

Allergologie*

T. Zuberbier, T. Dörr



Die Zahl der von Allergien Betroffenen nimmt europaweit weiterhin so stark zu, dass das Europäische Parlament 2015 eine Interessengemeinschaft für Allergie und Asthma gegründet hat. Denn während rund 100 Millionen Europäer unter allergischer Rhinitis leiden, haben geschätzte 45 % von diesen niemals eine Allergiediagnose und entsprechende Behandlung erhalten [1]. Der Anstieg der Pollenallergien liegt vor allem an den veränderten Klima- und Umweltbedingungen. Doch neben der klassischen Pollenallergie spielen auch Allergene in Nahrungsmitteln, Arzneimitteln, Metallen und anderen Materialien eine bedeutsame Rolle. Entsprechend der breiten Varianz der Allergene ist auch deren Bedeutung für den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich: Während beispielsweise Pollenallergiker die Zeit der allergenen Belastung einschätzen können, leben viele Menschen mit Nahrungsmittelallergien in Unsicherheit vor möglichen verdeckten Allergenquellen.

Neues aus der Grundlagenforschung

Aufgrund der steigenden Prävalenz ist es erfreulich, dass es in der Grundlagenforschung eine ganze Reihe von neuen Ansätzen gibt. Ein hochaktueller Aspekt sind die Zusammenhänge der enteralen Mikrobiota mit der Sensibilisierung und Ausprägung von Allergien.

Eine im März durch die Europäische Stiftung für Allergieforschung (ECARF) ausgezeichnete Forschungsarbeit konnte zeigen, dass die Interaktion des bakteriellen Peptidoglykan (PGN) mit dem Pattern-Recognition-Receptor NOD2 eine wichtige Rolle in der Immunantwort spielt. Ein Fehlen einer der beiden Komponenten führt im lymphatischen Gewebe des Darms zu einer vermehrten Aktivierung von Th²-Zellen, deren Zytokinmuster durch IL-4, IL-5 und IL-13 geprägt ist. Diese induzieren in B-Zellen den Immunoglobulin-Switch zu IgE. Entsprechend erhöht sich die IgE-Konzentration und damit das Ausmaß von Sensibilisierung und allergischen Reaktionen [2]. Diese Erkenntnisse könnten die inter- aber auch intraindividuelle Variabilität des Schweregrades von Nahrungsmittelallergien bei gleichem Sensibilisierungsgrad erklären und ergänzen ältere Erkenntnisse, dass Antazida-Therapien ebenfalls Nahrungsmittelallergien verstärken [3].

Neues aus der klinischen Forschung

Die Entwicklung von Biologika, monoklonalen Antikörpern gegen verschiedene Liganden und ihre Rezeptoren, hat in den letzten Jahren in vielen medizinischen Indikationen die Behandlung revolutioniert. An der Allergologie schien diese Entwicklung jedoch vorbeizugehen. Dies hat sich nun geändert.

Mit der Erkenntnis, dass in unterschiedlichen allergischen Erkrankungen oft spezifische Patienten-Subpopulationen bestehen und die Signalstoffe unterschiedlich bedeutsam sind, kann eine Biologika-Therapie sehr spezifisch und individualisiert angewendet werden.

Aktuell befinden sich viele Biologika für die Anwendung bei allergischen Erkrankungen in der Prüfung und hierzu werden in den nächsten Monaten interessante Forschungsergebnisse erwartet (► **Tab. 1**).

Neues aus den Leitlinien

Neben verschiedenen internationalen Positionspapieren und Leitlinien sind im deutschsprachigen Raum die Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien [5] sowie die Leitlinie für Neurodermitis [6] überarbeitet worden.

* Dieser Beitrag ist zuerst erschienen in Compendium Dermatologie 2016; 12: 8 – 10.

► **Tab. 1** Überblick über Biologika und deren Entwicklungsstand [4].

Target	pathophysiologische Bedeutung	Biologika	Studienprogramm
IgE	IgE kann mit Fc-Teil an Mastzellen binden; bei Antigenbindung kommt es zur Quervernetzung der IgE-Moleküle mit Aktivierung und Degranulation der Mastzelle	Omalizumab (freies und membran-gebundenes IgE)	zugelassen für Asthma (2003) und Urtikaria (2014)
		QGE031/Ligelizumab (freies und membran-gebundenes IgE; höhere Affinität als Omalizumab)	Chronisch spontane Urtikaria und Asthma
		Quilizumab (nur membran-gebundenes IgE)	Chronisch spontane Urtikaria
CD20	Oberflächenprotein von B-Lymphozyten in Reifung	Rituximab (Anti-CD20-mAb)	Urtikaria und Fallberichte für die atopische Dermatitis
CD25	Oberflächenprotein-aktivierte T-Lymphozyten; kostimulatorisches Signal für IL-2-Rezeptor	Daclizumab (Anti-CD25-mAb)	Asthma
IL-1 β	proinflammatorisches Zytokin, das in vielen autoinflammatorischen Erkrankungen eine Rolle spielt	Canakinumab (anti-IL-1 β -Antikörper)	Urtikaria
		Rilonacept (IL1-Rezeptordomänen, das IL-1 β abfängt)	Urtikaria
		Anakinra (rekombinanter IL-1-Rezeptor-antagonist)	Atopische Dermatitis
IL-4	wird von Th ² -Zellen produziert und hält sie über autokrinen Loop am Leben; Induktion des IgE-Switch in B-Zellen; Stimulation von Mukusproduktion in Becherzellen (z. B. Epithel des Respirationstrakts)	Altrakinecept	Asthma
		VAK694	Asthma und für Allergische Rhinitis
		AMG-317	Asthma
		Dupilumab	Asthma und atopische Dermatitis
		Pitrakinra	Asthma
		QBX258	Asthma
IL-5	Induktion der Reifung eosinophiler Granulozyten	Mepolizumab (anti-IL-5-mAb)	zugelassen für rezidivierendes eosinophiles Asthma seit 12/2015
		Reslizumab (anti-IL-5-mAb)	Asthma
IL-9	wird von Th ² -Zellen produziert und aktiviert diese im autokrinen Loop; induziert die Reifung und Anlockung von Mastzellen	Enokizumab	Asthma
IL-13	wird von Th ² -Zellen produziert; Induktion des IgE-Switch in B-Zellen; Stimulation von Mukus-Produktion in Becherzellen; Myofibroblastendifferenzierung; Kontraktilität glatter Muskelzellen	Anrukinzumab	Asthma
		GSK679586	
		Lebrikizumab	
		Tralokinumab	Asthma und allergische Rhinitis
IL-17	wird von T-Zellen und NK-Zellen produziert; induziert die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 β , IL-6, IL-8 und TNF α	Secukinumab (Anti-IL-17-mAb)	Asthma
		Brodalumab (Anti-IL-17R-mAb)	
TNF	proinflammatorisches Zytokin	Golimumab	Asthma
		Infliximab	Asthma, Urtikaria (Fallberichte) und atopische Dermatitis (Fallberichte)
		Etanercept	Asthma, Urtikaria (Fallberichte) und atopische Dermatitis (Fallberichte)

Nahrungsmittelallergien

In der Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien wird in klar strukturierten Algorithmen die Vorgehensweise bei Nahrungsmittelallergien und den Differentialdiagnosen dargestellt. Hierbei wird den neuen Erkenntnissen zu möglichen Augmentationsfaktoren und dem Wissen über verspätete IgE-vermittelte Reaktionen Rechnung getragen. Das diagnostische Vorgehen (► **Abb. 1**) zeigt die Komplexität, die neben einer sorgfältigen Anamnese in der Diagnostik eine Auswahl von Hauttests oder In-vitro-Diagnostik erfordert. In der Hauttestung können grundsätzliche Reaktionen auf native Allergene mit hoher Sensitivität erkannt werden. Eine neue Domäne der In-vitro-Diagnostik ist das Erkennen von allergenen Profilen im Rahmen der molekularen Allergiediagnostik. Bedeutsam ist diese vor allem in der Einschätzung der zugrunde liegenden Sensibilisierung und des möglichen Schweregrades neuer Reaktionen. Ebenso bedeutsam ist die nochmals unterstrichene Empfehlung, die noch immer weit verbreiteten IgG-Untersuchungen nicht durchzuführen. Wörtlich heißt es in der Leitlinie: „Bestimmungen von Immunglobulin G(IgG)- oder IgG4-Antikörpern bzw. Lymphozytentransformationstests mit Nahrungsmitteln erlauben keine Unterscheidung von Gesunden und Erkrankten [...] [7], weder bei Nahrungsmittelallergie noch bei Nahrungsmittelunverträglichkeit. Die mangelnde diagnostische Spezifität bedingt viele positive Befunde bei Gesunden“ [5].

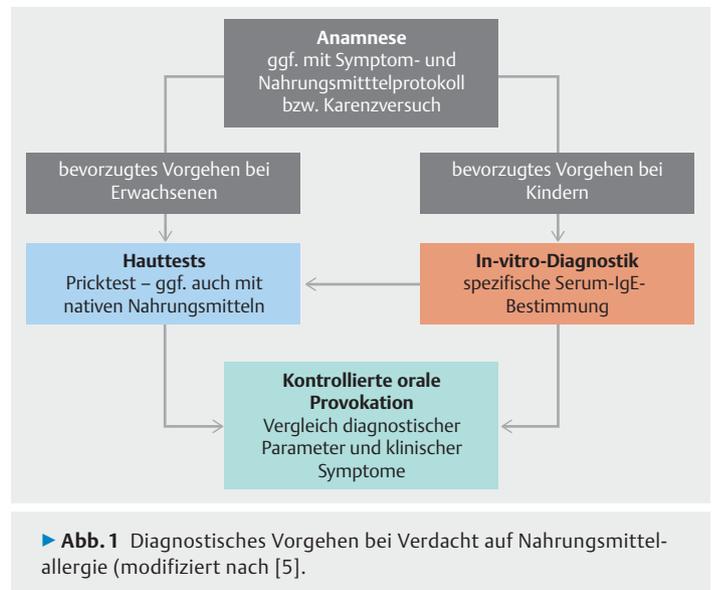
Goldstandard bleibt letztendlich die kontrollierte orale, möglichst doppel-blinde Provokationstestung zur Überprüfung der klinischen Relevanz bei nicht eindeutiger Anamnese, welche stationär durchgeführt werden sollte.

Neurodermitis

Die deutschsprachige Leitlinie zur Neurodermitis trägt ebenfalls zu einer klareren therapeutischen Empfehlung bei. Bislang stehen noch keine Präparate für die systemische Therapie aus der Gruppe der Biologika für die atopische Dermatitis zur Verfügung. Hier sind die positiven Erwartungen für die Zukunft berechtigt (siehe oben).

In der therapierefraktären schweren Neurodermitis haben daher das zugelassene Präparat Ciclosporin und bei dessen Versagen der Off-label-Use von Azathioprin weiterhin ihren Stellenwert.

Zur Bedeutung der Immuntherapie bei Neurodermitis wird die spezifische Immuntherapie eindeutig empfohlen, wenn es um Inhalationsallergene und primär begleitende Inhalationsallergien, Rhinitis und Asthma geht. Anerkannt wird außerdem, dass in einzelnen Fällen mit schwerer Neurodermitis eine spezifische Im-



► **Abb. 1** Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie (modifiziert nach [5]).

muntherapie den Hautzustand verbessern kann. Des Weiteren setzt sich die Leitlinie mit den neuesten Ergebnissen über alternative Herangehensweisen wie diätetischen Supplementen und alternativmedizinischen Therapien auseinander. So konnte beispielsweise Bioresonanztherapie in Studien keinen Einfluss auf die Neurodermitis zeigen.

Auch im haftungsrechtlichen Sinne haben diese Aussagen zu den empfohlenen aber insbesondere auch den nicht empfohlenen Tests und Therapien wie IgG-Bestimmungen oder Bioresonanz der Leitlinien eine hohe Relevanz für die klinische Tätigkeit der Ärzte, insbesondere auch im Rahmen ihrer neu definierten umfassenden Aufklärungspflicht gegenüber dem Patienten.

Neue Angebote für Patienten

Die Bedeutung von Allergien wird inzwischen auch in vielen Bereichen der Gesellschaft gesehen. Auch wenn in Deutschland leider für Allergien noch immer nicht die gesamtgesellschaftliche Relevanz angemessen berücksichtigt wird, so wäre ein Vorhalten eines Adrenalin-Pens in Schulen ebenso wünschenswert wie das zu lobende Vorhandensein eines Defibrillators an öffentlichen Orten. Hierzu gibt es gute private Initiativen. Eine ist die „Allergikerfreundliche Kommune“ der Stiftung ECARF in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Heilbäderverband. Unter dem Motto „Lebensqualität trotz Allergie“ stehen deutschlandweit bereits mehrere Feriendestinationen zur Verfügung. Weitere werden folgen (► **Abb. 2**)



► **Abb. 2** Zertifizierte allergikerfreundliche Kommunen (modifiziert auf der Basis von Google Maps).

ZUSAMMENFASSUNG

Lange Zeit waren Allergien trotz ihrer Häufigkeit in der Bevölkerung sehr gering in der pharmakologischen Forschung abgebildet. Jetzt scheint ein neues Zeitalter anzubrechen. Die Vielzahl der in der Prüfung befindlichen Biologika zeigt, dass inzwischen den Patienten, die an therapierefraktären schweren allergischen Erkrankungen leiden, berechtigterweise Hoffnung gemacht werden kann. Mit Omalizumab und Mepiluzumab sind bereits 2 Präparate zugelassen. Ebenso wichtig wie die Erforschung der neuen Wirkstoffe sind jedoch Leitlinien und Metaanalysen, die klare Handlungshinweise für den niedergelassenen Arzt geben, welche in der Vergangenheit verwendeten Therapien sich in klinischen Studien nach der Zulassung als nicht wirksam erweisen. Nicht zuletzt muss den Betroffenen jedoch aktiv geholfen werden. Erschreckend ist hierbei die unverändert hohe Rate an nicht korrekt behandelten Patienten. Neue Therapien nutzen nur, wenn sie angewandt werden. Der Arzt ist hier auch als Berater gefragt.

Interessenkonflikt

Prof. Zuberbier hat Forschungsstipendien und Honorare erhalten von ALK, Almirall, Abbvie, Astellas, Bayer Health Care, Bencard, Berlin Chemie, FAES,

HAL, Henkel, Kryolan, Leti, Meda, Menarini, Merck, MSD, Novartis, Pharmasquire, Quintiles, Serono, Stallergenes, Takeda, Teva, UCB. Er ist Mitglied im Komitee der WHO-Initiative "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma", Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), Stiftungsvorsitzender des European Centre for Allergy Research Foundation (ECARF), Generalsekretär des Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN) sowie Mitglied des Committee on Allergy Diagnosis and Molecular Allergology der World Allergy Organisation. Frau Dörr gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Torsten Zuberbier
Klinik für Dermatologie, Venerologie
und Allergologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin
E-Mail: Torsten.Zuberbier@charite.de

Literatur

- [1] European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Associations. News. Press Release: EP Interest Group on Allergy and Asthma. 25.05.2015 <http://www.efanet.org/resources/26-library/news/2628-interest-group-on-allergy-and-asthma>
- [2] Volz T et al. NOD2 signaling critically influences sensitization to orally ingested allergens and severity of anaphylaxis. DOI: 10.1111/exd.12952; P006 (O01/02)
- [3] Jensen-Jarolim E et al. Nahrungsmittel-Allergien und Ulkustherapie. ÖAZ 2004; 22
- [4] Boyman O et al. EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. Allergy 2015; 70: 727–754
- [5] Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B et al. Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies. Allergo J Int 2015; 24: 256–293
- [6] Werfel T, Aberer W, Ahrens F et al. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. J Dtsch Dermatol Ges 01 2016; 14: 01e1–e75
- [7] Zeng Q, Dong SY, Wu LX et al. Variable food-specific IgG antibody levels in healthy and symptomatic Chinese adults. PLoS one 2013; 8: e53612

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-123809>
Akt Dermatol 2017; 43: 17–20
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541