



Elektronischer Sonderdruck für S. Vieths

Ein Service von Springer Medizin

Bundesgesundheitsbl 2013 · 56:1531–1537 · DOI 10.1007/s00103-013-1821-3

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

S. Vieths · T. Bieber

Personalisierte Ansätze zur Diagnostik und Therapie von Allergien

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

Personalisierte Ansätze zur Diagnostik und Therapie von Allergien

Hintergrund und Definitionen

Eine Allergie ist eine immunologisch bedingte Überempfindlichkeitsreaktion auf bestimmte, normalerweise harmlose Stoffe. Eine allergische Reaktion unterscheidet sich also von einer sog. pseudoallergischen oder toxischen Reaktion dadurch, dass immunologische Erkennungsstrukturen (z. B. IgE-Antikörper oder T-Zell-Rezeptoren) diese Stoffe nach einer Sensibilisierungsphase wieder erkennen und durch klinisch fassbare Symptome zu einer Abwehrreaktion führen (**Abb. 1**). Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass eine Sensibilisierung nicht immer zu einer klinisch sichtbaren allergischen Reaktion führen muss, da in der Regel zahlreiche immunologische regulatorische Mechanismen die krank machende Reaktion unterdrücken können [1].

Bei klassischen allergischen Reaktionen unterscheidet man in der Regel vor allem zwischen den IgE-vermittelten Typ-I-Reaktionen (Reaktionen vom Soforttyp) wie die Nahrungsmittelallergie, die allergische Rhinitis oder das allergische Asthma und den zellulär vermittelten Typ-IV-Reaktionen (Reaktionen vom verzögerten Typ) wie die allergische Kontaktdermatitis (Kontaktekzem) [2]. Die atopische Dermatitis (Neurodermitis, AD) stellt dabei vermutlich mit einer IgE-vermittelten zellulären Reaktion eine Sonderform dar [3]. Allerdings lassen sich diese vermeintlich unterschied-

lichen allergischen Reaktionen nicht einfach voneinander trennen, da epidemiologische Studien klar belegen, dass es zu Übergängen zwischen ihnen kommen kann, z. B. von einer frühen AD zu einem allergischen Asthma (sog. „atopischer Marsch“) [4, 5] oder von einer allergischen Rhinitis zu einem allergischen Asthma (sog. „Etagenwechsel“; [6]). Darüber hinaus sind – bei vergleichbaren Sensibilisierungsprofilen – die einzelnen allergischen Erkrankungen durch sehr unterschiedliche klinische Phänotypen gekennzeichnet. Dies gilt vor allem für das allergische Asthma und die AD [7, 8].

Anhand aktueller epidemiologischer Daten wird auch deutlich, dass die Inzidenz der allergischen Erkrankungen in den westlichen Ländern in den letzten 30 Jahren zugenommen hat [9]. Allein in Deutschland leiden bis zu 30% der Bevölkerung an einer Allergie. Neben der genetischen Prädisposition spielen dabei auch Umweltfaktoren eine wichtige Rolle.

Mit Ausnahme der anaphylaktischen Reaktion und des schweren allergischen Asthmas, die unbehandelt zu einem letalen Verlauf führen können [10], haben dennoch die meisten nicht bedrohlichen allergischen Reaktionen eine signifikante Auswirkung auf die Lebensqualität. Sie verursachen darüber hinaus erhebliche direkte und indirekte Kosten für die Gesundheitssysteme [7].

Allergische Erkrankungen stellen also ein komplexes Problemfeld dar, für das die evidenzbasierte personalisierte Medizin bedeutsame Ansätze anbieten könnte.

Die sehr unterschiedlichen Sensibilisierungsprofile sowie die heterogenen klinischen Phänotypen verdeutlichen den ausgesprochen individuellen Charakter der allergischen Reaktionen und stellen zugleich die Bedeutung einer „maßgeschneiderten“ Vorgehensweise in der Diagnostik und Therapie und nicht zuletzt Prävention allergischer Erkrankungen in den Vordergrund.

Im vorliegenden Beitrag werden wir uns also auf die IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen beschränken.

Molekulare Diagnostik

Die meisten klinisch relevanten Inhalations- und Nahrungsmittelallergene IgE-vermittelter Allergien sind inzwischen molekular identifiziert. Es handelt sich bei ihnen fast ausschließlich um Proteine oder Glykoproteine, die in der Mehrzahl in den letzten 20 Jahren in Forschungslaboratorien rekombinant in reiner Form hergestellt werden konnten [11]. Panels an gereinigten Allergenen aus einer Allergenquelle (z. B. aus Birkenpollen oder Gräserpollen) wurden daraufhin in zahlreichen Studien eingesetzt, um in vitro das individuelle Sensibilisierungsprofil von Allergikern gegenüber Einzelmolekülen zu ermitteln und Hypothesen zur klinischen Anwendung solcher Daten zu entwickeln und zu verifizieren [12]. Da In-vitro-Allergiediagnostika in der EU keine Zulassung, sondern nur eine CE-Zertifizierung benötigen, kann eine komponentenaufgelöste IgE-Diagnostik

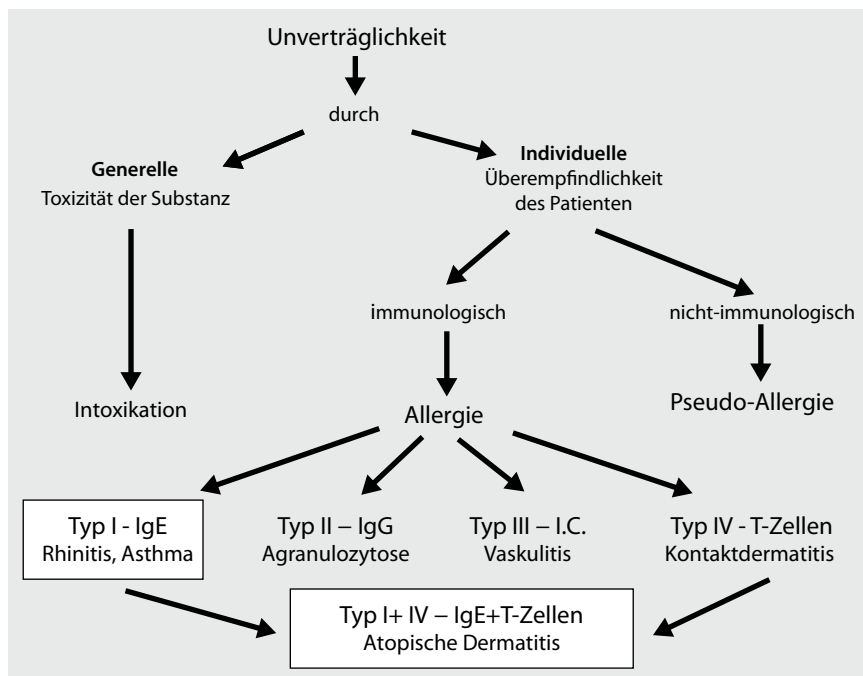


Abb. 1 ▲ Das Spektrum der Unverträglichkeiten und die Rolle der IgE-vermittelten allergischen Reaktionen

heutzutage auch mit kommerziell angebotenen Tests betrieben werden.

Für die Inhalationsallergene wird diskutiert, ob aus IgE-Profilen einzelner Patienten als Biomarker Implikationen für die spezifische Immuntherapie mit Allergenextrakten abgeleitet werden können. So könnte z. B. bei einer Allergie gegen Birkenpollen das Vorliegen von IgE gegen das Hauptallergen Bet v 1 bei gleichzeitiger Abwesenheit von IgE gegen weitere Birkenallergene mit einer positiven Prognose für die Immuntherapie verbunden sein, während diese Prognose bei Vorliegen von IgE gegen Nebenallergene ohne eine Sensibilisierung gegen Bet v 1 schlechter sein soll [13, 14]. Solche Nebenallergene wären z. B. das Bet v 2 (Profilin) oder Bet v 4 (Polcalcin), von denen nahe verwandte Proteine auch in anderen Pollenarten, z. B. in Gräser- oder Kräuterpollen, vorkommen. Diese plausible Hypothese bedarf allerdings noch der Überprüfung in kontrollierten klinischen Studien.

Für Lebensmittelallergien liegen zahlreiche Studien zur Komponenten-aufgelösten In-vitro-Diagnostik vor (s. Übersichtsarbeiten: [15, 16, 17, 18, 19]). Daraus ergeben sich Hinweise, dass sich IgE gegen einzelne Allergenkomponenten aus Lebensmitteln als Biomarker für

potenziell schwere allergische Reaktionen nach Lebensmittelverzehr, für eine mögliche Persistenz oder einen Verlust der allergischen Reaktionslage, zur Detektion geografischer Unterschiede im Sensibilisierungsmuster oder von charakteristischen Mustern der allergischen Kreuzreaktion (z. B. Birkenpollen-Apfel-Haselnuss) eignen. Weiterhin wird auch die Nutzung von IgE-Spezifitäten gegen Allergenbruchstücke (Sequenzepitope) als Biomarker für die Schwere oder Persistenz von Lebensmittelallergien speziell im Kindesalter diskutiert [20].

Auch wurden gereinigte rekombinante Allergene in einer Reihe von Studien zur allergologischen Hauttestung und Provokationstestung eingesetzt (zusammengefasst bei [21]). Die Ergebnisse dieser Arbeiten bestätigen im Wesentlichen die Resultate der In-vitro-Diagnostik mit Allergenkomponenten. Die Translation in die klinische Praxis ist in diesem Fall aber deutlich schwieriger als im Fall der In-vitro-Diagnostik. Gemäß dem Humanocodex für Arzneimittel in der EU (Richtlinie 2001/83 EG) sind Allergene zur In-vitro-Testung zulassungspflichtige Arzneimittel, die nach dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 unter das zentrale Zulassungsverfahren fallen, wenn sie

mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wurden. Die sich daraus ergebenden Anforderungen an die Qualität, Sicherheit und klinische Prüfungen sowie die hohen Zulassungsgebühren machen es unwahrscheinlich, dass eigens für diesen Zweck zugelassene rekombinante Allergene in absehbarer Zeit für die Komponenten-aufgelöste In-vivo-Allergiediagnostik zur Verfügung stehen werden.

Bedeutung der Biomarker für das Management von Allergien

Allergische Erkrankungen sind durch eine Besonderheit gekennzeichnet: Wie bei keiner anderen Erkrankungsgruppe spielen bei ihnen sowohl die genetische Prädisposition als auch die unterschiedlichsten Umweltfaktoren (Pollen, Tierallergene, Milben, Nahrungsmittel, Stress, Arzneimittel etc.) in der Sensibilisierungsphase, für die Auslösung der Symptome sowie für den Krankheitsverlauf eine vordergründige Rolle. Diese Tatsache ist u. a. mitverantwortlich für die ausgesprochen große Heterogenität des klinischen Phänotyps allergischer Erkrankungen [8, 22, 23]. Um dieser Heterogenität im Sinne einer personalisierten Medizin Rechnung zu tragen, wären zur Gestaltung des Managements dieser Erkrankungen validierte Biomarker besonders wichtig.

Der atopische Marsch gilt als gutes Beispiel für das Zusammenspiel verschiedener klinischer Phänotypen und wird durch die Abfolge der allergischen Erkrankungen bei einem Patienten definiert [4, 24]: Das frühe Auftreten einer AD im Säuglingsalter wird von der Entwicklung einer IgE-Sensibilisierung begleitet, zunächst gegen Nahrungsmittel wie Milch, Ei, Weizen oder Erdnuss. Nach einigen Monaten bis Jahren, in denen sich die Sensibilisierung auf weitere Allergene ausdehnt, erfolgt eine Remission der AD [25]. Es tritt dann eine allergische Rhinitis und/oder ein allergisches Asthma mit einer Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilben, Pollen, Tierhaare oder anderen Umweltallergene auf. Geschätzt wird, dass ca. 30% der von AD betroffenen Kinder diesen Verlauf erleben werden, sodass ein Biomarker-basierter personalisierter Ansatz in der Prävention und Therapie von großer Bedeutung wäre [26, 27].

S. Vieths · T. Bieber

Personalisierte Ansätze zur Diagnostik und Therapie von Allergien**Zusammenfassung**

Immunglobulin-E (IgE)-vermittelte allergische Erkrankungen zeichnen sich durch einen heterogenen klinischen Phänotyp und sehr unterschiedliche Sensibilisierungsprofile aus. Sie weisen somit einen ausgesprochen individuellen Charakter auf. Neben einer genetischen Prädisposition spielen in der Sensibilisierungsphase und bei der Auslösung von Symptomen die verschiedensten Umweltfaktoren eine Rolle. Da die wichtigsten klinisch relevanten Allergene inzwischen in gereinigter Form als rekombinante Allergene zur Verfügung stehen, kann das Sensibilisierungsmuster der betroffenen Allergiker mittels Komponenten-aufgelöster In-vitro-Diagnostik auf molekularer Ebene erfasst werden. Solche Daten erlauben möglicherweise Aussagen über den Schweregrad und die Persistenz der allergischen Erkrankung sowie zur Prognose einer spezifischen Immuntherapie (SIT). Das Potenzial dieses Ansatzes ist noch in kontrollierten klinischen Studien zu prüfen. Weiterhin werden im vorliegenden

Beitrag im Kontext der atopischen Dermatitis (AD), der allergischen Rhinitis, des allergischen Asthmas und des atopischen Marsches verschiedene weitere Screening-Biomarker, diagnostische und prognostische Biomarker, Biomarker für den Schweregrad der Erkrankungen und prädiktive Biomarker vorgestellt und diskutiert. Ein erheblicher Anteil der Immuntherapien allergischer Erkrankungen wird traditionell in personalisierter Weise mit Individualrezepturen durchgeführt, die häufig aus Mischungen zahlreicher Allergenextrakte bestehen. Eine gesicherte Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit dieses Ansatzes liegt nicht vor. In Deutschland wurde durch die Therapieallergene-Verordnung (TAV) festgelegt, dass Allergenprodukte für die SIT von Insektengiftallergien, gegen Pollen früh blühender Bäume und Gräserpollen sowie gegen Hausstaubmilben zukünftig ausschließlich als zugelassene Arzneimittel in den Verkehr gebracht werden dürfen. Die personalisierte SIT mit Individualrezept-

turen wird somit auf seltenere allergische Erkrankungen eingeschränkt, für die die Generierung umfassender klinischer Daten aufgrund der geringen Patientenzahlen problematisch ist. Verschiedene rekombinante Allergene werden inzwischen in klinischen Prüfungen der Phase III untersucht. Im Gegensatz zu Allergenextrakten bieten rekombinante Allergene die Möglichkeit, den Patienten mit einer Mischung exakt derjenigen Moleküle zu behandeln, gegen die eine Sensibilisierung besteht. Die Umsetzung dieses personalisierten, innovativen Immuntherapieansatzes innerhalb des bestehenden regulatorischen Rahmens stellt allerdings eine Herausforderung dar.

Schlüsselwörter

Allergische Erkrankungen · Biomarker · Personalisierte Immuntherapie · Individualrezeptur · Rekombinante Allergene

Personalised medicine for the diagnosis and treatment of allergic diseases**Abstract**

Immunoglobulin E (IgE) mediated allergic diseases are characterised by heterogeneous clinical phenotypes and a large variety of different sensitisation patterns. Apart from genetic predisposition several environmental factors play a role in sensitisation and elicitation of symptoms. Since the majority of clinically relevant allergens are now available as purified recombinant allergens component-resolved in vitro diagnosis allows the sensitization profile of allergic patients to be determined at the molecular level. Such data may allow physicians to draw conclusions on the severity and persistence of a given allergic disease and to predict the outcome of allergen-specific immunotherapy (SIT). However, the potential of this approach needs to be demonstrated in controlled clinical trials. Moreover, in the context of atopic dermatitis, allergic rhinitis, allergic bronchial asthma

as well as the atopic march several screening-biomarkers, diagnostic and prognostic biomarkers, biomarkers of severity and predictive biomarkers are presented and discussed in this article. Traditionally a relevant proportion of allergen-specific immunotherapies is performed in a personalised manner using named patient products manufactured on the basis of an individual prescription. Such named patient products are often mixtures containing several allergen extracts from different sources. However, there is no proven evidence for the safety and efficacy of this approach. In Germany the Therapy Allergen Ordinance ("Therapieallergene-Verordnung", TAV) regulates that in the future allergen products for SIT of insect venom allergies, allergies to pollen of early flowering trees and grass pollen and house dust mite allergies cannot be marketed as named

patient products, but always require a marketing authorisation. Thus personalised SIT with named patient products is restricted to the treatment of less prevalent allergies, for which the generation of state-of-the-art clinical data is more difficult. Several recombinant allergens are currently evaluated in phase III clinical trials. In contrast to allergen extracts recombinant allergens offer the possibility to treat patients with a precisely adjusted mixture of the disease-eliciting allergen molecules. However, the implementation of this personalised approach to SIT within the given regulatory framework represents a challenge to regulators.

Keywords

Allergic disease · Biomarker · Personalised immunotherapy · Named patient product · Recombinant allergens

Mit Blick auf ihren Aussagegehalt und die Einsatzgebiete unterscheidet man in der Regel 5 verschiedenen Biomarkertypen [28], die bei allergischen Erkrankungen von Bedeutung sein könnten. Im Folgenden werden einige Beispiele und ihre Einsatzmöglichkeiten im Kontext der AD, der allergischen Rhinitis, des allergischen

Asthmas und des atopischen Marsches dargestellt.

Screening-Biomarker

Da die AD und Allergien zu den häufigsten Erkrankungen zählen, wäre das frühe Erkennen von Individuen mit einem

hohen diesbezüglichen Risiko für gezielte Präventionsmaßnahmen durchaus sinnvoll [29]. Da für die Entstehung der AD und die IgE-Sensibilisierung eine genetisch bedingte Störung der epidermalen Barrierefunktion von großer Bedeutung ist [30], würden sich für ein solches Screening genomische Biomarker, wie

z. B. Mutationen bzw. Varianten im Filaggrin-Gen oder im Gen für die epidermale Anti-Protease SPINK5/LEKTI [31], anbieten.

Diagnostische Biomarker

Diagnostische Biomarker spielen in der Allergologie aufgrund der folgenden Aspekte eine wichtige Rolle:

- der Vielfalt der möglichen Allergene als Provokationsfaktoren,
- der großen Variabilität des Sensibilisierungsspektrum,
- der großen phänotypischen Heterogenität bei der AD, der allergischen Rhinitis und beim Asthma.

Diese Aspekte lassen einerseits auf ein breites Spektrum an möglichen Differenzialdiagnosen, aber auch auf die Komplexität des Phänotyps „Allergie“ schließen. Hier unterschied man bislang z. B. die IgE-assoziierte von der nicht-IgE-assoziierten Form der AD. Das Sensibilisierungsprofil, das durch das allergenspezifische IgE bestimmt wird, ist für das Meiden von Provokationsfaktoren der AD – wie z. B. von Hausstaubmilben oder Nahrungsmitteln – von großer Bedeutung. Auch beim Asthma ist der Nachweis einer IgE-Sensibilisierung über Prick-Hauttestungen und/oder serologische Tests zur phänotypischen Klassifizierung [32] und für therapeutische Entscheidungen (z. B. für den Einsatz von Anti-IgE-Therapeutika) [33] von großer Bedeutung. Die oben erwähnten Fortschritte in der molekularen Diagnostik der Sensibilisierungsmechanismen und die Aufschlüsselung der Spezifität der individuellen IgE-Antwort erlauben nun die Identifizierung validierter diagnostischer Biomarker, die zur Gestaltung der personalisierten Therapie und von Präventionsstrategien wichtig sein werden.

Prognostische Biomarker

Die frühe Identifizierung von Kindern mit einem hohem Risiko für allergisches Asthma wäre wichtig [29], um rechtzeitig und individuell abgestimmte Präventionsmaßnahmen ergreifen zu können. Bei der AD scheint das frühe Auftreten einer IgE-Sensibilisierung (insbesondere gegen be-

stimmte Nahrungsmittel wie Erdnuss) für den weiteren Verlauf von Bedeutung zu sein [34]. Da ca. 50–60% der Kinder mit AD vor dem 10. Lebensjahr eine Remission ohne Rhinitis oder Asthma erfahren, könnten entsprechende prognostische Biomarker die Patienten identifizieren, die keine besondere Präventionsmaßnahmen benötigen. Darüber hinaus könnten auch bestimmte genomische Marker wie Mutationen im Filaggrin-Gen oder im IL-4-Gen mit einem hohen Risiko für eine IgE-Sensibilisierung und den atopischen Marsch assoziiert sein [35].

Biomarker für den Schweregrad der Erkrankung

Eine optimale Kontrolle der Entzündungsreaktion und der damit einhergehenden Symptomatik ist das oberste Ziel bei der Behandlung allergischer Erkrankungen wie der AD, der allergischen Rhinitis und dem allergischen Asthma. Sie wird in der Regel durch den Einsatz validierter klinischer „Scoring“-Instrumente wie dem SCORAD oder EASI gewährleistet. Diese Beurteilungsinstrumente sollten jedoch – nicht zuletzt für den möglichen Einsatz als Surrogat-Biomarker in klinischen Studien (s. unten) – idealerweise durch in vitro messbare Biomarker der Entzündungsreaktion ergänzt werden. Die Chemokine TARC/CCL17 und MDC/CCL22 [36, 37] korrelieren sehr gut mit dem Schweregrad der AD und dem therapeutischen Ansprechen. Beim allergischen Asthma [38, 39] muss dies für das Osteopontin [40] oder für das fraktionierte exhalierete NO (FeNO) noch bestätigt werden [41].

Prädiktive Biomarker

Eine der Grundideen der personalisierten Medizin ist das Vermeiden bedeutender Nebenwirkungen von Therapieverfahren bei Patienten, die von diesen nicht profitieren bzw. die diese schlechter vertragen werden als andere. Prädiktive – meist pharmakogenomische – Biomarker bergen das Potenzial, Patienten zu identifizieren, die auf die Therapie ansprechen. Bei allergischen Erkrankungen wäre der Einsatz prädiktiver Biomarker aufgrund der hier bestehenden Gefahr einer syste-

mischen anaphylaktischen Reaktion bei einer Hyposensibilisierungstherapie sehr wünschenswert. Beim allergischen Asthma könnten wiederum das Osteopontin und die Eosinophilie als Marker zur Auswahl der Patienten für neuartige Therapien von Bedeutung sein [42]. Auch der IL-4-Rezeptor-Gen-Polymorphismus scheint wichtige Informationen über die Ansprechbarkeit auf IL-4-Rezeptor-Antagonisten zu liefern [43]. Der Einsatz sog. Surrogat-Biomarker wäre zur Planung und Auswertung von klinischen Studien bei der AD, der allergischen Rhinitis und bei Asthma sehr wichtig. Seit Jahren wird vermutet, dass bestimmte Untergruppen des allergenspezifischen IgG4 als potenzieller Biomarker für eine erfolgreiche Hyposensibilisierung herangezogen werden können [44].

Allergenspezifische Immuntherapie

Die spezifische Immuntherapie (SIT) IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen wird traditionell mit Allergenextrakten aus natürlichen Ausgangsmaterialien (z. B. Pollen, Hausstaubmilben, Insektengiften) durchgeführt. Diese Extrakte enthalten sowohl die auslösenden Allergene in unterschiedlichen Konzentrationen als auch nichtallergene Bestandteile (z. B. weitere Proteine oder Glykoproteine oder Polysaccharide). In Europa sind die Allergenextrakte oft an Aluminiumhydroxid adsorbiert, und die Applikation erfolgt durch subkutane Injektion. Als Alternative gibt es Präparate zur sublingualen Anwendung entweder in Tropfenform oder als Tabletten. Ziel der Behandlung ist die Induktion einer klinischen und immunologischen Toleranz gegenüber den auslösenden Allergenen und eine nachhaltige Beeinflussung des Krankheitsverlaufes, insbesondere einer Verhinderung des Fortschreitens des atopischen Marsches sowie der Entwicklung eines allergischen Asthma bronchiale bei Inhalationsallergien [45]. Die Wirksamkeit der SIT gilt für die Insektengiftallergie und die allergische Rhinitis bei saisonalen Allergenen als gut belegt. Weniger deutlich ausgeprägt scheinen ihre Effekte bei perennialen Allergien und bei allergischem Asthma zu sein; die diesbe-

zügliche Datenlage ist insbesondere bei Kindern gering [45]. Die bedeutsamsten Nebenwirkungen bei der SIT sind allergische Reaktionen, da das Allergen dem Patienten in steigenden Mengen zugeführt wird. Die subkutane Immuntherapie sollte daher von erfahrenen Allergologen durchgeführt werden.

Der Mechanismus der spezifischen Immuntherapie ist noch nicht vollständig geklärt. Regulatorische T-Zellen und die Induktion von IL-10 scheinen eine wichtige Rolle zu spielen. Vielfach beobachtet man auch einen Anstieg von allergenspezifischem IgG4 und die Veränderung weiterer immunologischer Marker [1, 46]. Bisher steht allerdings kein Biomarker zur Verfügung, der als Surrogatmarker den Erfolg einer SIT beim einzelnen Patienten anzeigt. Zur Bewertung der Wirksamkeit der SIT in placebokontrollierten Studien ist man auf einen kombinierten Score angewiesen, der sowohl die allergischen Symptome unter natürlicher Exposition als auch den Verbrauch antiallergischer Medikamente erfasst (European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases. 2008, CHMP/EWP/18504/2006). Seit ca. 10 Jahren werden auch klinische Studien mit rekombinant hergestellten Allergenprodukten durchgeführt [47, 48]. Neben einzelnen hochgereinigten Allergenen mit naturidentischer Aminosäuresequenz und Proteinstruktur sowie hypoallergenischen Varianten mit reduzierter IgE-Reaktivität und Cocktails von Allergenen aus einer Spezies, wurden auch Fusionsproteine aus Allergenen oder deren Bruchstücken mit nichtallergenischen Proteinanteilen zur Verstärkung und oder Modulation der Immunantwort in klinischen Studien eingesetzt [47, 49]. Ein weiterer innovativer Ansatz, der ebenfalls das Stadium der klinischen Prüfung erreicht hat, ist der Einsatz synthetischer Peptide, die Teile der Allergensequenz umfassen [50]. Ziel ist dabei die Induktion einer allergenspezifischen regulatorischen T-Zell-Antwort, die zur klinischen Toleranz führen soll.

Personalisierte Immuntherapie allergischer Erkrankungen mit Allergenextrakten

Die SIT mit Allergenextrakten wird traditionell und bedingt durch die große Vielfalt und Individualität allergischer Erkrankungen oftmals in individueller Weise oder mit individualisierten Anteilen durchgeführt. So kann z. B. die individuell unterschiedliche Sensitivität der Patienten eine Anpassung der SIT-Erhaltungsdosis erforderlich machen. Weiterhin kommen bei Allergikern häufig Sensibilisierungen gegen mehrere Allergenquellen vor (z. B. gegen Baumpollen und Gräserpollen), die traditionell mittels individuell hergestellter Allergenmischungen behandelt werden. So werden z. B. in den USA Allergen-Stammextrakte fast ausschließlich vom Allergologen selbst auf die Anwendungsdosis verdünnt und Allergenmischungen in der Praxis hergestellt [51]. Innerhalb der EU ist die Situation heterogen. Während die SIT z. B. in Skandinavien ausschließlich mit zugelassenen und in Chargen hergestellten Fertigarzneimitteln betrieben werden kann, gibt es in vielen EU-Mitgliedstaaten Ausnahmen für sog. Individualrezepturen, die auf der Basis einer Verschreibung für einen einzelnen Patienten hergestellt werden und keiner Zulassung bedürfen [52, 53, 54]. Insbesondere Allergenextraktmischungen wurden und werden häufig als Individualrezeptur verschrieben und nach dem jeweiligen Sensibilisierungsspektrum des betroffenen Patienten zusammengestellt. Hierbei wird in der Regel die Dosis des einzelnen Allergenextraktes anteilig reduziert, sodass bei der Mischung mehrerer, nicht kreuzreagierender Allergene Zweifel an der Wirksamkeit der Einzelkomponenten angebracht sind. Bei Individualrezepturen basiert die verschriebene Dosis in der Regel auf Erfahrungswerten und nur selten auf Dosisfindungsdaten aus kontrollierten Studien. Die Evidenz für die Wirksamkeit dieser individualisierten SIT mit Allergenextrakten ist sehr begrenzt. Innerhalb der EU wird also ein erheblicher Anteil der allergenspezifischen Immuntherapien mit Allergenprodukten durchgeführt, deren Sicherheit und Wirksamkeit nur eingeschränkt beurteilt werden kön-

nen. In Deutschland wurden bereits seit Ende der 1970er-Jahre Allergenextrakte für die SIT als Fertigarzneimittel zugelassen. Parallel gibt es aber auch heute noch nach dem Arzneimittelgesetz (§ 21(2) Nr 1 g) die Möglichkeit, Therapieallergene ohne Zulassung auf Basis einer individuellen Verschreibung in den Verkehr zu bringen. Durch die Therapieallergene-Verordnung (TAV) wurde diese Möglichkeit aber auf Produkte zur Behandlung von weniger häufigen Allergien beschränkt, während für Allergenextrakte aus Bienen- und Wespengift, Hausstaubmilben, Gräserpollen und Pollen früh blühender Bäume die Zulassungspflicht obligatorisch ist (Details s. [55]). Als Auswirkung der TAV hat sich in Deutschland die Verwendung von Allergenextraktmischungen, für die keine Daten zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen, erheblich reduziert. Gleichzeitig schränkt die TAV aber auch die individuelle Therapiefreiheit der Allergologen insbesondere im Hinblick auf personalisierte Therapieansätze ein.

Personalisierte Immuntherapie allergischer Erkrankungen mit rekombinanten Allergenen

Allergenextrakte enthalten neben meist mehreren allergenen Proteinen immer auch zahlreiche nichtallergene Proteine und weitere Bestandteile. In Pollen des Wiesenlieschgrases sind beispielsweise bisher 9 verschiedene Allergene bekannt (<http://www.allergen.org/search.php?allergenSource=Phleum+pratense>), die teilweise auch noch in mehreren nah verwandten Isoformen vorkommen. Schwankungen in der Proteinbiosynthese führen in Allergenextrakten zu unterschiedlichen Gehalten der einzelnen Allergene. Dies und die Tatsache, dass das Expressionsniveau von Proteinen abhängig von ihrer Funktion sehr unterschiedlich ist (z. B. Speicherproteine vs. regulatorische Proteine), führt dazu, dass der Gehalt an Einzelallergenen in einem Allergenextrakt nur in den seltensten Fällen bei allen relevanten Allergenen im optimalen Bereich für die durchzuführende Immunisierung liegt.

Die Ende der 1980er-Jahre erstmals geglückte Herstellung rekombinanter Al-

lergene eröffnete die Möglichkeit, Mischungen biotechnologisch hergestellter Allergene zu entwickeln, bei denen die Konzentration jedes einzelnen Antigens optimiert ist. Im Sinne eines personalisierten Ansatzes wäre es außerdem möglich, jeden Patienten mit genau der Kombination von Allergenmolekülen zu behandeln, die für die Auslösung der allergischen Symptome verantwortlich sind [21, 48, 56]. Nach den gültigen EU-Regularien ist allerdings für jede individuelle rekombinante Allergenkombination eine separate zentrale Zulassung erforderlich. Diese erfordert einen vollständigen Datensatz einschließlich eigener Wirksamkeitsstudien für die spezifische Antigenkombination [57]. Aufgrund der großen Vielfalt möglicher Sensibilisierungsmuster ist diese Anforderung in der Praxis nicht zu erfüllen, da z. B. zur Wirksamkeitstestung bestimmter Allergenkombinationen nur sehr kleine Patientenkollektive zur Verfügung stehen. Zur Verwirklichung einer individuellen SIT mit rekombinanten Allergenen müssten daher zunächst praktikable regulatorische Ansätze geschaffen werden.

Perspektiven

Es ist davon auszugehen, dass das wachsende Arsenal an validierten Biomarkern in Zukunft zu einem Wandel in unserem Verständnis der Pathophysiologie allergischer Erkrankungen führen wird. Eine Biomarker-basierte Stratifizierung der Patienten mit AD, allergischer Rhinitis und allergischem Asthma in einer frühen Phase der Erkrankungen könnte den Weg für eine maßgeschneiderte und gezielte Therapie mit neuartigen Wirkstoffen und rekombinanten Allergenen ebnen. Darüber hinaus besteht die Hoffnung, dass frühe und personalisierte Interventions- und Präventionsstrategien im Sinne einer krankheitsverändernden Strategie (disease modifying strategy) den Verlauf allergischer Erkrankungen beeinflussen können.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. S. Vieths

Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen
stefan.vieths@pei.de

Prof. Dr. T. Bieber

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Die folgenden Aktivitäten der letzten 5 Jahre von S. Vieths könnten als potenzieller Interessenkonflikt in Bezug auf den vorliegenden Artikel wahrgenommen werden: Ein Vortragshonorar von Phadia (heute Thermofisher), Uppsala, ein Honorar der Fresenius Akademie, Dortmund für die Organisation eines Seminars über Nahrungsmittelallergene, Honorare als Expertengutachter für die Allergen Online Datenbank des Food Allergy Resource and Research Program, University of Nebraska, Lincoln, NE, USA, sowie eine frühere Beteiligung als Gesellschafter des Instituts für Produktqualität in Berlin und Beratungshonorare durch das Institut. T. Bieber: kein Interessenkonflikt anzugeben.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Soyer OU, Akdis M, Ring J et al (2013) Mechanisms of peripheral tolerance to allergens. *Allergy* 68:161–170
2. Bieber T, Jagobi C (2012) Atopic and allergic contact dermatitis. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder H, Frew AJ, Weyand CM (Hrsg) *Clinical immunology: principles and practice*. Elsevier, Philadelphia, S 531–542
3. Bieber T (2008) Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 358:1483–1494
4. Spergel JM (2010) From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 105:99–106, quiz 107–109, 117
5. Barnetson RC, Gawkrödger D (1993) Atopic dermatitis. In: Holgate ST, Church MK (Hrsg) *Allergy*. Gower Medical Publishing, London, S 28
6. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al (2008) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 63(Suppl 86):8–160
7. Organization WA (2011) White book on allergy. World Allergy Organization, Milwaukee
8. Wenzel SE (2012) Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 18:716–725
9. Asher MI, Montefort S, Björkstén B et al (2006) Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 368:733–743
10. Ben-Shoshan M, Clarke AE (2011) Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy* 66:1–14
11. Thomas WR (2011) The advent of recombinant allergens and allergen cloning. *J Allergy Clin Immunol* 127:855–859
12. Sastre J (2010) Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy* 40:1442–1460
13. Asero R (2012) Component-resolved diagnosis-assisted prescription of allergen-specific immunotherapy: a practical guide. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 44:183–187
14. Melioli G, Compalati E, Bonini S et al (2012) The added value of allergen microarray technique to the management of poly-sensitized allergic patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 12:434–439
15. Ballmer-Weber BK, Hoffmann-Sommergruber K (2011) Molecular diagnosis of fruit and vegetable allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11:229–235
16. Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA (2011) Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Pediatr Allergy Immunol* 22:454–461
17. Gaubet JC, Kondo Y, Urisu A et al (2011) Molecular diagnosis of egg allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11:210–215
18. Fiocchi A, Nowak-Węgrzyn A (2011) The fascinating world of molecular diagnosis in the management of food allergy: nondum matura est. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11:200–203
19. Lidholm J, Ballmer-Weber BK, Mari A et al (2006) Component-resolved diagnostics in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 6:234–240
20. Steckelbroeck S, Ballmer-Weber BK, Vieths S (2008) Potential, pitfalls, and prospects of food allergy diagnostics with recombinant allergens or synthetic sequential epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 121:1323–1330
21. Vrtala S (2008) From allergen genes to new forms of allergy diagnosis and treatment. *Allergy* 63:299–309
22. Wenzel S (2012) Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy* 42:650–658
23. Anto JM, Pinart M, Akdis M et al (2012) Understanding the complexity of IgE-related phenotypes from childhood to young adulthood: a Mechanisms of the Development of Allergy (MEDALL) seminar. *J Allergy Clin Immunol* 129:943–954
24. Illi S, Mutius E von, Lau S et al (2004) The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 113:925–931
25. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T et al (2013) Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 68:498–506
26. Bieber T (2012) Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy* 67:1475–1482
27. Bieber T, Cork M, Reitamo S (2012) Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy. *Allergy* 67:969–975
28. Bieber T (2013) Stratified medicine: a new challenge for academia, industry, regulators and patients. *Future Medicine*, London
29. Savenije OE, Kerkhof M, Koppelman GH et al (2012) Predicting who will have asthma at school age among preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 130:325–331
30. Irvine AD, McLean WH, Leung DY (2011) Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 365:1315–1327

31. Briot A, Deraison C, Lacroix M et al (2009) Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med* 206:1135–1147
32. Szefer SJ, Wenzel S, Brown R et al (2012) Asthma outcomes: biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 129:9–23
33. Morjaria JB, Proiti M, Polosa R (2011) Stratified medicine in selecting biologics for the treatment of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11:58–63
34. Marenholz I, Kerscher T, Bauerfeind A et al (2009) An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 123:911–916
35. Heimall J, Spergel JM (2012) Filaggrin mutations and atopy: consequences for future therapeutics. *Expert Rev Clin Immunol* 8:189–197
36. Kou K, Aihara M, Matsunaga T et al (2012) Association of serum interleukin-18 and other biomarkers with disease severity in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 304:305–312
37. Furue M, Matsumoto T, Yamamoto T et al (2012) Correlation between serum thymus and activation-regulated chemokine levels and stratum corneum barrier function in healthy individuals and patients with mild atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 66:60–63
38. Erzurum SC, Gaston BM (2012) Biomarkers in asthma: a real hope to better manage asthma. *Clin Chest Med* 33:459–471
39. Gibeon D, Chung KF (2012) The investigation of severe asthma to define phenotypes. *Clin Exp Allergy* 42:678–692
40. Samitas K, Zervas E, Vittorakis S et al (2011) Osteopontin expression and relation to disease severity in human asthma. *Eur Respir J* 37:331–341
41. Bot CM de, Moed H, Bindels PJ et al (2013) Exhaled nitric oxide measures allergy not symptoms in children with allergic rhinitis in primary care: a prospective cross-sectional and longitudinal cohort study. *Prim Care Respir J* 22:44–50
42. Jia G, Erickson RW, Choy DF et al (2012) Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 130:647–654
43. Slager RE, Otulana BA, Hawkins GA et al (2012) IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor alpha antagonist. *J Allergy Clin Immunol* 130:516–522
44. Shamji MH, Ljorring C, Francis JN et al (2012) Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. *Allergy* 67:217–226
45. Cappella A, Durham SR (2012) Allergen immunotherapy for allergic respiratory diseases. *Hum Vaccin Immunother* 8:1499–1512
46. Fujita H, Meyer N, Akdis M et al (2012) Mechanisms of immune tolerance to allergens. *Chem Immunol Allergy* 96:30–38
47. Valenta R, Linhart B, Swoboda I et al (2011) Recombinant allergens for allergen-specific immunotherapy: 10 years anniversary of immunotherapy with recombinant allergens. *Allergy* 66:775–783
48. Cromwell O, Niederberger V, Horak F et al (2011) Clinical experience with recombinant molecules for allergy vaccination. *Curr Top Microbiol Immunol* 352:27–42
49. Cramer R, Kundig TM, Akdis CA (2009) Modular antigen-translocation as a novel vaccine strategy for allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 9:568–573
50. Moldaver D, Larche M (2011) Immunotherapy with peptides. *Allergy* 66:784–791
51. Cox L, Esch RE, Corbett M et al (2011) Allergen immunotherapy practice in the United States: guidelines, measures, and outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 107:289–299, quiz 300
52. Annequin MC, Dayan-Kenigsberg J, Erlandsson-Persson K et al (1999) Allergen regulation in European countries. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe* 93:21–37
53. May S, Kaul S, Lüttkopf D et al (2009) Regulation, role and future of named patient products in Germany. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe* 96:193–197
54. Kroon AM (2003) The EAMG position on the regulation of existing products for treatment with special reference to named patient products (NPPs). *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe* 97:7–14
55. Englert L, May S, Kaul S et al (2012) The therapy allergens ordinance („Therapieallergene-Verordnung“). Background and effects. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 55:351–357
56. Egger M, Hauser M, Himly M et al (2009) Development of recombinant allergens for diagnosis and therapy. *Front Biosci* 1:77–90
57. Kaul S, Englert L, May S et al (2010) Regulatory aspects of specific immunotherapy in Europe. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 10:594–602