

Vortragsszusammenfassungen

Symposium



**Allergische Spät- und Soforttypreaktionen
an Haut und Nasenschleimhaut**

Kontaktallergien auf Kosmetika

*Priv.-Doz. Dr. med. Elke Weisshaar,
Universitätsklinikum Heidelberg,
Abteilung Klinische Sozialmedizin, Heidelberg*

Bei einer Kontaktdermatitis, die als Folge des Kontakts der Haut mit äußerlichen Faktoren definiert ist, stellen Irritantien und Allergene die beiden häufigsten Ursachen dar. Bezüglich Prävalenz und Inzidenz der Kontaktdermatitis auf Kosmetika ist die Datenlage eingeschränkt. Einige bereits publizierte Arbeiten können aufgrund unterschiedlicher Methodik nicht miteinander verglichen werden. Ferner ist dabei zu beachten, dass sich manche Studien auf Patientenkollektive und andere Studien auf die Normalbevölkerung beziehen. Zu den häufigsten Allergenen in Kosmetika zählen Konservierungsstoffe, spezifische Inhaltsstoffe und Duftstoffe. Insbesondere Duftstoffe sind ubiquitär verbreitet, werden in unterschiedlichen Variationen vor allem in der westliche Welt eingesetzt und können über den Epikutantest diagnostiziert werden. Screening-Substanzen sind dabei der Duftstoff-Mix, der Duftstoff-Mix II und Lyril. Neben der privaten Verbreitung sind auch bestimmte Berufsgruppen wie zum Beispiel Friseure, Kosmetiker, Verkäufer, Reinigungskräfte, medizinisches Personal etc. von erhöhter Duftstoffexposition betroffen. Neben spezifischen allergischen Reaktionen auf Inhaltsstoffe von Kosmetika müssen insbesondere im Zusammenhang mit Duftstoffen auch irritative Reaktionen berücksichtigt werden. Diese können dann als irritative Kontaktdermatitis manifest werden und ebenfalls Hauterscheinungen im Sinne einer aerogenen Kontaktdermatitis hervorrufen.



Allergische Spät- und Sofortypreaktionen an Haut- und Nasenschleimhaut

Ein topisch appliziertes STAT1-Decoy-Oligodesoxynukleotid unterdrückt in Tiermodellen die allergische Kontaktdermatitis

*Prof. Dr. med. Markus Hecker,
Universitätsklinikum Heidelberg,
Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Heidelberg*

Zytokine spielen eine Schlüsselrolle in der Allergieentstehung durch die Aktivierung von Signalkaskaden wie dem Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT)-Signalweg, der die Expression einer Vielzahl von proinflammatorischen Genen kontrolliert. Insofern wurde die Wirksamkeit einer STAT1-Decoy-Oligodesoxynukleotid (ODN)-haltigen Salbe im Vergleich zu zwei verschiedenen Glucocorticoiden und einem Calcineurin-Inhibitor auf die Hapten-induzierte allergische Kontaktdermatitis in drei verschiedenen tierexperimentellen Modellen überprüft. Im Anschluss an die Sensitivierungsphase wurden die Testsubstanzen vor beziehungsweise nach der Haptenexposition an verschiedenen Stellen auf die Haut der Tiere aufgebracht. Die Hapten-induzierte Erythem- und Ödembildung wurde makroskopisch, histologisch sowie durch die Veränderung des Ohrgewichts beurteilt. Zusätzlich wurden Gewebeproben genommen und für die Histopathologie, Immunhistochemie und Real-time PCR-Analyse aufgearbeitet. Die Behandlung mit dem STAT1-Decoy-ODN, nicht aber mit einem entsprechenden Kontroll-ODN, schwächte die Entzündungszeichen in allen drei Tiermodellen dosisabhängig und hochsignifikant ab. Parallel dazu kam es in der Haut der Meerschweinchen nach 24 Stunden zu einem signifikanten Abfall der Zahl infiltrierender Leukozyten in der Dermis. Darüber hinaus war die Expression proinflammatorischer Moleküle wie CD40, Interferon-, den Interleukinen 1, 8 und 12 sowie von Tumornekrosefaktor deutlich reduziert. Im Hausschweinmodell zeigte das verwendete STAT1-Decoy-ODN eine vergleichbar gute Wirksamkeit, unabhängig davon, ob ein präventives oder therapeutisches Behandlungsschema gewählt wurde, und seine Präventivwirkung im Mausmodell hielt über mehr als 48 Stunden an. Insgesamt betrachtet war das verwendete STAT1-Decoy-ODN mindestens genauso wirksam wie die Komparatoren. Die topische Applikation einer solchen Nukleinsäure-haltigen Salbe könnte demnach einen neuartigen Ansatz zur Behandlung der allergischen Kontaktdermatitis und verwandter Entzündungserkrankungen der Haut darstellen. Erste klinische Daten scheinen diese Einschätzung zu bestätigen.



Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren bei atopischem Ekzem

Prof. Dr. med. Heidelore Hofmann

unter Mitarbeit von Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring und Christina Schnopp,

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität, München

Das atopische Ekzem (AE) stellt mit einer Häufigkeit von 10 – 20 % im Kindesalter und 2 – 5 % bei Erwachsenen eine der häufigsten entzündlichen Dermatosen dar. Im Management des AE spielt neben der Elimination von individuellen Provokationsfaktoren (nach Allergie-Diagnostik) und adäquater Basis-Therapie der gestörten Barrierefunktion („Hautpflege“) die antientzündliche Behandlung die entscheidende Rolle. Hier stehen Glukokortikosteroide – schwach bis mittelschwach – nach wie vor im Zentrum. Erfreulicherweise haben sich seit einigen Jahren auch topische Calcineurin-Inhibitoren (TCI) – wie Tacrolimus und Pimecrolimus – in der Behandlung des AE bewährt. Sie wirken antientzündlich ohne die bekannten Steroid-Nebenwirkungen wie Hautatrophie und besitzen darüber hinaus antipruritische Wirkung. Theoretische Überlegungen zu einer möglichen Photokarzinogenität haben in der Praxis in großen klinischen Studien und Langzeitbeobachtungen erfreulicherweise keine Bestätigung gefunden. Neben dem klassischen Einsatz im akuten Schub werden neuerdings Studien zu einer „proaktiven“ Behandlung (1- bis 2-mal/Woche) während der Remissionsphase mit guten Ergebnissen durchgeführt. Der Einsatz von TCI hat die Behandlungsmöglichkeiten des atopischen Ekzems bereichert.



Allergische Spät- und Sofortreaktionen an Haut- und Nasenschleimhaut

Nutzen der sublingualen Immuntherapie bei Pollen-induzierter saisonaler Rhinitis und Konjunktivitis

*Prof. Dr. med. Ralph Mösges,
Universitätsklinik Köln,
Institut für medizinische Statistik, Informatik und Epideminologie, Köln*

Mit steigender Prävalenz allergischer Krankheiten wächst der Wunsch nach einer effektiven – möglichst kausalen – Therapie, die für den Arzt einfach durchzuführen ist, vom Patienten gut toleriert wird, die wenig Nebenwirkungen hat und kostengünstig ist. Mit der sublingualen spezifischen Immuntherapie (SLIT) scheint eine Behandlungsmethode gefunden zu sein, die fast allen diesen Wünschen gerecht wird und somit eine sinnvolle Alternative zur klassischen subkutanen Hyposensibilisierung darstellt. Dies erklärt den zunehmenden Einsatz der SLIT zur Behandlung allergischer Atemwegserkrankungen. Schon im 2001 erschienenen Positionspapier der WHO-Arbeitsgruppe ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) wurde die SLIT als fester Bestandteil des therapeutischen Spektrums bei der Behandlung von allergischer Rhinitis und Asthma sowie deren Prävention eingeordnet [Bousquet J et al., 2001]. Dies wurde in der Fortschreibung 2008 bestätigt, die auf einem Positionspapier zur Hyposensibilisierung von 2007 aufbaut.

Die Applikation der Allergene in Tablettenform macht die sublinguale Immuntherapie noch einfacher dosierbar und applizierbar. Zum einen entfällt das Zählen der Tropfen, womit Anwendungsfehler minimiert werden und die Medikamentensicherheit erhöht werden kann. Zum anderen lässt sich eine Tablette besser über den erforderlichen Zeitraum unter der Zunge halten als eine Flüssigkeit. Viele Patienten können nur schwer die notwendige Menge des Allergenextraktes lange genug unter der Zunge halten. Gerade Kinder, die ideale Zielgruppe für eine Immunisierung „ohne Spritze“, haben hierbei oft Schwierigkeiten.

Aus diesen Gründen haben einige Hersteller von Allergenlösungen Tabletten zur SLIT entwickelt, für die in den letzten Jahren einige Studien zum Beleg von Wirksamkeit und Sicherheit dieser Applikationsform durchgeführt wurden:

Pradalier et al. zeigten in einer doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie, dass sich bei Patienten mit einer durch Gräserpollen ausgelösten allergischen Rhinokonjunktivitis unter einer Therapie mit Tropfen zur Dosissteigerung und Tabletten (Stallergenes) zum Dosierhalt die Symptome der Konjunktivitis signifikant verbesserten und einem allergischen Asthma bronchiale vorgebeugt werden konnte [Pradalier et al. 1999].

In einer Untersuchung mit 48 Kindern, die an einer durch Gräserpollen induzierten Allergie litten, fanden Caffarelli et al. heraus, dass die präseasonale sublinguale Applikation in



Tablettenform zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtsymptome, insbesondere der bronchialen Hyperreaktivität führt. Es fanden sich weder unerwünschte lokale noch systemische Reaktionen [Caffarelli et al. 2000]. In einer Studie zur Medikamentensicherheit mit dem gleichen Präparat (LAIS, Lofarma) konnten über einen Behandlungszeitraum zwischen 12 und 36 Monaten nur wenige lokale Nebenwirkungen beobachtet werden (7,5 % der Patienten). Systemische Reaktionen traten nicht auf [Lombardi et al. 2001].

In einer weiteren randomisierten doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit dem Gräserpollen-Präparat der Firma Stallergenes wurden verschiedene Tablettendosierungen für die Dosissteigerungsphase getestet. Die Erhaltungsdosis wurde in Tropfenform appliziert. Es konnte gezeigt werden, dass in allen Gruppen zügig die Erhaltungsdosis erreicht werden konnte, wobei die Nebenwirkungsrate zwischen 33,3 % und 43,8 % in den Behandlungsgruppen und 12,5 % in der Placebogruppe betrug. Es handelte sich größtenteils um lokale orale Symptome sowie leichte systemische Reaktionen (gastrointestinale Beschwerden, Rhinokonjunktivitis). Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen traten nicht auf [Grosclaude et al. 2002].

André et al. führten eine ebenfalls randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Sublingualtabletten (Stallergenes) zur Immunisierung bei einer Allergie gegen Traubenkraut (Ragweed) durch [André et al. 2003]. Die Patienten erhielten Tropfen zur Dosissteigerung, Tabletten zum Dosiserhalt. Bezogen auf das Gesamtkollektiv konnte in der Behandlungsgruppe eine Verbesserung der Symptome und eine Verminderung des Medikamentenverbrauches gesehen werden. Diese unterschieden sich jedoch nicht signifikant von der Placebogruppe. Betrachtet man nur die Patienten, die die höchste Erhaltungsdosis (3 Tabletten/3-mal wöchentlich) erhielten, fanden sich für einige Einzelsymptome und den Konjunktivitis-Gesamt-Score, nicht jedoch für den Medikamentenverbrauch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Durham publizierte eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte internationale multizentrische Studie mit 855 Patienten, die an einer Gräserpollenallergie litten. Getestet wurden drei verschiedene Dosierungen einer Sublingualtablette (Prograss, ALK-Abello) gegen ein Placebo. Während sich bei der niedrigen und mittleren Dosis (2500 beziehungsweise 25000 SQ/Tag) keine bis geringe, nicht signifikante Besserung der Rhinitissymptome und des Medikamentenverbrauches zeigte, konnte bei der höchsten Dosierung (75000 SQ/Tag) eine signifikante Symptom- und Medikamentenreduktion festgestellt werden. Entsprechend konnte sich unter dieser Dosierung durch einen signifikanten Anstieg der „Well days“, das heißt der Tage ohne Medikamenteneinnahme und mit einem Rhinokonjunktivitis-Score < 2, eine deutliche Zunahme der Lebensqualität erzielt werden. Die Behandlung wurde von den Patienten gut toleriert [Durham 2006].

Dahl belegte, dass eine viermonatige präseasonale Behandlung mit Sublingualtabletten noch bessere Ergebnisse erzielt, jedoch bei den meisten Patienten auch zu passageren lokalen Irritationen der Schleimhaut führt [Dahl 2007].

Eine Tablette, die eine Mischung von 5 Gräserextrakten enthält, wurde ebenfalls erfolgreich



erprobt und für die Behandlung der saisonalen Rhinokonjunktivitis im Erwachsenenalter und seit diesem Jahr auch für Kinder ab sechs Jahren zugelassen [Didier 2007, Wahn 2009]. Auch die Lieschgrastablette wurde erfolgreich bei Kindern eingesetzt und europaweit zugelassen [Bufe 2009].

In den letzten Jahren sind zahlreiche Studien mit teilweise großen Patientenzahlen durchgeführt worden, die die Wirksamkeit und Sicherheit von SLIT-Tabletten belegen konnten. Es handelte sich in der Regel um Studien, in denen Tabletten ohne langwierige Auftitration gegen ein Placebo getestet wurde. Einen Vergleich von SLIT-Tropfen und -Tabletten gibt es bisher noch nicht.

Damit steht eine neue wirksame Darreichungsform für Allergenextrakte zur sublingualen Immunisierung zur Verfügung, die die Applikation noch einfacher und sicherer macht. Die Patienten reagieren auf diese Entwicklung mit einer höheren Akzeptanz und Compliance [Passalacqua 2007].



Allergische Spät- und Sofortreaktionen an Haut- und Nasenschleimhaut

Kann die Anti-IgE-Therapie die Allergenspezifische Immuntherapie bei saisonaler Rhinitis und Konjunktivitis ergänzen?

*Prof. Dr. med. Matthias Kopp,
Universitätsklinikum Freiburg,
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Freiburg*

Die spezifische Immuntherapie (SIT) ist neben der Allergenkenz die einzige kausale Therapieoption in der Behandlung IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen wie der allergischen Rhinitis und dem Asthma bronchiale. Vorteile der SIT sind neben dem kausalen Therapieansatz die gut belegte klinische Wirksamkeit auch über viele Jahre nach Ende der Therapie sowie sekundärpräventive Aspekte (weniger „Neusensibilisierungen“ und „Etagenwechsel“ unter SIT). Die lange Therapiedauer von mindestens drei Jahren, mögliche Nebenwirkungen der SIT und bestehende Kontraindikationen (zum Beispiel unzureichend behandeltes Asthma bronchiale, mangelnde Compliance) schränken den Einsatz der SIT jedoch ein. Daher stellt die Kombination einer SIT mit Anti-IgE einen interessanten innovativen Therapieansatz dar.

Bislang ist die Wirksamkeit und die Sicherheit dieser Kombinationstherapie in drei klinischen Studien untersucht worden. Übereinstimmend konnte dabei gezeigt werden, dass eine gleichzeitige Behandlung mit Anti-IgE signifikant den Symptomschweregrad und den Medikamentenverbrauch senken kann im Vergleich zu einer alleinigen SIT. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Anzahl und die Schwere der Nebenwirkungen einer SIT durch eine Vorbehandlung mit Omalizumab signifikant reduziert werden kann. Von einer solchen Therapie können insbesondere Patienten profitieren, bei denen nach dem Stand der derzeitigen Empfehlungen Kontraindikationen für die SIT bestehen (Patienten mit einem schweren, allergischen Asthma bronchiale, polysensibilisierte Patienten, Patienten mit schweren Nebenwirkungen unter SIT).

Bislang liegen keine Daten aus Langzeitstudien vor, die Antworten auf die Frage geben, inwieweit die Kombinationstherapie SIT + Anti-IgE Effekte auf die Rate an Neusensibilisierungen beziehungsweise auf den Etagenwechsel haben.

