



Ludger Klimek



Thomas Kündig



Gabriela Senti

Neue Applikationsformen

Immuntherapie bei allergischer Rhinitis

Ludger Klimek, Thomas Kündig, Gabriela Senti, Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden

Zusammenfassung

Allergische Erkrankungen entstehen durch fehlgeleitete immunologische Reaktionen gegen Umweltsubstanzen. Die Immunantwort gegen Allergene wird durch T-Lymphozyten gesteuert und ist gekennzeichnet durch das Entstehen eines Interleukin (IL)-4-, IL-5- und IL-13-dominierten Th2-Zytokinmusters. Die **spezifische Immuntherapie (SIT)** ist die einzige kausale Therapie IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen. Durch Veränderung der grundlegenden immunologischen Mechanismen allergischer Krankheitsbilder kann sie auch in den natürlichen Krankheitsverlauf eingreifen. Der Entwicklung eines Asthma bronchiale (sogenannter Etagenwechsel) oder dem Auftreten neuer Sensibilisierungen auf andere Allergene kann so bei einem Teil der Patienten entgegengewirkt werden.

Die **intra-lymphatische Immuntherapie (ILIT)** ist eine hochpotente Applikationsform der Immuntherapie. Die ILIT zeigte in bisherigen Studien einen geringeren Aufwand und weniger Nebenwirkungen bei gleicher Wirksamkeit als die aktuellen Standard-SIT-Formen. Es fehlen aber noch die großen, bestätigenden Studien, um Fragen der Optimierung (Dosis, Injektionsintervalle, Allergenformen, Adjuvanzen etc.), der Indikationen (Rhinitis, Asthma, atopische Dermatitis) oder der Zielgruppen (Kinder, Jugendliche) zu klären.

Die **epikutane Immuntherapie (EPIT)** ist eine mögliche zukünftige Immuntherapie von Allergien. Die EPIT ist kaum invasiv und besteht im Wesentlichen aus dem Aufkleben von sechs Pflastern während sechs Wochen. Sie erscheint somit als patientenfreundliche spezifische Immuntherapie mit wenig Nebenwirkungen, geringem Aufwand und guter Wirksamkeit. Noch fehlen aber genügend Studien, um die allgemeine Verwendung in der Praxis empfehlen zu können.

Verbesserungspotenzial für die SIT allgemein steckt insbesondere in der Formulierung der Allergene und der Applikationsform, um die Nebenwirkungen zu minimieren. ILIT und EPIT könnten hier wesentliche Verbesserungen bringen, jedoch sind weitere klinische Studien erforderlich und auch geplant.

Schlüsselwörter: Umweltsubstanzen, intra-lymphatische Immuntherapie (ILIT), epikutane Immuntherapie (EPIT)

Abstract

Allergic diseases are among the most common diseases of humans. The immune response towards allergens is regulated by T-lymphocytes and characterized by an interleukin (IL)-4, IL-5 and IL-13 dominated Th2 cytokine profile.

Allergen-specific immunotherapy (AIT) is the only causative treatment option and is able to change the natural course of the disease, e.g. to prevent the development of asthma and new sensitizations.

Die Prävalenz IgE-vermittelter Allergien wie der allergischen Rhinitis hat weltweit zugenommen. Bis zu 35 Prozent der Bevölkerung westlicher Länder sind bereits davon betroffen¹. Typische Begleiterkrankungen der allergischen Rhinitis wie allergische Konjunktivitis, Asthma bronchiale, atopische Dermatitis und Nahrungsmittelallergien beeinträchtigen die Patienten zusätzlich.

Allergische Krankheiten entstehen durch Fehlregulation der immunologischen Reaktion gegen an sich harmlose Produkte aus der Umwelt. In der Sofortphasenreaktion werden aus Mastzellen und Basophilen unter anderem Histamin, Leukotriene, Prostaglandine und Carboxypeptidasen. Allgemein wird die Immunantwort gegen Allergene durch T-Lymphozyten gesteuert und die Fehlregulation betrifft die übermäßige Entwicklung eines von Interleukin (IL)-4, IL-5 und IL-13 dominierten Th2-Zytokinmusters. Allergien können durch Verabreichung des betreffenden Allergens spezifisch behandelt werden, wobei eine allergische Immunantwort in Richtung einer normalen Immunität verändert werden soll.

Die spezifische Immuntherapie (SIT) ist die einzige kausale Therapie IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen. Sie ist über 100 Jahre alt. Als einzige Therapie greift sie in die grundlegenden immunologischen Mechanismen allergischer Krankheitsbilder und somit auch in den natürlichen Krankheitsverlauf ein. Der Entwicklung eines Asthma bronchiale (sogenannter Etagenwechsel) oder dem Auftreten neuer Sensibilisierungen auf andere Allergene kann so bei einem Teil der Patienten entgegengewirkt werden^{2,3}. Eine Hyposensibilisierung durch subkutane Injektion (SCIT) bei Patienten mit bereits vorhandenem Asthma bronchiale sollte mög-

Birkenpollen.



Foto: Eriks Z / Shutterstock

Classically, the allergen extract has been applied subcutaneously to the patient. New application methods to deliver the allergen to the patient have been developed in recent years.

The intralymphatic immunotherapy (ILIT) has been evaluated in clinical trials and was demonstrated to be a highly potent application route with low effort and few side effects while having equal efficacy if compared with current standard AIT forms. However, large studies that answer important questions concerning optimal dose, injection intervals, new allergen forms, use of adjuvants, etc. are still missing. Moreover, it has to be evaluated whether different indications like rhinitis, asthma, or atopic dermatitis are suitable for ILIT and whether it is useful in children.

Epicutaneous immunotherapy (EPIT) is a possible alternative application form. EPIT is minimally invasive and basically consists of the affixation of allergen containing patches to the epidermis over six weeks. From the studies performed so far, the authors concluded that epicutaneous immunotherapy is safe and efficacious in a dose-dependent manner with six patches only. EPIT is attracting increasing attention because of its capacity to offer a safe, needle-free, and potentially self-administrable treatment option for IgE-mediated allergic diseases.

ILIT and EPIT may become more important in the future, however, further clinical studies are required and in preparation.

Key words: allergens, intralymphatic immunotherapy (ILIT), epicutaneous immunotherapy (EPIT)

lichst frühzeitig erfolgen, da sie nach gängiger Empfehlung nur durchgeführt werden sollte, wenn (unter Therapie) die FEV1 über 70 Prozent bzw. der PEF über 80 Prozent liegen.

Der immunologische Mechanismus der SIT ist bis heute nicht letztendlich geklärt. Klar ist lediglich, dass durch die wiederholte Verabreichung der Allergenextrakte eine Immunantwort bestehend aus T-Helfer-1-Zellen, regulatorischen T-Zellen und allergenspezifischem IgG4 induziert wird, welche insgesamt der T-Helfer-2-medierte IgE-vermittelte Allergie entgegenwirkt. Die subkutane Immuntherapie (SCIT) galt in Deutschland lange Zeit als Goldstandard der SIT.

Die gesunde Immunantwort unterscheidet sich von der allergischen durch eine hohe Anzahl spezifischer regulatorischer T-Zellen.

Die allergische Immunantwort entsteht durch Aktivierung spezifischer Th2-Lym-

phozyten durch hohe Mengen IL-4, IL-5 und IL-13, wodurch IgE-produzierende B-Lymphozyten und die Effektorzellen der allergischen Entzündungsreaktion generiert und aktiviert werden. Mit zunehmender Chronizität der Allergie sind an der Krankheit auch Th1-Zellen mit Produktion von IFN-gamma und TNF-alpha beteiligt. Die Th1-Zellen sind an der Zerstörung des Gewebes im entzündeten Organ direkt beteiligt^{4,5}. In jüngster Zeit wurde zudem die Bedeutung IL-17-produzierender (Th17-) Zellen in der chronischen Entzündung gezeigt⁶. Sie entstehen bei chronischer Aktivierung von Epithelzellen mittels TGF-beta und IL-6 und können allergische Effektorzellen aktivieren. Th17-Zellen induzieren zudem Chemokine (z. B. IL-8), die neutrophile Granulozyten anziehen und ihr Überleben verlängern.

Seit längerer Zeit ist bekannt, dass sowohl bei der SIT als auch bei der normalen Immunantwort gegen Allergene T-Zellen

entstehen, die große Mengen an IL-10 und/oder TGF-beta produzieren⁷⁻⁹. Durch diese beiden regulatorische Zytokine werden die Proliferation und die Zytokinproduktion der Effektor-T-Zellen unterdrückt. Diese T-Zellen entwickeln sich, wie die anderen Subpopulationen auch, aus naiven Vorläufern zu einer eigenständigen regulatorischen T-Zell-Population. Sie werden deshalb als regulatorische T-Zellen (Treg) bezeichnet. Es sind allergenspezifische T-Zellen, die durch die Produktion immunregulatorischer Zytokine und durch eine schwachen Proliferation gekennzeichnet sind und für ihre regulatorische Wirkung eine ständige Aktivierung über dendritische, antigenpräsentierende Zellen und Kontakt mit dem Antigen benötigen. Entsprechend exprimieren sie in hohem Maße verschiedene Aktivierungsmarker wie den IL-2-Rezeptor CD25. Im frühen Entwicklungsstadium sind sie zudem typischerweise durch den Transkriptionsfaktor FOXP3 (Forkhead-Box-Protein-3) charakterisiert⁹. Treg und FOXP-3 benötigen zu Ihrer Entwicklung aus naiven Vorläufern hohe Mengen Antigen sowie TGF-alpha. Bei der Bestimmung der Anzahl peripherer Treg nach Antigenstimulation von Blutlymphozyten von Allergikern und Gesunden zeigte sich, dass sich die gesunde von der allergischen Immunantwort ausschließlich durch die hohe Menge allergenspezifischer Treg im Verhältnis zu den Th1- und Th2-Zellen und durch die Bildung einer spezifischen Toleranz unterscheiden⁴. Das Generieren einer hohen Anzahl peripherer Treg und eine Induktion immunologischer Toleranz gegen ein Allergen ist deshalb das eigentliche Ziel der SIT. Treg sind allerdings nur durch ihre Funktion definiert und sind daher keine einheitliche Population.

Blühende Gräser.



Foto: MinsZ21 / Shutterstock

Eine erfolgreiche SIT beruht auf der Entwicklung von Treg und spezifischer Toleranzinduktion.

Die Aktivierung naiver T-Zellen in Verbindung mit dendritischen Zellen (DZ) kann sowohl zu Th1- und Th2- als auch zu Th17- oder Treg führen. Eine genügend hohe Anzahl Treg im Verhältnis zu den Effektor-T-Zellen ist notwendig, um die Immunantwort im Gleichgewicht zu halten. Alle funktionellen T-Zell-Subpopulationen – auch die Treg – entstehen aus denselben naiven Vorläufern unter Einwirkung verschiedener Zytokine und entwickeln sich in voneinander unabhängige Subpopulationen^{10,11}. Die Entwicklung der verschiedenen funktionellen T-Zelltypen wird durch Zytokine und den daraus hervorgehenden Transkriptionsfaktoren gesteuert. Mittels IL-12 werden die Th1-Zellen mit dem Transkriptionsfaktor T-BET gebildet. Durch IL-4 entstehen Th2-Zellen mit dem Transkriptionsfaktor GATA-3. Die Entwicklung des Transkriptionsfaktors in regulatorischen T-Lymphozyten wird durch verschiedene Zytokine stimuliert^{6,12}. Die entsprechenden Transkriptionsfaktoren sind sichere Marker der einzelnen T-Zell-Subpopulationen.

Unter Anwendung hoher Antigenmengen bei der SIT und SLIT (sublinguale Immuntherapie) werden sTGF-beta-spezifische Treg induziert, wie sie zur Entwicklung von spezifischer Immuntoleranz notwendig sind¹²⁻¹⁵. Zur Induktion von Toleranz und spezifischen Treg ist prinzipiell vom Antigen nur die Bindungsstelle für MHC-II auf dem T-Zellrezeptor notwendig. Deshalb kann immunologische Aktivierung und Toleranz durch SIT auch allein mit einer Peptidmischung von immunogenen T-Zell-Epitopen erzeugt werden¹⁶. Wie bei der gesunden Immunabwehr wird bei der erfolgreichen SIT die fehlgeleitete,

allergische Immunantwort in eine normale, durch Treg ausgewogene, zurückgeführt. Dies führt zu einer allergenspezifischen Toleranz und einer hohen Zahl IL-10-sezierender Treg^{13,17}. Die Toleranz muss ständig wieder durch Aktivierung der Treg aus einem Memorypool erzeugt werden. Im Verlauf der SIT wird IL-10 ebenfalls durch B-Zellen und dendritischen Zellen sowie durch Monozyten/Makrophagen produziert, womit diese Zellen an der Aufrechterhaltung des toleranten Zustands beteiligt werden¹⁸.

Die Allergenmenge und -Bindungsstärke bestimmen das Zytokinmuster der T-Zellen.

Lösliches Antigen/Allergen muss durch antigenpräsentierende Zellen (APZ) aufgenommen, verarbeitet, als Peptid an die MHC-Moleküle der Klasse II (HLA-DR, DQ, DP) gebunden und über den spezifischen T-Zellrezeptor T-Zellen dargereicht werden. Zusätzliche Bindungsmoleküle und Rezeptoren (accessory molecules) helfen bei schwacher Antigenbindung oder kleinen Antigenmengen, die wirksame Bindungskraft zwischen APZ und T-Zelle zu verstärken. Eine hohe Anzahl von Interaktionen zwischen den antigenspezifischen T-Zellen und den APZ über das an MHC-II-Moleküle gebundene Antigenpeptid und den T-Zellrezeptor ist notwendig, um eine T-Zelle vollständig zu aktivieren. Eine suboptimale Interaktion zwischen APZ und T-Zelle durch zu geringe Mengen Antigen führt zu einer nur teilweisen T-Zellaktivierung und Entwicklung eines IL-4/IL-5-dominierten Th2-Zytokinmusters. Offensichtlich werden zur Entwicklung eines Th1-Zytokinmusters und auch von IL-10-produzierenden Treg wesentlich höhere Allergenkonzentrationen benötigt. Dabei spielt die Stärke der individuellen Antigener-

kennung durch MHC-II-Moleküle mit den T-Zellrezeptoren eine bedeutende Rolle. Tatsächlich scheint es, dass die Bindung von allergenen T-Zell-Peptiden bei Allergikern wesentlich geringer ist als bei Nichtallergikern. Nach dem chemischen Massenwirkungsgesetz, das grundsätzlich auch für biologische und biochemische Reaktionen gilt⁸, kann dies durch höhere Antigenmengen aufgewogen werden. Insgesamt ergibt sich daraus zwangsläufig, dass große Mengen Allergen, wie sie bei der SIT über längere Zeit verabreicht werden, bevorzugt eine normale Immunität mit IL-10/TGF-beta und IgG4/IgA-Antikörperbildung induzieren^{8,19,20}. Allergiker und Nichtallergiker erkennen grundsätzlich dieselben immunogenen Determinanten (Epitope) in einem Allergen²⁰.

Die periphere Toleranz ist nicht nur durch eine unterdrückte Zellproliferation und Zytokinproduktion gekennzeichnet, sondern auch durch ihre Reversibilität. Tatsächlich können die im Verlauf der SIT spezifisch inaktivierten T-Zellen durch Behandlung mit IL-2 und IL-15 oder mit IL-4 reaktiviert werden. Dabei führt eine Behandlung mit IL-2 oder IL-15 gleichzeitig mit einer Antigenstimulation zur Reaktivierung der Immunantwort unter Ausbildung eines Th-1/Th0-Zytokinmusters und IgG-Antikörperproduktion^{13,18}. Im Gegensatz dazu reaktiviert IL-4 aus der immunogenen Umgebung bei Antigenkontakt ein Th2-Zytokinmuster. Vor allem zeigte sich, dass die Entstehung von FOXP3 und Treg durch den GATA-3 Transkriptionsfaktor und IL-4 von Th2-Zellen direkt unterdrückt wird^{10,21}. Dies hat insofern praktische Bedeutung, als die SIT in einem aktiven polyallergischen oder atopischen Zustand nur bedingt erfolgreich sein kann. Eine möglichst frühzeitige angewende-

Heuschnupfen.



Foto: TungCheung/Shutterstock

te SIT wird deshalb erfolgreicher sein als eine zu spät einsetzende Immuntherapie²².

Standard-Immuntherapie

Als Standard der SIT gelten zurzeit die subkutane (SCIT) und die sublinguale (SLIT) Applikationsform der Immuntherapie. Die Behandlung erfolgt im Allgemeinen ambulant. Die empfohlene Überwachungszeit nach der Injektion beträgt eine halbe Stunde. Die SIT wird meist mittels häufig wiederholter Allergengaben eingeleitet und dann mit höheren Allergendosen über bis zu etwa drei Jahren fortgeführt.

Durch Kopplung der Allergene an Alginat, Aluminiumhydroxid, Kalziumphosphat oder Tyrosin entstehen Depot-Allergenpräparate, aus denen nach Applikation das Antigen verzögert freigesetzt wird und somit dessen Verträglichkeit erhöht.

Die klinische Wirksamkeit der SIT konnte in diversen kontrollierten prospektiven Studien gezeigt werden^{23,24}. Die oft über die eigentliche Therapiezeit hinaus anhaltende klinische Verbesserung und signifikante Reduktion des Medikamentenverbrauchs²⁵ ist häufig begleitet von den oben genannten immunologischen Mechanismen einer Veränderung der Immunantwort^{2,26,27}. In den letzten Jahrzehnten wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der SIT stetig verbessert, sodass die Inzidenz anaphylaktischer Reaktionen noch zwischen 0,0005 und 0,01 Prozent liegt²⁸.

Dieser Goldstandard ist aber auch mit wesentlichen Unannehmlichkeiten und Risiken für den Patienten sowie mit hohen Kosten verbunden. Trotz der beschriebenen Vorteile der SCIT zieht nur ein kleiner Prozentsatz der Allergiepazienten diese der symptomatischen Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden vor²⁹. Viele Pati-

enten empfinden die SCIT als zu aufwendig und zu lange andauernd.

Besonders die sublinguale Anwendungsform hat sich hierbei als mögliche Alternative etablieren können. Bei der SLIT wird das Allergenpräparat täglich verabreicht. Je nach Präparat und Hersteller lässt der Patient einmal pro Tag oder mehrmals pro Woche eine Tablette (oder Tropfen) unter der Zunge zergehen. Die Therapie dauert in der Regel auch zwei bis drei Jahre. Bei Produkten mit Gräserpollen konnte bereits eine vielversprechende Erfolgsquote bei geringen Nebenwirkungen beobachtet werden³⁰.

Eine weitere Strategie, die Behandlung spezifischer und damit eventuell verträglicher zu machen, ist die Verwendung von rekombinanten Allergenen. Heute gebräuchliche Extrakte enthalten unzählige für die Desensibilisierung unnötige Komponenten. Genau definierte rekombinante Allergenmoleküle würden erlauben, den Patienten nur mit denjenigen Allergenmolekülen zu therapieren, auf die er auch wirklich allergisch reagiert. Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie, bei welcher Patienten mit rekombinanten Lieschgraspollenallergen behandelt wurden, zeigte im Jahr 2005 erfolgsversprechende Resultate³¹.

Zwei weitere alternative Strategien, die den Patienten weniger aufwendige, kürzere und risikoärmere Behandlungen versprechen, wurden am Universitätsspital Zürich in den letzten Jahren entwickelt und in ersten klinischen Versuchen erprobt: die intralymphatische und die epikutane Immuntherapie.

Intralymphatische Immuntherapie (ILIT)

Allgemeines

Die Wirksamkeit der SIT kann möglicherweise am effektivsten gesteigert werden,

wenn die Modulation des allergisch reagierenden Immunsystems direkt im Lymphknoten stattfindet.

Ergebnisse in Mausmodellen und in ersten klinischen Studien haben gezeigt, dass eine Injektion von Allergenen direkt in subkutane Lymphknoten die Wirksamkeit der SIT deutlich verstärkt³². Die Anzahl der Injektionen für eine Desensibilisierung könnte so möglicherweise auf drei und die Allergendosis um den Faktor 10 bis 100 reduziert werden. Injektionen in subkutane Lymphknoten können sonografisch gesteuert schnell und einfach ausgeführt werden. Die Schmerzbelastung ist vergleichbar mit der Injektion bei der konventionellen SCIT. Im Vergleich zu einer venösen Punktion wurden sie von Patienten sogar als weniger schmerzhaft empfunden³³.

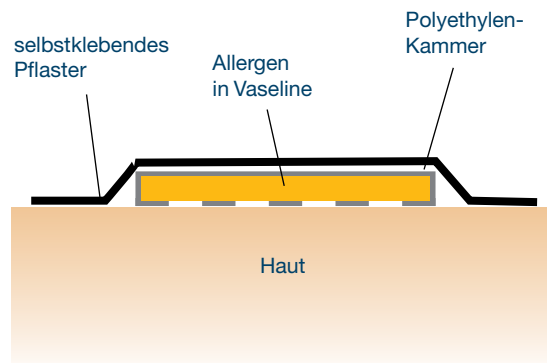
Wirkungsweise

Der Ort, wo dendritische Zellen, T-Helferzellen und B-Zellen für eine erfolgreiche Immuntherapie interagieren müssen, sind die Lymphknoten. Die intralymphatischen Injektionen der Allergenextrakte erfolgen unter Ultraschallkontrolle in die inguinalen Lymphknoten.

In einer randomisierten Studie zeigte sich, dass drei niedrig dosierte intralymphatische Injektionen die nasale Toleranz gegenüber Gras-Pollen-Extrakt im gleichen Maß erhöhten wie eine konventionelle SCIT über drei Jahre mit insgesamt 56 hoch dosierten Allergeninjektionen. Ähnliche Resultate zeigten sich bei den Symptomen der allergischen Rhinitis während der Pollensaison.

Die Injektionen erwiesen sich als einfach und nahezu schmerzlos durchführbar. Um die Schmerzintensität zu überprüfen, wurden Studienteilnehmer gebeten, den Schmerz einer venösen Blutentnahme (i.v.) mit dem Schmerz der gleichzeitig erfolgten ILIT auf

Schema 1: Epikutane Immuntherapie: Pflaster mit perforierter Polyethylenkammer, enthaltend das Allergen in Vaseline³⁷.



einer visuellen Analogskala (VAS) zu vergleichen, wobei keine Unterschiede angegeben wurden. Eine analoge Studie von Hylander et al.³⁴ kam zu ähnlichen Ergebnissen.

Witten et al.³⁶ haben kürzlich eine klinische Studie veröffentlicht, welche denselben Allergen-Extrakt, dieselbe Dosis und dieselbe intralymphatische Applikationsart verwendete. Obwohl ihre doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit 38 Patienten nach drei oder sechs intralymphatischen Injektionen von Gräserpollen-Extrakt ermutigende immunologische Veränderungen ergab (regulatorische T-Zell-Antwort, erhöhte IgG4-Spiegel), wurden keine Verbesserungen der klinischen Parameter (Symptomen- oder Medikations-Scores) beobachtet. Im Unterschied zu unserer Studie³⁷ erfolgten die Injektionen in nur zweiwöchigem Abstand, was entgegen den allgemeinen Empfehlungen der Impfimmunologie zu kurz ist, um sukzessive Wellen von antigenspezifischen Immunantworten ohne Interferenz zu entwickeln³⁸. B-Gedächtniszellen-Bildung und Affinitätsreifung brauchen Phasen mit geringer Antigen-Präsenz in den Lymphfollikeln, damit die Konkurrenz um das Antigen zu einer positiven Auswahl von hochaffinen B-Zellen führen kann. Ausserdem tendiert die pulsatile Antigen-Kinetik, wie sie mit monatlichen Injektionen erreicht wird, zu einer Th1-polarisierten Immunantwort, während andauernde Antigenexposition durch häufige Injektionen eher zu Th2-polarisierten Immunantworten führen³⁹. Die von Witten et al. beobachtete höhere Rate von allergischen Nebenreaktionen kann auch durch die kürzeren Injektionsintervalle erklärt werden, welche kein genügend schnelles Abklingen der durch das Aluminium-Adjuvans verursachten Entzündung im Lymphknoten erlaubt⁴⁰. Allerdings glauben diese Autoren,

dass Senti et al. und Hylander et al. möglicherweise durch eine andere, von verschiedenen Institutionen empfohlene, Auswahl der klinischen Endpunkte zu weniger positiven Ergebnissen gekommen wären⁴¹.

Epikutane Immuntherapie (EPIT)

Die Idee zur epikutanen Anwendungsform basiert auf dem Wissen, dass die Epidermis eine sehr viel höhere Dichte von spezialisierten antigenpräsentierenden Langerhans-Zellen aufweist als die Subkutis. Das gezielte Beladen dieser Zellen mit Antigen sollte eine sehr effektive Immunmodulation ermöglichen. Nach Kontakt mit Allergenen nehmen Langerhans-Zellen diese über Phagozytose auf und wandern danach in die regionären Lymphknoten, wo eine Immunantwort ausgelöst wird. Da die Epidermis nicht vaskularisiert ist, sollte zudem das Risiko einer systemischen Allergenverbreitung bei einer epikutanen Immuntherapie kleiner sein, und diese daher zu weniger systemischen allergischen Nebenwirkungen führen.

Obwohl eine solche epikutane oder transkutane Impfung schon lange als Alternative zur konventionellen Impfung bei Kinderkrankheiten oder anderen Infektionen angesehen wird^{42,43}, war eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie von 2009 bis dahin die einzige klinische Studie, die das Potenzial von Pflastern als Darreichungsform für die allergenspezifische Immuntherapie untersucht hat³⁷.

Placebokontrollierte, doppelblinde klinische Studien³⁷

37 Patienten mit einer Anamnese einer allergischen Rhinitis auf Gräserpollen, positivem Hauttest sowie positivem nasalen Provokationstest wurden in die Studie eingeschlossen und randomisiert. In Zusammenarbeit mit

der Kantonsapothek Zürich wurde ein Pflaster produziert, in welches eine gelöcherte Kammer eingebaut war. Darin wurde Gräser-Allergen in Vaseline gemischt oder enthielt – im Falle des Placebos – nur Vaseline (Schema 1).

Die Pflaster wurden drei Monate in wöchentlichen Abständen auf den Oberarm des Patienten geklebt und jeweils nach 48 Stunden wieder entfernt. Nach 6, 12 und 18 Monaten wurden die Testungen wiederholt und in der ersten und zweiten Saison die Symptome erfasst. Zur Behandlung von Heuschnupfensymptomen bekamen alle Patienten die gleichen Medikamente zur Verfügung gestellt.

Wirksamkeit

Beim nasalen Provokationstest zeigte sich nach dem ersten Jahr eine deutliche Verbesserung bei der Verum-, aber auch bei der Placebogruppe. In aufsteigenden Allergendosen nasal applizierte Provokationslösungen riefen demnach bei den meisten Patienten nach der Pflaster-Behandlung weniger Symptome hervor. Im zweiten Jahr zeigte sich jedoch nur noch in der Verumgruppe eine anhaltende, statistisch signifikante Besserung im nasalen Provokationstest. Nach einer Saison haben die Patienten jeweils die Verbesserung auf einer Symptomskala im Vergleich zu vor der Therapie eingeschätzt. Bei dieser subjektiven Einschätzung haben sich die Symptome nur in der Verumgruppe signifikant verbessert. Die Inzidenz eines milden lokalen Ekzems an der Applikationsstelle war bei der Verumgruppedeutlich erhöht im Vergleich zur Placebogruppe. Das Auftreten eines Ekzems deutet aber gleichzeitig auch auf eine Aktivierung von T-Zellen hin, möglicherweise bedingt durch die relativ lange Verweilzeit (48 Std.) des Pflasters.

In einer zweiten DBPC-Studie wurden von $n = 157$ gescreenten Personen $n = 132$ mit einer Anamnese einer allergischen Gräserpollen-Rhinokonjunktivitis und positivem konjunktivalem Provokationstest (KPT) eingeschlossen. Je 33 Patienten randomisiert in vier Gruppen erhielten sechs gleiche Pflaster mit entweder Placebo oder 10-HEP- (Histamin Equivalent Prick), 50-HEP- oder 100-HEP-Allergen-Extrakt aus sechs häufig vorkommenden Gräserpollen. Die ersten Pflaster wurden mindestens vier Wochen vor der Gräserpollensaison appliziert. Die Auftragstelle wurde zuvor mit Klebeband sechsmal abgezogen („tape stripping“⁴⁵). Nach acht Stunden wurden die Pflaster jeweils von den Patienten selbst entfernt. Bei Beginn der Pollensaison wurden die Applikationen mit den restlichen fünf Pflastern begonnen, welche in wöchentlichen Abständen an immer unterschiedlichen Stellen am Arm angebracht wurden.

Die Patienten wurden nach der Anbringung der Pflaster überwacht und telefonisch zu Symptomen befragt und/oder anlässlich der Visiten untersucht. Heuschnupfsymptome wurden mittels VAS erfasst und andere Symptome sowie die benutzte Medikation mittels Patiententagebuch festgehalten. Außerdem wurden KPT und Haut-Pricktests (SPT) durchgeführt. Diese Wirksamkeitsparameter wurden vor und vier bis fünf Monate nach Behandlung und in der nachfolgenden Gräserpollensaison gemessen.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung der subjektiven Heuschnupfsymptome anhand der VAS. Sekundäre Endpunkte waren wöchentliche VAS-Bewertungen der subjektiven Heuschnupfsymptome während der Gräserpollen-Saison, die Verwendung von symptomatisch wirkenden Medikamenten, Veränderungen in KPT und SPT sowie die Sicherheit.

Die Studie wurde nach den Richtlinien der „International Conference on Harmonization“ über die gute klinische Praxis (Good Clinical Practice, ICH-GCP) und der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Insgesamt konnten Daten von 110 Patienten vier bis fünf Monate nach Behandlung und von 93 Patienten im Follow-up auf Wirksamkeit analysiert werden, von letzteren je 22 in der Placebo- und der 10-HEP-Gruppe sowie von 25 in der 50-HEP- und von 24 in der 100-HEP-Gruppe. Die Baseline-Charakteristiken, insbesondere die klinischen Parameter, der Gruppen unterschieden sich nur unbedeutend.

Im ersten Jahr (2008) wurden die Symptome der allergischen Rhinitis (AR) während der Gräserpollen-Saison in der Gruppe mit der hohen Dosierung um über 30 Prozent, im zweiten Jahr (2009) um 24 Prozent gegenüber Placebo reduziert. Die subjektive Verbesserung der AR-Symptomatik in der Folgesaison gegenüber der Behandlungssaison war statistisch signifikant und dosisabhängig. Höhere Dosen waren mit vermehrten unerwünschten Medikamentennebenwirkungen (AEs) verbunden, in erster Linie Jucken, Rötung, Quaddeln oder Ekzem. Elf systemische AEs waren mild (Grad 1 oder 2), aber erforderten Behandlung und führten zum vorzeitigen Ausschluss. Die Ausfallhäufigkeit wegen AEs betrug 8,3 Prozent. Es wurden keine schwerwiegenden AEs (SAEs) verzeichnet.

Bei den KPT und den SPT wurden keine statistisch signifikanten Verbesserungen festgestellt.

Insgesamt erwies sich die EPIT in den beiden Studien als sicher, aber nicht ohne systemische Nebenwirkungen. Die höchste Dosis verzeichnete den besten klinischen Nutzen, aber auch die meisten, vor allem lokalen, Nebenwirkungen.

Schlussfolgerung

Der immunologische Mechanismus der gesunden und der allergischen Immunantwort, wie auch die SIT, wird durch die Aktivierung bestimmter Subpopulationen spezifischer T-Zellen und der damit verbundenen Zytokinmuster bestimmt. Die Unterdrückung eines Th2-Zytokinmusters durch Treg mittels IL-10 und/oder TGF-beta ist für den Erfolg einer SIT bestimmend. Eine Voraussetzung dafür ist, dass genügend große Mengen der einzelnen allergenen Komponenten im verwendeten Allergenextrakt vorhanden sind. Chemisch oder gentechnologisch veränderte Allergene, die von den bestehenden IgE-Antikörpern nicht erkannt werden, können zum Erreichen der notwendig hohen Dosen verwendet werden. Die Wirkung der SIT führt in einer ersten Stufe zu einer spezifischen Immuntoleranz in peripheren T-Zellen, die mit der Unterdrückung von Proliferation und Zytokinproduktion einhergeht. Die periphere Toleranz entwickelt sich sowohl bei der SIT als auch bei der SLIT und auch bei einer natürlichen Hyperimmunisierung. Der Erfolg der Immuntherapie wird durch IL-4 und den GATA-3-Transkriptionsfaktor, die Unterdrückung des typischen Treg-Transkriptionsfaktors FOXP3 und somit auch durch die Ausbildung einer spezifischen Toleranz bestimmt. Eine erfolgreiche SIT ist deshalb am ehesten bei einer normal ausgeprägten Immunität zu erwarten, während in einer polyallergischen, atopischen Umgebung der dauerhafte Erfolg einer SIT weniger gewährleistet ist^{9,13}. Große Mengen Allergen begünstigen die Entwicklung der Treg und einer immunologischer Toleranz, während kleine Mengen die Entstehung einer allergischen Th2-Antwort begünstigen. Aus immunologischer Sicht ist deshalb ein „Cluster“- oder ein „Rush“-



Foto: Kira_Yan / Shutterstock

Schnupfen.

Immuntherapie-Schema, wie es unter anderem bei Insektengiftallergien seit längerer Zeit erfolgreich angewendet wird, einer konventionellen Therapie deutlich vorzuziehen. Dass nur hohe Mengen von Antigen eine immunologische Toleranz erzeugen können, gilt für alle Formen der Applikation von Allergenen. Entsprechend führen auch bei der oralen Verabreichung von Allergenen, wie bei der SLIT, nur hohe Allergendosen zum Erfolg⁴⁷. Wo die optimale Menge bei der SIT liegt, ist noch nicht völlig geklärt. Zu geringe Mengen haben wohl keine Nebenwirkungen, aber womöglich auch keine immunregulatorische, tolerisierende Wirkung^{48,49}. Bei der SIT in hohen Mengen über längere Zeit verabreichtes Allergen induziert ein normales, durch IgG4/IgA dominiertes Antikörperspektrum.

Bei der Induktion der spezifischen Toleranz sind nur die von den T-Zellen erkannten und im Verbund mit MHC-II präsentierten immunogenen Peptide aktiv beteiligt. In Form ihrer T-Zellpeptide oder in chemisch oder gentechnologisch veränderter Form können Allergene in den notwendigen hohen Dosen, ohne Gefahr von anaphylaktischen Reaktionen, verabreicht werden^{16,50}. Bedingung dazu ist die Zerstörung der IgE-Bindungsstellen und damit der Ausschluss der IgE-produzierenden B-Zellen als APZ⁵⁰⁻⁵².

Unter Beachtung der grundlegenden Mechanismen der immunologischen Erkennung von Antigenen, der spezifischen Aktivierung von Treg und ihrer Wirkung über Zytokine auf B-Zellen und die Effektorzellen der allergischen Entzündung kann die SIT den jeweiligen Spezifitäten angepasst und im frühen Stadium einer mono- oder oligospezifischen Allergie erfolgreich angewendet werden^{22,53}.

Obschon die ILIT mit der intralymphatischen Applikation eine hochpotente Route für die Immunisierung und Immuntherapie ist, sind noch weitere Studien notwendig, um Fragen der Optimierung (Dosis, Injektionsintervalle, Allergenformen, Adjuvanzen etc.), der Indikationen (z. B. Asthma) oder der Zielgruppen (Kinder, Jugendliche) zu klären. Um die intralymphatischen Injektionen zu vermeiden, könnten Allergenformulierungen (rekombinante Allergene, Allergenkonjugate etc.) entwickelt werden, welche geeignet sind, über subkutane oder transkutane Applikation zu den Lymphknoten zu gelangen, ohne auf diesem Weg unerwünschte Immunantworten und Nebenreaktionen auszulösen. Die ILIT verspricht aber insgesamt eine größere Effizienz und weniger Risiken bei gleicher Wirksamkeit als die aktuellen Standard-SIT-Formen. Es fehlen aber noch die großen, bestätigenden Studien.

Aufgrund der vielversprechenden Resultate der klinischen Studien ist die EPIT eine mögliche zukünftige Therapie von Allergien. Die EPIT ist kaum invasiv und besteht im Wesentlichen aus dem Aufkleben von sechs Pflastern während sechs Wochen. Sie erscheint somit als patientenfreundliche spezifische Immuntherapie mit wenig Nebenwirkungen, geringem Aufwand und guter Wirksamkeit. Noch fehlen aber genügend Studien, um die allgemeine Verwendung in der Praxis empfehlen zu können.

Verbesserungspotenzial steckt insbesondere in der Formulierung der Allergene und der Applikationsform, um die Nebenwirkungen zu minimieren. Weitere klinische Studien sind erforderlich und geplant.

Interessenkonflikt

L. Klimek hat Gelder für Studiendurchführung, Berater- und/oder Gutachtertätigkeit,

Vortrags- und/oder Schulungstätigkeiten und/oder bezahlte Mitarbeit in einem wiss. Beirat erhalten von ALK-Abelló, Allergopharma, Bencard, Bionorica, Biomay, B. Ingelheim, Cytos, Circassia, HAL, GSK, Leti, Lofarma, MEDA, Novartis, Stallergenes, Roxall, T. Kündig, G. Senti: keine Interessenkonflikte.

Literatur

1. Arbes SJ Jr et al. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(2):377-83.
2. Durham SR et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *The New England journal of medicine* 1999;341(7):468-75.
3. Pajno GB et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31(9):1392-7.
4. Akdis CA, Blaser K, Akdis M. Apoptosis in tissue inflammation and allergic disease. *Curr Opin Immunol* 2004;16(6):717-23.
5. Trautmann A et al. Apoptosis and loss of adhesion of bronchial epithelial cells in asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138(2):142-50.
6. Schmidt-Weber CB. Th17 and treg cells innovate the TH1/TH2 concept and allergy research. *Chem Immunol Allergy* 2008;94:1-7.
7. Jutel M et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003;33(5):1205-14.
8. Blaser K et al. Determinants and mechanisms of human immune responses to bee venom phospholipase A2. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;117(1):1-10.
9. Schmidt-Weber CB, Blaser K. The role of the FOXP3 transcription factor in the immune regulation of allergic asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5(5):356-61.
10. Mantel PY et al. Molecular mechanisms underlying FOXP3 induction in human T cells. *J Immunol* 2006;176(6):3593-602.
11. Meiler F et al. T-cell subsets in the pathogenesis of human asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6(2):91-6.
12. Schmidt-Weber CB, Blaser K. New insights into the

- mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(6):525-30.
13. Akdis CA, Blaser K, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Chem Immunol Allergy* 2006;91:195-203.
14. Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis prevention and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(5):961-8; quiz 969.
15. Larche M. Regulatory T cells in allergy and asthma. *Chest* 2007;132(3):1007-14.
16. Muller U et al. Successful immunotherapy with T-cell epitope peptides of bee venom phospholipase A2 induces specific T-cell anergy in patients allergic to bee venom. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(6 Pt 1):747-54.
17. Jutel M et al. Mechanisms of allergen specific immunotherapy -T-cell tolerance and more. *Allergy* 2006;61(7):796-807.
18. Akdis CA, Blaser K. IL-10-induced anergy in peripheral T cell and reactivation by microenvironmental cytokines: two key steps in specific immunotherapy. *FASEB J* 1999;13(6):603-9.
19. Carballido JM et al. The intensity of T cell receptor engagement determines the cytokine pattern of human allergen-specific T helper cells. *Eur J Immunol* 1997;27(2):515-21.
20. Carballido JM et al. Bee venom phospholipase A2-specific T cell clones from human allergic and non-allergic individuals: cytokine patterns change in response to the antigen concentration. *Eur J Immunol* 1992;22(6):1357-63.
21. Mantel PY et al. GATA3-driven Th2 responses inhibit TGF-beta1-induced FOXP3 expression and the formation of regulatory T cells. *PLoS Biol* 2007;5(12): e329.
22. Finegold I. Immunotherapy: when to initiate treatment in children. *Allergy Asthma Proc* 2007;28(6):698-705.
23. Dolz I et al. A double-blind placebo-controlled study of immunotherapy with grass-pollen extract Alutard SQ during a 3-year period with initial rush immunotherapy. *Allergy* 1996;51(7):489-500.
24. Varney VA et al. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses. *J Clin Invest* 1993;92(2):644-51.
25. Calderon MA et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane database of systematic reviews* 2007(1): CD001936.
26. Pierson-Mullany LK et al. Altered allergen binding capacities of Amb a 1-specific IgE and IgG4 from ragweed-sensitive patients receiving immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84(2):241-3.
27. Larche MC, Akdis A, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006;6(10):761-71.
28. Kleine-Tebbe J et al. Specific immunotherapy (hyposensitization) for IgE-mediated allergic diseases. *Allergologie* 2010;33(1):3-34.
29. Warner JO. A century of immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(7):569-70.
30. Calderon MA et al. Prolonged preseasonal treatment phase with Grazax sublingual immunotherapy increases clinical efficacy. *Allergy* 2007;62(8):958-61.
31. Jutel M et al. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(3):608-13.
32. Senti G, Johansen P, Kundig TM. Intralymphatic immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(6):537-43.
33. Senti G et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2008;105(46):17908-12.
34. Hylander T et al. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(2):412-20.
35. Kündig ???, Senti G. Intralymphatische Therapie - zielgenau in den Lymphknoten. *HNO-Nachrichten* 2012;42(1):26.
36. Witten M et al. Is intralymphatic immunotherapy ready for clinical use in patients with grass pollen allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(5):1248-1252 e5.
37. Senti G et al. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2009;124(5):997-1002.
38. Siegrist C. *Vaccine Immunology*. In: *Vaccines*. Elsevier, Editor. 2013:14-32.
39. Guery JC et al. Selective development of T helper (Th)2 cells induced by continuous administration of low dose soluble proteins to normal and beta(2)-microglobulin-deficient BALB/c mice. *J Exp Med* 1996;183(2):485-97.
40. Kundig TM et al. Intralymphatic immunotherapy: time interval between injections is essential. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(3):930-1.
41. Malling HJ, Witten M, Poulsen LK. Reply: To PMID 24035151. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(3):931-2.
42. Frech SA et al. Use of a patch containing heat-labile toxin from *Escherichia coli* against travellers' diarrhoea: a phase II randomised double-blind placebo-controlled field trial. *Lancet* 2008; 371(9629):2019-25.
43. Glenn GM et al. Transcutaneous immunization: a human vaccine delivery strategy using a patch. *Nat Med* 2000;6(12):1403-6.
44. Senti G et al. Epicutaneous allergen-specific immunotherapy ameliorates grass pollen-induced rhinoconjunctivitis: A double-blind placebo-controlled dose escalation study *The Journal of allergy and clinical immunology* 2012;129(1):128-35.
45. Frerichs DM et al. Controlled single-step stratum corneum disruption as a pretreatment for immunization via a patch. *Vaccine* 2008;26(22):2782-7.
46. Senti G et al. Epicutaneous allergen-specific immunotherapy ameliorates grass pollen-induced rhinoconjunctivitis: A double-blind placebo-controlled dose escalation study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(1):128-35.
47. Bohle B et al. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells allergen-specific T-cell tolerance and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(3):707-13.
48. Cox L. Sublingual immunotherapy in pediatric allergic rhinitis and asthma: efficacy safety and practical considerations. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007;7(6):410-20.
49. de Blay F et al. Sublingual-swallow immunotherapy with standardized 3-grass pollen extract: a double-blind placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99(5):453-61.
50. Akdis CA, Blaser K. Regulation of specific immune responses by chemical and structural modifications of allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;121(4):261-9.
51. Akdis CA et al. A molecular basis for T cell suppression by IL-10: CD28-associated IL-10 receptor inhibits CD28 tyrosine phosphorylation and phosphatidylinositol 3-kinase binding. *FASEB J* 2000;14(12):1666-8.
52. Valenta R et al. Recombinant allergens Steps on the way to diagnosis and therapy of type I allergy *Advances in experimental medicine and biology* 1996;409:185-96.
53. Jacobsen L et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62(8):943-8.

Korrespondenzadresse

Prof. Ludger Klimek
Zentrum für Rhinologie und Allergologie
An den Quellen 10, 65183 Wiesbaden
E-Mail:
Ludger.Klimek@Allergiezentrum.org