

Symposium: Neue Therapeutische Konzepte in der Dermatologie

Neue Konzepte für die spezifische Immuntherapie

*Prof. Dr. med. Joachim Saloga,
Universitäts-Hautklinik, Mainz*

Im Bereich der spezifischen Immuntherapie mit Allergenen (SIT), die derzeit hauptsächlich zur Therapie der allergischen Rhinokonjunktivitis, des kontrollierten allergischen Asthma bronchiale und der Insektengiftallergie angewendet wird, werden derzeit in klinischen Studien zahlreiche innovative Konzepte verfolgt. Dies betrifft einerseits die Allergene selbst, andererseits die Adjuvanzen und verschiedenen Applikationsformen, wie nachfolgend - ohne Anspruch auf Vollständigkeit - dargelegt.

Während bislang natürliche **Allergenextrakte** zur Therapie verwendet wurden, wurden in den letzten Jahren auch erste Präparationen mit rekombinant hergestellten Allergenen untersucht. Dazu zählt ein Cocktail mit fester Zusammensetzung aus fünf verschiedenen Proteinen des Wiesen-Lieschgrases (*Phleum pratense*) mit wohl vergleichbarer Verträglichkeit und Wirksamkeit wie natürliche Extrakte. Durch die rekombinante Technologie ergeben sich allerdings Möglichkeiten, spezielle Konstrukte herzustellen, insbesondere solche mit hypoallergenen Eigenschaften (verminderte IgE-Bindung) bei möglichst erhaltenen immunogenen Eigenschaften (Einwirkung auf die T- und B-Zell-Antwort), wie dies herkömmlicherweise auch bei der Herstellung von Allergoiden versucht wird. Diesbezüglich wurde eine Faltungsvariante des Birkenpollenhauptallergens Bet v 1 untersucht, welche eine gute klinische Wirksamkeit zeigte, jedoch nicht zu einem vollständigen Fehlen von unerwünschten Wirkungen führte. In diesem Sinne ist es bemerkenswert, dass selbst die Anwendung von Allergenpeptiden, welche ihrerseits kaum eine IgE-Bindung aufweisen, im Rahmen von Studien zur Immuntherapie durchaus zu unerwünschten Wirkungen geführt hat, zum Teil mit verzögertem Einsetzen. Daher werden derzeit deutlich verkürzte Peptidkombinationen in klinischen Prüfungen untersucht, insbesondere bei Katzenallergenen, aber auch bei Gräserpollen-, Ragweedpollen-, Milben- und Bienengift-Allergenen. Insbesondere bei dem Ansatz zur Therapie mit rekombinanten Allergenen, hypoallergenen Konstrukten und Peptiden wäre es denkbar, auf das Sensibilisierungsspektrum des Patienten auf Einzelallergenniveau einzugehen im Sinne einer Component-resolved Diagnostic und einer entsprechenden Einzelkomponenten-basierten Therapie. Schließlich wurden auch Ansätze verfolgt, nicht Allergenproteine, sondern allergenkodierende DNA für die Immuntherapie einzusetzen, was im Tiermodell sehr erfolgreich verlief, beim Menschen jedoch bislang keine weitere Verbreitung finden konnte. Am ehesten spielen noch CpG-Oligonukleotide als Adjuvanzen in Kopplung mit Allergenproteinen (Ragweed) eine Rolle. Ansonsten wird im Bereich der **Adjuvanzen und Vehikel** versucht, das Verhältnis von Allergen zu Adjuvanz zu optimieren und bestimmte Adjuvanzen wie Monophosphoryl Lipid A (MPL) auch in der sublingualen Immuntherapie (SLIT) einzusetzen und nicht nur in der subkutanen (SCIT). Weiterhin werden auch noch gänzlich neue Vehikel und Konstrukte zur Immuntherapie verwendet, wie Virus-like Particles, die ihrerseits eine adjuvante Wirkung haben, zum Teil



in Kombination mit CpG-Oligos (Hausstaubmilbe), oder es werden andere Carrier-Proteine verwendet wie Keyhole Limpet Hämocyanin (KLH).

Bezüglich der **Applikationsschemata und Applikationswege** wird versucht, die Schemata der subkutanen Immuntherapie zu verkürzen und neue Applikationswege zu erschließen. So hat sich in den letzten Jahren die sublinguale Immuntherapie (SLIT) immer weiter etabliert, insbesondere durch großangelegte Studien mit Präparaten mit hohem Allergengehalt (zum Beispiel Gräser-Tabletten). Hier wird im Rahmen von klinischen Studien daran gearbeitet, die Nachhaltigkeit der Wirkung zu belegen und das Allergenspektrum zu erweitern, zum Beispiel im Hinblick auf Ragweed, Hausstaubmilbe und Birkenpollen. Weiterhin wurde auch ein erstes rekombinantes Allergen (rBet v 1) in Tablettenform für die sublinguale Immuntherapie untersucht, und auch bei neuen Indikationen wie der atopischen Dermatitis wird der Einsatz der sublingualen Immuntherapie geprüft (Milbe). Schließlich wird in einer klinischen Studie die oral-vestibuläre Applikation der "Sublingualtherapie" im Vergleich zur sublingualen analysiert. Eine neue Applikationsform stellte auch die intralymphatische Immuntherapie (ILIT) dar, bei der in die inguinalen Lymphknoten unter Ultraschallkontrolle lediglich dreimalig Injektionen mit relativ geringen Allergenmengen erfolgten mit guter Verträglichkeit und ähnlichem Erfolg wie bei der subkutanen Therapie, allerdings bislang nur an einer recht begrenzten Patientenzahl (Gräserpollen). Auch eine spezielle Präparation des Katzenallergens Fel d 1 wurde diesbezüglich bereits untersucht. Schließlich wurden auch Allergene epikutan mit Pflastern nach Tape-Stripping des Hautareals untersucht (ECIT) mit wiederholter Applikation präseasonal unter Verwendung von Gräserpollen. Hierbei zeigten sich verständlicherweise lokale Ekzemreaktionen, aber kaum systemische Reaktionen und ein reduzierter Symptomscore während zwei Pollenflugzeiten nach der Behandlung. Allerdings war die untersuchte Personenzahl sehr klein.

Bei Nahrungsmittelallergikern werden derzeit weltweit viele Anstrengungen unternommen, um eine Toleranzinduktion gegen bestimmte Nahrungsmittel zu erreichen, insbesondere gegen Erdnuss, Hühnerei und Kuhmilch. Dabei werden diverse Schemata verwendet, zum Teil auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen wie Anti-IgE-Antikörpern oder Vitamin D. Bislang erscheint diese orale Immuntherapie (OIT) jedoch noch nicht für die Praxis geeignet.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass eine hohe Studienaktivität im Bereich der spezifischen Immuntherapie zu verzeichnen ist, mit zum Teil hochinnovativen Konzepten. Es wird sehr interessant sein zu verfolgen, welche Ansätze davon den Weg in die praktische Anwendung im klinischen Alltag finden werden.

