auch in früheren Fallberichten und Untersuchungen, bei denen direkt eine inhalative oder nasale Allergenexposition erfolgt war, wurde neben Atemwegssymptomen eine Exazerbation der AD bei einer Untergruppe der Patienten beschrieben [55, 56]. Aufgrund der gestörten Hautbarrierefunktion wäre bei Patienten mit AD eine direkte Penetration des Inhalationsallergens in die Haut denkbar. Eine direkte Penetration der Haut bei AD wurde bereits für mikrobielle Antigene vermutet [30]. Nach Kontakt mit aktivierten Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems könnte es auf diese Weise zur Induktion einer spezifischen Immunantwort mit proinflammatorischem Effekt kommen.

Für Patienten mit AD und in Bezug auf den Hautzustand gesicherter klinischer Relevanz einer Inhalationsallergie wäre somit eine spezifische Immuntherapie (SIT) eine wünschenswerte Behandlungsoption.

➤ **Die spezifische Immuntherapie ist bislang für die Diagnose einer atopischen Dermatitis alleine aufgrund unzureichender Evidenz nicht zugelassen.**

Verschiedene Arbeiten der letzten Jahre widmeten sich daher der Untersuchung der Vorgänge, die sich bei einer erfolgrei-

chen SIT auf zellulärer Ebene abspielen, um letztendlich durch ein besseres Verständnis die Wirksamkeit der SIT zu erhöhen. Die meisten Arbeiten hierzu beruhen auf Beobachtungen aus Untersuchungen zu Asthma oder Rhinitis; es ist jedoch wahrscheinlich, dass grundlegende Mechanismen auf die AD übertragbar sein könnten. Neben beobachteten Effekten auf basophile und eosinophile Granulozyten sowie Mastzellen liegt der Fokus der aktuellen Forschung zur SIT auf den Zellen des erworbenen Immunsystems. Nachdem erhöhte Level von allergenspezifischen IgG-Antikörpern während der SIT beobachtet wurden [39], konnten James et al. [29] zeigen, dass hierbei eine Subpopulation Gräserpollen-spezifischer IgG1- und IgG4-Antikörper gebildet wird, die allergenspezifisches IgE blockieren. Insbesondere konnte für derartige IgG4-Antikörper gezeigt werden, dass eine extrem hohe Affinität gegenüber dem Allergen die Aktivierung der basophilen Granulozyten und die erleichterte Allergenpräsentation an T-Zellen vermindert [28, 29]. Außerdem konnte sowohl für klassische CD25⁺Foxp3⁺-Tregs, aber auch für IL-10- und TGF- β -produzierende Th1-Zellen (sog. Tr1-Zellen) eine wichtige Rolle im Verlauf der SIT nachgewiesen werden [1, 54, 58]. Die Zahl regulatorischer T-Zellen steigt während der ersten Monate der SIT signifikant an. Es wurde zudem beschrieben, dass ein Anstieg von Tregs unter SIT zeitlich begrenzt ist [38]. In einer kürzlich erschienenen Arbeit, in der Gräserpollen-spezifische T-Zellen mithilfe von MHC-Tetrameren während der SIT analysiert wurden, wurde hingegen kein positiver Effekt auf Tregs, sondern eine Abnahme der Th2-Zellen beobachtet, wodurch sich das Verhältnis von Th2 zu Tregs verschob [59].

Zusammengefasst ist der Wirkmechanismus einer erfolgreichen Immuntherapie facettenreich und involviert sowohl pro- als auch antiinflammatorische Zellen. Die Ergebnisse aus klinischen Studien zur SIT bei Patienten mit AD und relevanter Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene sprechen insgesamt dafür, dass eine Untergruppe an Patienten von einer SIT profitiert. Die Durchführung eines APT im Vorfeld könnte hierbei als diagnostische Maßnahme zur Auswahl ge-

eigneter Patienten unterstützend eingesetzt werden [14]. Für die Entwicklung einer wirksamen SIT bei AD scheinen zunächst aber eine noch bessere Kenntnis der zugrunde liegenden Pathomechanismen und die nähere Identifikation spezifischer Charakteristika der allergenspezifischen Immunantwort bei Patienten mit AD unbedingte Voraussetzung zu sein.

Hausstaubmilben

Bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit AD lässt sich häufig eine Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben nachweisen. Ebenso wie im Falle einer Gräserpollensensibilisierung wäre auch für Patienten mit AD und einer für die Haut relevanten Hausstaubmilbenallergie eine SIT eine vielversprechende Therapieoption. Die meisten Studien zur Wirksamkeit einer SIT bei AD wurden tatsächlich vornehmlich mit Hausstaubmilbenallergenen durchgeführt [2]. Die bisherigen klinischen Studien zur subkutanen SIT mit Milbenallergenen zeigten bislang einen mäßigen Therapieeffekt auf die AD [60]. Weitere randomisierte kontrollierte Studien mit größeren Patientenkollektiven sind daher erforderlich, um besser definieren zu können, welche Patientengruppe von einer SIT profitieren würde und welche Dosisschemata jeweils wirksam sind. Weiterhin sind die bisher verfügbaren Allergenextrakte zwar für Patienten mit Atemwegsalergien effektiv, möglicherweise könnte aber eine unzureichende Verfügbarkeit der relevanten T-Zell-Epitope in den verwendeten Allergenextrakten die bislang eingeschränkte Wirksamkeit auf den Hautzustand bei Patienten mit AD erklären. Um hier eine Optimierung zu erreichen, ist – analog zur im Vorhergehenden diskutierten Gräserpollensensibilisierung – eine bessere Kenntnis der zugrunde liegenden Mechanismen der allergenspezifischen Immunantwort bei Patienten mit AD erforderlich.

Das Major-Hausstaubmilbenallergen Der p 1 hat die Funktion einer Cystein-Protease. Diese Eigenschaft ist relevant dafür, dass ein Kontakt mit dem Immunsystem über die Haut stattfinden kann [31]. Weiterhin induziert Der p 1 u. a. durch Bindung an den Low-affini-

ty-IgE-Rezeptor CD23 auf B-Zellen eine vermehrte IgE-Produktion [19, 49] sowie eine Polarisierung der Immunantwort in Richtung Th2 [21].

➤ **Die allergische Immunantwort ist durch Th2-polarisierte T-Zellen charakterisiert.**

In den letzten Jahren wurden außerdem, wie oben bereits erwähnt (s. Abschnitt „*Staphylococcus aureus*“), Th17- und Th22-Zellen als weitere wichtige T-Zell-Populationen für die allergische Entzündung identifiziert. Interessanterweise konnte die HDM-spezifische Immunantwort bei Patienten mit allergischer Rhinitis und allergischem Asthma als Th2/Th17-dominiert identifiziert werden [13]. Weiterführende Studien hierzu sollten als Grundlage dafür dienen, zukünftig eine hinsichtlich der Hautsymptome effektive SIT für Patienten mit AD und relevanter Hausstaubmilbensensibilisierung entwickeln zu können.

Autoallergene ohne bekannte Kreuzreaktivität zu Umweltallergenen

In den 20er-Jahren des letzten Jahrhunderts wurden erstmals Daten zu positiven Pricktestreaktionen gegenüber menschlichen Hautschuppen bei AD veröffentlicht [57]. Im weiteren Verlauf konnten dann mittels einer humanen „cDNA-Library“ IgE-bindende humane Proteine identifiziert werden [57]. Neben den oben angegebenen Proteinen, die über den Mechanismus einer molekularen Mimikry mit mikrobiellen oder Inhalationsallergenen eine Kreuzreaktivität auslösen können, konnten mit dieser Methode relevante humane Atopie-assoziierte Autoantigene ohne bekannte Kreuzreaktivität zu Umweltallergenen identifiziert werden (z. B. Hom s 2 bzw. α -NAC; [21]). Die mit dem Autoantigen Hom s 2 (α -NAC) assoziierte Immunantwort bei Patienten mit AD ist vornehmlich Th1-dominiert [37]. Aktuelle Untersuchungen hierzu bestätigen, dass Hom s 2 mittels IL-12 zu einer Th1-Immunantwort führt [24], wobei darüber hinaus auch die proinflammatorischen Zytokine IL-17 und IL-22 durch Hom s 2 induziert werden [26]. Wegweisende klinische

Charakteristika von entsprechend sensibilisierten Patienten mit AD konnten bislang nicht identifiziert werden. Hinsichtlich des zugrunde liegenden Pathomechanismus wird vermutet, dass infolge einer mechanischen Traumatisierung der Haut z. B. durch Kratzen humane Autoantigene, wie z. B. α -NAC, frei werden und so vom Immunsystem erkannt werden. Aktuelle Untersuchungen fokussieren daher zunächst auch hier auf die bessere Kenntnis der zellulären Immunantwort auf Autoallergene bei AD.

Fazit für die Praxis

- Studien aus den vergangenen Jahren belegen die (klinische) Relevanz von *S. aureus* bei Patienten mit AD. Durch eine Besiedlung der Haut mit Exotoxin-produzierenden *S.-aureus*-Stämmen, aber auch durch Proteine des Erregers selbst kann eine komplexe Immunantwort mit Einfluss auf die Entzündungsaktivität ausgelöst werden.
- Eine Besiedlung mit *Malassezia*-Spezies kann ebenfalls zur Entwicklung einer spezifischen humoralen und zellulären Immunantwort bei Patienten mit AD führen und scheint darüber hinaus einen Risikofaktor für die Induktion einer Autoallergie auf körpereigene Proteine im Sinne einer molekularen Mimikry darzustellen.
- Inhalationsallergene können bei Patienten mit AD Schubauslöser sein, wohingegen entsprechende Studien zur Wirksamkeit einer spezifischen Immuntherapie (SIT) bislang einen moderaten Effekt zeigten. Aktuelle Studien fokussieren daher auf eine bessere Kenntnis der zugrunde liegenden Immunantwort, um zukünftig effektive SIT-Behandlungsstrategien für Patienten mit AD entwickeln zu können.
- Die Klärung der Relevanz einer Autoallergie ohne Kreuzreaktivität zu Umgebungsallegenen ist weiterhin Bestandteil aktueller Forschungsbemühungen.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Heratizadeh

Abteilung für Immundermatologie und experimentelle Allergologie
Klinik für Dermatologie,
Allergologie und Venerologie
Carl-Neuberg Str. 1
30625 Hannover
Heratizadeh.Annice@mh-hannover.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Heratizadeh, T. Werfel und L.M. Rösner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Akdis M, Verhagen J, Taylor A et al (2004) Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 199:1567–1575
2. Bae JM, Choi YY, Park CO et al (2013) Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 132:110–117
3. Balaji H, Heratizadeh A, Wichmann K et al (2011) *Malassezia sympodialis* thioredoxin-specific T cells are highly cross-reactive to human thioredoxin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 128:92–99
4. Bilsborough J, Leung DY, Maurer M et al (2006) IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 117:418–425
5. Bisgaard H, Simpson A, Palmer CN et al (2008) Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med* 5:e131
6. Breuer K, Haussler S, Kapp A et al (2002) *Staphylococcus aureus*: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 147:55–61
7. Breuer K, Wittmann M, Bosche B et al (2000) Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy* 55:551–555
8. Breuer K, Wittmann M, Kempe K et al (2005) Alpha-toxin is produced by skin colonizing *Staphylococcus aureus* and induces a T helper type 1 response in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 35:1088–1095
9. Broberg A (1995) *Pityrosporum ovale* in healthy children, infantile seborrheic dermatitis and atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 191:1–47
10. Brough HA, Simpson A, Makinson K et al (2014) Peanut allergy: effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of-function mutations. *J Allergy Clin Immunol* 134:867–875
11. Buentke E, Heffler LC, Wallin RP et al (2001) The allergenic yeast *Malassezia furfur* induces maturation of human dendritic cells. *Clin Exp Allergy* 31:1583–1593

12. Casagrande BF, Fluckiger S, Linder MT et al (2006) Sensitization to the yeast *Malassezia sympodialis* is specific for extrinsic and intrinsic atopic eczema. *J Invest Dermatol* 126:2414–2421
13. Cosmi L, Maggi L, Santarlasci V et al (2010) Identification of a novel subset of human circulating memory CD4(+) T cells that produce both IL-17A and IL-4. *J Allergy Clin Immunol* 125:222–230
14. Darsow U (2012) Allergen-specific immunotherapy for atopic eczema: updated. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 12:665–669
15. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K et al (2004) The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 59:1318–1325
16. Darsow U, Ring J (2005) [Atopy patch testing with aeroallergens and food]. *Hautarzt* 56:1133–1140
17. Devos SA, Van Der Valk PG (2000) The relevance of skin prick tests for *Pityrosporum ovale* in patients with head and neck dermatitis. *Allergy* 55:1056–1058
18. Flohr C, Perkin M, Logan K et al (2014) Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol* 134:345–350
19. Ghaemmaghami AM, Gough L, Sewell HF et al (2002) The proteolytic activity of the major dust mite allergen Der p 1 conditions dendritic cells to produce less interleukin-12: allergen-induced Th2 bias determined at the dendritic cell level. *Clin Exp Allergy* 32:1468–1475
20. Glaser AG, Limacher A, Fluckiger S et al (2006) Analysis of the cross-reactivity and of the 1.5A crystal structure of the *Malassezia sympodialis* Mal s 6 allergen, a member of the cyclophilin pan-allergen family. *Biochem J* 396:41–49
21. Heratizadeh A, Mittermann I, Balaji H et al (2011) The role of T-cell reactivity towards the autoantigen alpha-NAC in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 164:316–324
22. Hoeger PH, Lenz W, Boutonnier A et al (1992) Staphylococcal skin colonization in children with atopic dermatitis: prevalence, persistence, and transmission of toxigenic and nontoxigenic strains. *J Infect Dis* 165:1064–1068
23. Hofer S, Rosenhagen C, Nakamura H et al (2009) Thioredoxin in human and experimental sepsis. *Crit Care Med* 37:2155–2159
24. Hradetzky S, Balaji H, Roesner LM et al (2013) The human skin-associated autoantigen alpha-NAC activates monocytes and dendritic cells via TLR-2 and primes an IL-12-dependent Th1 response. *J Invest Dermatol* 133:2289–2292
25. Hradetzky S, Heratizadeh A (2014) *Malassezia sympodialis* und atopische Dermatitis. *Allergologie (im Druck)*
26. Hradetzky S, Roesner LM, Balaji H et al (2014) Cytokine effects induced by the human autoallergen alpha-NAC. *J Invest Dermatol* 134:1570–1578
27. Hradetzky S, Roesner LM, Heratizadeh A et al (2014) Differential cytokine induction by the human skin-associated autoallergen thioredoxin in sensitized patients with atopic dermatitis and healthy controls. *J Allergy Clin Immunol* doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.038
28. James LK, Bowen H, Calvert RA et al (2012) Allergen specificity of IgG(4)-expressing B cells in patients with grass pollen allergy undergoing immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 130:663–670
29. James LK, Shamji MH, Walker SM et al (2011) Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 127:509–516
30. Jinnestall CL, Belfrage E, Back O et al (2014) Skin barrier impairment correlates with cutaneous *Staphylococcus aureus* colonization and sensitization to skin-associated microbial antigens in adult patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 53:27–33
31. John RJ, Ruzsna C, Ramjee M et al (2000) Functional effects of the inhibition of the cysteine protease activity of the major house dust mite allergen Der p 1 by a novel peptide-based inhibitor. *Clin Exp Allergy* 30:784–793
32. Kanda N, Tani K, Enomoto U et al (2002) The skin fungus-induced Th1- and Th2-related cytokine, chemokine and prostaglandin E2 production in peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *Clin Exp Allergy* 32:1243–1250
33. Kekki OM, Scheynius A, Poikonen S et al (2013) Sensitization to *Malassezia* in children with atopic dermatitis combined with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 24:244–249
34. Lange L, Alter N, Keller T et al (2008) Sensitization to *Malassezia* in infants and children with atopic dermatitis: prevalence and clinical characteristics. *Allergy* 63:486–487
35. Limacher A, Glaser AG, Meier C et al (2007) Cross-reactivity and 1.4-A crystal structure of *Malassezia sympodialis* thioredoxin (Mal s 13), a member of a new pan-allergen family. *J Immunol* 178:389–396
36. Mayser P, Kupfer J, Nemetz D et al (2006) Treatment of head and neck dermatitis with ciclopiroxolamine cream – results of a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol* 19:153–158
37. Mittermann I, Reininger R, Zimmermann M et al (2008) The IgE-reactive autoantigen Hom s 2 induces damage of respiratory epithelial cells and keratinocytes via induction of IFN-gamma. *J Invest Dermatol* 128:1451–1459
38. Mobs C, Ipsen H, Mayer L et al (2012) Birch pollen immunotherapy results in long-term loss of Bet v 1-specific TH2 responses, transient TR1 activation, and synthesis of IgE-blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 130:1108–1116
39. Mobs C, Slotosch C, Löffler H et al (2010) Birch pollen immunotherapy leads to differential induction of regulatory T cells and delayed helper T cell immune deviation. *J Immunol* 184:2194–2203
40. Niebuhr M, Gathmann M, Scharonow H et al (2011) Staphylococcal alpha-toxin is a strong inducer of interleukin-17 in humans. *Infect Immun* 79:1615–1622
41. Niebuhr M, Mai U, Kapp A et al (2008) Antibiotic treatment of cutaneous infections with *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: current antimicrobial resistances and susceptibilities. *Exp Dermatol* 17:953–957
42. Nogales KE, Zaba LC, Shemer A et al (2009) IL-22-producing „T22“ T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol* 123:1244–1252
43. Reginald K, Westritschnig K, Werfel T et al (2011) Immunoglobulin E antibody reactivity to bacterial antigens in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy* 41:357–369
44. Ribbing C, Engblom C, Lappalainen J et al (2011) Mast cells generated from patients with atopic eczema have enhanced levels of granule mediators and an impaired Dectin-1 expression. *Allergy* 66:110–119
45. Ring J, Alomar A, Bieber T et al (2012) Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26:1045–1060
46. Schafer T, Heinrich J, Wjst M et al (1999) Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 104:1280–1284
47. Scheynius A, Johansson C, Buentke E et al (2002) Atopic eczema/dermatitis syndrome and *Malassezia*. *Int Arch Allergy Immunol* 127:161–169
48. Schmid-Grendelmeier P, Fluckiger S, Disch R et al (2005) IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 115:1068–1075
49. Schulz O, Laing P, Sewell HF et al (1995) Der p I, a major allergen of the house dust mite, proteolytically cleaves the low-affinity receptor for human IgE (CD23). *Eur J Immunol* 25:3191–3194
50. Selander C, Engblom C, Nilsson G et al (2009) TLR2/MyD88-dependent and -independent activation of mast cell IgE responses by the skin commensal yeast *Malassezia sympodialis*. *J Immunol* 182:4208–4216
51. Selander C, Zargari A, Mollby R et al (2006) Higher pH level, corresponding to that on the skin of patients with atopic eczema, stimulates the release of *Malassezia sympodialis* allergens. *Allergy* 61:1002–1008
52. Sonesson A, Bartosik J, Christiansen J et al (2013) Sensitization to skin-associated microorganisms in adult patients with atopic dermatitis is of importance for disease severity. *Acta Derm Venereol* 93:340–345
53. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI et al (2006) IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 117:411–417
54. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K et al (2004) Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 113:1025–1034 (quiz 1035)
55. Tuft L, Tuft HS, Heck VM (1950) Atopic dermatitis; an experimental clinical study of the role of inhalant allergens. *J Allergy* 21:181–186
56. Tupker RA, De Monchy JG, Conrads PJ et al (1996) Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 97:1064–1070
57. Valenta R, Mittermann I, Werfel T et al (2009) Linking allergy to autoimmune disease. *Trends Immunol* 30:109–116
58. Verhagen J, Taylor A, Blaser K et al (2005) T regulatory cells in allergen-specific immunotherapy. *Int Rev Immunol* 24:533–548
59. Wambre E, Delong JH, James EA et al (2014) Specific immunotherapy modifies allergen-specific CD4(+) T-cell responses in an epitope-dependent manner. *J Allergy Clin Immunol* 133:872–879
60. 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, randomized, dose-response study. *Allergy* 61:202–205
61. Wichmann K, Uter W, Weiss J et al (2009) Isolation of alpha-toxin-producing *Staphylococcus aureus* from the skin of highly sensitized adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 161:300–305
62. Williams RE, Gibson AG, Aitchison TC et al (1990) Assessment of a contact-plate sampling technique and subsequent quantitative bacterial studies in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 123:493–501